

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET

Ruben Kovač

**USPOREDBA RAZLIČITIH VRSTA ANESTEZIJE I ANALGEZIJE NA KVALITETU
OPORAVKA POSLIJE RADIKALNIH UROLOŠKIH OPERACIJA**

Doktorska disertacija

Akadska godina:

2025./2026.

Mentor:

doc. dr. sc. Božidar Duplančić, dr. med.

Split, 2026. god.

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET

Ruben Kovač

**USPOREDBA RAZLIČITIH VRSTA ANESTEZIJE I ANALGEZIJE NA KVALITETU
OPORAVKA POSLIJE RADIKALNIH UROLOŠKIH OPERACIJA**

Doktorska disertacija

Akadska godina:

2025./2026.

Mentor:

doc. dr. sc. Božidar Duplančić, dr. med.

Split, 2026. god.

Sadržaj

1. UVOD.....	1
1.1. RADIKALNA NEFREKTOMIJA I RADIKALNA PROSTATEKTOMIJA.....	2
1.2. NOCICEPCIJA I BOL.....	3
1.3. LIJEKOVI KOJI UTJEČU NA SILAZNE BOLNE PUTOVE I TRANSMISIJU BOLI	7
1.4. STRESNI ODGOVOR NA KIRURŠKI ZAHVAT	11
1.5. EPIDURALNA ANESTEZIJA I ANALGEZIJA	13
1.6. OPĆA ANESTEZIJA	18
1.6.1. INTRAVENSKI ANESTETICI.....	18
1.6.2. INHALACIJSKI ANESTETICI.....	19
1.6.3. Izofluran.....	21
1.6.4. Dušikov oksidul	21
1.7. ISHODI U ANESTEZIJI.....	23
2. CILJEVI I HIPOTEZE	28
3. ISPITANICI I POSTUPCI.....	32
3.1. RANDOMIZACIJA I DIJAGRAM TIJEKA	33
3.2. PROTOKOL ANESTEZIJE I POSLIJEOPERACIJSKE ANALGEZIJE	35
3.3. IZRAČUN VELIČINE UZORKA.....	36
3.4. STATISTIČKI POSTUPCI	36
4. REZULTATI	38
4.1. UTJECAJ ANESTEZIOLOŠKIH TEHNIKA NA KVALITETU OPRAVKA U RADIKALNOJ PROSTATEKTOMIJI	39
4.1.1. Primarni ishod.....	43
4.1.2. Sekundarni ishodi	44
4.2. UTJECAJ ANESTEZIOLOŠKIH TEHNIKA NA KVALITETU OPRAVKA U RADIKALNOJ NEFREKTOMIJI	47
4.2.1. Primarni ishod.....	51
4.2.2. Sekundarni ishodi	52
4.3. OBJEDINJENA ANALIZA KVALITETE OPORAVKA MJERENA QoR-40	55
5. RASPRAVA.....	58
5.1. KVALITETA OPORAVKA U RADIKALNOJ PROSTATEKTOMIJI	59
5.1.1. OGRANIČENJA KLINIČKOG ISPITIVANJA	62

5.1.2. ZNANSTVENI DOPRINOS ISTRAŽIVANJA	63
5.2. KVALITETA OPORAVKA U RADIKALNOJ NEFREKTOMIJI	63
5.2.1. OGRANIČENJA ISTRAŽIVANJA	67
5.2.2. ZNANSTVENI DOPRINOS ISTRAŽIVANJA	68
5.3. UTJECAJ KIRURGIJE I ANESTEZIOLOŠKIH TEHNIKA NA QoR-40.....	69
6. ZAKLJUČAK	70
7. SAŽETAK	72
8. SUMMARY	75
9. LITERATURA	80
10. PRILOZI	98
PRILOG 1. UPITNIK O KVALITETI OPORAVKA 40 (QoR-40).....	99
PRILOG 2. UPITNIK O KVALITETI OPORAVKA 15 (QoR-)	104
PRILOG 3. VIZUALNA ANALOGNA LJESTVICA KVALITETE OPORAVKA (QoR-VAS).....	106
PRILOG 4. VIZUALNA ANALOGNA LJESTVICA BOLI U MIROVANJU (VAS-bol u mirovanju)	107
PRILOG 5. VIZUALNA ANALOGNA LJESTVICA BOLI U AKTIVNOSTI (VAS-bol u aktivnosti).....	108
PRILOG 6. VIZUALNA ANALOGNA LJESTVICA NAJGORE MUČNINE (VAS-mučnina).....	109
PRILOG 7. VIZUALNA ANALOGNA LJESTVICA ANKSIOZNOSTI (VAS-anksioznost).....	110
11. ŽIVOTOPIS	110

Najviše hvala mom mentoru doc. prim. dr. sc. Božidaru Duplančiću, dr. med.!

Hvala mom prijatelju Hrvoju Vučemiloviću i Nikoli Deliću na pomoći i savjetima te svima koji su pridonijeli izradi ove disertacije.

Hvala mojoj obitelji, posebno mojoj supruzi na potpori, ljubavi i strpljenju tijekom svih ovih godina!

POPIS OZNAKA I KRATICA

ASA – engl. *American Society of Anesthesiologists*, hrvatski: Američko društvo anesteziologa

CI – engl. *confidence interval*, hrvatski: interval pouzdanosti

CYP2D6 – engl. *Cytochrome P450 Family 2 Subfamily D Member 6*

G – engl. *gauge*

GABA – engl. *Gamma-Aminobutyric Acid*, hrvatski: gamma-aminomaslačna kiselina

IQR – engl. *interquartile range*, hrvatski: interkvartilni raspon

KBC – Klinički bolnički centar

KE – koncentrat eritrocita

MAK – minimalna alveolarna koncentracija

MAOI – engl. *monoamin oxidase inhibitors*, hrvatski: inhibitori monoaminoksidaze

MKBR – minimalna klinički bitna razlika

NMDA – N-metil-D-aspartat

QLB – engl. *quadratus lumborum* block, hrvatski: kvadratni slabinski blok

ORP – otvorena radikalna prostatektomija

ORN – otvorena radikalna nefrektomija

QoR – engl. *Quality of recovery*, hrvatski: Kvaliteta oporavka

QoR-15 – engl. *Quality of recovery* 15; hrvatski: Kvaliteta oporavka-15

QoR-40 – engl. *Quality of recovery* 40; hrvatski: Kvaliteta oporavka-40

QoR-50 – engl. *Quality of recovery* 50; hrvatski: Kvaliteta oporavka-50

QoR-VAS – engl. *Quality of recovery-Visual analog scale*; hrvatski: Kvaliteta oporavka-vizualna analogna ljestvica

Q-Q – engl. *quantile-quantile*, hrvatski: kvantil-kvantil

SD – standardna devijacija

SNRI – engl. *serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors*, hrvatski: inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina

SSP – svježa smrznuta plazma

SSRI – engl. *selective serotonic reuptake inhibitors*; hrvatski: selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina

VAS – engl. *visual analog scale*, hrvatski: vizualna analogna ljestvica

1.1. RADIKALNA NEFREKTOMIJA I RADIKALNA PROSTATEKTOMIJA

Radikalna nefrektomija (ORN) i otvorena radikalna prostatektomija (ORP) izvode se u sklopu liječenja novotvorina. Cilj radikalnih operacija je ukloniti sva područja zahvaćena lokalno proširenom bolešću s pripadajućom limfnom drenažom.

Karcinom prostate drugi je najčešći karcinom u muškaraca s procijenjenih 1,4 milijuna dijagnoza i 375 000 smrtnih ishoda diljem svijeta u 2020. godini [1]. U petom desetljeću života, jedan od pedeset muškaraca ima dijagnozu karcinoma prostate, a starenjem se incidencija karcinoma prostate povećava [2]. ORP je zlatni standard kirurškog liječenja karcinoma prostate a obuhvaća kirurško uklanjanje cijele prostate, ejakulacijskih kanalića, sjemenih kanalića i dijela vrata mokraćnog mjehura [3]. Cilj kirurgije je odstraniti karcinom i postići negativne kirurške rubove, održati kontinenciju i erektilnu funkciju. Bolesnici koji imaju karcinom prostate starije su životne dobi, često s komorbiditetima i otvorenom kirurgijom visokog rizika [3]. Bolesnici koji su predviđeni za ORP imaju povišen rizik za razvoj duboke venske tromboze. Bez tromboprofilakse rizik duboke venske tromboze poslije ORP-a je oko 32% [4].

ORN je važan postupak u liječenju bubrežnih novotvorina. Najčešća bubrežna novotvorina je karcinom bubrega (čak oko 90% slučajeva) [5]. Karcinom bubrega je izrazito agresivan te često otporan na kemoterapiju i radioterapiju stoga je kirurško liječenje važno. ORN se sastoji od uklanjanja cijele Gerotove fascije, uključujući perinefritičku mast, limfatički sustav i istostranu nadbubrežnu žlijezdu [5]. Dijagnosticiranje bubrežne novotvorine u 60% slučajeva je slučajan nalaz [6,7]. Oko 36% slučajeva, u stadiju III ili IV u vrijeme dijagnoze, su bez simptoma [7]. Oko 22% karcinoma bubrega u vrijeme dijagnoze imaju presadnice na drugim organima [7]. Petogodišnje preživljenje pada s 93% na 12% širenjem karcinoma izvan bubrega [8]. Zastupljenost karcinoma bubrega je dvostruko učestalija u muškaraca s vršnom pojavnosti u sedmom desetljeću života. Smatra se da je pušenje cigareta rizični čimbenik za nastanak karcinoma bubrega [9]. ORN povisuje rizik kronične bubrežne bolesti. Zbog poslijeoperacijskog smanjenja bubrežne funkcije, koriste se kirurške tehnike djelomične nefrektomije, čiji je cilj poštedjeti što je više moguće zdravog bubrežnog parenhima [10]. Djelomična nefrektomija indicirana je kod bolesnika koji imaju jedan funkcionalan bubreg, bilateralne tumore bubrega ili pak komorbiditete koji ih čine visokorizičnim za kroničnu bubrežnu bolest (dijabetes melitus, arterijska hipertenzija i renovaskularna bolest). Međutim, nisu svi bolesnici pogodni za djelomičnu nefrektomiju. Veličina tumora i lokacija tumora u bubregu važne su u određivanju vrste nefrektomije. Za djelomičnu nefrektomiju pogodni su tumori manji od 4 cm koji su smješten u gornjem ili donjem polu bubrega [11,12]. Iako su laparoskopski i robotski potpomognute nefrektomije poželjnije tehnike zbog kraćeg vremena provedenog u bolnici i nižih potreba za transfuzijom krvi, u usporedbi s ORN-om nema razlike u onkološkim ishodima [13]. Laparoskopska radikalna nefrektomija uglavnom se koristi za lokalizirane

tumore manje od 4 cm [14]. Ukoliko minimalno invazivna kirurgija ugrožava onkološke, funkcionalne ili poslijeoperacijske ishode, tada se zagovara otvorena kirurgija [15]. ORN je rezerviran za složenije tumore [16] pa se i dalje izvodi u četvrtini svih slučajeva [17]. Poslijeoperacijska bol nije različita kod otvorene i laparoskopske nefrektomije [18]. Najčešća komplikacija radikalnih uroloških operacija je krvarenje. Krvarenje može nastati tijekom radikalne prostatektomije ako nastane ozljeda hipogastričnih vena tijekom disekcije zdjeličnih limfnih čvorova ili tijekom sekcije dorzalnog venskog kompleksa. Očekivani gubitak krvi tijekom radikalne retropubične prostatektomije je između 550 i 800 mililitara, više od toga je neuobičajeno [19,20].

1.2. NOCICEPCIJA I BOL

Nocicepcija je širenje bolnog podražaja osjetnim živčanim sustavom. Nociceptivni sustav se sastoji od perifernih i visceralnih nociceptora, uzlaznih i silaznih putova.

Uzlazni putevi prenose nociceptivni podražaj od periferije preko leđne moždine pa do primarnih i sekundarnih osjetnih centara u kori velikog mozga, inzularnog, cingularnog i prefrontalnog korteksa kao i subkortikalnih područja i moždanog debla.

Silazni putevi polaze iz periakveduktalne sive tvari pa se spuštaju do rostralne ventralne medule i završavaju u stražnjim rogovima leđne moždine. Silazni putovi mogu pojačati ili smanjiti provodljivost uzlaznih bolnih puteva. Nociceptivni podražaj se doživljava obradom u mozgu kao iskustvo boli [21]. Odnos između jačine nociceptivnog podražaja i iskustva boli nije proporcionalan. Nociceptivni podražaji se mogu objektivno mjeriti (na primjer jačina električne struje) dok percepcija boli ne mora biti jednakog intenziteta kao i nociceptivni podražaj [22]. Bol i nocicepcija su različiti fenomeni [23]. O boli se ne može zaključiti samo na temelju aktivnosti osjetnih neurona. Bol je neugodno osjetno i emocionalno iskustvo udruženo sa stvarnom ili potencijalnom tkivnom ozljedom ili opisom u smislu te ozljede [23]. Bol je uvijek osobno iskustvo na koje u različitim stupnjevima utječu biološki, psihološki i društveni čimbenici [23].

Osjet boli je važan u svakodnevnom životu jer upozorava na štetne podražaje i potiče na uklanjanje štetnog podražaja [24,25]. Nociceptivni podražaj pokreće refleksne autonomne i motoričke odgovore, uključujući povišenje krvnog tlaka i automatske mišićne reflekse (npr. brzo povlačenje ruke od vrućega predmeta ili podizanje stopala od oštrog predmeta) [25,26].

Unatoč svojoj adaptacijskoj funkciji, bol može imati negativan utjecaj na kvalitetu svakodnevnog života kao i na socijalno i psihičko blagostanje [23]. Prema uzroku bol možemo podijeliti

na nociceptivnu, upalnu i neuropatsku bol. Prema duljini trajanja bol možemo podijeliti na akutnu i kroničnu bol [27].

Put boli se sastoji od transdukcije, transmisije, uzlaznih putova, percepcije boli i silaznih putova [21,28].

1.2.1. TRANSDUKCIJA BOLNOG PODRAŽAJA

Transdukcija je proces u kojem nociceptori pretvaraju štetne podražaje u električne signale [29]. Lokacija, jačina i vremenski obrazac boli se pretvaraju u električni impuls koji se širi neuronom prvog reda do leđne moždine. Visceralna bol specifično nastaje aktivacijom polinodalnih nociceptora uslijed rastezanja, ishemije ili upale organa [30]. Lokalni anestetici primjenjeni oko perifernih ili spinalnih živaca blokiraju natrijske kanale i prekidaju depolarizaciju neurona prvog reda [31].

Kirurška ozljeda uzrokuje upalu i oslobađanje posrednika (prostaglandina, citokina i leukotrijena) koji pojačavaju osjetljivost nociceptora [32]. To dovodi do periferne preosjetljivosti na bol i primarne hiperalgezije, pri kojoj je osjećaj boli nerazmjerni jačini samog podražaja [33].

Glavni mehanizam djelovanja nesteroidnih protuupalnih lijekova je blokiranje sinteze prostaglandina u području upale [34]. Oni inhibiraju enzim ciklooksigenazu, čime se sprječava pretvorba arahidonske kiseline u prostaglandine, ključne faktore upalne reakcije [35].

1.2.2. TRANSMISIJA BOLNOG PODRAŽAJA

Transmisija boli do osjetnog neurona drugog reda koji se nalazi u leđnoj moždini je drugi korak u nastanku boli [28, 29]. Ključna karakteristika ovog procesa je konvergencija različitih osjetnih aferentnih vlakana do istih osjetnih neurona drugog reda [30]. Unutar stražnjih rogova leđne moždine, organiziranih u Rexedove lamine, nalaze se različite vrste neurona i interneurona koji moduliraju provodnju boli. Posebna vrsta neurona drugog reda su stanice širokog dinamičkog raspona čija provodnja boli raste s jačinom i ponavljanjem podražaja [36]. Leđna moždina nije pasivni provodnik bolnog podražaja, već dinamičan sustav s izraženom neuroplastičnošću. Neurotransmiteri poput glutamata i tvari P pojačavaju provodnju boli dok inhibicijski sustavi (GABA i glicin) smanjuju provodnju boli [37,38]. Gubitak inhibicije ili ponavljana stimulacija dovode do središnje preosjetljivosti na bol, u kojoj važnu ulogu igraju NMDA receptori; njihova aktivacija pojačava prijenos boli, dok ih lijekovi poput ketamina blokiraju [39-41]. Središnja preosjetljivost na bol se temelji na poremećaju provodnje boli. Naime podražaji koji inače nisu bolni izazivaju osjet boli (alodinija) dok se područje bolnosti šire i dalje od same tkivne ozljede (sekundarna hiperalgezija) [23,32]. Dugoročni mehanizmi preosjetljivosti, uključujući promjene u ekspresiji gena i interakciju s imunološkim sustavom, podržavaju kronična bolna stanja poput neuropatske boli [30,32].

1.2.3. PODRAŽIVANJE UZLAZNIH PUTOVA

Treći korak u provođenju boli je prijenos signala uzlaznim spinotalamičkim putem od osjetnog neurona drugog reda u kralježničkoj moždini do osjetnog neurona trećeg reda u talamusu, koji djeluje kao ključni relejni centar za integraciju signala i njihovo slanje prema kori mozga [24]. Uzlazni putevi provode osjetnu i afektivnu dimenziju boli. Lateralni spinotalamički trakt prenosi brze i oštre podražaje putem A-delta vlakana do regija zaduženih za lokalizaciju i procjenu kvalitete boli (osjetna dimenzija boli), dok medijalni trakt i spinoretikularni put prenose sporiju, tupu bol putem C vlakana, povezujući je s emocionalnim i motivacijskim odgovorima u limbičkom sustavu (afektivna dimenzija boli) [43,44]. Spinoretikularni trakt posebno je važan jer aktivira centre za budnost i autonomni živčani sustav i sudjeluje u stresni odgovoru "borbe ili bijega" koji se očituje kroz ubrzanje pulsa, porast krvnog tlaka i frekvencije disanja [29,45]. Ovaj nociceptivni medularni autonomni sklop ostaje funkcionalan čak i tijekom opće anestezije zbog čega se promjene u vitalnim parametrima klinički koriste kao pokazatelji nedovoljne analgezije i nedovoljne dubine anestezije [45].

1.2.4. PERCEPCIJA BOLNOG PODRAŽAJA

Percepciju boli možemo podijeliti na osjetni i afektivni aspekt boli. Percepcija osjeta uključuje organizaciju, interpretaciju i svjesno iskustvo osjeta [28]. Percepcija je funkcija pažnje, očekivanja i interpretacije. Osjetni aspekt boli detektira, lokalizira bol u prostoru i vremenu, procjenjuje jačinu i kvalitetu boli i identificira podražaj [28]. Afektivni aspekt boli nije specifično vezan za osjetno iskustvo, na primjer mučno, neugodno i neizdrživo [28]. Afektivno-motivacijska dimenzija prikazuje neugodnu kvalitetu boli i ponašanje koje proizlazi iz prilagodbe na bol [46]. Osjet boli ima motivacijsku komponentu poput osjeta gladi i žeđi. Motivacijska komponenta mijenja ponašanje i potiče spoznaju [28].

Bol ima spoznajno-evaluacijsku komponentu koja zahtijeva učenje, prisjećanje prošlih iskustava i aktivno donošenje odluka. Spoznaja se sastoji od pažnje, percepcije, pamćenja, motornih vještina, izvršnih funkcija i verbalnih i jezičnih vještina [47,48]. Kronična bol negativno utječe na pažnju, učenje, pamćenje, brzinu obrade informacija, psihomotorne sposobnosti i izvršne funkcije [47,48]. Gubitak funkcije u tim domenama ima negativan utjecaj na izvršavanje dnevnih zadataka. Negativnom utjecaju doprinose anksioznost, depresija, nesanica i korištenja lijekova za liječenje kronične boli [47,48].

Razliku osjetne i afektivne dimenzije boli se može objasniti pragom boli i tolerancijom boli [23]. Prag boli je razina na kojoj 50 % podražaja izaziva bol. Tolerancija boli je maksimalni intenzitet bolnog podražaja koji osoba može izdržati u danoj situaciji [23]. Razliku između osjetnih i afektivnih aspekata boli možemo ilustrirati kao razliku između praga boli (osjetna dimenzija) i tolerancije boli (afektivna dimenzija). Prag i tolerancija boli mogu biti izmijenjeni prijašnjim iskustvima i psihosocijalnim čimbenicima [49].

1.2.5. AKTIVACIJA SILAZNIH PUTOVA

Paralelno s aktivacijom uzlaznih puteva se aktiviraju i silazni putevi. Modulacija podrazumijeva mijenjanje živčane aktivnosti pojačavanjem ili smanjenjem transmisije bolnog podražaja [50]. Limbički sustav uključuje razna područja kore velikog mozga poput somatosenzornog, prednjeg cingularnog, prefrontalnog i inzularnog, ali i subkortikalne strukture poput amigdala, hipokampusa i bazalnih jezgri[50]. Amigdale pridodaju osjetnim informacijama pozitivnu ili negativnu emocionalnu vrijednost. Amigdale imaju ključnu ulogu u predviđanju opasnosti i osjećaju straha. U opasnim situacijama je moguća djelomična ili potpuna analgezija koja olakšava reakcije borbe ili bijega [50]. Limbički sustav je povezan s endogenim opioidnim sustavom i monoaminskim neuronima iz moždanog debla koji sudjeluju u silaznoj kontroli boli [51,52].

Silazni inhibicijski putevi se sastoje od sive tvari oko akvedukta i periventrikularnih područja u mezencefalonu i gornjem dijelu ponsa oko Silvijevog akvedukta i dijelova trećeg i četvrtog ventrikula. Ti dijelovi su povezani s monoaminskim jezgrama unutar moždanog debla iz kojih idu projekcije do leđne moždine. Periakveduktalna siva tvar luči endogene opioide diljem moždanog debla [51,52]. Najpoznatije monoaminske jezgre u moždanom deblu su serotoniniska jezgra, velika jezgra raphe, noradrenalinska jezgra coeruleus i dopaminsko ventralno tegmentalno područje. U rostralnoj ventralnoj meduli velika jezgra raphe može inhibirati ili pojačati provođenje boli. Periakveduktalna siva tvar otpušta endogene opioide u rostralnu ventralnu medulu i smanjuje provođenje boli [51,52]. Iz monoaminskih jezgara se formira dorzolateralna kolumna do stražnjih rogova kralježnične moždine. Otpuštanje serotoninina i noradrenalina aktivira interneurone koji otpuštaju opioide u leđnoj moždine. Endogena analgezija može zaustaviti transmisiju bolnih signala [51,52].

Primjer lijeka koji aktivira endogeni opioidnog sustav je dušikov oksidul. Dušikov oksidul putem blokade NMDA receptora potiče hipotalamus na lučenje kortikotropnog otpuštajućeg čimbenika koji potom stimulira otpuštanje endogenih opioida iz sive tvari mezencefalona. Aktivacija opioidnih receptora inhibira GABA neurone. GABA neuroni inhibiraju ekscitatorne noradrenergičke neurone u ponsu [53,54]. Ako se primjenjuje GABA agonist s dušikovim oksidulom, ne dolazi do aktivacije noradrenergičkog silaznog inhibitornog puta. GABA neuroni supraspinalno pojačavaju, a spinalno smanjuju nocicepciju. Silazni noradrenergički neuroni otpuštaju noradrenalin u stražnjim rogovima leđne moždine [53,54]. Otpuštanje noradrenalina u sinaptičku pukotinu stimulira alfa-1 receptore na GABA interneuronima koji inhibiraju primarni osjetni neuron i osjetni neuron drugog reda. Također, otpuštanje noradrenalina aktivira alfa-2 receptore smještene na postsinaptičkim neuronima osjetnog neurona drugog reda [53,54]. Stimulacija alfa-2 receptora u stražnjim rogovima leđne moždine alfa-2 agonistom

deksmedetomidinom inhibira nociceptivne neurone i smanjuje otpuštanje tvari P [55]. Deksmetomidin je selektivni alfa-2 agonist koji smanjuje otpuštanje noradrenalina u medijalnom stražnjem ponsu, osobito u locusu ceruleus i smanjuje uzlaznu noradrenergičku aktivnost, što doprinosi sedaciji i spavanju [55]. Klonidin je nespecifični alfa agonist koji se može kao i deksmedetomidin primijeniti epiduralno u kombinaciji s lokalnim anestetikom [56].

Opioidni peptidi (β -endorfini, enkefalini, dimorfini i nociceptini) i opioidni receptori (μ , delta, κ i nociceptinski) su rasprostranjeni diljem središnjeg živčanog sustava, uključujući nociceptivne putove i dijelove mozga u kojima se odvija percepcija boli [57,58]. Nelinearnost jačine bolnog podražaja i bolne percepcije je rezultat povezanosti neuronskih moždanih krugova unutar kojih su strateški smješteni opioidni receptori [57]. Slabljenje funkcije endogenog opioidnog sustava i disfunkcija monoaminskih silaznih puteva podržavaju nastanak kronične boli. Jezgra coeruleus mijenja funkciju u kroničnim bolnim stanjima i pridonosi nastanku anksioznosti i depresije [59,60]. Kronična bol i depresija imaju smanjenu monoaminsku aktivnost. Bol je čest simptom kod bolesnika koji boluju od depresije. Također postoji recipročni odnos između kronične boli i afektivnih poremećaja (anksioznost i depresija) [59,60].

Tjelovježba i placebo učinak također aktiviraju unutarnji opioidni sustav [61-63]. Placebo učinak nastaje kada pozitivna očekivanja i verbalne sugestije potaknu poboljšanje simptoma, dok nocebo efekt, zbog straha i negativnih očekivanja, uzrokuje pogoršanje simptoma. Placebo odgovor značajno ovisi o uvjetovanju, prošlim iskustvima te kvaliteti komunikacije i kontekstu odnosa između liječnika i bolesnika [62- 64]. Vježbanje i placebo učinak mogu aktivirati unutrašnji opioidni sustav i utjecati na kroničnu bol. U životinjskim modelima je umjerena aerobna tjelovježba u trajanju od 6 tjedana povećala količinu β -endorfina i met-enkefalina u periaqueductalnoj sivoj tvari [61]. Ustanovljen je povoljan učinak vježbe na modelu neuropatske boli. Antagonisti opioidnih receptora su poništili učinke tjelovježbe na bolnu preosjetljivost [61].

1.3. LIJEKOVI KOJI UTJEČU NA SILAZNE BOLNE PUTOVE I TRANSMISIJU BOLI

Brojni lijekovi aktiviraju silazne bolne putove i smanjuju transmisiju boli. Najvažniji su opioidni agonisti, lijekovi koji potiču otpuštanje monoamina, antiepileptici i tramadol.

1.3.1. OPIOIDNI ANALGETICI

Opioidi djeluju supraspinalno i spinalno. Supraspinalno aktiviraju silazne putove koji blokiraju provođenje bolnog podražaja i a spinalno blokiraju transmisiju bolnog podražaja. Opioidni receptori su smješteni presinaptički na nociceptivnim aksonima [65]. Aktiviranjem presinaptičkih opioidnih receptora se inhibiraju kalcijски kanali ovisni o naponu i blokira se otpuštanje glutamata, tvari P i kalcitonin genski vezanog peptida iz nociceptivnih vlakana, što rezultira analgezijom [65]. Drugi način djelovanja je preko aktivacije postsinaptičkih neurona kojim se pojačava ulaz kalija, te nastaje hiperpolarizacija i smanjenje sinaptičke transmisije. Treći način djelovanja opioda je dezinhibicija GABA neurona preko presinaptičkih opioidnih receptora koji inhibiraju oslobađanje GABA u ventralnom tegmentalnom području [58]. Dezinhibicija dovodi do aktivacije monoaminskih silaznih putova koji inhibiraju provođenje boli. Također dolazi do snažnijeg aktiviranja dopaminergičkih neurona, a dodatno otpuštanje dopamina u preseptalnoj jezgri akumbens dovodi do ugone i eufrije i ima ulogu u razvoju opioidne ovisnosti [66]. U amigdalama opioidi smanjuju emotivni učinak boli [50]. Jedna od nuspojava opioda koja je razmjerna dozi opioda je respiratorna depresija. S povećanjem doze opioda pada minutni volumen sve do apneje. Kombinacije opioda i drugih sedativa poput benzodiazepina doprinosi respiratornoj depresiji i sedaciji [58]. Opioidni agonisti mogu uzrokovati mučninu i povraćanje stimuliranjem medularne kemoreptorne zone. Također je moguć utjecaj na vestibularni sustav jer su češća mučnina i povraćanje u bolesnika koju su pokretni. Također uzrokuju sedaciju i pospanost [58]. Opioidi smanjuju razinu budnosti inhibiranjem kolinergičkih puteva na razini moždanog debela i talamusa [45]. Sedativni učinak opioda u kombinaciji s ostalim sedativima poput benzodiazepina se potencira. Od ostalih nuspojava opioda za napomenuti je usporena peristaltika crijeva i opstipacija. Pojačan tonus sfinktera mokraćnog mjehura dovodi do retencije urina [58].

1.3.2. LIJEKOVI KOJI POJAČAVAJU MONOAMINSKU AKTIVNOST

Lijekovi koji potiču monoaminsku aktivnost se pretežno koriste u liječenju depresije. Međutim neki antidepresivi se koriste u liječenju kronične boli. Inhibitori monoaminoksidaze (engl. monoamin oxidase inhibitors - MAOI) smanjuju eliminaciju monoamina. Inhibitori ponovne pohrane smanjuju uklanjanje monoamina iz sinaptičke pukotine [67]. Najpoznatiji su selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (engl. selective serotonic reuptake inhibitors - SSRI) i inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (engl. serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors - SNRI). Triciklički antidepresivi (amitriptilin) i SNRI (venlafaksin i duloksetin) pojačavaju aktivnost silaznih monoaminergičkih putova i djeluju analgetski u kroničnoj boli [67,68]. U sklopu neurogene boli se smanjuje silazna noradrenergična inhibicija što se kompenzira povećavanjem broja i učinkovitost α -2 receptora [69]. Pojačana aktivnosti

α -2 receptora zbog kronično smanjene monoaminske aktivnosti može objasniti analgetski učinak antidepresiva u kroničnoj boli ali ne i u akutnoj boli [67,68]. Antidepresivi uz pojačanje aktivnosti monoaminergičkog sustava mogu ostvariti povoljan učinak na psihološku komponentu percepcije boli i poboljšati izdržavanje boli. Analgetska doza amitriptilina je niža od doze za liječenje depresije stoga su nuspojave rjeđe [67]. U liječenju kronične boli važno mjesto imaju SNRI zbog povoljnijeg profila nuspojava. U njih spadaju venlafaksin i duloksetin koji su indicirani u liječenju fibromialgije, migrene i dijabetičke neuropatije. Atipični antidepresiv bupropion je inhibitor ponovne pohrane noradrenalina i dopamina. Širu upotrebu bupropiona u liječenju kronične boli sprječavaju nuspojave, naime bupropion je stimulans i smanjuje apetit [67,68]. U liječenju kronične boli SSRI nisu uspješni jer ne aktiviraju noradrenergični monoaminski sustav [68].

1.3.3. ANTIEPILEPTICI

U prvoj liniji liječenja neuropatske boli su antiepileptici gabapentin i pregabalin [67,68]. Iako nisu do kraja razjašnjeni svi mehanizmi djelovanja smatra se da je analgezija posredovana blokadom alfa-2-delta podjedinice natrijskog kanala ovisnog o naponu. Također, analgeziji doprinosi aktivacija silaznih noradrenergičkih putova, inhibicija serotonergičkih facilitacijskih putova i supraspinalnih mehanizama koji uključuju limbički sustav [69]. Gabapentin i pregabalin su se pokazali učinkovitim u neuropatijama dok se pregabalin pokazao učinkovitim u fibromialgiji. Kombinirana terapija s tricikličkim antidepresivima i jakim opioidima uzrokuje opstipaciju, suha usta i pospanost. Za trigeminalnu neuralgiju se koristi karbamazepin, antiepileptik koji blokira natrijske kanale ovisne o naponu u aferentnim neuronima [67,68].

1.3.4. TRAMADOL

Tramadol je sintetski analog kodeina (4-fenil-piperidina). Tramadol se putem citokroma 2D6 O-demetilira do farmakološki aktivnog metabolita O-desmetiltramadola (M1) koji je slabi mi-opioidni agonist [70]. Tramadol je racemična smjesa (+) enantiomera i (-) enantiomera. M1 i (+) i (-) enantiomeri tramadola i pokazuju diferencijalne afinitete za opioidne receptore i imaju različite učinke na ponovnu pohranu monoamina. U usporedbi s racemičnom smjesom (+) enantiomer ima dva puta veći afinitet za mi-receptore dok (+) M1 ima 700 puta veću potentnost od racemičnog tramadola [71]. Tramadol (+) enantiomer je 4 puta potentniji od (-) enantiomera u blokiranju povrata serotonina dok (-) enantiomer najpotentnije blokira ponovni povrat noradrenalina [71]. Ukupno analgetsko djelovanje nastaje sinergijom monoaminske modulacije i opioidnog agonizma [71,72,73]. Analgezija tramadolom je samo djelomično antagonizirana s naloksonom [73]. Alfa-2 antagonist johimbin i serotonininski antagonist ritanserin blokiraju analgeziju tramadolom [73]. Ondasetron je selektivni 5HT3 antagonist koji smanjuje

analgeziju tramadolom [74]. Tramadol je učinkovit u različitim akutnim i kroničnim bolnim sindromima i usporediv s različitim opioidnim i neopiodnim analgeticima. Parenteralna primjena tramadola ima oko 10% potencije morfina. Tramadol ima manji potencijal za respiratornu depresiju u usporedbi s jakim opioidima, ali može dovesti do respiratorne depresije, posebno pri visokim dozama ili u kombinaciji s drugim sedativima. Incidencija opstipacije kod tramadola je 5-10%, što je značajno niže od morfina (40-50%), vjerojatno zbog manjeg opioidnog afiniteta i aktivacije noradrenergičkih putova koji povećavaju peristaltiku crijeva [71]. Za razliku od morfina, čiji su metaboliti ovisni o bubrežnoj funkciji, tramadol se ne akumulira u slučaju niske bubrežne funkcije, što ga čini sigurnijim izborom kod bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom [71]. Tramadol se smatra analgetikom druge linije u umjerenoj do teškoj boli kada su nesteroidni protuupalni lijekovi neučinkovit ili kontraindicirani. Može se koristiti u traumi, bubrežnim kolikama, žučnim kolikama i u liječenje kronične boli, posebno neuropatske boli [71]. Tramadol je koristan kod bolesnika s niskom kardiopulmonalnom funkcijom nakon laparoskopske, torakalne i abdominalne kirurgije [71]. Također je koristan kada se želi izbjeći povišen rizik respiratorne depresije na odjelima s nižim stupnjem nadzora bolesnika, u jednodnevnoj kirurgiji ili kada su neopiodni analgetici kontraindicirani [71]. Najčešća nuspojava tramadola je mučnina. Mučnina i povraćanje su tipične nuspojave opioida. Učestalost postoperativne mučnine i povraćanja ne ovisi samo o vrsti opioida, nego i o drugim čimbenicima poput doze, brzine i puta primjene, intenziteta boli, vrsti operacijskog zahvata, vrsti anestezije i anamnezi mučnine prilikom kretanja [71]. Kombinacija tramadola s paracetamolom, metamizolom ili ketorolakom povećava učinkovitost analgezije. Trajna analgezija fiksnom kombinacijom tramadola (300-400 mg) i metamizola (2.5-5 g) u 500 ml fiziološke otopine tijekom 12-30 sati je često korištena analgezija [75]. Ako doza tramadola od 400-600 mg tramadola nije dovoljna za analgeziju, potrebno je primijeniti jaki opioid poput morfina [76]. Tramadol u interakciji s drugim lijekovima smanjuje prag nastanka konvulzija [71]. Ukoliko se istovremeno koriste tramadol i drugi lijekovi koji povišuju razinu serotonina (SSRI, SNRI ili MAOI) može nastati serotonininski sindrom koji uključuje hipertermiju, tremor, mioklonus, hiperrefleksiju, agitaciju i zbunjenost [71].

Učinak tramadola ovisi o farmakogenetski čimbenicima koji mogu dovesti do neuspjeha analgetske terapije ili pak do toksičnosti. Pojačana CYP2D6 funkcija poboljšava analgetski učinak i povećava rizik toksičnosti dok niža CYP2D6 funkcija smanjuje analgetski učinak [77].

U terapiji kronične boli druga liniju lijekova se koriste tramadola i tapentadola. Tapentadol je potentniji 25-50% od tramadola; djeluje putem mi-opioidnog agonizma uz selektivnu blokadu ponovne pohrane noradrenalina [67,68].

1.4. STRESNI ODGOVOR NA KIRURŠKI ZAHVAT

Stresni odgovor je dio prilagodbe „borba ili bijeg“ esencijalne u preživljavanju. Neuroendokrini odgovor uzrokuje promjene metabolizama i imunološke funkcije, a njime upravljaju hipotalamus, hipofiza, kora nadbubrežne žlijezde i simpatički autonomni živčani sustav. Neuroendokrini i simpatički odgovor se međusobno isprepliću. Aktivacija simpatičkog autonomnog živčanog sustava otpušta kateholamine u sistemsku cirkulaciju. Nadbubrežna žlijezda otpušta adrenalin i noradrenalin u sistemsku cirkulaciju dok eferentna simpatička inervacija otpušta noradrenalin [78].

Hipotalamičke paraventricularne jezgre reguliraju lučenje hormona i funkciju autonomnog živčanog sustava. Paraventricularne jezgre su povezane s jezgrama moždanog debla preko kojih primaju nociceptivne podražaje [79]. Magnocelularne stanice unutar hipotalamusa proizvode vazopresin koji se prenosi aksonima do neurohipofize, gdje se otpušta u sistemsku cirkulaciju [79]. Vazopresin je vazokonstriktor perifernih arteriola i sudjeluje u regulaciji tekućine povećavajući apsorpciju vode u sabirnim bubrežnim kanalićima. Sekreciju vazopresina potiču brojni čimbenici poput hipovolemije, niskog arterijskog tlaka, plazmatske hiperosmolarnosti i porasta plazmatske koncentracije angiotenzina 2 [80]. Hipotalamički parvocelularni neuroni mijenjaju funkciju hipofize lučeći kortikotropin otpuštajući hormon [79]. Kortikotropin otpuštajući hormon potiče lučenje hipofiznog adrenokortikotropnog hormona koji potiče koru nadbubrežne žlijezde na lučenje kortizola. Negativna povratna sprega regulira plazmatsku koncentraciju kortizola. Porastom plazmatske koncentracije kortizola smanjuje se otpuštanje adrenokortikotropnog hormona i kortikotropin otpuštajućeg hormona [80]. Unatoč negativnoj povratnoj sprezi poslijeoperacijski dolazi do daljnjeg porasta sekrecije kortizola. Vršne koncentracije kortizola se dostižu četiri do šest sati nakon operacije a mogu ostati povišene i tjedan dana nakon opsežnog kirurškog zahvata [81]. Otpuštanje kateholamina aktivira β -1 adrenergičke receptore na α -stanicama gušterače što potiče lučenje glukagona, dok α -2 receptori na β -stanicama inhibiraju lučenje inzulina. Uslijed stresnog odgovora na kirurški zahvat se pojačano luče hormon rasta, prolaktin, a smanjuje se lučenje testosterona, tiroksina i trijodtironina. Vraćanje hormona na početne vrijednosti se događa nekoliko dana nakon operacije [81]. Parvocelularni neuroni reguliraju aktivnost simpatikusa na razini vazomotornih jezgri u rostralnoj ventralnoj lateralnoj meduli [79]. Parvocelularni neuroni putem projekcija jezgri traktusa solitariusa primaju aferentne podražaje od baroreceptornih vlakana. Baroreceptori su tonički aktivni i blokiraju otpuštanje vazopresina iz magnocelularnih stanica, dok u stanju hipotenzije smanjuju toničku aktivnost i dolazi do lučenja vazopresina [79]. Već spomenuta aktivacija simpatikusa povećava srčanu frekvenciju, sistemski krvožilni otpor i arterijski krvni tlak. Krvni protok u bubrežima i gastrointestinalnim organima se smanjuje. Kateholamini mogu uzrokovati vazokonstrikciju renalne

aferentne arteriole s posljedičnim smanjenjem protoka krvi kroz glomerul bubrega [82]. Ovo uzrokuje porast sekrecije renina, enzima koji ubrzava pretvorbu angiotenzina I u angiotenzin II. Angiotenzin II potiče otpuštanje aldosterona iz kore nadbubrežne žlijezde [82]. Aldosteron aktivira natrij-kalij izmjenjivač, što dovodi do zadržavanja vode i natrija uz gubitak kalija. Pojačana sekrecija renina smanjuje glomerularnu filtraciju, povećava reapsorpciju natrija preko aldosterona i uzrokuje zadržavanje vode u tijelu [82]. Jetra na stres kirurškog zahvata odgovara glukoneogenezom (proizvodnjom glukoze iz aminokiselina), glikogenolizom (razgradnjom glikogena i proizvodnjom glukoze), lipolizom (razgradnje triglicerida na masne kiseline i glicerol) i proteolizom (proizvodnja aminokiselina i glukoze iz proteina mišića). Navedene hormonske promjene mogu dovesti do hiperglikemije, otpuštanja slobodnih masnih kiselina i katabolizma mišićnih bjelančevina. Stresni odgovor pojačava dostupnost metaboličkih supstrata koji se koriste kao izvor energije ili za popravak tkiva [81].

Stresni odgovor na kirurški zahvat utječe na funkcije prirođenog i stečenog imuniteta. Ako se poremeti fina ravnoteža imunološkog odgovora, može nastati imunosupresija ili pretjerani upalni odgovor. Monociti, makrofazi i T stanice imaju beta-2 receptore i glukokortikoidne receptore koji pojačavaju staničnu signalizaciju u korist aktivnosti pomoćnih limfocita koji smanjuju upalni odgovor [83]. Imunosupresiji doprinose stanja koja mogu pratiti kirurški zahvat poput hipotenzije, hiperglikemije, hipotermije i poslijeoperacijske boli. S druge strane, povoljan učinak hlapljivih anestetika (npr. sevoflurana) na ishemijsko-reperfuzijsku ozljedu proizlazi dijelom iz smanjene aktivacije neutrofila, kao i iz smanjene proizvodnje proupalnih citokina poput $\text{TNF-}\alpha$ i $\text{IL-1}\beta$ [83]. Monociti kemotaksijom infiltriraju mjesto tkivne ozljede gdje se diferenciraju u makrofage. Fagocitne stanice koje imaju sposobnost prezentacije antigena poput makrofaga, neutrofila i NK-stanica ubojica se nakupljaju u ozlijeđenom tkivu i proizvode upalne posrednike koji se zovu citokini [84]. Citokini su brojna skupina malih proteina u koju spadaju interleukini, interferoni, kemokini i čimbenik tumorske nekroze. Citokini posreduju i održavaju lokalni upalni odgovor uslijed tkivne ozljede. Djelovanjem proupalnih citokina, posebno interleukina-6 dolazi do porasta proteina akutne faze [84]. Proteini akutne faze su dio ranog nespecifičnog imuniteta. Jetra pojačano sintetizira C-reaktivni protein, fibrinogen i alfa-2 makroglobulin i smanjuje sintezu albumina i transferina. C-reaktivni protein raste brzo nakon ozljede tkiva i ima poluvrijeme života oko 19 h [85]. Stresni odgovor smanjuje aktivnost NK-stanica ubojica [86] i smanjuje aktivnosti limfocita Th 1 limfocita [87]. Od upalnih pokazatelja jedino su interleukin-6 i C reaktivni protein konzistentni u povezanosti s veličinom kirurškog stresa [87].

Pri laparoskopskoj kirurgiji iako je kirurški pošten dolazi do stresnog odgovora zbog pneumoperitoneuma [88]. Anestezioološke tehnike smanjuju stresni odgovor [89]. Jako velike doze fentanila (veće od 50 mcg/kg) sprječavaju stresni odgovor u zdjeličnoj i abdominalnoj kirurgiji. Međutim

tako visoke doze dovode do sporog oporavka iz anestezije [89]. Epiduralna i spinalna anestezija djelomično ili potpuno blokiraju aferentnu aktivaciju neuroendokrinog odgovora. Smanjuje se lučenje adrenokortikotropnog hormona, kortizola, adrenalina i hormona rasta. Prilikom kirurgije abdominalne aorte, epiduralna anestezija u kombinaciji s općom anestezijom smanjuje porast kortizola i adrenalina u urinu u usporedbi s općom anestezijom [90]. Prednost minimalno invazivne kirurgije je manja kirurška incizija, manja tkivna ozljeda, manji upalni odgovor i smanjena potreba za analgezijom nakon kirurškog zahvata [88].

1.5. EPIDURALNA ANESTEZIJA I ANALGEZIJA

Epiduralna anestezija, spinalna anestezija i kombinacija spinalne i epiduralne anestezije su tehnike neuroaksijalne anestezije. Epiduralna anestezija se može koristiti kao samostalna tehnika ili u kombinaciji s općom i spinalnom anestezijom [91]. Epiduralna anestezija se može izvesti jednokratnom aplikacijom lijekova putem epiduralne igle ili se može postaviti kateter u epiduralni prostor. Torakalna epiduralna anestezija kombinirana s općom anestezijom koristi se u kirurgiji trbušnih organa. Lumbalna epiduralna anestezija u kombinaciji s općom anestezijom se koristi za kirurgiju donjeg trbuha, zdjelice i donjih udova [91]. Korištenje epiduralne anestezije smanjuje primjenu visokih doza intravenskih opioda koje su nužne za anesteziju opsežnih i dugotrajnih kirurških zahvata, a koje produljuju oporavak iz anestezije. Prednost epiduralnog katetera je nastavak poslijeoperacijske epiduralne analgezije uz zadržavanje spontanog disanja i održavanje dišnog puta, što intravenski opiodi mogu ugroziti [91].

Poznavanje anatomskih odnosa kralježnice, ligamenata i leđne moždine je ključno za primjenu neuroaksijalne anestezije [92,93]. Ukupno postoji 7 vratnih, 12 prsnih i 5 slabinskih kralježaka. Krstačni kralješci i trtica su spojeni pa se ne broje u pojedinačne kralješke. Anatomske se kralješci razlikuju veličinom i oblikom. Zbog opterećenja nastalim masom tijela, tijela lumbalnih kralježaka su krupnija od tijela vratnih i prsnih kralježaka s izuzetkom prvog vratnog kralješka [93]. Kralježak se sastoji od tijela kralješka koje je smješteno sprijeda i luka kralješka koji je smješteno straga. Luk kralješka se sastoji od lamine, pedikla, trnastog nastavka i poprečnih nastavaka. Iz luka kralješka straga i medijalno polazi trnasti nastavak koji nastaje spajanjem lamina u središnjoj ravnini. Trnasti nastavci su mali u vratnim kralješcima, na razini torakalnih kralježaka dugi i vitki, a na razini lumbalnih kralježaka glomazni, pravokutni i usmjereni vodoravno. Između trnastih nastavaka nalaze se ligamenti koji se punktiraju pri epiduralnoj i spinalnoj anesteziji. S bočne strane luka kralješka polaze dva poprečna nastavaka. Poprečni nastavci u torakalnoj kralježnici su uzglobljeni s rebrima [93]. Vratni kralješci imaju otvor kroz koji

prolaze vertebralne arterije. Pedikli povezuju tijela kralješka s poprečnim nastavkom. Lamina povezuje poprečni i spinozni nastavak. Intervertebralni otvor se nalazi između pedikla, poprečnog nastavka i stražnje lamine. Kroz intervertebralni otvor izlaze korijenovi spinalnih živaca. Zglobni nastavak je smješten između lamine i pedikla i tvori zglobov između gornjeg i donjeg kralješka [91,93]. Između tijela kralješka se nalaze intervertebralni diskovi koji imaju u središnjem dijelu želatinoznu jezgru koja je periferno okružena fibroznim prstenom. Kralježnični kanal tvore tijelo i luk kralješka, a unutar kanala se nalazi leđna moždina koja je obavijena sa zaštitnim ovojnicama. Meka moždana ovojnica obavija mozak i kralježničnu moždinu. Prostor između meke moždane ovojnice i paučinaste moždane ovojnice je ispunjen cerebrospinalnim likvorom. Paučinasta ovojnica omeđuje subarahnoidalni prostor. Tvrdna ovojnica obavija paučinastu ovojnicu i mehanički štiti leđnu moždinu [91,93]. Kranijalno se epiduralni prostor proteže do zatiljnog otvora, kaudalno se nastavlja duž kanala križne kosti gdje završava širokim otvorom. Ventralno epiduralni prostor ograničava stražnji uzdužni ligament koji učvršćuje stražnju površinu tijela kralješka. Dorzalnu granicu čini žuti ligament, čahura fasetnog zgloba i lamina kralješka dok lateralnu granicu omeđuju pedikli i intervertebralni otvori. Unutar epiduralnog prostora se nalazi masno tkivo i venski pleksusi. Epiduralni prostor je u razini drugog slabinskog kralješka širok 5 mm, u razini desetog torakalnog kralješka 2,5-3 mm, a u razini petog vratnog kralješka svega 1-1,5 mm [91,93]. Pri punkciji epiduralne igle potrebno je proći kroz kožu s potkožnim masnim tkivom, supraspinalnom svezom, interspinalnom svezom i žutim ligamentom [92].

U kliničkom radu je bitno razlikovati spinalnu i epiduralnu analgeziju. Spinalna anestezija se postiže primjenom malih doza lokalnog anestetika, dok se epiduralna anestezija postiže s većim dozama lokalnog anestetika. Spinalna anestezija se izaziva jednokratnim apliciranjem lokalnog anestetika u subarahnoidalni prostor. Epiduralni kateter se može nehotično postaviti u subarahnoidalni prostor. Uz korištenje tehnika gubitka otpora pri uvođenju Tuohyjeve igle je moguće nehotično probiti tvrdnu moždanu ovojnicu i postaviti kateter u subarahnoidalni prostor [91]. Klinički se spinalna anestezija manifestira kao postupni gubitak osjeta hladnoće, trncim, te parestezijom i slabljenjem mišićne snage donjih udova. Visoka spinalna anestezija je moguća ako se u subarahnoidalni prostor primjerni epiduralna doza lokalnog anestetika [91]. Neurološkim pregledom se može utvrditi gubitak osjeta hladnoće i osjeta oštine od sredine prsnog koša pa do donjih udova. Uslijed simpatektomije može nastati hipotenzija zbog naglo nastale dilatacije sistemskih vena i arteriola, zatim bradikardija zbog neometane aktivnosti parasimpatikusa i osjećaj mučnine i povraćanja koji često prati naglo nastalu hipotenziju. Da bi se izbjegla visoka spinalna anestezija primjenjuje se testna doza prije nego li se započne epiduralna anestezija [91]. Testna doza je manja doza kratkodjelujućeg lokalnog anestetika koja je dovoljna za izazvati kratkotrajnu spinalnu anesteziju, a nedovoljna za izazivanje visoke spinalne anestezije. Također se prije apliciranja

epiduralne anestezije i testne doze aspirira epiduralni kateter sa špricom u svrhu isključenja postavljanja katetera unutar epiduralne vene (aspiriranje krvi) ili unutar subarahnoidalnog prostora (aspiriranje cerebrospinalnog likvora) [91]. Ako je epiduralni kateter postavljen unutar epiduralne vene tada može doći do naglog porasta koncentracije lokalnog anestetika u plazmi [94,95]. Klinički pokazatelji sistemske toksičnosti lokalnog anestetika su tinitus, vrtoglavica, metalni okus u ustima, konvulzije i gubitak svijesti [94,95].

Diferencijalna blokada je selektivna blokada određenih vrsta živčanih vlakana ovisno o njihovoj osjetljivosti na lokalni anestetik.. U spinalnoj anesteziji, niska koncentracija lokalnog anestetika najprije blokira osjetljiva vlakna (C, A-delta, A-beta), zatim otpornija vlakna (A-alfa) [96,97]. Osjet hladnoće prati inervaciju C vlakana, osjet uboda igle prati A-delta vlakna a osjet laganog dodira A-beta vlakna. Osjet hladnoće je blokiran dva do četiri spinalna segmenta iznad osjeta uboda igle[96,97]. Razina motornog bloka je dva do četiri dermatoma ispod osjetne anestezije [96,97]. Razlika između osjetilnog i motornog bloka u spinalnoj anesteziji nije konzistentna. Motorna funkcija je bolje očuvana kada se u spinalnoj anesteziji koriste jako male doze lokalnog anestetika [98]. Za razliku od spinalne anestezije, širenje epiduralne anestezije ovisi o primijenjenom volumenu epiduralne smjese, dok koncentracija lokalnog anestetika utječe na kvalitetu bloka. Volumen epiduralnog lijeka širi se prema mjestu manjeg otpora i prema gravitaciji. Kod starijih bolesnika je širenje epiduralne anestezije opsežnije nego li kod mladih. Ukoliko se ne smanji primijenjeni volumen, visoka je pojavnost hipotenzije i bradikardije [99]. Koncentracija lokalnog anestetika u epiduralnoj smjesi utječe na brzinu i duljinu trajanja osjetnog i motornog bloka. Veća koncentracija lokalnog anestetika blokira osjet i relaksira mišiće što je poželjno za kiruršku anesteziju [91]. Epiduralna anestezija nema zone diferencijalne blokade kao spinalna anestezija jer lokalni anestetik ravnomjerno prolazi tvrdu moždanu ovojnicu. Smanjenjem koncentracije lokalnog anestetika u epiduralnoj smjesi se postižu svojstva diferencijalnog bloka u smislu osjetne blokade i održane mišićne snage [91]. Za razliku od spinalne anestezije, epiduralna anestezija nastupa polako, širenje anestezije je postupno i prati segmentalnu inervaciju spinalnih živaca. Radikalni urološki zahvati zahtijevaju blokadu visceralne inervacije koja potječe iz viših spinalnih segmenata u odnosu na kirurški rez. Orijentacijski razina prepone odgovara prvom lumbalnom dermatomu, razina pupka odgovara visini desetog torakalnog dermatoma a donji dio prsnog koša odgovara četvrtom torakalnom dermatomu.

Simpatička osjetna vlakna potječu od 11 torakalnog do drugog lumbalnog segmenta, a parasimpatička inervacija od vagusa i sakralnih spinalnih segmenata (S2-S4) [91,24]. Visceralna aferentna vlakna se šire rostralno i kaudalno unutar trunkusa simpatikusa, šaljući sinapse na nekoliko spinalnih segmenata. Unutar leđne moždine, visceralna aferentna vlakna tvore sinapse na površnim laminama stražnjih rogova leđne moždine (lamina I i II) [24]. Neuroaksijalna anestezija blokira

simpatičko provođenje u istoj razini kao i C vlakna. Međutim, simpatičko provođenje se smanjuje ali nije potpuno prekinuto [100]. Učinak neuroaksijalne blokade na koncentraciju kateholamina u krvi ovisi o anatomskej razini blokade i o aktivaciji i inhibiciji različitih simpatičkih segmenata koji inerviraju specifične organe [100].

U kliničkom radu se želi izbjeći potpuna blokada simpatikusa [101]. Od prvog do četvrtog torakalnog spinalnog segmenta polaze simpatička vlakna koja inerviraju srce. Ako je neuroaksijalni blok u visini srčanih simpatičkih vlakana blokirana je simpatička inervacija srca [101]. Srednje visoka torakalna i lumbalna epiduralna anestezija je ograničena od šestog torakalnoga segmenta do prvog lumbalnog segmenta segmenata i dovodi do periferne simpatičke blokade s dilatacijom krvnih žila u zdjelici i donjim udovima; ukoliko su sva splahnhička vlakna blokirana (od petog torakalnog do četvrtog lumbalnog segmenta) moguće je nakupljanje krvi u crijevima i unutarnjim organima. Venodilatacija i nakupljanje krvi mogu smanjiti venski priljev u srce i smanjiti srčani izbačaj [101]. Smanjenje venskog priljeva može povećati aktivnost vagusa pa izostaje povećanje srčane frekvencije koje bi kompenziralo smanjenje srčanog udarnog volumena. Epiduralna anestezija može izazvati bradikardiju i čak prolazni srčani arest. Mehanoreceptori u lijevom ventrikulu detektiraju smanjenje volumena na kraju sistole i moguć je nastanak Bezold-Jarisch refleksa koji usporava srčani ritam i produljuje vrijeme punjenje srca [101]. Ako dio splanhičkih vlakana nije blokiran, postoji potencijal za vazokonstriktornu aktivnost ispod ili iznad razine epiduralne blokade. Povećana aktivnost srčanih simpatičkih vlakana i otpuštanje cirkulirajućih kateholamina može ubrzati srčanu frekvenciju. Opća anestezija ima središnji depresivni učinak na vazomotorni centar i može potencirati venodilataciju i smanjiti kompenzacijsku vazokonstrikciju izvan područja neuroaksijalnog bloka [101].

Lokalni anestetici su temeljni lijekovi neuroaksijalne anestezije. Ropivakain je dugodjelujući amidni lokalni anestetik koji je po sastavu čisti S-enantiomer [102]. Enantiomeri su optički aktivni na polarizirajućem svijetlu koje razlikuje rotacijske stereoizomere R(+) i S(-). Iako su kemijski identični, imaju različitu sklonost vezanja na voltažne natrijske, kalijske i kalcijske kanale. S-enantiomer ima manje izražena toksična svojstva. Ropivakain djeluje slično kao i drugi lokalni anestetici reverzibilnom blokadom natrijskih kanala u živčanim vlaknima. Ropivakain je manje lipofilan nego bupivakain i slabije prodire u velika mijelinizirana motorna vlakna. Selektivniji je u blokadi A-beta i C vlakna, te slabije blokira A-β vlakna [102]. Smanjena lipofilnost je povezana s nižim potencijalnom za toksične nuspojave u središnjem živčanom sustavu. Visoke doze ropivakaina ispitane na životinjama imaju veći profil sigurnosti glede kardiotoksičnosti i neurotoksičnosti [102]. Nastup djelovanja epiduralno primijenjenog ropivakaina je oko 20 minuta. Trajanje kirurške anestezije je od 90 do 270 minuta. Koncentracije koje se koriste za anestezije su 0,5% i 0,75%. Osnovni razlog korištenja dugodjelujućih lokalnih anestetika je

sporije povlačenje osjetnog bloka [102]. Uz lokalne anestetike se epiduralno mogu primijeniti deksmedetomidin, klonidin, fentanil, sufentanil ili morfin. Kombinacijom lijekova se može ubrzati nastup analgezije i produljiti trajanje analgezije. Također se može smanjiti koncentracija lokalnog anestetika u epiduralnoj analgeziji [103]. Epiduralno primijenjen ropivakain (0,1%-0,2%) selektivno blokira aferentnu osjetnu inervaciju i ne dovodi do mišićne relaksacije. Kombinacija opioida i niske koncentracije lokalnog anestetika omogućava učinkovitu analgeziju s održanom mišićnom snagom [103]. Visoka koncentracija lokalnog anestetika u malom volumenu potpuno blokira osjet i motoriku ali je blokada ograničena na nekoliko spinalnih dermatoma. Ista doza lokalnog anestetika u velikom volumenu dovodi do proširenog epiduralnog bloka koji blokira osjet ali ne i motoriku [103]. Epiduralno primijenjeni opioidi prelaze tvrdu moždanu ovojnicu i prodiru u cerebrospinalni likvor gdje djeluju preko opioidnih receptora raspoređenih u stražnjem rogu leđne moždine. Lipofilni opioidi brzo prolaze tvrdu moždanu ovojnicu, a hidrofilni sporije [104]. Fentanil i sufentanil su lipofilni opioidi, dok je morfin hidrofilan. Lipofilni opioidi se raspodjeljuju u epiduralnu mast i u intravaskularni odjeljak i zbog toga u usporedbi s hidrofilnim opioidima postižu više koncentracije u krvi nego u cerebrospinalnom likvoru. Sistemska apsorpcija opioida preko epiduralnih vena dovodi do supraspinalnog analgetskog učinka. Epiduralno primijenjen fentanil djeluje za 5 do 15 minuta i traje 1 do 2 sata. Obično se primjenjuje u kombinaciji s lokalnim anestetikom u bolusima od 50 do 100 mcg za pojačanje intraoperativne analgezije. Brz nastup i kratkoća djelovanja su farmakološke osobine za kontinuiranu primjenu. Analgetske koncentracije su od 1 do 5 mcg/ml, u kombinaciji s niskom koncentracijom lokalnog anestetika [105,106]. Fentanil primijenjen u bolusu postiže spinalni opioidni učinak dok primijenjen kontinuiranom infuzijom djeluje apsorpcijom u sistemske cirkulaciju [107]. Hidrofilni opioidi se slabije apsorbiraju u epiduralnoj masti i u epiduralnim krvnim žilama. Zbog dobre topljivosti u vodi cirkuliraju dugo vremena u cerebrospinalnom likvoru. Cerebrospinalni likvor ispunjava moždane komore, središnji kanal kralježnične moždine, moždani i moždinski subarahnoidalni prostor. Hidrofilni opioidi se šire uzlazno i silazno od mjesta aplikacije i djeluju na opioidne receptore cijelom dužinom leđne moždine i moždanog debla [107]. Neuroaksijalno primijenjeni opioidi s porastom doze povećaju učestalost neželjenih učinaka bez poboljšanja analgezije [109]. Nuspojave koje su ovisne o dozi su pruritus, mučnina, povraćanje i retencija urina [109,110]. Hidrofilni opioidi u monoterapiji se koriste za analgeziju i ne dovode do simpatetomije. Morfin se epiduralno primjenjuje u dozi od 1 do 5 mg [111,112]. Nastup analgezije je nakon pola sata do sat vremena dok analgezija traje otprilike 24 sata [112,113]. Idealno doziranje epiduralnog morfina koje pruža analgeziju i izbjegava nuspojave je 2,5 do 3,75 mg [108,109].

1.6 OPĆA ANESTEZIJA

1.6.1. INTRAVENSKI ANESTETICI

Opća anestezija je povratno stanje izazvano jednim ili više lijekova. Opća anestezija uključuje nesvijest, amneziju, neosjetljivost na bol i nepomičnost. Idealni anestetik bi trebao imati brz nastup i brz oporavak od anestezije, veliku terapijsku širinu, minimalne nuspojave, odsustvo toksičnosti, svojstva analgezije i mišićne relaksacije, nisku cijenu i ekološku prihvatljivost. Idealni anestetik ne postoji. U kliničkom radu se koristi nekoliko lijekova različitih skupina kako bi se smanjila ukupna doza svakog pojedinačnog anestetika, a samim time i pojavnost neželjenih učinaka [114].

Uvođenje u opću anesteziju priprema bolesnika za snažan nociceptivni podražaj, kao što je direktna laringoskopija i endotrahealna intubacija. Opća anestezija mora biti dovoljno duboka da se spriječi snažna aktivacija simpatikusa koja se očituje arterijskom hipertenzijom i tahikardijom. Međutim, laringoskopija i endotrahealna intubacija su u nekomplikiranim slučajevima procedure vrlo kratkog trajanja i po završetku može doći do razvoja hipotenzije i bradikardije jer opći anestetici smanjuju aktivnost simpatikusa. Poslije uspješne intubacije i učvršćivanja endotrahealnog tubusa slijedi namještanje bolesnika i kirurško pranje operacijskog polja. Ovisno o tipu zahvata i opsegu pripreme ovo može potrajati od 5 minuta za jednostavne zahvate, pa sve do 60 minuta ako se radi o namještanju bolesnika za kompleksnu neurokiruršku proceduru. Priprema za ORN i ORP traje oko 20 minuta. Tijekom tog vremena najčešće izostaje nociceptivni podražaj kirurgije. Kako bi se postigla cirkulacijska stabilnost od laringoskopije do početka kirurškog podražaja, za uvod u opću anesteziju se koriste nekoliko lijekova iz različitih skupina (intravenski anestetici, opiodi, mišićni relaksansi, inhalacijski anestetici) koji ostvaruju sinergiju. Sinergijom više lijekova smanjujemo dozu svakog lijeka pojedinačno uz izbjegavanje neželjenih svojstava korištenja jednog lijeka u prevelikoj dozi. Na primjer, midazolam primijenjen intravenski smanjuje dozu propofola potrebnu za uvod u opću anesteziju za 40% [115]. Midazolam je kratkodjelujući benzodiazepin koji pojačava učinak GABA-e. Također, ostvaruje učinak i na glicinske receptore koji su rasprostranjeni u leđnoj moždini preko kojih ostvaruje mišićnu relaksaciju [116]. Midazolam ima povoljna farmakokinetička svojstva zbog brzog početka djelovanja i kratkotrajnog učinka. Klinički učinci midazolama se sastoje od anterogradne amnezije, anksiolize, sedacije, uspavljujućeg i antikonvulzivnog djelovanja [116]. Fentanil primijenjen nekoliko minuta prije propofola smanjuje nociceptivni odgovor na laringoskopiju i orotrahealnu intubaciju [115]. Propofol je najčešće korišten intravenski anestetik. Primarni mehanizam mu je aktivacija GABA receptora. Odlikuje ga vrlo brz nastup djelovanja, ugodan uvod, bronhodilatacija i antiemetska svojstva [117]. Sukladno dozi

smanjuje moždanu potrošnju kisika uz smanjenje moždanog protoka krvi. Uz održan moždani protok krvi snizuje intrakranijski tlak što je povoljna osobina za uvod u anesteziju prilikom neurokirurških zahvata [118]. Kombinacija midazolama i fentanila nekoliko minuta prije primjene propofola ostvaruje interakciju i dodatno smanjuje dozu propofola potrebnu za endotrahealnu intubaciju [119].

Djelovanje propofola ovisi o plazmatskoj koncentraciji. Vršna koncentracija propofola u plazmi ovisi o ukupnoj dozi, brzini primjene lijeka i srčanom minutnom volumenu. Kada se propofol primjenjuje u brzim bolusima dolazi do visokih vršnih koncentracija u plazmi koje izazivaju nuspojave poput prestanka disanja i hipotenzije. Kod bolesnika koji imaju visoki srčani minutni volumen krvi veći je početni volumen krvi u kojem se lijek razrjeđuje, što rezultira nižom koncentracijom u plazmi [120,121]. Međutim, propofol se brzo raspoređuje u dobro prokrvljene organe poput mozga, što dovodi do brzog nastupa djelovanja. Ako je srčani minutni volumen nizak, manji je početni volumen krvi u kojem se lijek razrjeđuje, što rezultira većom koncentracijom lijeka u plazmi uz sporiju dostavu do mozga [120,121]. Upravo zato je u gerijatrijskoj populaciji potrebna manja doza intravenskog anestetika uz očekivan sporiji nastup djelovanja dok je mlađoj populaciji potrebna veća doza intravenskog anestetika s očekivano brzim nastupom djelovanja [121,122].

Sva se tkiva mogu podijeliti prema prokrvljenosti u tri tkivna odjeljka u čijim volumenima se odvija raspodjela lijekova [120,121]. U modeliranju farmakokinetike liposolubilnih intravenskih anestetika središnji odjeljak se zove V1 i obuhvaća volumen plazme i bogato prokrvljene organe poput mozga, pluća, srca i bubrega koji brzo izjednače koncentraciju propofola i plazme. Dobro prokrvljena tkiva, poput mišića, sačinjavaju V2 odjeljak, u kojem se lijek brzo raspodjeljuje iz V1 odjeljka. Masno tkivo, koje je slabije prokrvljeno, i ima od 3 do 5% ukupnog udjela srčanog minutnog volumena čini V3 odjeljak, u kojem se lijek raspodjeljuje sporije [120,121]. Propofol je lipofilan i ima najveći volumen raspodjele je u V3, zatim V2 pa V1. Raspodjela propofola kroz tri odjeljka rezultira sa tri karakteristične faze pada plazmatske koncentracije: brza (raspodjela u V2), umjerena (raspodjela u V3 i preraspodjela iz V2), i spora (preraspodjela iz V3 i V2) [120,121].

1.6.2. INHALACIJSKI ANESTETICI

Opća anestezija se može održavati hlapljivim anestetikom u smjesi kisika i zraka ili u smjesi kisika i dušikovog oksidula. Inhalacijski anestetici su plinovi (dušikov oksidul, ksenon) ili pare hlapljivih anestetika (sevofluran, izofluran, desfluran) [123]. Plin je agregatno stanje bez oblika i volumena sa slobodnim gibanjem molekula koje ispunjavaju cijeli prostor. Plinovito stanje tvari ima temperaturu koja

je viša od kritične temperature. Kritična temperatura je ona temperatura iznad koje se plin ne može pretvoriti u tekućinu povećanjem tlaka. Za razliku od plina, para je plinovito stanje tvari koje se nalazi ispod svoje kritične temperature, što znači da se može kondenzirati u tekućinu povećanjem tlaka bez promjene temperature. Tlak koji stvara para u ravnoteži s tekućinom je zasićeni tlak pare. Plin može postići koncentraciju do 100%, dok je koncentracija pare ograničena na tlak koji ovisi o temperaturi. Inhalacijski anestetici u stanju pare se zovu hlapljivi anestetici. Točka vrenja izoflurana je na 48,5 stupnjeva Celzijusa [123]. Primjenjuju preko isparivača koji je dio anesteziološkog aparata. Anesteziolog na isparivaču određuje volumsku koncentraciju hlapljivog anestetika u svježim plinovima. Isparivač regulira udio protoka svježeg plina koji ulazi u komoru isparivača i udio svježeg plina koji zaobilazi komoru isparivača preko prenosnice [123]. Volumna koncentracija anestetika je udio pare anestetika u smjesi plinova a izražava se s postotkom. Unutar komore izofluranskog isparivača je tlak pare 239 mmHg što pri atmosferskom tlaku od 760 mmHg odgovara volumnoj koncentraciji od 31% koja se putem prenosnice razrjeđuje [124]. Za postići 1% volumne koncentracije izoflurana u svježim plinovima potrebno je 3,2% svježih plinova koji idu unutar isparivača dok 96,8% svježih plinova putem prenosnice zaobilazi isparivač [124]. Ventilacijom se dostavlja anestetik do alveola, gdje preko alveokapilarne membrane prodire u krv, te cirkulacijom dolazi u središnji živčani sustav. Što je brži porast parcijalnog tlaka anestetika u krvi brži je uvod u anesteziju.

Tlak pojedinog plina u smjesi plinova ovisi o njegovoj koncentraciji, u skladu s Daltonovim zakonom. Na nula metara nadmorske visine 1,15 % volumne koncentracije izoflurana odgovara 8,7 mmHg [125]. Hlapljivi anestetici se uspješno primjenjuju i na visokim nadmorskim visinama. Na 2000 metara nadmorske visine je atmosferski tlak oko 600 mmHg i na toj visini je potrebno 1,46% volumne koncentracije izoflurana [126]. Doziranje hlapljivog anestetika ovisi o parcijalnom tlaku anestetika u moždanom tkivu. U stanju ravnoteže se izjednačuje parcijalni tlak anestetika u alveolarnom plinu, krvi i mozgu.

U kliničkom radu se potencija hlapljivih anestetika procjenjuje volumnom koncentracijom anestetika u izdahnutom zraku. Jačina različitih anestetika je određena minimalnom alveolarnom koncentracijom (MAK). Jedan MAK je volumna koncentracija anestetika u izdahnutom zraku pri kojoj izostaje reakcija na kirurški bolni podražaj kod 50% bolesnika. MAK koncentracija je temeljena na atmosferskom tlaku od 760 mmHg. MAK vrijednost omogućuje usporedbu hlapljivih anestetika [127]. Dubina anestezije inhalacijskih anestetika se procjenjuje s MAK vrijednosti. Vrijednost hlapljivih anestetika je aditivna s dušikovim oksidulom. Smjesa dušičnog oksidula u kombinaciji s hlapljivim anestetikom nema učinak na elektroencefalografski monitoring [128].

U farmakokinetici inhalacijskih anestetika je bitna alveolarna ventilacija kojom se dostavlja anestetik u alveol i srčani izbačaj o kojem ovisi preuzimanje anestetika iz alveola.. Brzina uvida u anesteziju ovisi o koeficijentu raspodjele između krvi i plina po kojoj se inhalacijski anestetici međusobno razlikuju. Koeficijent raspodjele je odnos koncentracija anestetika u krvi i plinu u stanju ravnoteže. Raspodjela inhalacijskog anestetika u tijelu ovisi o protoku krvi u tkivnim odjeljcima, koeficijentima raspodjele između tkiva i krvi i razlici parcijalnih tlakova u krvi i tkivima. Sva tkiva se mogu podijeliti na tri tkivna odjeljka prema prokrvljenosti: dobro prokrvljeni odjeljak, mišići i mast [125].] Nakon kraće primjene inhalacijskog anestetika ispiranje anestetika iz mozga je brzo zbog preraspodjele anestetika iz dobro prokrvljenog odjeljka u mišiće i zbog alveolarne ventilacije. Nakon anestezije duljeg trajanja, dolazi do izjednačavanja parcijalnog tlaka anestetika u krvi i mišićima pa izostaje raspodjela anestetika u mišiće što usporava ispiranje anestetika iz mozga [125]. Nakon anestezije dulje od 4 sata, pri koncentraciji anestetika od jednog MAK-a, održavanje disanja nakon buđenja bolesnika iz anestezije je izrazito bitno jer se disanjem eliminira hlapljivi anestetik. Ako dođe do apneje, moguć je porast parcijalnog tlaka anestetika u dobro prokrvljenom odjeljku na račun preraspodjele iz mišića [129]. Bolesnici s većim volumenom mišića ili masti imaju veći volumen raspodjele anestetika i dulje vrijeme ispiranja anestetika [130]. Iako pretili bolesnici imaju više masnog tkiva oni također imaju i više mišićne mase u kojima se nakupljanje inhalacijski anestetik [131].

1.6.3. Izofluran

Izofluran je hlapljivi anestetik koji aktivira GABA receptore. Na razini leđne moždine blokira NMDA i glicinske receptore te tako doprinosi mišićnoj relaksaciji. Jedan MAK izoflurana na nula metara nadmorske visine je 1,2 % volumne koncentracije ili 9,1 mm Hg [132]. Pri uobičajenim dozama (0,7-1 MAK) ima minimalan utjecaj na srčanu funkciju.. Razmjerno dozi dovodi do snižavanja sistemskog žilnog otpora, što dovodi do smanjenog srčanog opterećenja i smanjenog srčanog udarnog volumena što se kompenzira porastom srčane frekvencije. Izofluran djeluje depresivno na centar za disanje u moždanom deblu. To se klinički očituje kao smanjeni volumen udisaja uz porast frekvencije disanja i smanjene minutne ventilacije [132].

1.6.4. Dušikov oksidul

Dušikov oksidul je plinoviti anestetik koji ne može postići jedan MAK jer je za to potrebno 105% koncentracije u izdahnutom zraku. Tu koncentraciju plina se može postići samo pri visokim

tlakovima u uvjetima barokomore. Dostava kisika ograničava koncentraciju dušikova oksidula manjom od 75% što odgovara 0,7 MAK-a. Zbog niske potentnosti dušični oksidul se koristi u kombinaciji s hlapljivim anestetikom. S obzirom na to da se MAK vrijednosti hlapljivog anestetika i dušičnog oksidula zbrajaju, 0,5 MAK vrijednosti dušikovog oksidula proporcionalno smanjuje koncentraciju potentnog hlapljivog anestetika. Smanjivanjem koncentracije hlapljivog anestetika se izbjegavaju neželjena svojstva hlapljivog anestetika i poboljšava se cirkulacijska stabilnost [133]. Dodavanje dušikova oksidula hlapljivom anestetiku smanjuje respiracijsku depresiju i skraćuje vrijeme potrebno za povratak spontanog disanja [134]. Nekoliko je razloga zašto je buđenje iz opće anestezije brže kada se koristi dušikov oksidul s hlapljivim anestetikom poput izoflurana ili sevoflurana [135]. Dušični oksidul ima nisku topivost u masti i zbog toga se brzo ispire iz mozga neovisno o duljini primjene. Nadalje razmjerno smanjenje koncentracije inhalacijskog anestetika doprinosi bržem buđenju jer je manje nakupljanja inhalacijskog anestetika u središnjem i perifernom odjeljku [135]. Vrijednost koncentracije anestetika u izdahnutom zraku pri kojoj bolesnik izvršava barem jednu zapovijed poput otvaranja očiju ili stiskanja šake se naziva MAK budnost [136]. Hlapljivi anestetici poput sevoflurana i izoflurana imaju MAK budnost koja je 35% MAK vrijednosti, dok je MAK budnost dušikovog oksidula 65% MAK vrijednosti [136]. Smjesa dušikovog oksidula i hlapljivog anestetika je infraaditivna (učinak je niži od zbroja) u hipnotičkom učinku i to dodatno pospješuje buđenje iz anestezije [136,137].

Nakon što se započne ispiranje dušikova oksidula s kisikom putem svježih plinova dolazi do brze difuzije dušikova oksidula iz perifernih tkiva i krvi natrag u alveole [135]. Dušikov oksidul u alveolama povećava ukupni volumen plinova i razrjeđuje preostale alveolarne plinove i time smanjuje koncentraciju hlapljivog anestetika što povećava razliku koncentracije između plućne venske krvi i alveola i time čini alveolarnu ventilaciju učinkovitijom u eliminaciji hlapljivog anestetika [135]. Dilucija plinova iako pomaže smanjiti gradijent za eliminaciju hlapljivih anestetika je osnova za difuzijsku hipoksiju koja nastaje zbog pada parcijalnog tlaka kisika u alveolama. Zbog toga se u rutinskom radu aplicira 100 % kisika za ispiranje dušikovog oksidula u fazi oporavka od opće anestezije [135]. Nadalje MAK budnosti dušikovog oksidula se brzo postiže pri uobičajenim koncentracijama dušikova oksidula tijekom opće anestezije, tako da je eliminacija hlapljivog anestetika i male frakcije dušikova oksidula dovoljna za povrat svijesti [135]. Analgezija dušikovog oksidula koja je učinkovita u monoterapiji izostaje s primjenom volatilnih anestetika, midazolama i propofola u životinja [53,54]. Analgetski učinak dušikova oksidula se može poništiti naloksonom [138]. To znači da analgezija dušikova oksidula bar jednim dijelom nastaje preko opioidnih mi-receptora. Dušikov oksidul ima kontraindikacije. Tridesetak puta je topiviji od dušika pa ulazi u šupljine ispunjene zrakom brže nego dušik stigne izaći. Ako zračna šupljina ima elastičnu stijenku dolazi do povećanja volumena zračne šupljine, a ako se radi o rigidnim

stijenkama poput svoda lubanje ili srednjeg uha dolazi do porasta tlaka. Poželjno je izbjeći dušikov oksidul u pneumotoraksu, pneumocefalusu ili pri jatrogenom apliciranju plina u očnu šupljinu poslije retinalne kirurgije [133].

Najpoznatije objavljeno kliničko ispitivanje dušikovog oksidula je Evaluacija Dušičnog oksidula u smjesi plinova za Anesteziju II. Ispitivanje je obuhvatilo 7122 bolesnika randomiziranih u skupine s dušičnim oksidulom i bez dušičnog oksidula [139]. Rezultati kliničkog ispitivanja su prikazali odsustvo razlike u smrtnosti ili kardiovaskularnih komplikacija u skupini s dušikovim oksidulom. Izbjegavanje korištenja dušikovog oksidula smanjuje rizik za tešku poslijeoperacijsku mučninu i povraćanje ali taj rizik je gotovo potpuno uklonjen ako se primjeni profilaksa protiv mučnine i povraćanja [139,140]. Smatra se da je duljina trajanja anestezije s dušikovim oksidulom bitna u riziku za mučninu i povraćanje i da izloženost dušikovu oksidulu kraća od sat vremena ne povećava rizik mučnine i povraćanja [141,142].

1.7. ISHODI U ANESTEZIJI

Tradicionalni ishodi kliničkih ispitivanja u anesteziji i kirurgiji su vrijeme buđenja iz anestezije, duljina hospitalizacije, zadovoljstvo bolesnika i rijetki negativni događaji poput ishemije miokarda, plućnog edema, zatajenja disanja ili smrti [143].

Prije operacijskog zahvata se bolesnika priprema za operacijski zahvat. Bolesniku se pristupa individualno i u sklopu anesteziološke obrade se kontroliraju kronične bolesti. Za vrijeme i poslije anestezije se bolesnika pažljivo nadzire i takva razina skrbi čini razdoblje anestezije i kirurgije sigurnim. Znanstveno ispitivanje koje bi pratilo poboljšanje anestezioloških tehnika praćenjem rijetkih komplikacija, tražilo bi veliki broj ispitanika kako bi postiglo statističku snagu za otkrivanje statistički značajne razlike između skupina [143].

Česte komplikacije nakon anestezije su mučnina i povraćanje, akutna bol i delirij. Komplikacije su često udružene s produljenim boravkom u bolnici i smanjenjem kvalitete oporavka. Ishodi komplikacija nakon anestezije se mogu procijeniti s različitim upitnicima. Najjednostavniji upitnici su vizualne analogne ljestvice (engl. *visual analog scale* - VAS). VAS se sastoji od pravca duljine 100 milimetara. Uzmimo za primjer pravac od VAS-boli. Lijevi kraj pravca označava potpunu odsutnost boli

dok desni kraj označava najgoru moguću bol. Ispitivanje jačine boli je korisno u optimiziranju analgetske terapije u kliničkom radu i u praćenju poslijeoperacijskih ishoda. Iako VAS-bol ispituje samo jednu dimenziju boli, zbog jednostavnosti se široko koristi unatoč tome što je bol višedimenzionalno iskustvo. VAS-bol ne razlikuje osjetnu i afektivnu dimenziju boli. Sama vrijednost osjetnog intenziteta boli nije nužno vrijednost boli koja izaziva patnju [144,145]. Nedostaci VAS-boli su greška mjerenja od 15-20 mm kao i nemogućnost klasične psihometrijske validacije jer se sastoji od jednog pitanja. Prednosti VAS-boli su jednostavnost uporabe, kratko vrijeme ispunjavanja, ponovljivost rezultata i pouzdanost korištenja kako u kliničkom radu tako i u kliničkim ispitivanjima [145]. Alternativni načini mjerenja boli su brojčana ljestvica boli i vizualna ljestvica boli s licima za procjenu boli. Brojčana ljestvica koristi brojke od nula do deset, a prednost takvog bodovanja je mogućnost usmene procjene. To je od koristi ako osoba može komunicirati ali slabije vidi ili ne može pisati [146]. Vizualna ljestvica boli stupnjuje bol preko izraza lica koji oslikavaju emocije, a namijenjena je populaciji kojoj je stupnjevanje brojkama nerazumljivo, na primjer djeci ili kod jezične barijere. Iako su navedene ljestvice slične, bodovi prikupljeni s VAS-bol su kontinuirana varijabla dok su bodovi skupljeni brojčanom i vizualnom ljestvicom su ordinalne varijable. U našem ispitivanju mjerili smo VAS-bol u mirovanju i u aktivnosti.

Povezanost VAS-bol rezultata i doze morfina potrebne za analgeziju nije linearna. Dok je VAS-bol niska nema potrebe za morfinom. S porastom VAS-bol bodova raste doza morfina potrebna za analgeziju. Doza morfina se nije proporcionalno povećavala kada su vrijednosti VAS-boli veće od 70 milimetara. Tada je doza morfina potrebna za analgeziju veća od 0,15 mg /kg [147].

Odnos smanjene boli kod primjene analgezije i bolesnikova percepcija poboljšanja nisu linearni [148]. Cepeda i suradnici ispitivali su odnos između promjene akutne boli i utjecaja analgetika na percepciju poboljšanja kod bolesnika. Bol je mjerena brojčanom ljestvicom od 0 do 10 prije i nakon primjene analgezije, s ciljem postizanja rezultata ispod 4 umjesto potpunog odsustva boli. Rezultati su pokazali da je učinkovitost analgezije varirala ovisno o početnim razinama boli, pri čemu su bolesnici s umjerenom boli imali manji pad boli potreban za percepciju poboljšanja u usporedbi s onima koji su iskusili tešku bol [148].

VAS-bol ≤ 33 mm je klinički prihvatljiv rezultat jer predstavlja blagu bol koja nije ometajuća. Ova vrijednost je preporučena u literaturi kao cilj poslijeoperacijske analgezije, iako dio bolesnika može imati različitu toleranciju [149].

Perioperacijsko razdoblje čini bolesnika anksioznim. Smatra se da prevalencija preoperativne anksioznosti oko 80% [150]. Egzistencijalni strah, nemir i anksioznost su često zastupljeni prije operacije. Kao i bol, anksioznost se može ispitati kroz vizualnu ljestvicu anksioznosti s licima, VAS-anksioznosti i

brojčanu ljestvicu određivanja anksioznosti [151-154]. Vrijednost VAS-anksioznosti iznad 34 ukazuje na anksioznog bolesnika [155].

Kvaliteta oporavka 40 (QoR-40) je upitnik koji procjenjuje kvalitetu oporavka. Bolesnici ga samostalno ispunjavaju, a ukupni rezultat predstavlja bolesnikovu percepciju kvalitete oporavka. Kvaliteta oporavka je kvalitetu života (QoL) za vrijeme hospitalizacije [156]. QoR-40 ima 40 pitanja s 5 bodova Likertove ljestvice što je ukupno 200 bodova, a 10 bodova razlike prikazuje 15% razlike kvalitete oporavka [157]. Upitnik je jednostavan i njegovo ispunjavanje traje manje od 10 minuta. Upitnik ima prihvatljivu valjanost, pouzdanost i ponovljivost testa [156,157,158,159]. Kliničko ispitivanje koje je razvilo QoR-40 upitnik je koristilo QoR-50 upitnika koji je imao 50 pitanja koja su prethodno izabrana od bolesnika, njihovih bližnjih, medicinskih sestara i medicinskog osoblja. Potom su uklonjena pitanja koja su imali koeficijent korelacije niži od 0,3 s ukupnim rezultatom. Pitanja koja su uklonjena su: sposobnost čitanja, štucanje, bol na mjestu punkcije igle, bol na mjestu intravenske kanile, kašljanje, grčevi u nogama, suhoća usta, opstipacija, proljev i poteškoće s mokrenjem. Poslije eliminacije je od preostalih pitanja nastao QoR-40 upitnik [156]. Upitnik se sastoji od pet različitih dimenzija kvalitete oporavka, a ukupni zbroj bodova predstavlja globalnu kvalitetu oporavka [156]. U tablici 1 su prikazane dimenzije i sadržaj pitanja.

Tablica 1. Dimenzije i kratak sadržaj QoR-40 ljestvice.

Emocionalno stanje: osjećali ste se: općenito dobro, da je sve je pod kontrolom, udobno, zabrinuto, ljuto, depresivno, usamljeno, imali ste: nesanicu, ružni snovi
Fizička udobnost: mogli ste : disati s lakoćom, spavati, uživati u jelu, osjećali ste se odmorno, imali mučninu, povraćanje, suho povraćanje, nemir, grčeve ili trzanje mišića, tresavicu, osjećaj hladnoće, omaglicu i vrtoglavicu.
Dimenzija bol: umjerena bol, jaka bol, glavobolja, bolovi u mišićima, bolovi u leđima, grlobolja i ranice u ustima.
Fizička neovisnost: mogli ste : normalno govoriti, samostalno oprati, prati zube ili brijati, sami brinuti o svom izgledu, pisati, vratiti se na posao ili uobičajenim kućnim aktivnostima.

Psihološka potpora: uspješna komunikacija s : bolničkim osobljem, obitelji ili prijateljima, imali ste podršku: bolničkih liječnika, medicinskih sestara, obitelji ili prijatelja, uspješno ste razumjeli upute i savjete, bili ste smeteni.

U validacijskom ispitivanju QoR-40 je za kriterijsku validnost korištena kvaliteta oporavka mjerena vizualnom analognom skalom (QoR-VAS). U kriterijskoj validnosti se koristi test koji mjeri isti konstrukt, ali različitom metodologijom, a idealno bi bilo test koji je zlatni standard. S obzirom na to da je QoR-40 prvi test, nema zlatnog standarda, stoga je za kriterijsku validnost korištena alternativna procjena kvalitete oporavka s VAS-QoR. VAS-QoR se sastoji od 100 milimetara dugog pravca na kojoj je opisano riječima na lijevom kraju „slab oporavak“, a na desnom kraju „odličan oporavak“. Na lijevom kraju ispod pravca je riječima opisan slab oporavak: teška neizdržljiva bol, teška mučnina i povraćanje, smetenost, nedostatak apetita i ne mogu razgovarati. Na desnom kraju ispod pravca je riječima opisan odličan oporavak: uopće ne boli, udobno i ugodno, mogu jasno razmišljati, uživam u hrani, razgovaram slobodno i aktivan (u krevetu) [156]. VAS-QoR se koristio kao kriterij u validacijskom ispitivanju pri izradi QoR-15 upitnika jer se pitanja QoR-40 i QoR-15 preklapaju što povisuje vrijednosti korelacije [160]. Jednostavnost sadržaja QoR-40 upitnika kod prevođenja s engleskog na druge europske jezike ne dovodi do promjene semantike [161,162].

Minimalna klinički bitna razlika (MKBR) je najmanja razlika u ishodu koju bolesnici smatraju bitnom [163]. MKBR od QoR-40 je 6,3 boda. Razlika bodova između dvije ili više skupina manja od 6,3 boda se smatra klinički nebitnom, neovisno o statističkoj značajnosti. MKBR razlučuje statistički značaj od veličine efekta i tako pomaže interpretirati rezultate kliničkog ispitivanja. Bodove QoR-40 možemo interpretirati ovisno o vrsti i opsežnosti kirurškog zahvata. Prosjek i standardna devijacija miješane skupine opsežnih kirurških zahvata je 166 ± 15 bodova [164].

QoR-15 upitnik se sastoji od petnaest pitanja Likertove ljestvice koji su bodovani od 0 do 10 bodova. Upitnik ispituje iste dimenzije oporavka kao i QoR-40. Minimalni zbroj bodova je 0, a maksimalni 150. U validacijskom ispitivanju su iz QoR-40 izabrana pitanja koja su sadržavala najviše varijance s ukupnim zbrojem bodova tako da se smanji gubljenje vrijednosti prilikom skraćivanja instrumenta. S obzirom na to da ima samo petnaest pitanja značajno se brže ispunjava od QoR-40 [160].

2. CILJEVI I HIPOTEZE

Glavni cilj je bio istražiti i usporediti poslijeoperacijsku kvalitetu oporavka (mjerenu QoR-40 upitnikom prvi poslijeoperacijski dan) između dva protokola anestezije ORN i ORP. Protokoli anestezije i analgezije se sastoje od kombinirane opće i epiduralne anestezije ropivakainom s poslijeoperacijskom epiduralnom analgezijom morfinom i metamizolom i opće anestezije s poslijeoperacijskom intravenskom analgezijom tramadolom i metamizolom.

Sporedni ciljevi su:

1. Usporediti QoR-15 rezultate između dva protokola anestezije u ORN i ORP
2. Usporediti VAS-bol (u mirovanju i u aktivnosti) između dva protokola u ORN i ORP
3. Usporediti VAS-mučnine i povraćanja između dva protokola u ORN i ORP
4. Analizirati korelacije između sekundarnih ishoda i primarnog ishoda (QoR-40)
5. Usporediti QoR-40 rezultate između ORN i ORP
6. Identificirati prognostičke čimbenike u objedinjenim rezultatima za kvalitetu oporavka (dob, spol, ASA fizikalni status, duljina trajanja operacijskog zahvata) kontrolirane za vrstu zahvata i vrstu anestezije.

Hipoteze istraživanja:

1. H1 (Primarna)

Kombinirana epiduralna i opća anestezija s epiduralnom analgezijom (ropivakain s epiduralnim morfinom) i intravenskom analgezijom metamizolom rezultira značajno većim QoR-40 rezultatima (za $\geq 6,3$ bodova, što predstavlja klinički značajnu razliku) nakon ORP-a u odnosu na opću anesteziju s intravenskom analgezijom tramadolom i metamizolom.

Nulta hipoteza (H0): QoR-40 rezultati nisu značajno različiti između dva protokola (razlika $< 6,3$ bodova)

2. H2 (Primarna)

Kombinirana epiduralna i opća anestezija s epiduralnom analgezijom (ropivakain s epiduralnim morfinom) i intravenskom analgezijom metamizolom rezultira značajno većim QoR-40 rezultatima (za $\geq 6,3$ bodova, što predstavlja klinički značajnu razliku) nakon ORN u odnosu na opću anesteziju s intravenskom analgezijom tramadolom i metamizolom.

Nulta hipoteza (H0): QoR-40 rezultati nisu značajno različiti između dva protokola (razlika $< 6,3$ bodova)

3. H3 (Sekundarna):

Radikalna prostatektomija rezultira značajno većim QoR-40 rezultatima (za $\geq 6,3$ bodova) od radikalne nefrektomije, kontrolirano za efekt anestezioloških tehnika. Ova hipoteza testira inherentne razlike u oporavku između dvije operacija.

Nulta hipoteza (H0): QoR-40 rezultati su jednaki između operacija.

4. H4 (Sekundarna):

Sekundarni ishodi koji mjere kvalitetu oporavka (VAS-QoR, QoR-15) pokazat će značajne pozitivne korelacije (Spearman $r \geq 0,4$) s QoR-40 i QoR-15. Ova hipoteza testira teoretsku validnost QoR-40.

Nulta hipoteza (H0): Nema korelacije između sekundarnih ishoda i QoR-40 ($r < 0,2$).

5. H5 (Sekundarna):

Sekundarni ishodi koji mjere specifične aspekte kvalitete oporavka (VAS-bol u mirovanju, VAS-bol u aktivnosti, VAS-mučnina, VAS-anksioznost) pokazat će značajne negativne korelacije (Spearman $r \geq -0,3$, $p < 0,05$) s primarnim ishodom QoR-40. Ova hipoteza testira teoretsku validnost QoR-40 kao mjere kvalitete oporavka – očekuje se da će bolesnici s nižim bolom i mučninom imati bolje QoR-40 rezultate.

Nulta hipoteza (H0): Nema korelacije između sekundarnih ishoda i QoR-40 ($r < -0,2$).

ZNANSTVENI DOPRINOS ISTRAŽIVANJA

Ovaj rad predstavlja inovativni pristup procjeni kvalitete oporavka u specifičnim populacijama s dobro definiranim metodama. Znanstveni doprinosi uključuje:

1. DETALJNI PREGLED KVALITETE OPORAVKA U RADIKALNIM UROLOŠKIM OPERACIJAMA:

Naša klinička istraživanja su procjenila QoR-40 nakon ORN i ORP. Dosadašnja istraživanja u urološkim operacijama većinom se fokusiraju na tradicionalne ishode (vrijeme buđenja, komplikacije, analgezija, potrošnju morfolinskih ekvivalenata), a ne na bolesnikov doživljaj kvalitete oporavka.

2. DIREKTNA USPOREDBA DVAJU ANESTEZIOLOŠKIH PROTOKOLA U RADIKALNIM UROLOŠKIM OPERACIJAMA:

Naša klinička ispitivanja su usporedila kombiniranu epiduralnu i opću anesteziju s čistom općom anestezijom u smislu kvalitete oporavka (ne samo tradicionalnih ishoda kao što su VAS-bol).

3. SPECIFIČNA PROCJENA EPIDURALNE MORFINSKE ANALGEZIJE NA QoR-40 NAKON RADIKALNIH UROLOŠKIH OPERACIJA:

Epiduralni morfin se koristi godinama, ali nedostaju istraživanja koja specifično mjere njegov učinak na QoR-40 u kontekstu radikalnih uroloških operacija.

4. USPOREDBA IZMEĐU DVAJU RAZLIČITIH KIRURŠKIH ZAHVATA:

Procjena kako različiti kirurški zahvati (radikalna nefrektomija i radikalna prostatektomija) utječu na kvalitetu oporavka može pomoći pri planiranju perioperativne skrbi.

5. PRAKTIČNI UTJECAJ NA KLINIČKI RAD:

Rezultati mogu oblikovati anesteziološku praksu u radikalnim urološkim operacijama i pomoći pri odabiru optimalne tehnike za pojedine bolesnike na temelju njihovih čimbenika rizika i očekivanja.

6. KORIŠTENJE RAZLIČITIH LJESTVICA KVALITETE OPORAVKA

Utvrđiti korelaciju upitnika i unutarnju konzistenciju u svrhu boljeg razumjevanja različitih upitnika koji procjenjuju globalnu ili specifičnu odredninu kvalitete oporavka.

3. ISPITANICI I POSTUPCI

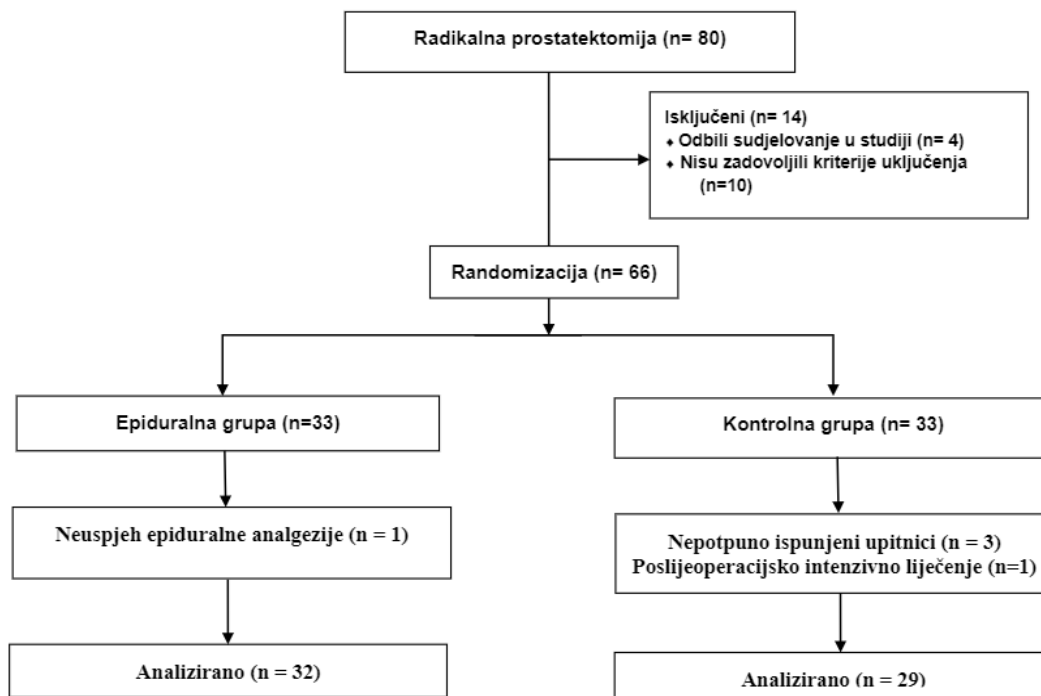
Disertacija se sastoji od dva randomizirana, kontrolirana istraživanja rađena u Kliničkom Bolničkom Centru (KBC) Split na Klinici za urologiju, od travnja 2019. do travnja 2021 godine. U oba istraživanja bili su uključeni bolesnici koji su ispunjavali sve sljedeće kriterije: dob između 18 i 80 godina, ASA fizikalni status: I-III, adekvatna funkcija bubrega ($GFR > 30 \text{ mL/min/1,73m}^2$) i jetre (bilirubin $> 4 \text{ mg/dl}$). U oba istraživanja su bili primijenjeni sljedeći kriteriji isključenja: kontraindikacije za regionalnu anesteziju, klasifikacija fizikalnog statusa bolesnika Američkog društva anesteziologa (ASA) $> III$, demencija, intraoperativne komplikacije koje zahtijevaju poslijeoperacijsko liječenje u jedinici intenzivnog liječenja ili odbijanje sudjelovanja u ispitivanju.

Istraživanja su provedena sukladno Helsinškoj deklaraciji i njenim dopunama. Bolesnici su dali informirani pristanak za sudjelovanje u istraživanju prema protokolu koje je odobrilo Etičko povjerenstvo KBC-a Split : Klasa: 500-03/19-01/16, Ur.br. 2181-147-01/06/M.S.- 19-02) i Klasa: 500-03/19-01/15, Ur.br. 2181-147-01/06/M.S.- 19-02).

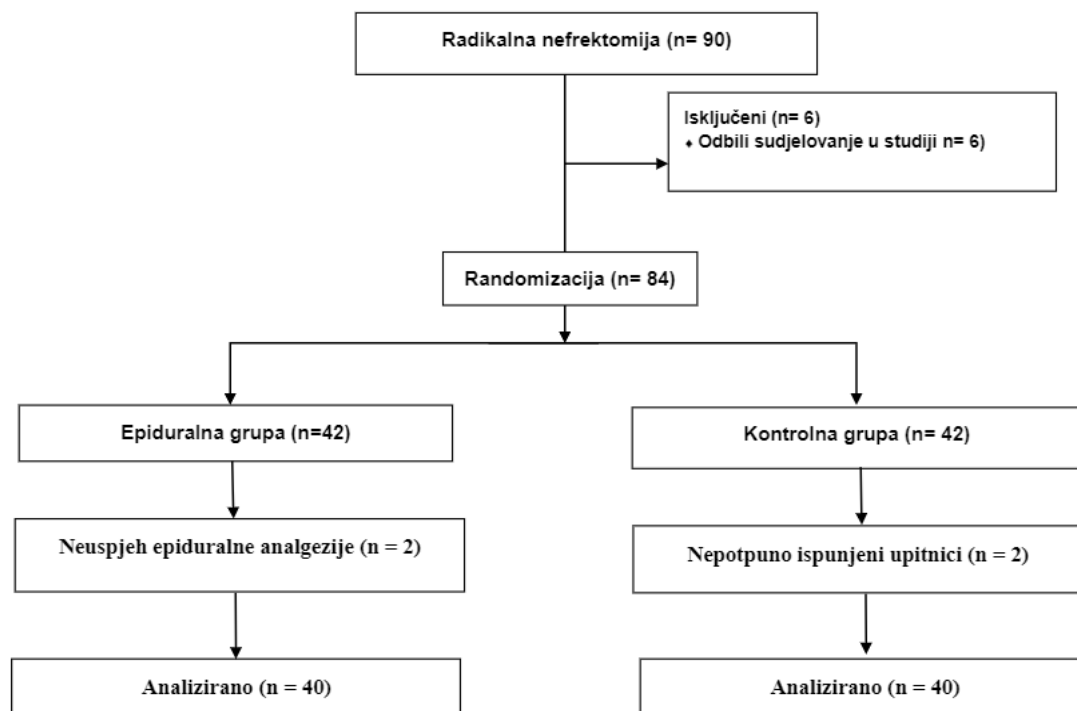
Oba istraživanja su registrirana na ClinicalTrials.gov: NCT04587505 i NCT04521556. Pristup projektnoj dokumentaciji i identitetu bolesnika bio je dopušten samo glavnim istražiteljima. Prikupljeni podaci korišteni su isključivo za ovo istraživanje. Relevantni podaci obrađeni su elektroničkim putem, a glavni istražitelji pridržavali su se protokola za zaštitu podataka.

3.1. RANDOMIZACIJA I DIJAGRAM TIJEKA

Bolesnici su randomizirani putem blok randomizacije (R program verzija 3.5.3. s paketom Blockrand) [1645]. Randomizacijski slijed stavljen je u zatvorene, neprozirne omotnice koje su otvorene neposredno prije kirurškog zahvata i nakon uključivanja u ispitivanje. Zbog prirode intervencije ordinirajući anesteziolog i bolesnici nisu bili zaslijepljeni. Zaslijepljeni je bio doktor medicine koje prikupljao ishode kvalitete oporavka. Randomizirano je 66 bolesnika predviđenih za ORP (slika 1) i 84 bolesnika za ORN (slika 2).



Slika 1. Dijagram tijeka ispitanika u randomiziranom kontroliranom istraživanju kvalitete oporavka poslije ORP.



Slika 2. Dijagram tijeka ispitanika u randomiziranom kontroliranom istraživanju kvalitete oporavka poslije ORN.

3.2. PROTOKOL ANESTEZIJE I POSLIJEOPERACIJSKE ANALGEZIJE

Svi bolesnici su dan prije operacijskog zahvata dobili tromboprofilaksu potkožnom injekcijom niskomolekuskog heparina i tabletu diazepama (5 mg) za anksiolizu. Svi bolesnici također dobivaju 5 mg diazepama per os sat vremena prije operacijskog zahvata. U operacijskoj dvorani se postave se dvije intravenske kanile i aplicira otopina Plasmalyte 10 ml/kg. U epiduralnoj skupini se u sjedećem položaju dezinficira koža i infiltrira s 30 mg lidokaina koža i potkožno tkivo na razini torakalnih međukralježničkih prostora: Th 10-11 ili Th 11-12 kod radikalne nefrektomije, dok se kod radikalne prostatektomije koriste Th 11-12 ili Th 11-L1. S Tuohyjevom iglom (18 G) se identificira epiduralni prostor metodom gubitka otpora. Kako bi se isključila nenamjerna punkcija tvrde moždane ovojnice napravi se test s 60 mg mg lidokaina. Vršak katetera se usmjerava kranijalno na 6 cm dubine i fiksira. Za epiduralnu anesteziju se koristi smjesa ropivakaina 6,25 mg/ml i fentanila 8,3 µg/ml. Dozira se u bolusu od 4 ml te po potrebi titrira dodatno po 2 ml. Prije uvida u opću anesteziju bolesnike se preoksigenira udisanjem čistog kisika tijekom 3 minute. Indukcija opće anestezije je provedena s kombinacijom: midazolam 2,5 mg, fentanil 0,1 mg, propofol 1-1,5 mg/kg i vekuronij 0,01 mg/kg. Zatim se postavi endotrahealni tubus i započne mehanička ventilacija. Održavanje opće anestezije se postiže s jednom l/min protoka svježih plinova 50%-tne smjese N₂O/O₂, te izoflurana do vrijednosti 0,6-0,7 minimalne koncentracije anestetika. Opća anestezija je potrebna poradi dugotrajnosti operacijskog zahvata i pozicijske neudobnosti. Cilj je održavati nesvjesnost i amneziju uz minimalnu depresiju hemodinamike. Bolesnike se mehanički ventilira modom tlačno kontrolirane ventilacije. Ugljični dioksid na kraju izdisaja se monitorira kapnografijom. Pulsnom oksimetrijom se prati zasićenje hemoglobina kisikom. Koristi se protektivna ventilacija pluća s dišnim volumenom od 6 ml/kg idealne tjelesne težine, uz korištenje pozitivnog tlaka na kraju ekspirija (5 cm vode). Krvni tlak se mjeri neinvazivnim oscilometrijskim mjerenjem svake 3 minute. Srednji krvni tlak se održava višim od 60 mmHg, po potrebi bolusima efedrina (5 do 10 mg). Kod hipertoničara se održavaju više vrijednosti srednjeg arterijskog tlaka. Za hemodinamski značajnu bradikardiju se koriste bolusi atropina 0,01 mg/kg. U slučaju porasta tlaka za više od 10% od bazalnih vrijednosti krvnoga tlaka kroz 3 minute ili porasta pulsa zbog kirurškog podražaja, dodaje se 2 ml epiduralne smjese. Gubitci tekućine se nadoknađuju balansiranim kristaloidnim otopinama. Za intraoperacijski gubitak krvi se koriste otopine Plasmalyte, a po potrebi prema kliničkoj i laboratorijskoj procjeni transfuzija koncentrata eritrocita i svježe smrznuta plazma. Za dekurarizaciju se koristi prostigmin 2,5 mg u kombinaciji s 1 mg atropina intravenski. Petnaest minuta prije kraja operacijskog zahvata primjenjuje se 2,5 g metamizola intravenski. Prije kraja operacije aplicira se putem epiduralnog katetera u bolusnoj dozi 3,2 mg morfina. U jedinicama za oporavak od anestezije i dalje u urološkoj jedinici intenzivne njege se provodi daljnja epiduralna analgezija sa smjesom ropivakaina 2,2 mg/ml i

morfinu 0,4 mg/ml. Epiduralna analgezija se primjenjuje u bolusima, prema doziranju morfina u tri klase: klasa I (2 x 0,8 mg), klasa II (2 x 1,2 mg) i klasa III (3 x 1,2 mg). Klasa I je bila namijenjena bolesnicima koji su ASA III ili starije životne dobi, klasa II bolesnicima koji su ASA II statusa ili ASA I bolesnicima starije životne dobi, dok je klasa III bila namijenjena mladoj i zdravoj populaciji (ASA I). Poslijeoperacijski se aplicira 5 g metamizola kroz 24 sata.

U kontrolnoj skupini se za uvod u anesteziju koristi isti protokol. Za održavanje opće anestezije se koristi jedna litra svježeg protoka 50%-tne smjese plinova N₂O/O₂, te izoflurana do postizanja 0,8 MAK-a uz korištenje fentanila za analgeziju (2-10 µg/kg). Daju se dodatni bolusi fentanila od 1-1,5 µg/kg ako se krvni tlak ili puls povećaju za više od 10% od bazalnih vrijednosti duže od 3 minute. Mehanička ventilacija, monitoring mišićne relaksacije i hemodinamska potpora se provode kao i u epiduralnoj skupini. Petnaest minuta prije kraja operacijskog zahvata primjenjuje se 2,5 g metamizola. Poslijeoperacijski se aplicira kontinuirana analgezija metamizolom (5 g) i tramadolom (400 mg) tijekom 24 sata. Relevantni medicinski podaci dobiveni su iz elektroničke medicinske dokumentacije bolnice, terapijskih lista i papirnatih dokumentacija.

3.3. IZRAČUN VELIČINE UZORKA

Izračun veličine uzorka prati kliničko ispitivanje Castro-Alves i suradnika [166]. Koristimo α vrijednost 5 %, snaga 80 %, 10 bodova razlike između skupina, 14 bodova standardna devijacija. Potrebna veličina koja se izračunava iz navedenih odrednica je 62 ispitanika u obje skupine. Procjena veličine uzorka izračunata je u softveru G*Power (University of Kiel, Germany).

3.4. STATISTIČKI POSTUPCI

Svi podaci su analizirani deskriptivnom statistikom. Normalnost podataka je testirana Mardia testom za multivarijatnu normalnost [167], univarijatnim Shapiro-Wilkovim testom i QQ dijagramima. Distribucije ishoda koji nisu imali normalnu distribuciju se prikazuju kao medijan i interkvartilni raspon (IQR). Ishodi koji su imali normalnu distribuciju se prikazuje kao prosjek $\pm$ standardna devijacija.

Distribucije ishoda su prikazane krivuljama gustoće (density plot) i dijagramima okvira s ručicama (*box plot*). Krivulje gustoće prikazuju gustoću vjerojatnosti za različite vrijednosti varijable. Krivulje gustoće prikazuju oblik distribucije (normalna, asimetrična ili multimodalna), identificiraju područja s visokom gustoćom podataka i pružaju vizualnu procjenu gdje su koncentrirani podatci i koliko su raspršeni. Krivulje gustoće mogu usporediti distribucije dviju ili više varijabli. Dijagram okvira s

ručicama prikazuje medijan, prvi i treći kvartil. Dijagram okvira s ručicama može procijeniti simetriju distribucije podataka (ako je median blizu sredine kutijice), raspršenost podataka koja se prikazuje duljinom između medijana i horizontalnih linija i prisustva ekstremnih vrijednosti.

Za kategorijske varijable je korišten Fisherov egzaktni test ili Chi-square test. Nenormalno raspoređeni podaci testirani su Wilcoxonovim testom i Spearmanovim korelacijom dok se normalno raspoređeni podaci testiraju sa studentovim t testom i Pearsonovom korelacijom. Pouzdanost QoR-40 i QoR-15 se testira s Cronbachovim testom unutarnje konzistencije. Opći test neovisnosti je korišten ako nisu ispunjeni preduvjeti za multivarijatnu analizu varijance: multivarijatna normalnost, normalnost rezidualnih vrijednosti i izostanak značajnih odstupanja podataka. Svrha aproksimativnog općeg testa neovisnosti je multivarijatno testiranje koje smanjuje broj testova i time smanjuje pogrešku tipa I. Opći test neovisnosti je dio Coin paketa (Conditional Inference Procedures in a Permutation Test Framework) [168]. P vrijednost je smatrana statistički značajnom ukoliko je manja od 0,05. Ukoliko je opći test neovisnosti statistički značajan onda se može nastaviti univarijatna analiza s pomoću Wilcoxonovog testa uz ispravljanje p vrijednosti s Holmovim testom. Kako bi se olakšalo tumačenje veličine učinka, statističke procjene veličine efekta su prikazane su kao razlike u medijanima i kao Spearmanov r.

Modeliranje između prediktora i primarnog ishoda je napravljeno linearnom regresijom. Modeliranje prediktora kreće od jednostavnijih modela ka složenijima. Ukoliko dijagnostika modela pokazuje nenormalnu raspodjelu rezidualnih vrijednosti (QQ dijagram) i odstupajuće vrijednosti procijenjene Cookovim vrijednostima i standardiziranim rezidualnim vrijednostima, utoliko se koristi robusna linearna regresija M metodom (MASS paketa) [169]. uz pomoć f.robftest [170]. Koeficijent determinacije (R^2) se koristi za definiranje najboljeg modela. Statistička analiza provedena je pomoću Rstudio s R programskim jezikom. U slučaju statistički neznačajnog primarnog ishoda, u G* Power programu se izračunava broj ispitanika koji je potreban za postići statistička značajnost (pri α vrijednosti od 5% i snazi od 80%). Svrha tog izračuna ukazuje na grešku tipa II (premalo ispitanika na pripadajuću razliku efekta).

4. REZULTATI

4.1. UTJECAJ ANESTEZIOLOŠKIH TEHNIKA NA KVALITETU OPRAVKA U RADIKALNOJ PROSTATEKTOMIJI

Od travnja 2019 godine do travnja 2021 godine je randomizirano 66 bolesnika predviđenih za radikalnu prostatektomiju od kojih je 61 uspješno završio kliničko ispitivanje. U kontrolnoj skupini su dva bolesnika odbila ispunjavanje upitnika, jedan je poslijeoperacijski liječen u jedinici intenzivnog liječenja, a jedan bolesnik je imao poslijeoperacijski delirij. U epiduralnoj skupini je jedan bolesnik isključen iz ispitivanja zbog neuspješnog izvođenja epiduralne analgezije.

Demografske i kliničke osobine bolesnika između epiduralne i kontrolne skupine su prikazane u tablici 2. Bilježi se dulje trajanje operacijskog zahvata u epiduralnoj skupini, $P= 0.007$, dok su ostale demografske i kliničke osobine bile ujednačene.

Tablica 2. Obilježja ispitanika i intraoperacijski podatci bolesnika podvrgnutih ORP.

	Epiduralna skupina	Kontrolna skupina	<i>P</i> vrijednost
	n = 32	n = 29	
Dob (godine)	68 ± 4.4	66,6 ± 5.5	0,367*
ASA fizički status (n)			
I	6 (18,8%)	7 (24,1%)	
II	22 (68,8%)	17(58,6%)	0,73‡
III	4 (12,5%)	4 (13,7 %)	
Trajanje operacije (minute)	199 ± 39	167 ± 32	0,007†
Trajanje anestezije (minute)	216 ± 45	190 ± 42	0,07†
Transfuzija (doza)			
0 KE	25 (68,8%)	22 (75,8%)	
1 KE	2 (6,3%)	1 (3,4%)	
2 KE	5 (15,6%)	3 (10,3%)	0,7‡
4 KE+ 2 SSP	0	1 (3,4%)	
8 KE+ 4 SSP	0	1 (3,4%)	
Kristaloidi (ml)	1600 (500)	1500 (500)	0,19†
Efedrin (mg)	0 (5)	0 (10)	0,6†
Atropin (mg)	0 (0,13)	0 (0,7)	0,5†
Vekuronij (mg)	15.9 (2,5)	16.4 (3,7)	0,2†
Fentanil (mcg)	100 (0)	637 (161)	0,3†
Epiduralna analgezija	Klasa I (29%) Klasa II (71%) Klasa III (0%)		

Podatci su prikazani kao aritmetička sredina ± SD, n (%) ili median (interkvartilni raspon).

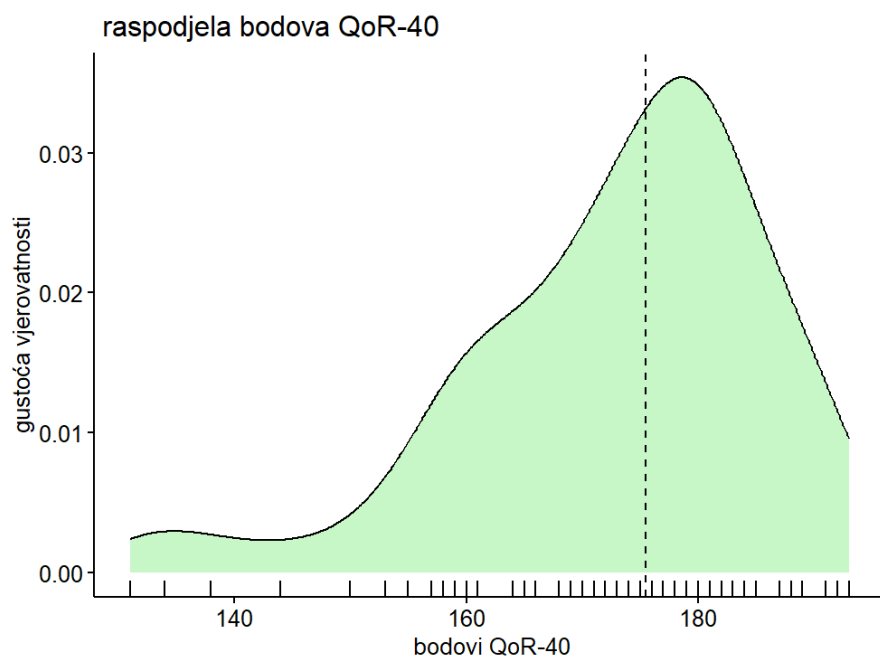
* neovisni t test

†Wilcoxonov test

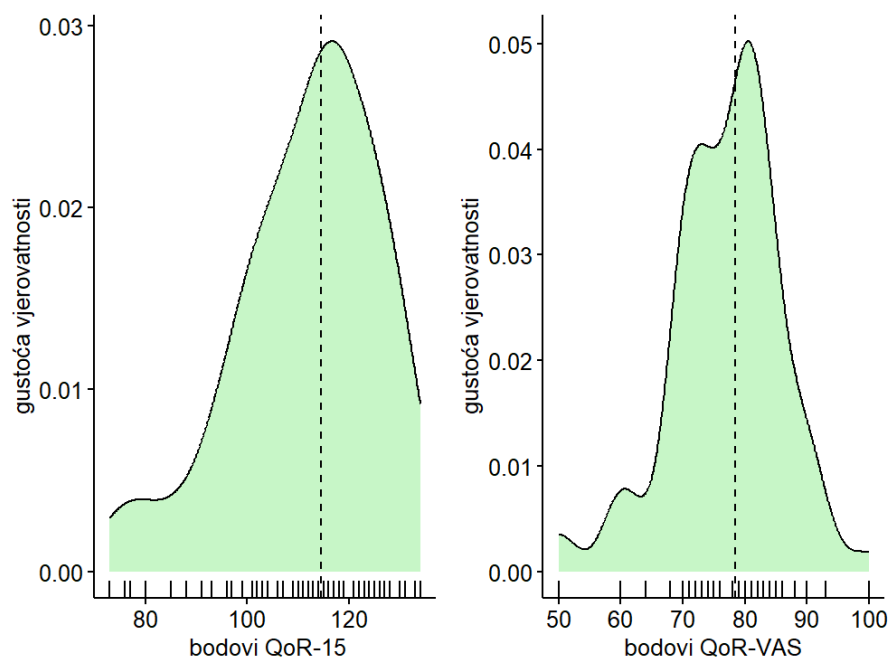
‡ Fisherov egzaktni test

^a transfuzije koncentrata eritrocita (KE) i svježe smrznute plazme (SSP)

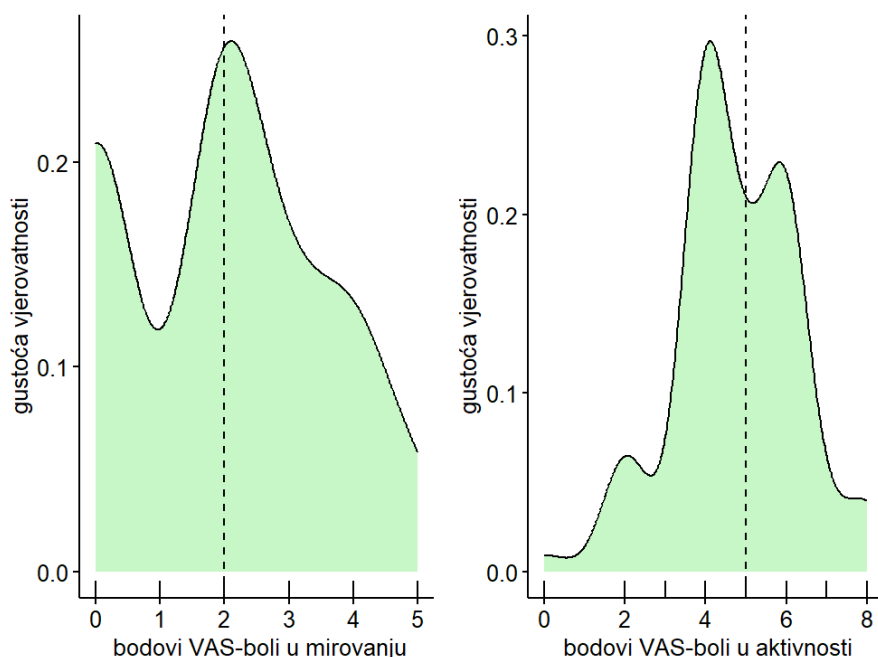
Prosječna dob bolesnika je bila $67,3 \pm 4,9$ godina. Prosječno trajanje operacijskog zahvata je bilo $184,5 \pm 38,7$ minuta. Raspodjela primarnih i sekundarnih ishoda nije bila normalna (slike 3 - 6).



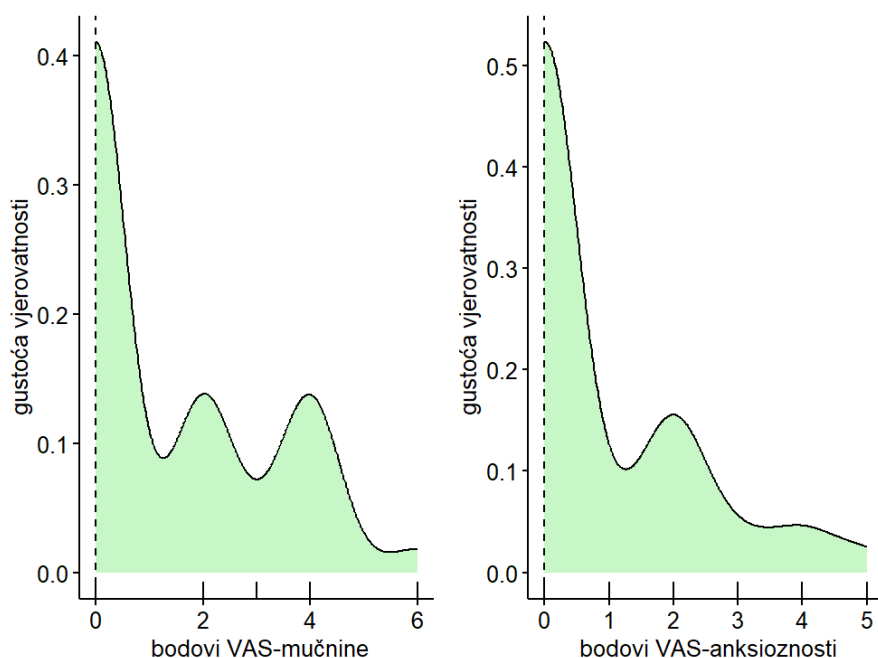
Slika 3. Graf gustoće vjerovatnosti QoR-40 bodova u ORP. Medijani QoR-40 rezultat je 181 (IQR 177 do 188). Raspodjela QoR-40 bodova ima simetriju – 0,78 i spljoštenost 0,18.



Slika 4. Grafovi gustoće vjerovatnosti QoR-15 i QoR-VAS u ORP. Medijani rezultat QoR-15 je 124 (115-135). Raspodjela QoR-15 bodova ima simetriju -0,77 i spljoštenost 0,26. Medijani QoR-VAS rezultat je 85 (76–90). Raspodjela QoR-VAS bodova ima simetriju -1,27 i spljoštenost 1,8.



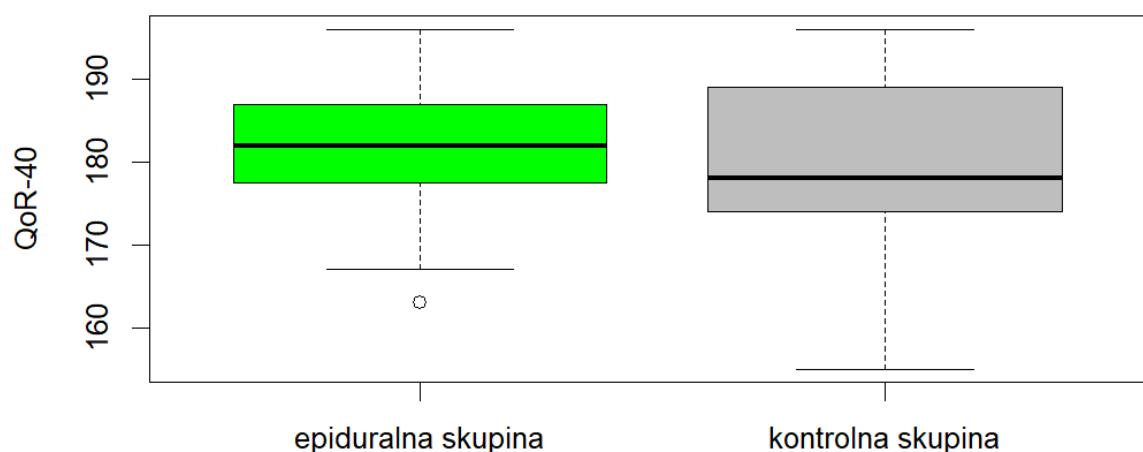
Slika 5. Grafovi gustoće vjerojatnosti VAS boli u mirovanju i aktivnosti u ORP. Medijani rezultat VAS boli tijekom mirovanja je 0 (0–20). Raspodjela bodova ima, simetriju 1,02 i spljoštenost -0,18. Medijani rezultat VAS boli u aktivnosti je 40 (20-40) raspodjela bodova ima simetriju 0,22 i spljoštenost -0,2.



Slika 6. Grafovi gustoće vjerojatnosti VAS-mučnine i VAS-anksioznosti u ORP. Medijani rezultat VAS mučnine je 0 (0–20). Raspodjela bodova ima, simetriju 1,25 i spljoštenost – 0,02. Medijani rezultat VAS anksioznosti je 0 (0–0). Raspodjela bodova ima simetriju 3,17 i spljoštenost 11,61.

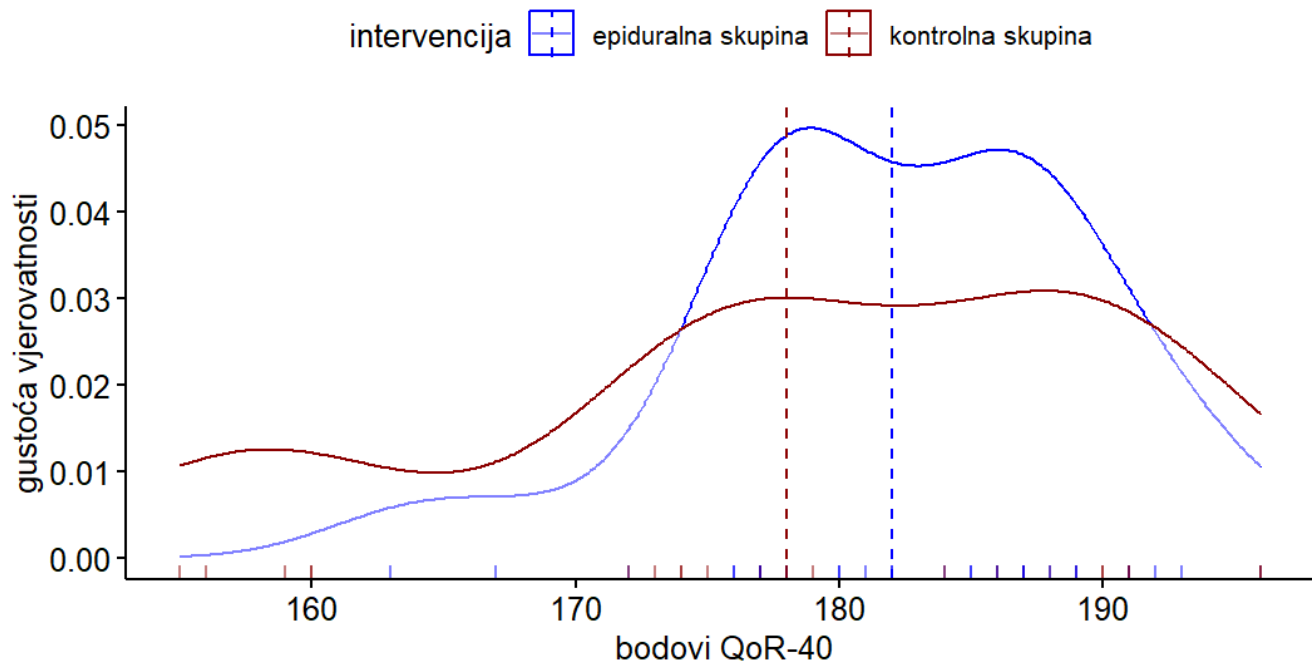
4.1.1. Primarni ishod

Nije bilo statističke značajne razlike QoR-40 rezultata između epiduralne i kontrolne skupine u ORP. Medijani QoR-40 rezultat prvog poslijeoperacijskog dana je bio u epiduralnog skupini 182,5 (IQR 9,5) a u kontrolnoj skupini 178 (IQR 17), $P>0,05$ (slika 7, slika 8). Veličina efekta izraženog Spearmanovim r je 0,11. S veličinom efekta ($r=0,11$) je potrebno 283 ispitanika po skupini za postizanje statističke značajnosti.



Slika 7. Dijagram okvira s ručicama. Prikazane su distribucije QoR-40 bodova između epiduralne i kontrolne skupine bolesnika podvrgnutih ORP.

raspodjela QoR-40 bodova prema tipu intervencije



Slika 8. Krivulje gustoće vjerojatnosti QoR-40 bodova između epiduralne i kontrolne skupine bolesnika podvrgnutih ORP. Iz grafa je vidljivo preklapanje krivulja gustoće vjerojatnosti kao i mala razlika između medijana.

4.1.2. Sekundarni ishodi

Opći test neovisnosti QoR ishoda (QoR-40, QoR-15, and QoR-VAS) nije bio različit između epiduralne i kontrolne skupine ($P > 0,05$).

Opći test neovisnosti VAS ishoda (bol u mirovanju, bol u aktivnosti, mučnina i anksioznost) nije bio značajno različit između epiduralne i kontrolne skupine ($P > 0,05$).

Nije bilo statistički značajne razlike sekundarnih ishoda između epiduralne i kontrolne skupine (slika 9). Daljnja univarijatna analiza nije potrebna. Informacije o veličina efekta svih analiziranih ishoda su prikazani u tablici 3.

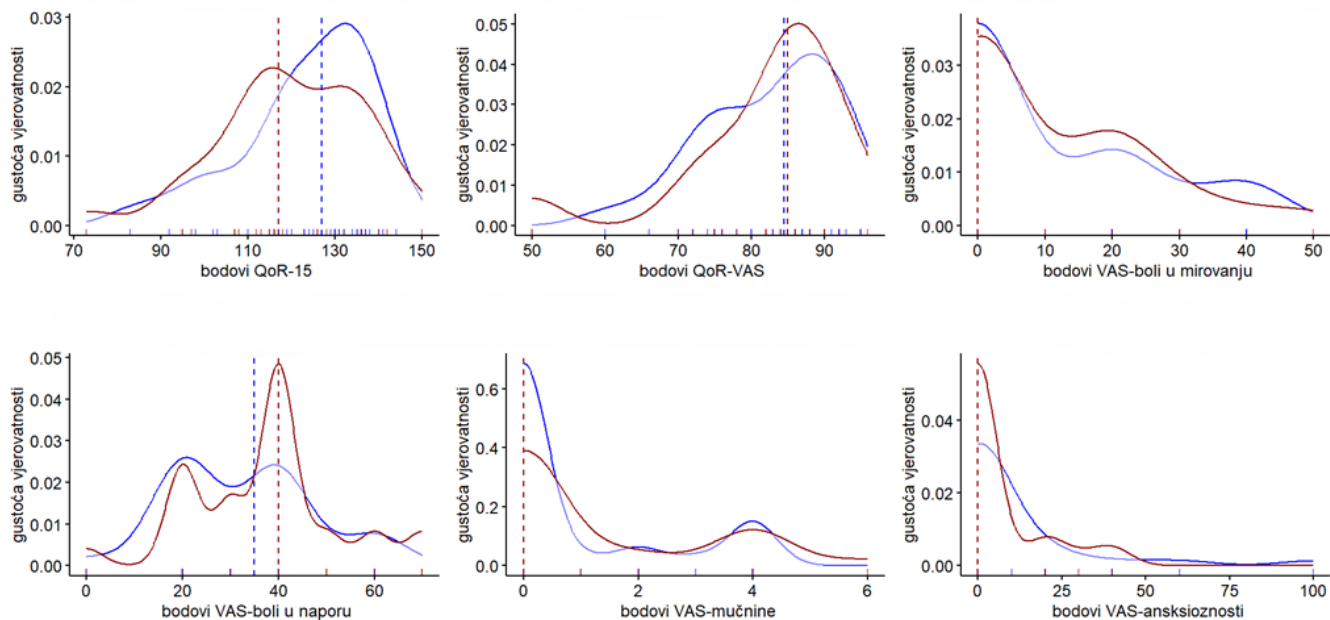
Tablica 3. Primarni i sekundarni ishodi bolesnika podvrgnutih ORP.

ISHODI	Epiduralna skupina n = 32	Kontrolna skupina n = 29	Veličina efekta (r)	P vrijednost
QoR- 40	182,5 (9,25)	178 (17)	0,11	$P > 0,05$
QoR- 15	127 (18,25)	117 (20)	0,13	
QoR-VAS	84.5 (14,25)	85 (12)	0,01	
VAS bol u mirovanju	0 (20)	0 (20)	0,04	$P > 0,05$
VAS bol u aktivnosti	35 (20)	40 (10)	0,16	
VAS mučnina	0 (12,5)	0 (20)	0,08	
VAS anksioznost	0 (0)	0 (0)	0,02	

Podatci su prikazani kao medijan (IQR).

Spearmanov r je korišten za veličinu efekta.

Opći test neovisnosti je korišten za analizu P vrijednosti



Slika 9. Krivulje gustoće vjerojatnosti sekundarnih ishoda između epiduralne i kontrolne skupine bolesnika podvrgnutih ORN.

VAS bol u mirovanju testirana jednostranim Wilcoxonovim testom u obje skupine je bilo značajno niža od 30 bodova, $P < 0,001$.

VAS bol u aktivnosti testirana jednostranim Wilcoxonovim testom u obje skupine je bila značajno niža od 40 bodova, $P = 0,01$.

VAS mučnina testirana jednostranim Wilcoxonovim testom u obje skupine je bilo značajno niža od 30 bodova, P vrijednost $< 0,001$. Iako 42 bolesnika nisu imali mučninu, incidencija VAS mučnine više od 30 bodova se bilježi u 22% bolesnika (5 u epiduralnoj skupini i 7 u kontrolnoj skupini).

VAS anksioznost testirana jednostranim Wilcoxonovim testom u obje skupine je bilo značajno niža od 30 bodova, $P < 0,001$.

QoR-40 i QoR-15 su imali alfa koeficijent 0,88 i 0,7.

QoR-VAS je statistički značajno koreliran s QoR-40 ($r=0,69$, $P < 0,001$) i QoR-15 ($r=0,65$, $P < 0,001$). QoR upitnici su statistički značajno korelirani (tablica 4).

Tablica 4. Korelacijska analiza sekundarnih ishoda.

VAS	Najgora mučnina	Bol u mirovanju	Bol u naporu	Anksioznost
QoR-40	-0,40*	-0,52*	-0,62*	-0,53*
QoR-15	-0,48*	-0,57*	-0,63*	-0,65*
QoR-VAS	-0,42*	-0,41*	-0,50*	-0,53*

Spearmanov koeficijent korelacije prikazuje jačinu povezanosti između ishoda.

* $P < 0,05$

4.2. UTJECAJ ANESTEZIOLOŠKIH TEHNIKA NA KVALITETU OPRAVKA U RADIKALNOJ NEFREKTOMIJI

Od travnja 2019. godine do travnja 2021. godine je randomizirano 84 bolesnika predviđenih za radikalnu nefrektomiju od kojih je 80 uspješno završio kliničko ispitivanje. U kontrolnoj skupini su dva bolesnika odbila ispunjavanje upitnika. U epiduralnoj skupini su dva bolesnika isključena iz ispitivanja zbog neuspjeha epiduralne analgezije.

Demografske i kliničke osobine bolesnika između epiduralne i kontrolne skupine bolesnika podvrgnutih ORN su bile ujednačene (tablica 5). Jedini izuzetak je doza vekurunija koja je statistički značajno viša u kontrolnoj skupini, $P < 0.001$.

Tablica 5. Obilježja ispitanika i intraoperacijski podatci bolesnika podvrgnutih ORN.

	Epiduralna skupina	Kontrolna skupina	<i>P</i> vrijednost
	n = 40	n = 40	
Dob (godine)	70,5 ± 13,25	66,6 ± 12,25	0,1*
Muški spol	28	26	0,63‡
Ženski spol	12	14	
ASA fizički status (n)			
I	2 (5%)	4 (10%)	
II	26 (65%)	24(60%)	0,76‡
III	12 (30%)	12(30%)	
Trajanje operacije (minute)	130 ± 30	130 ± 30	0,48†
Trajanje anestezije (minute)	155 ± 40	160 ± 40	0,88†
Transfuzija (doza)			
0 KE ^a	39 (97,5%)	38 (95%)	
1 KE ^a	0 (0%)	1(2,5%)	1‡
2 KE ^a	1 (2,5%)	1 (2,5%)	
Kristaloidi (ml)	1600 (250)	1700 (300)	0,15†
Vekuronij (mg)	12 (2)	14 (3,25)	<0,001†
Fentanil (mcg)	100 (0)	500 (200)	0,2†
Epiduralna analgezija	Klasa I (50%)		
	Klasa II (37,5%)		
	Klasa III (12,5%)		

Podatci su prikazani kao aritmetička sredina ± SD, n (%) ili medijan (interkvartilni raspon).

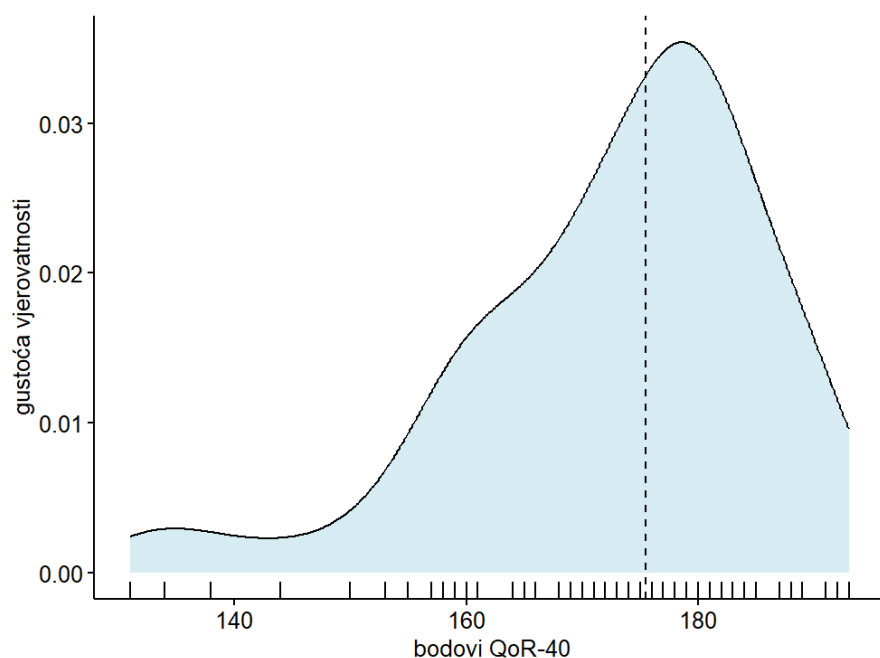
* neovisni t test

†Wilcoxonov test

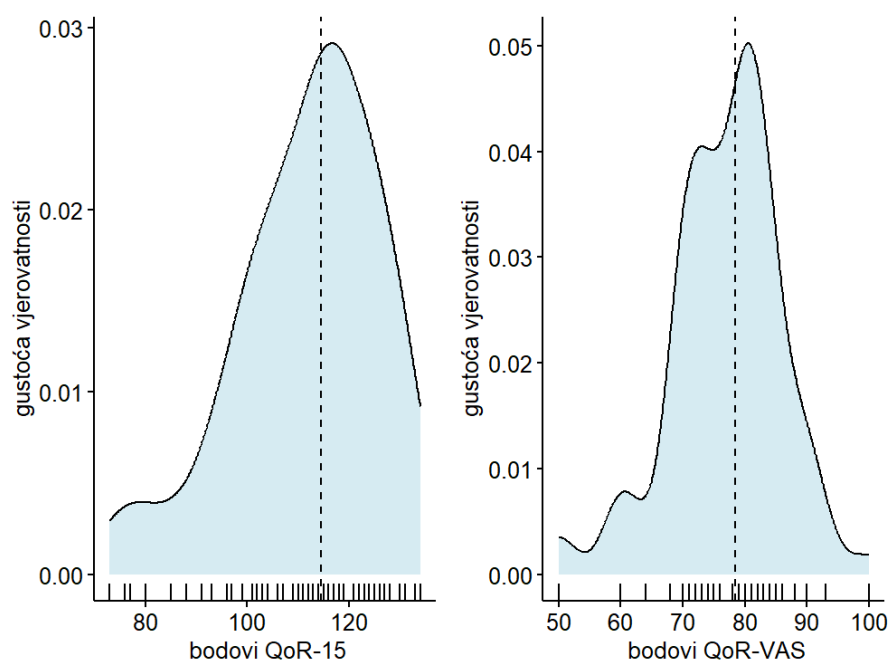
‡ Fisherov egzakti test

^a Koncentrat eritrocita (KE)

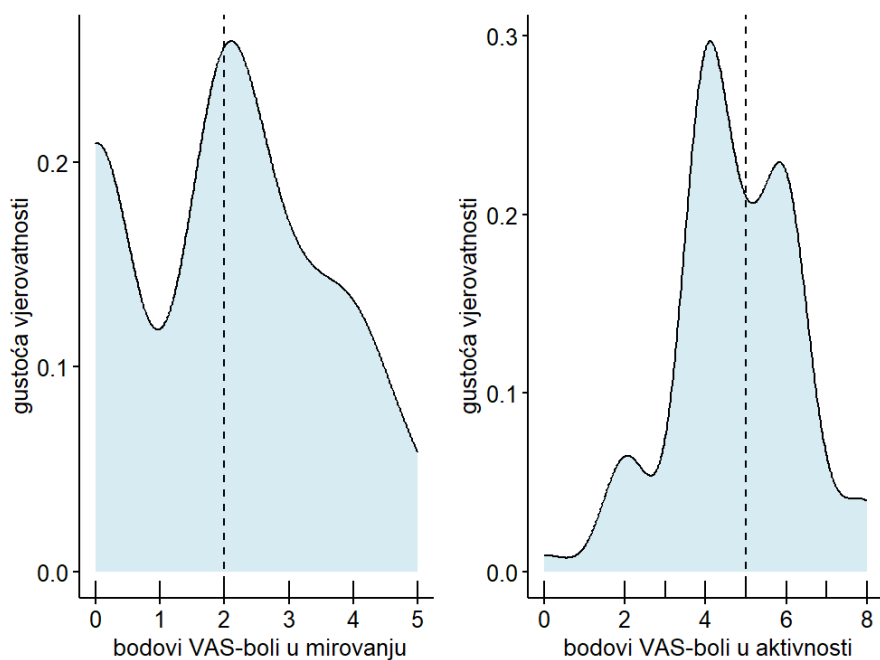
Prosječna dob bolesnika je bila $67 \pm 14,3$ godine. Prosječno vrijeme kirurgije je bilo 133 ± 26 minuta. Raspodjela primarnih i sekundarnih ishoda nije bila normalna (slike 10-13).



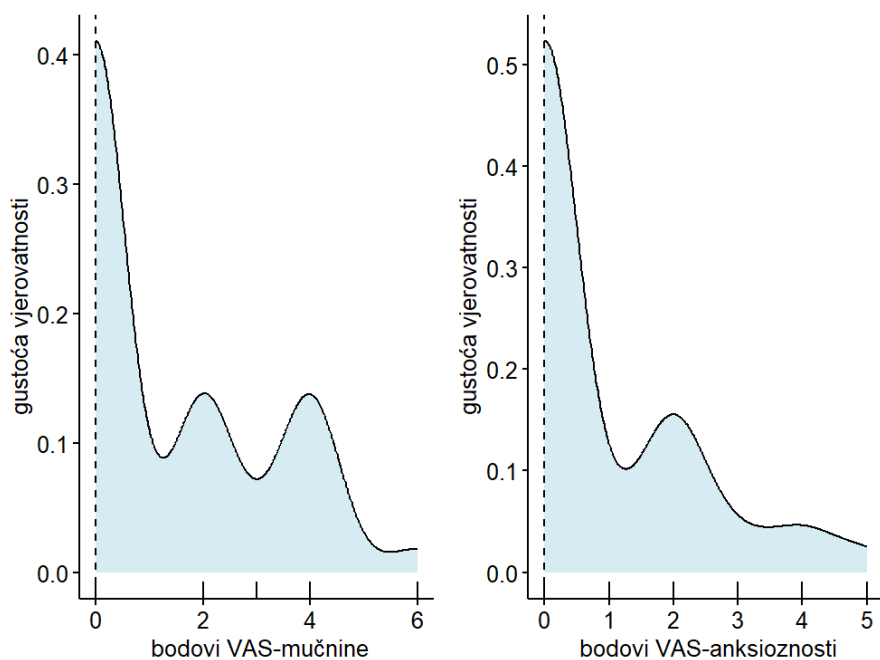
Slika 10. Graf gustoće vjerojatnosti QoR-40 bodova u ORN. Medijani QoR-40 rezultat je 175,5 (165,8 do 181). Raspodjela QoR-40 ima simetriju -1,02 i spljoštenost 1,07.



Slika 11. Grafovi gustoće vjerojatnost QoR-15 i QoR-VAS u ORN. Medijani QoR-15 rezultat je (104–112). Raspodjela QoR-15 ima simetriju -0,75 i spljoštenost 0,18. Medijani QoR-VAS rezultat je 78,5 (72–82). Raspodjela QoR-VAS ima simetriju -0,56 i spljoštenost 1.



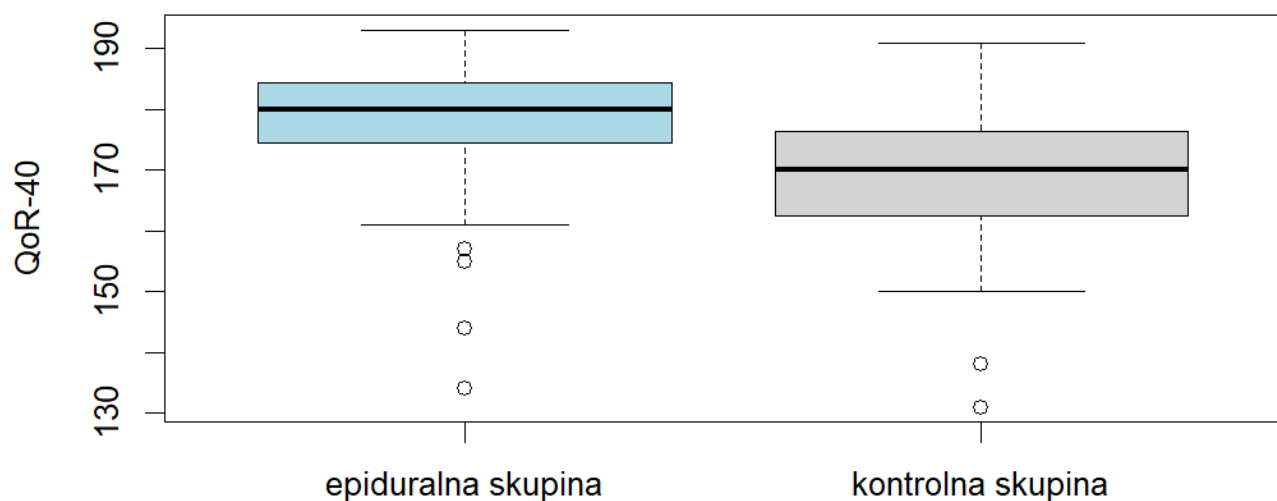
Slika 12. Grafovi gustoće vjerojatnost VAS boli u mirovanju i aktivnosti u ORN. Medijani rezultat VAS boli tijekom mirovanja je 20 (0–20). Raspodjela ima simetriju 0,14 i spljoštenost -1,08. Medijani rezultat VAS boli u aktivnosti je 40 (30–50). Raspodjela ima simetriju -0,24 i spljoštenost 0,45.



Slika 13. Grafovi gustoće vjerojatnost VAS-mučnine i VAS-anksioznosti u ORN. Medijani rezultat VAS mučnine je 0 (0–20). VAS-mučnina ima simetriju 0,87 i spljoštenost -0,5. Medijani rezultat VAS anksioznosti je 0 (0–20). VAS-anksioznost ima simetriju 1,43 i spljoštenost 1,03.

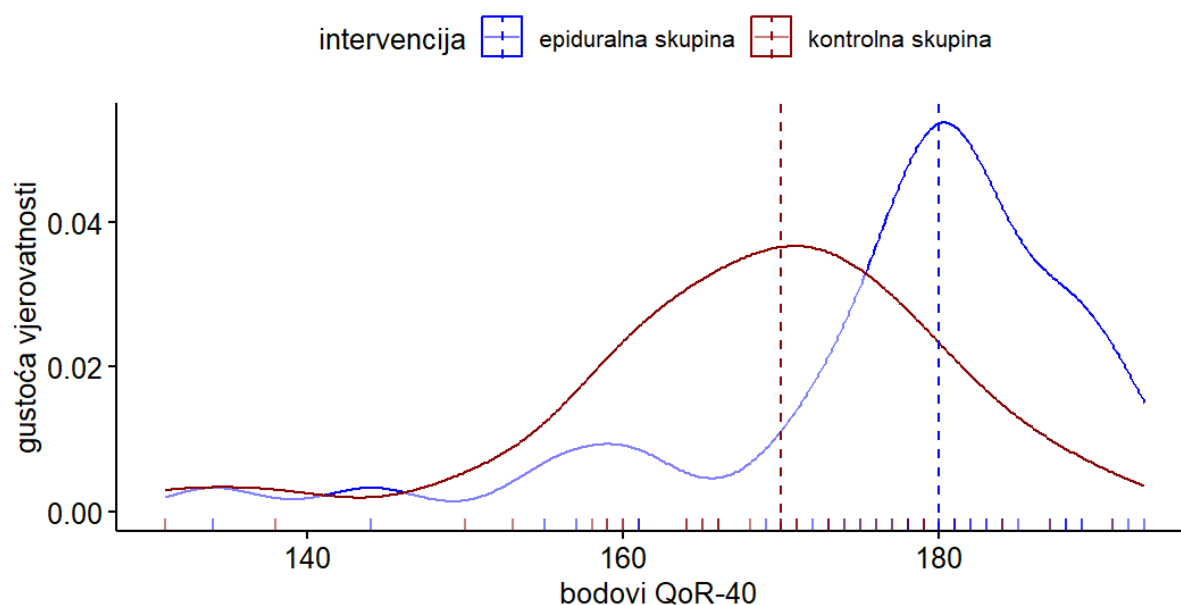
4.2.1. Primarni ishod

Razlika medijana QoR-40 između epiduralne i kontrolne skupine bolesnika podvrgnutih ORN prvi poslijeoperacijski dan je bila 10 bodova (95 % interval pouzdanosti 15 - 5), $P < 0,0001$. Veličina efekta izražena Spearmanovim r je 0,43. Epiduralna skupina je imala 180 (IQR 9,5) bodova, a kontrolna skupina 170 (IQR 13) bodova, $p < 0,05$ (slike 14 i 15).



Slika 14. Dijagram okvira s ručicama. Prikazane su raspodjele QoR-40 bodova između epiduralne i kontrolne skupine ispitanika podvrgnutih ORN.

raspodjela QoR-40 bodova prema tipu intervencije



Slika 15. Krivulje gustoće vjerojatnosti QoR-40 bodova između epiduralne i kontrolne skupine u ORN. Iz grafa se vidi razlika medijana i pomak krivulje epiduralne anestezije u desno

4.2.2. Sekundarni ishodi

Analiza QoR-40 dimenzija je prikazana u Tablici 6. Statistički značajno su različite dimenzija fizička neovisnost ($P=0,0001$) i emocionalno stanje ($P=0.005$). Dimenzija bol nije statistički značajna jer se P vrijednost ispravlja s Holmom zbog višestrukih testiranja.

Tablica 6. QoR-40 dimenzije u obje skupine bolesnika podvrgnutih ORN.

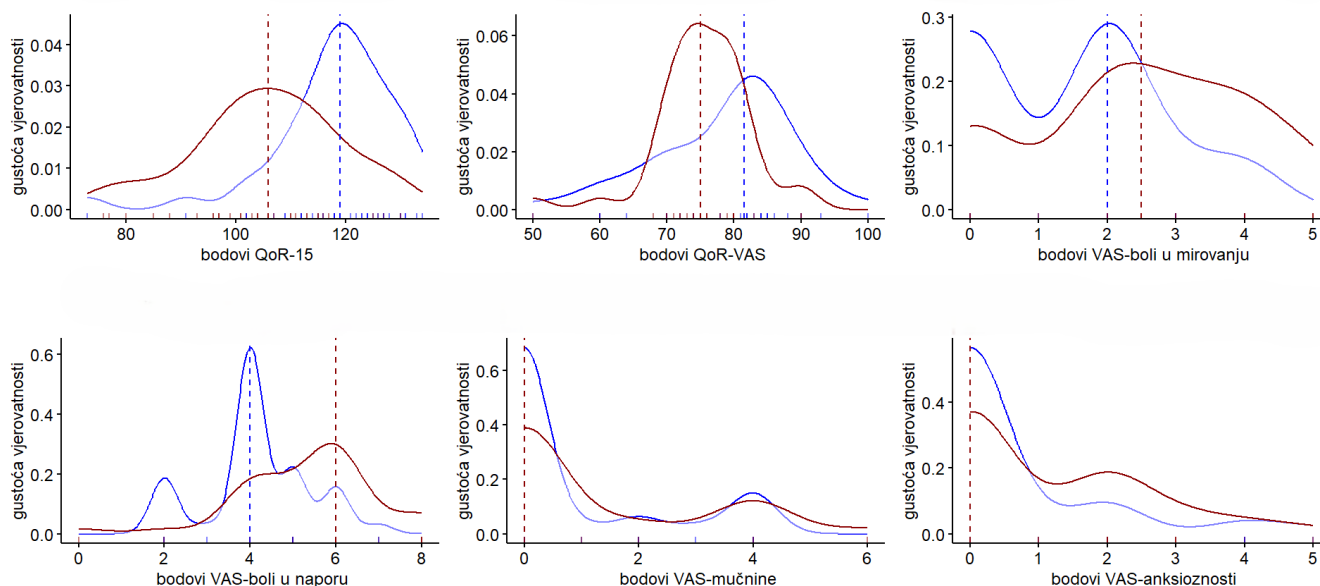
QoR-40 dimenzije					
Dimenzije	Epiduralna skupina	Kontrolna skupina	Statistička procjena		
n=5	n = 40	n = 40	Razlike u medijanima	Veličina efekta	P vrijednost
Fizička udobnost	52(4)	49(6,5)	-4	$r= 0,43$	0,0001*
Emocionalno stanje	42 (5,3)	38,5 (8)	-3	$r= 0,31$	0,005*
Bol	33,5(2)	33 (1)	-1	$r=0,26$	0,018
Psihološka potpora	35 (1)	34,5 (2)	0	$r=0,09$	0,43
Fizička neovisnost	18 (4,5)	7 (3,3)	-1	$r=0,18$	0,12

Podatci su prikazani kao medijani (IQR).

Wilcoxonov test je korišten za statističku procjenu.

*P vrijednost se zbog višestrukog testiranja ispravlja s Holmom

Opći test neovisnosti VAS ishoda (bol u aktivnosti, bol u mirovanju i najgora mučnina u zadnjih 24 h) su bili značajno različiti između epiduralne i kontrolne skupine ($P = 0,0008$). Svi sekundarni ishodi su prikazani kao krivulja gustoće (slika 17).



Slika 16. Krivulje gustoće vjerojatnosti sekundarnih ishoda između epiduralne i kontrolne skupine bolesnika podvrgnutih ORN. Najveća razmaknutost medijana i krivulja se vidi u QoR-15.

U tablici 7. su prikazane veličine efekta svih ishoda. Ishodi koji su statistički značajno različiti između skupina: QoR-15, QoR-40, VAS bol u aktivnosti i VAS bol u mirovanju.

Tablica 7. Ishodi bolesnika podvrgnutih ORN.

	Epiduralna skupina	Kontrolna skupina	Statistička procjena		
	n = 40	n = 40	Razlika medijana	Veličina efekta	P vrijednost
QoR- 40	180 (9,5)	170 (13)	10	r=0,43	<0,0001*
QoR- 15	119 (10,5)	106 (18)	13	r= 0,49	<0,008*
QoR-VAS	81.5(14,25)	75 (8)	4	r= 0,26	0,022
VAS bol u mirovanju	10 (20)	20 (22,5)	10	r=0,32	<0,0125*
VAS bol u aktivnosti	30 (12,5)	40 (12,5)	10	r=0,43	<0,01*
VAS mučnina	0 (20)	20 (40)	3e-05	r=0,27	0,018
VAS anksioznost	0 (0)	0 (20)	5e-05	r=0,23	0,04

Podatci su prikazani kao medijani (IQR).

Wilcoxonov test je korišten za statističku procjenu.

*P vrijednost se zbog višestrukog testiranja ispravlja s Holmom.

VAS bol u mirovanju, testiran jednostranim Wilcoxonovim testom, u obje skupine je bio niži od 30 bodova, $P < 0,001$. VAS bol u aktivnosti, testiran jednostranim Wilcoxonovim testom, u obje skupine nije bila značajno niža od 40 bodova, $P = 0,3$.

Incidencija VAS mučnine više od 30 bodova se bilježi u 21,25 % bolesnika. U epiduralnoj skupini se bilježi mučnina u 30 % ispitanika dok u kontrolnoj skupini u 55 % ispitanika.

QoR-VAS je koreliran s QoR-40 ($r=0,63$, $p<0001$) i QoR-15 ($r=0,54$, $p \leq 0,001$). QoR upitnici su statistički značajno korelirani (tablica 8). QoR-40 i QoR-15 su imali alfa koeficijent 0,88 i 0,73.

Tablica 8. Korelacijska analiza sekundarnih ishoda

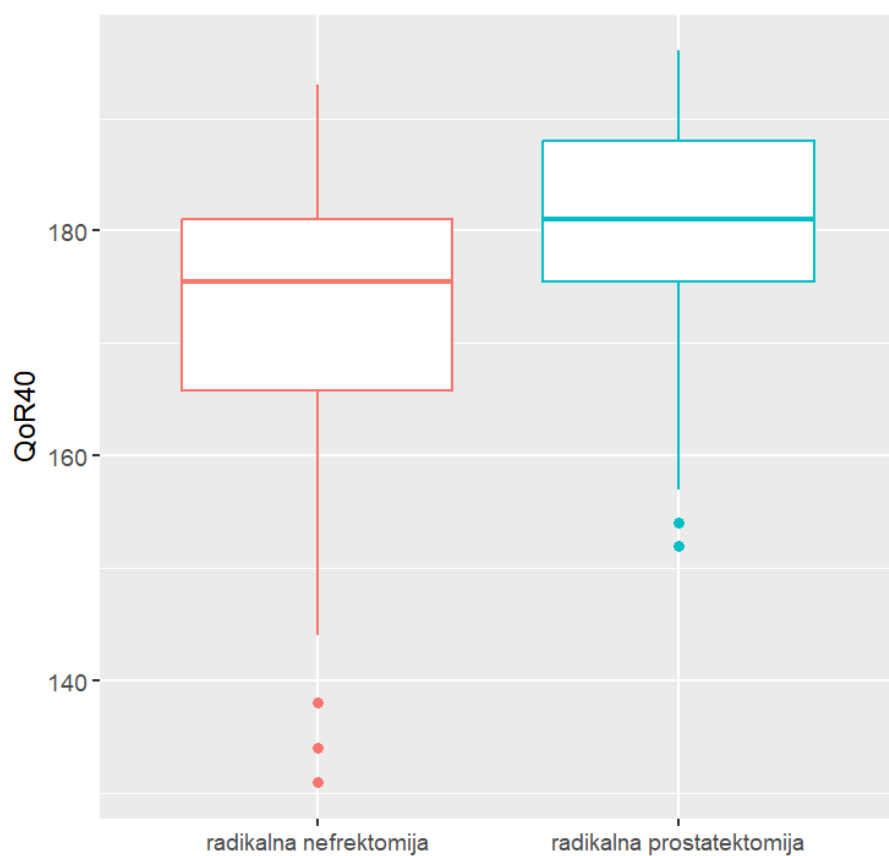
VAS	Najgora mučnina	Bol u mirovanju	Bol u naporu	Anksioznost
QoR-40	-0,56**	-0,33**	-0,30**	-0,42**
QoR-15	-0,56**	-0,34**	-0,34**	-0,34**
QoR-VAS	-0,29**	-0,32**	-0,25*	-0,25*

* $P < 0,05$

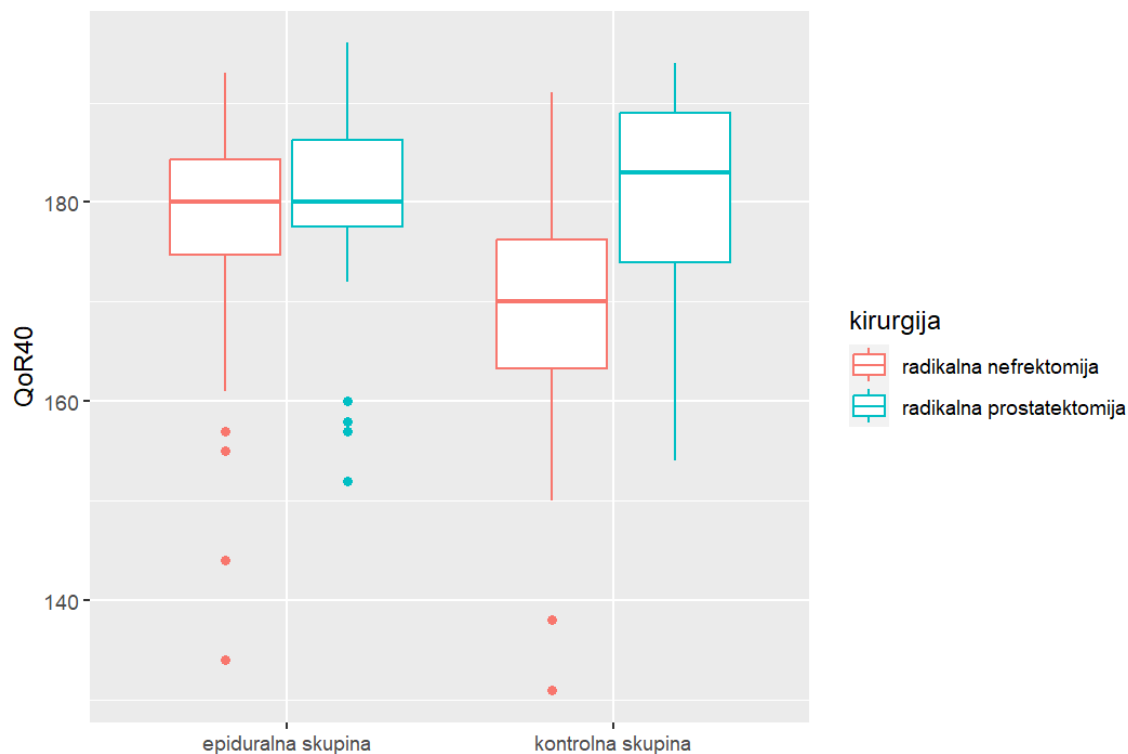
** $P \leq 0,01$

4.3. OBJEDINJENA ANALIZA KVALITETE OPORAVKA MJERENA QoR-40

Objedinjeni podatci kvalitete oporavka bolesnika podvrgnutih ORN i OPR su prikazani prikazani na slici 17. Objedinjeni rezultati epidurane i kontrolne skupine u ORP i ORN su prikazani na slici 18.



Slika 17. Dijagram okvira s ručicama. Prikazana je raspodjela QoR-40 bodova između radikalne nefrektomije 181 (12,5) i radikalne prostatektomije 175,5 (15,25).



Slika 18. Dijagram okvira s ručicama. Prikazana je raspodjela QoR-40 bodova u objedinjenim rezultatima: ORN: epiduralna anestezija: 180 (9,5), kontrolna skupina: 170 (13); ORP: epiduralna skupina 180 (8,75), kontrolna skupina 183 (15).

Analizirani su odnosi između nezavisnih varijabli: vrsta kirurgije (ORP i ORN) i anestezioloških tehnika (epiduralna ili kontrolna skupina) i zavisne varijable (QoR-40). Zbog odstupajućih rezidualnih vrijednosti se umjesto metode najmanjih kvadrata koristila robusna linearna regresija s M metodom. Veći koeficijent determinacije (R^2) označava veći udio objašnjene varijance zavisne varijable, odnosno bolji model.

Model 1 je ispitao kirurgiju i QoR-40. Radikalna prostatektomija je imala 7 bodova više od radikalne nefrektomije (174 boda); $P= 0,0004$, $R^2 = 0,084$.

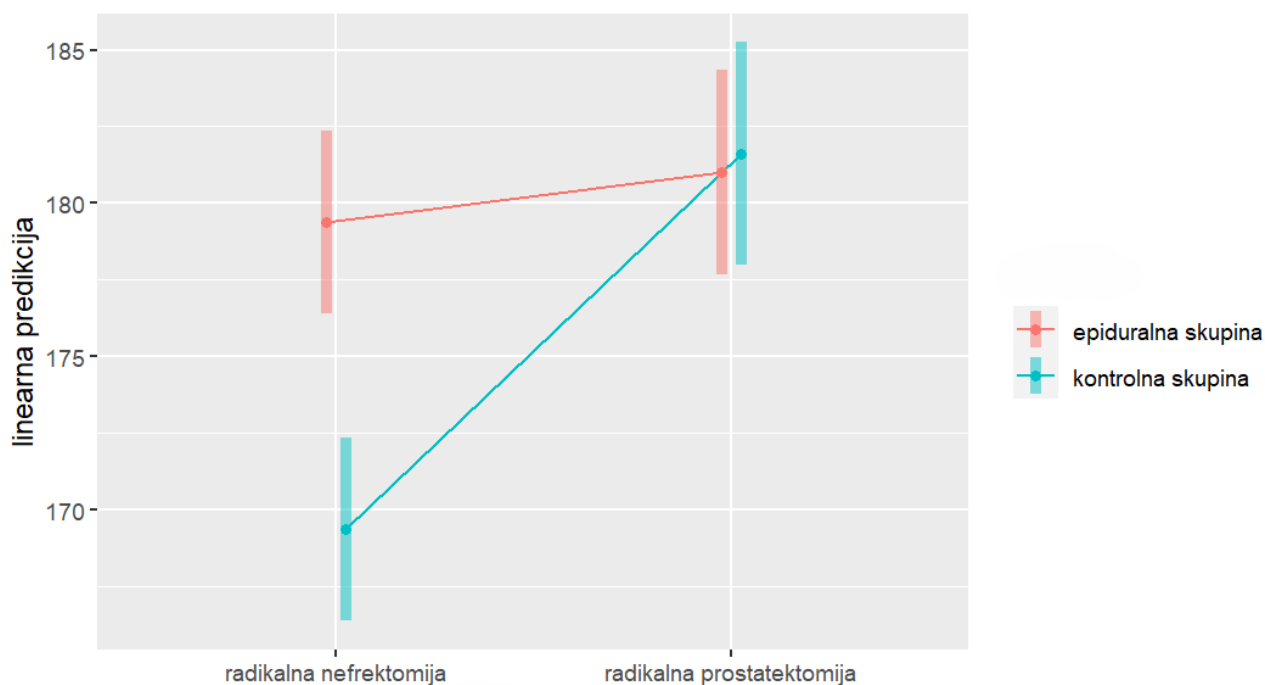
Model 2 je ispitao anesteziološke tehnike i QoR-40. Kontrolna skupina je imala 5,75 bodova manje od epiduralne skupine (180 bodova), $P= 0,003$, $R^2 = 0,039$.

Model 3 je ispitao anesteziološke tehnike, kirurgiju i utjecaj na QoR-40. Model je bio statistički značajan s P vrijednosti modela od 8×10^{-6} , $R^2 = 0,15$. P vrijednosti prediktora: anesteziološke tehnike $P= 0,002$, kirurgija $P= 0,0001$.

Model 4: je ispitao interakciju između anestezioloških tehnika i kirurgije na QoR-40 (tablica 9, slika 19). Model je bio statistički značajan ($P < 0,001$) s $R=0,16$. P vrijednosti prediktora: anesteziološke tehnike ($P < 0,001$), kirurgija ($P= 0,47$) i interakcija anestezioloških tehnika i kirurgije ($P = 0,001$).

Tablica 9. Formula predikcije i izračun prema modelu interakcije kirurgije i anestezioloških tehnika.

Model 4: $QoR-40 = 179,4 - 10 ((1=\text{kontrolna skupina})) + (1,6 (1= \text{ORP}) + 10,6 (\text{interakcija})$			
	Epiduralna skupina	Kontrolna skupina	Učinak interakcije
ORN	179,4	169,4	0
ORP	181,0	181,6	+10,6



Slika 19. Grafički prikaz linearne predikcije modela broj 4. Vidljiva je disordinalna interakcija (križanje linija) koja ukazuje prednost epiduralne skupine u ORN u odnosu na kontrolnu skupinu (179,4 nasprem 169,4) dok se kod ORP razlika između skupina gubi (181 nasprem 181,6). Vertikalne linije predstavljaju pripadne intervale pouzdanosti.

Model 5 je uz interakciju anestezioloških tehnika i kirurgije dodao sljedeće prediktore: dob, spol, ASA status i duljinu trajanja operacijskog zahvata. Dodani prediktori nisu bili statistički značajni, $P < 0.05$.

5. RASPRAVA

5.1. KVALITETA OPORAVKA U RADIKALNOJ PROSTATEKTOMIJI

Ovo kliničko ispitivanje procjenjivalo je kvalitetu oporavka (QoR-40) nakon otvorene radikalne prostatektomije (ORP). Kvaliteta oporavka mjerena upitnikom QoR-40 nakon kombinirane epiduralne i opće anestezije (uz poslijeoperacijsku epiduralnu analgeziju i intravensku primjenu metamizola) nije se statistički značajno razlikovala u odnosu na opću anesteziju s poslijeoperacijskom trajnom intravenskom analgezijom tramadolom i metamizolom. Razlika medijana među skupinama bila je manja od 6,3 boda, što predstavlja minimalno klinički bitnu razliku (MKBR) [163]. Medijalna vrijednost QoR-40 bodova je veća od 180, što ukazuje na dobru kvalitetu oporavka [163].

Sekundarni ishodi (QoR-VAS, QoR-15, VAS bol u mirovanju, VAS bol pri aktivnosti, VAS anksioznost i VAS mučnina) također nisu bili statistički značajno različiti. Razlika medijana QoR-15 bodova bila je manja od 8 bodova, koliko iznosi MKBR [163]. Medijalna vrijednost zbroja bodova QoR-15 bila je veća od 118, što ide u prilog dobroj kvaliteti oporavka. Rezultati VAS ljestvice boli u mirovanju i pri aktivnosti, mjereni 24 sata nakon operacije, bili su zadovoljavajući.

U našem smo kliničkom ispitivanju koristili oba upitnika (QoR-40 i QoR-15) kako bismo omogućili usporedbu rezultata s drugim istraživanjima. VAS-QoR sadrži samo jednu bodovnu ljestvicu te je ranije korišten u validacijskim ispitivanjima upitnika QoR-40 i QoR-15. Utvrdili smo visoku razinu korelacije između VAS-QoR, QoR-40 i QoR-15, što je u skladu s rezultatima prethodnih validacijskih istraživanja [156, 160]. Također smo utvrdili umjerenu razinu korelacije s ostalim VAS ishodima, što ide u prilog valjanosti QoR-40 i QoR-15 upitnika. Psihometrijska validacija obuhvaća provjeru pouzdanosti i valjanosti upitnika. Pouzdan instrument pri ponovljenim mjerenjima daje stabilne rezultate. Kod upitnika s više pitanja, pouzdanost se može ispitati Cronbachovim alfa koeficijentom. U našem ispitivanju Cronbachov alfa koeficijent bio je veći od 0,7, kao i u validacijskim ispitivanjima [156, 160]. Nismo testirali pouzdanost QoR-VAS ljestvice jer se inače ne koristi u kliničkim ispitivanjima, iako je u literaturi opisana validacija i korištenje ljestvice s jednim pitanjem u ispitivanju kvalitete života [171,172]. Prednost ljestvica s jednim pitanjem je brzina ispunjavanja i jednostavnost korištenja [171, 172].

Pretraživanjem literature nismo pronašli klinička ispitivanja o epiduralnim tehnikama i QoR, ali smo pronašli ispitivanje o morfinskoj epiduralnoj analgeziji i VAS ljestvici boli u mirovanju.

Gottschalk i suradnici [173] su istražili tri različite tehnike epiduralne anestezije i poslijeoperacijske analgezije kod bolesnika podvrgnutih ORP-u. Proveli su radnomizirano kontrolirano ispitivanje. Prva skupina primila je epiduralnu analgeziju tek pred kraj operacijskog zahvata. Druga skupina primila je epiduralno prije zahvata fentanil (4 mcg/kg) u 20 ml 0,9 %-tne otopine NaCl-a, a potom

svaka dva sata fentanil (0,75 mcg/kg) u 13 ml 0,9 %-tne otopine NaCl-a. Treća skupina primila je prije zahvata epiduralnu smjesu 0,5 %-tnog bupivakaina, 5 mcg/ml adrenalina i 0,005 mmol/ml natrijevog bikarbonata, titriranu do postizanja osjetne blokade u razini četvrtog torakalnog dermatoma (maksimalno 20 ml smjese). Epiduralna anestezija održavala se s 13 ml smjese svaka dva sata. Pred kraj operacijskog zahvata svi su ispitanici epiduralno primili 5 mg morfina i 160 mg lidokaina. Epiduralna analgezija provodila se kontinuiranom infuzijom analgetske smjese (0,1 mg/ml morfina i 0,5 mg/ml bupivakaina) u dozi od 5 do 10 ml/h. Ukupna dnevna doza epiduralnog morfina iznosila je 5 mg udarne doze uz dozu održavanja u rasponu od 12 do 24 mg. Jačina boli prema VAS-u prvog dana bila je niska: prva skupina imala je 21 ($\pm$ 1,8), druga 16 ($\pm$ 1,4), a treća 12 ($\pm$ 1,5). U našem ispitivanju jačina boli prema VAS-u u mirovanju iznosila je 0 (20) uz primjenu znatno manje doze epiduralnog morfina. Udarne doza morfina u našem kliničkom ispitivanju iznosila je 3,2 mg, dok je doza održavanja bila između 1,6 i 3,6 mg morfina.

Pretraživanjem literature pronašli smo klinička ispitivanja o ORP-u koja istražuju utjecaj različitih anestezioloških tehnika na QoR-15.

Beilstein i suradnici [174] procjenjivali su QoR-15 nakon radikalne prostatektomije. Polovica ispitanika podvrgnuta je ORP-u, a druga polovica robotski asistiranom radikalnoj prostatektomiji. Ispitali su spinalnu anesteziju, bilateralni miofascijalni blok poprečnog trbušnog mišića i sistemsku primjenu lidokaina. Od multimodalne analgezije su primijenjeni ketorolac 30 mg svako 8 h, metamizol 1g svako 6 h i paracetamol 1g svako 6h. Po potrebi su primjenjuju intravenski fentanil. Primarni ishod bila je razlika u rezultatima upitnika QoR-15. Prikupljeno je 133 ispitanika u tri grupe. Nije utvrđena razlika u QoR-15 rezultatu između skupina prvog poslijeoperacijskog dana: 114 (IQR 14), 108 (IQR 19), 110 (IQR 19,2). Razina boli između obiju kirurških tehnika nije se razlikovala. Numerička ljestvica boli (NRS) prilikom kašljanja iznosila je od 4 do 5, što je slično našim rezultatima. Ograničenja kliničkog randomiziranog ispitivanja od Beilsteina i suradnika su su dvije različite kirurške tehnike. Nadalje, jedino sistemska primjena lidokaina ima analgetski učinak 24 h, dok spinalna anestezija i miofascijalni blok poprečnog trbušnog mišića djeluju kraće od 24h i stoga je teško razlučiti učinak regionalne anestezije od intravenske analgezije.

Konig i suradnici [175] procjenjivali su QoR-15 nakon robotski asistiranom radikalne prostatektomije. Intervencijska skupina primila je kombinaciju intratekalnog morfina (300 mcg) i bupivakaina (12,5 mg), dok su bolesnici stariji od 70 godina primili reduciranu dozu (240 mcg morfina i 10 mg izobarnog bupivakaina). Kontrolna skupina primila je intravenski morfin (0,1 mg/kg) tijekom operacije. Neposredno pred kraj operacije ispitanici su primili 1 g paracetamola i 1 g metamizola. U objema skupinama provodila se intravenska analgezija morfinom, a multimodalna analgezija uključivala

je 4 g paracetamola i 1 g metamizola dnevno. Primarni ishod bila je relativna razlika u bodovima QoR-15 prikupljenim prije operacije i prvog poslijeoperacijskog dana. Intervencijskoj skupina je imala statistički značajno manji pad QoR-15 rezultata od kontrolne skupine (10 % naspram 13 %). Intervencijska skupina imala je manju potrošnju morfina u jedinici poslijeanestezijske skrbi (2 mg naspram 15 mg). Nije bilo razlike u rezultatima QoR-15 između skupina prvog i sedmog dana. Naše ispitivanje nije mjerilo razliku u bodovima prije i poslije kirurškog zahvata (interakciju vremena i skupine odnosno relativnu razliku bodova) jer smo analizirali učinak intervencije isključivo prvog poslijeoperacijskog dana, kada smo i očekivali neželjene učinke anestezioloških tehnika. Smatramo da je korisno uspoređivati razliku u bodovima prije kirurškog zahvata i poslije ako je kvaliteta oporavka narušena prije operacijskog zahvata (prijelomi kostiju, hernijacije diska, bubrežne kolike, ishemija udova i druga stanja). Kvaliteta oporavka sedmog dana je važan pokazatelj kvalitete života i ključan ishod oporavka od kirurgije. Naše kliničko ispitivanje se temeljilo na ranoj kvaliteti oporavka i nismo razmatrali sedmi dan poslije operacije.

Pretraživanjem literature pronašli smo klinička ispitivanja o ORP-u koja istražuju utjecaj različitih kirurških tehnika na QoR-15.

Knipper i suradnici [176] retrospektivno su ispitivali utjecaj različitih kirurških tehnika (otvorene i robotski asistirane prostatektomije) na QoR-15 i intenzitet boli prvog poslijeoperacijskog dana. Apsolutne vrijednosti QoR-15 među skupinama bile su slične: 123 boda (IQR 21) naspram 118 bodova (IQR 25). Poslijeoperacijska potreba za analgezijom u objema skupinama također je bila slična: metamizol (11,5 g naspram 11 g) i morfinski ekvivalenti (28,3 mg naspram 30,0 mg). U našem kliničkom ispitivanju, kontrolna skupina primila je 7,5 g metamizola i 40 mg morfinskih ekvivalenata te postigla usporediv QoR-15 rezultat.

Fischer i suradnici [177] istraživali su utjecaj različitih kirurških tehnika (otvorene i robotski asistirane prostatektomije) na kvalitetu oporavka. Prvog poslijeoperacijskog dana skupina bolesnika nakon robotski asistirane radikalne prostatektomije imala je značajno niži rezultat QoR-15 (107 ± 24 naspram 113 ± 22). Trećeg, četvrtog i petog poslijeoperacijskog dana se bilježi porast QoR-15 rezultata i nema razlike među skupinama. Iako je robotski asistirana prostatektomija kirurški pošteniji pristup, razlike u kvaliteti oporavka vjerojatno su posljedica laparoskopske insuflacije ugljikovog dioksida. Oba rezultata QoR-15 u spomenutom istraživanju bila su niža u usporedbi s našim kliničkim istraživanjem. U ovom kliničkom ispitivanju nisu bile kontrolirane anesteziološke i analgetske tehnike, koje su ključne za ishod kvalitete oporavka.

5.1.1. OGRANIČENJA KLINIČKOG ISPITIVANJA

Jedno od ograničenja našeg ispitivanja jest fiksna doza tramadola, koja može nepovoljno utjecati na kvalitetu oporavka. Ovisno o aktivnosti CYP2D6 enzima, bolesnici s višom aktivnosti CYP2D6 mogu imati viši rizik nuspojava, dok bolesnici s nižom aktivnosti CYP2D6 imaju niži rizik nuspojava i nižu učinkovitost analgezije [77].

Poznato je da tramadol i epiduralni morfin mogu uzrokovati mučninu i povraćanje, a u ovom kliničkom ispitivanju profilaksa poslijeoperacijske mučnine i povraćanja nije bila usklađena sa smjernicama koje preporučuju primjenu dvaju ili više antiemetika kod visokorizičnih bolesnika [178].

Nismo bilježili svrbež (pruritus) – nuspojavu opioda koja može nastati kao posljedica morfinske analgezije – iako i on može negativno utjecati na kvalitetu oporavka.

U kontrolnoj skupini nedostaju tri ispitanika u odnosu na planirani broj. Smatramo da manjak ispitanika u kontrolnoj skupini ne bi trebao biti razlog nepostizanja statističke značajnosti, s obzirom na malu razliku u rezultatima između dviju skupina. Iako mala veličina učinka uz velik broj ispitanika može dovesti do statističke značajnosti (primjerice, za Spearmanov koeficijent $r = 0,11$ potrebno je 283 ispitanika po skupini), uočena razlika između naših skupina manja je od 6,4 boda, koliko iznosi MKBR.

U kontrolnoj skupini zabilježena je veća učestalost bolesnika koji nisu ispunili upitnik, pri čemu se ne može isključiti da je upravo loša kvaliteta oporavka bila uzrok neispunjavanja.

Zbog prirode intervencije bolesnike i istraživače nije bilo moguće zaslijepiti s obzirom na dodjelu skupinama, no zaslijepljeni su istraživači koji su prikupljali upitnike u poslijeoperacijskom razdoblju.

Dvije tehnike anestezije i analgezije mogu se kombinirati na četiri načina (npr. opća anestezija s poslijeoperacijskom epiduralnom analgezijom ili epiduralna anestezija s poslijeoperacijskom intravenskom analgezijom). Faktorijalni dizajn s četiri čimbenika objasnio bi utjecaj različitih kombinacija, no takav dizajn nismo proveli jer u kliničkom radu primjenjujemo isključivo kombinacije ispitivane u ovom radu.

Ovo istraživanje nije uključivalo pokazatelje kvalitete života specifične za radikalnu prostatektomiju, kao što su seksualno zdravlje, erektilna i mjehurana funkcija, urinarna opstrukcija te inkontinencija [179]. Ti pokazatelji nisu uključeni jer je fokus bio na ranoj kvaliteti oporavka te neposrednom utjecaju kirurškog zahvata i anestezioloških tehnika.

5.1.2. ZNANSTVENI DOPRINOS ISTRAŽIVANJA

Ovo kliničko ispitivanje usmjereno je na anesteziološke tehnike kod otvorene radikalne prostatektomije (ORP), uz primjenu epiduralnog morfina u sklopu multimodalne analgezije koja je uključivala metamizol. Ishodi ispitivanja bili su usmjereni na kvalitetu oporavka, a rezultati ukazuju na važnost praćenja poslijeoperacijskog oporavka u anesteziološkoj praksi.

U istraživanju su korištene tri mjere kvalitete oporavka: QoR-40 i QoR-15 i QoR-VAS. Kvaliteta oporavka procjenjivana je prvog poslijeoperacijskog dana, s obzirom na to da se u tom razdoblju očekuju rane komplikacije anestezioloških tehnika. Sva tri ishoda pokazala su dobru međusobnu korelaciju, kao i korelaciju s VAS ishodima.

Kvaliteta oporavka mjerena upitnikom QoR-40 nakon kombinirane epiduralne i opće anestezije s poslijeoperacijskom epiduralnom analgezijom nije se značajno razlikovala u odnosu na opću anesteziju s poslijeoperacijskom kontinuiranom intravenskom analgezijom nakon ORP-a. Budući da se analizirani rezultati primarnih i sekundarnih ishoda u ovome ispitivanju nisu razlikovali među skupinama te su usporedivi s drugim kliničkim istraživanjima, obje su istraživane anesteziološke i analgetske tehnike primjerene za primjenu u svakodnevnom kliničkom radu.

5.2. KVALITETA OPORAVKA U RADIKALNOJ NEFREKTOMIJI

Ovo kliničko ispitivanje procjenjivalo je kvalitetu oporavka (QoR-40) nakon otvorene radikalne nefrektomije (ORN). Kvaliteta oporavka mjerena upitnikom QoR-40 nakon kombinirane epiduralne i opće anestezije (uz poslijeoperacijsku epiduralnu analgeziju i intravensku primjenu metamizola) se statistički značajno razlikovala u odnosu na opću anesteziju s poslijeoperacijskom trajnom intravenskom analgezijom tramadolom i metamizolom. Razlika medijana među skupinama bila je veća od 6,3 boda, što predstavlja minimalno klinički bitnu razliku (MKBR) [163].

Daljnja analiza dimenzija unutar QoR-40 upitnika između skupina je pokazala statistički značajnu razliku između skupina u dimenziji udobnost i emocionalno stanje u korist epiduralne skupine. Nije bilo statistički značajne razlike između skupina u dimenzijama fizička neovisnost, bol i psihološka potpora. U prvom poslijeoperacijskom danu bolesnici uglavnom leže u krevetu i miruju neovisno o tehnikama analgezije. Bolesnici imaju urinski kateter putem kojeg se prati diureza. Također imaju i dren koji izlazi iz kirurške rane. Raspodjela bodova iz dimenzije bol su bili pomaknuti u desno prema maksimalnim

vrijednostima odnosno dobroj kvaliteti oporavka. Dimenzija psihološka potpora nije bila različita između skupina. Vjerojatno su svi ispitanici imali slične uvjete psihološke potpore neovisno o anesteziološkim i analgetskim tehnikama.

Sekundarni ishodi kvalitete oporavka procijenjenih s QoR-15 i QoR-VAS su bili statistički značajno različiti između skupina u korist epiduralne skupine. Medijana razlika QoR-15 bodova između skupina je prešla 8 bodova (MKBR) [163].

VAS bol u mirovanju i VAS bol u aktivnosti procijenjeni 24 sata poslije operacije su bili statistički značajno viši u kontrolnoj skupini. Bodovi VAS boli u mirovanju su bili u obje skupine manji od 30, što ukazuje na prihvatljivu razinu boli u mirovanju. Bodovi VAS boli u aktivnosti u obje skupine su bili viši od 40, što sugerira značajnu bol u aktivnosti. Budući da obje tehnike analgezije djeluju pretežno putem opioidnih receptora, održan je osjetni prijenos boli u aktivnosti, ali je povećan prag boli koja se može izdržati (bez izazivanja patnje). Nedostataka VAS ljestvica za procjenu boli je što je unidimenzionalna i ne razlikuje afektivni i kognitivni aspekt boli od osjetnog aspekta [180]. Iako je VAS bol često koristi u kliničkim ispitivanjima anestezioloških tehnika u ORN [181-186] mi smo je koristili kao sekundarni ishod.

U obje skupine se bilježila visoka incidencija mučnine i povraćanja, iako je statistički značajno viša pojavnostu kontrolnoj skupini. Iako je razlika VAS anksioznosti između skupina bila niska, epiduralna skupina je imala statistički značajno bolji rezultat.

Utvrdili smo visoku razinu korelacije između VAS-QoR, QoR-40 i QoR-15 što je u skladu s rezultatima prethodnih validacijskih ispitivanja i našeg kliničkog ispitivanja o ORP [156,160]. U našem ispitivanju Cronbachov alfa koeficijent bio je veći od 0,7, kao i u validacijskim ispitivanjima [156, 160]. Utvrdili smo umjerenu razinu korelacije QoR-40, QoR-15 i VAS-QoR s ostalim VAS ishodima.

Pretraživanjem literature nismo pronašli usporediva klinička ispitivanja koja obuhvaćaju ORN i QoR ali nalazimo usporediva klinička ispitivanja anestezioloških tehnika i ishode analgezije [181-186]

Kim i suradnici [181] ispitivali su utjecaj intratekalnog morfina (300 mcg) na analgeziju i potrošnju intravenskog morfina. Kontrolna je skupina primila intravensku analgeziju morfinom. Prikupljena su 22 ispitanika u intratekalnoj skupini i 23 ispitanika u kontrolnoj skupini. Primarni ishod bio je NRS za bol pri kašljanju, mjereno 24 sata poslije operacijskog zahvata. Sekundarni ishodi bili su kumulativna potrošnja morfina te NRS za bol u mirovanju i pri kašljanju (u 3., 6., 12., 48. i 72. satu). NRS za bol pri kašljanju je bio u intratekalnoj skupini 50 (IQR 30), a u kontrolnoj skupini 60 (IQR 25), što su više vrijednosti u usporedbi s rezultatima našeg kliničkog ispitivanja. U intratekalnoj skupini zabilježen je NRS za bol u mirovanju od 30 (IQR 22), a u kontrolnoj skupini 40 (IQR 20), što je također više u usporedbi s našim rezultatima. Medijan doze intravenski primijenjenog morfina tijekom 24 sata

bio je 9 mg u intratekalnoj skupini (IQR 7 – 20) i 22 mg u kontrolnoj skupini (IQR 10 – 31). Analgezija intratekalnim morfinom, u kombinaciji s intravenskom analgezijom morfinom, je rezultirala boljom analgezijom i manjom potrošnjom morfina. U našem kliničkom ispitivanju kontrolna je skupina imala duplo veću dnevnu dozu morfinskih ekvivalenata. To je možda razlog bolje analgezije u našem kliničkom ispitivanju. Ograničenje kliničkog ispitivanja Kima i suradnika je nekorisćenje multimodalne analgezije koja se inače koristi u kliničkom radu. Nadalje, primjena intravenskog morfina poslije intratekalnog morfina može pojačati neželjena svojstva intratekalnog morfina. Iako je 300 mcg intratekalnog morfina doza koja se dobro podnosi, moguće je da je dio ispitanika bio subdoziran, budući da je 10 (45 %) ispitanika u intratekalnoj skupini zatražilo dodatnu analgeziju, dok je u kontrolnoj skupini dodatnu analgeziju zatražilo 18 (78 %) ispitanika.

Crettanand i suradnici [182] uspoređivali su kontinuiranu infiltraciju kirurške rane lokalnim anestetikom i epiduralnu analgeziju kod ORN-a. Epiduralna anestezija postizala se primjenom 0.5%-tnog bupivakaina u razini sedmog do desetog torakalnog intervertebralnog prostora i nastavljala se kontinuiranom epiduralnom analgezijom (0.0625%-tni bupivakain, fentanil 2 mcg/ml i adrenalin 2 mcg/ml). Kontrolna je skupina imala infiltraciju lokalnim anestetikom. Pred kraj operacije kirurg je postavljao dva multiperforirana katetera u međumišićni prostor između unutarnjeg i vanjskog kosog trbušnog mišića. Po zatvaranju kože primijenila se bolus doza od 10 ml 0,2%-tnog ropivakaina u svaki kateter, a daljnja analgezija nastavljala se infuzijom od 4 ml/h tijekom sljedeća 72 sata. Morfin 0,1 mg/kg primjenjivao se intravenski po potrebi. Od multimodalne analgezije, obje su skupine primile paracetamol (1 g) i metamizol (500 mg) svakih 6 sati. Epiduralna skupina imala je NRS za bol prvog poslijeoperacijskog dana od 2.8 ($\pm$ 3.4), dok je kontrolna skupina imala 5.1 ($\pm$ 2.9). Prvog dana, 41 ispitanik u kontrolnoj skupini primio je jaki opioid (oralno, supkutano ili intravenski), dok u epiduralnoj skupini nije bilo takvih ispitanika. Brojni su nedostaci ovog ispitivanja. Nepoznata je doza jakih opioda u kontrolnoj skupini. Nije jasno kada je NRS mjeren prvog dana (je li nakon 12 ili 24 sata). Prikupljen je mali uzorak ispitanika tijekom deset godina.

Sahin i suradnici [183] istraživali su ultrazvukom navođen blok mišića uspravljača kralježnice (*erector spinae*) u ORN. Intervencija se sastojala od primjene 30 ml 0,25 %-tnog bupivakaina u mišićnu fasciju uspravljača kralježnice dok je kontrolna skupina primala samo intravensku analgeziju tramadolom. Primarni ishod bio je NRS za bol 1 sat nakon operacije. Prikupljeno je 30 ispitanika u svakoj skupini. Sekundarni ishodi bili su ukupna doza opioda, QoR-15 i NRS za bol u 2., 4., 8., 12. i 24. satu. Kliničko ispitivanje nije bilježilo intraoperacijsku dozu fentanila, već ukupnu dozu opioda primijenjenih intraoperacijski i prvog poslijeoperacijskog dana. Doza opioda konvertirana je u ekvivalent tramadola.

NRS za bol 1 sat nakon operacije bio je u intervencijskoj skupini 3 (IQR 0 – 6), dok je u kontrolnoj skupini iznosio 5,5 (IQR 3 – 9). NRS za bol 24 sata nakon operacije bio je u intervencijskoj skupini 4 (IQR 2 – 0), a u kontrolnoj skupini 4,5 (IQR 2 – 8). Svi NRS ishodi bili su statistički značajni.

Naveden je QoR-15 zbroj bodova podijeljen na dva dijela (prvi dio obuhvaća prvih deset pitanja, a drugi dio preostalih pet pitanja). Radi lakšeg uspoređivanja s našim kliničkim ispitivanjem, zbrojili smo bodove u globalni rezultat i izračunali kombiniranu standardnu devijaciju (korijen iz zbroja varijanci). U intervencijskoj skupini je globalni QoR-15 rezultat 139.2 ± 4.3 , a u kontrolnoj skupini 94 ± 10.3 bodova. U ovom kliničkom ispitivanju, u sklopu multimodalne analgezije, nisu korišteni nesteroidni protuupalni lijekovi niti paracetamol. U kontrolnoj skupini je primijenjena samo analgezija tramadolom. Ukupna doza opioda i tramadola bila je, u usporedbi s našim ispitivanjem, značajno niža: intervencijska je skupina zabilježila 114.7 mg (± 40 mg), a kontrolna skupina 212.0 mg (± 26.6 mg). Vjerojatno su izostanak multimodalne analgezije i ukupna dneva doza tramadola razlog lošijih rezultata kontrolne skupine.

Bastawy i suradnici [184] su u randomiziranom kliničkom ispitivanju uspoređivali učinak epiduralne anestezije i bloka mišića *quadratus lumborum* (QLB) na poslijeoperacijsku analgeziju kod ORN-a. U istraživanje je uključeno 35 ispitanika po skupini. Intervencijska je skupina dobila bilateralni QLB. Aplicirano je bilateralno po 30 ml 0,25 %-tnog bupivakaina. Kontrolna je skupina prije uvoda u opću anesteziju primila epiduralno 30 ml 0,25 %-tnog levobupivakaina (razina L1–L2). Primarni ishod bila je jačina boli prema VAS-u tijekom prva 24 sata. Iako su obje skupine imale klinički prihvatljive vrijednosti, VAS rezultati bili su značajno niži u kontrolnoj skupini ($1,1 \pm 0,1$ naspram $2,1 \pm 0,7$ u 24. satu). Također, kontrolna je skupina imala značajno dulje vrijeme do prvog zahtjeva za analgezijom ($6 \pm 1,3$ h naspram $4 \pm 1,5$ h) te manju ukupnu potrošnju nalbufina ($8 \pm 2,7$ mg naspram 13 ± 3 mg). Mučnina i povraćanje zabilježeni su kod dvaju ispitanika u kontrolnoj te jednog u intervencijskoj skupini. Kirurški zahvat trajao je prosječno 170 minuta, što je dulje nego u našem istraživanju. Iako su razlike u potrošnji nalbufina statistički značajne, klinički ta razlika nije bitna. Ograničenja ovog rada je jednokratna primjena lokalnog anestetika epiduralno prije operacijskog zahvata bez korištenja epiduralnog katetera s mogućnosti poslijeoperacijske epiduralne analgezije.

Gautam i suradnici [185] su u randomiziranom kliničkom ispitivanju uspoređivali kontinuirani torakalni paravertebralni blok i torakalnu epiduralnu analgeziju nakon ORN-a. Epiduralni kateter postavljali su na razini Th 8–9, a paravertebralni na razini Th 10–12. Kontinuirana analgezija provodila se smjesom 0,1 %-tnog bupivakaina i 1 mg/ml fentanila u dozi od 7 ml/h. Dodatna analgezija, po zahtjevu bolesnika, provodila se fentanilom (maksimalna doza 2 mcg/kg/h), uz multimodalnu primjenu 1 g paracetamola svakih 6 sati. Mučnina i povraćanje tretirali su se po potrebi ondansetronom (4 mg). Primarni ishod sastojao se od četiriju VAS ljestvica: bol u mirovanju, pri dubokom inspiriju, pri kašljanju

te u pokretu (ustajanje iz ležećeg položaja), a mjerenja su se provodila tijekom prva četiri poslijeoperacijska dana. Analizom rezultata nije utvrđena statistički značajna razlika između skupina. VAS za bol 24 sata nakon operacije u mirovanju iznosio je 35 (IQR 20) u epiduralnoj te 30 (IQR 20) u paravertebralnoj skupini, dok su vrijednosti pri kašljanju bile slične (35 naspram 30). Potrošnja fentanila prvog dana također je bila usporediva, što ukazuje na to da su obje tehnike podjednako učinkovite. Epiduralna analgezija s niskom koncentracijom lokalnog anestetika i lipofilnim opioidom koristi prednost diferencijalne blokade uz očuvanu motoriku, dok fentanil ispoljava spinalno i sistemsko djelovanje. Prednost paravertebralnog bloka jest unilateralna blokada. Budući da je paravertebralni prostor povezan s epiduralnim, očuvan je simpatikus kontralateralne strane, čime se smanjuju potencijalne nuspojave epiduralne anestezije (poput hipotenzije). Ograničenje ovog istraživanja fiksna je doza održavanja analgezije (7 ml/h), koja u slučaju regresije bloka može biti manje učinkovita. Ovo kliničko ispitivanje ima nedostatke u statističkoj analizi. Primarni ishod je multivarijatan (četiri ovisne varijable) s deset ponovljenih mjerenja. Autori nisu koristili statistiku za ponovljena mjerenja niti multivarijatnu statistiku. Korišteni Kruskal-Wallisov test, koji je proširenje Wilcoxonova testa, u ovom je dizajnu (jedna nezavisna varijabla s dvije razine) zapravo identičan Wilcoxonovu testu i ne može služiti kao globalni test. Mi smo, nasuprot tome, koristili globalni test neovisnosti za neparametarsku analizu varijance, analizirajući zavisne varijable (QoR i VAS) kroz dva globalna testa, čime smo smanjili ukupni broj statističkih testova i povećali pouzdanost zaključaka.

Pretraživanjem literature nalazimo primjenu QoR upitnika i u transplantaciji bubrega, gdje je kvaliteta oporavka prepoznata kao ključan čimbenik za poticanje doniranja organa živih darivatelja [186,187]. Korištenje QoR ishoda naglašava važnost subjektivnog iskustva pacijenta, što je presudno za dugoročno povjerenje u transplatacijski tim i uspješnost oporavka [186,187].

5.2.1. OGRANIČENJA ISTRAŽIVANJA

Zbog prirode intervencije ovo kliničko ispitivanje nije zaslijepilo ispitivače ni ispitanike, ali istraživači koji su prikupljali upitnike nisu sudjelovali u anesteziji i poslijeoperativnoj analgeziji.

Nadalje, ograničenje istraživanja je primjena fiksne doza tramadola, koja može utjecati negativno na kvalitetu oporavka. Ovisno o aktivnosti CYP2D6 enzima, bolesnici s višom aktivnosti CYP2D6 mogu imati viši rizik nuspojava, dok bolesnici s nižom aktivnosti CYP2D6 imaju niži rizik nuspojava i nižu učinkovitost analgezije [77].

Poznato je da tramadol i epiduralni morfin mogu uzrokovati mučninu i povraćanje, a u ovom kliničkom ispitivanju profilaksa poslijeoperacijske mučnine i povraćanja nije bila usklađena sa smjernicama koje preporučuju primjenu dvaju ili više antiemetika kod visokorizičnih bolesnika [178].

Isključili smo bolesnike starije od 80 godina jer su uslijed starenja osjetljiviji na tramadol i morfin. Iako je kumulativna doza morfina u ispitivanju niska, isključili smo ispitanike s izrazito oštećenom glomerularnom filtracijom.

Epiduralni kateteri se mogu dislocirati i uvijek postoji mogućnost tehničkog neuspjeha analgezije. Iskusi anesteziolozi su postavljali epiduralne katetere, što sugerira da bi rezultati u općoj populaciji anesteziologa možda bili lošiji.

Korištenje paracetamola u multimodalnoj analgeziji bi moglo dodatno unaprijediti analgeziju u obje skupine.

Nadalje, ORN nije kirurška tehnika izbora za sve novotvorine bubrega, već je rezervirana za određeni dio bolesnika. Danas se koriste kirurški manje invazivne tehnike poput robotski potpomognute laparoskopske nefrektomije i parcijalne nefrektomije. Ipak, četvrtina bolesnika je predviđen za otvoreni pristup i stoga su klinička ispitivanja kvalitete oporavka nakon ORN i dalje važna. [17,18].

5.2.2. ZNANSTVENI DOPRINOS ISTRAŽIVANJA

Ovo je bilo kliničko ispitivanje orijentirano na kliničku praksu u ORN i primjenu epiduralnog morfina u sklopu multimodalne analgezije.

Ovo je jedno od kliničkih ispitivanja koje se baziralo na koncept kvalitete oporavka u ORN. Rezultati istraživanja pokazuju vrijednost poslijeoperacijskog oporavka u anesteziološkom radu i mogućnosti napretka anestezioloških i analgetskih tehnika korištenjem ishoda temeljenim na bolesnikovoj percepciji oporavka. Ovo je jedno od prvih kliničkih iskustava koje je koristilo tri komplementarna ishoda kvalitete oporavka: QoR-40, QoR-15 i QoR-VAS. Sva tri ishoda su bili dobro korelirani s ostalim ishodima.

Kvaliteta oporavka mjerena QoR-40 upitnikom nakon kombinirane epiduralne i opće anestezije s poslijeoperacijskom epiduralnom analgezijom je bila različita glede primarnih i sekundarnih ishoda u odnosu na opću anesteziju s poslijeoperacijskom trajnom intravenskom analgezijom poslije ORN. Rezultati su pokazali značajnu razliku QoR-40 bodova, s boljim rezultatom u epiduralnoj skupini.

Epiduralna anestezija s općom anestezijom i poslijeoperacijskim epiduralnim morfinom je tehnika koja ostvaruje bolju kvalitetu oporavka od kontrolne skupine. Iako je opća anestezija s poslijeoperacijskom multimodalnom analgezijom kontinuiranom infuzijom metamizola i tramadola postigla za 10 bodova lošiji QoR-40 rezultat, analgezija tramadolom je tehnički jednostavna i može biti alternativa ako bolesnik odbija epiduralnu analgeziju, ako epiduralna anestezija nije tehnički izvediva, ako postoje kontraindikacije za postavljanje epiduralnog katetera i ako epiduralni analgezija ne uspije zbog malpozicije katetera.

5.3. UTJECAJ KIRURGIJE I ANESTEZIOLOŠKIH TEHNIKA NA QoR-40

U objedinjenoj analizi se višestrukom linearnom regresijom ispitao odnos QoR-40 i prediktora. Utvrđena je statistički značajna interakcija anestezioloških tehnika i vrste kirurškog zahvat dok kirurški zahvat nije bio statistički značajan dok čimbenici poput dobi, spola, ASA statusa i trajanja operacije nisu imali značajan prediktivni učinak. Ključni nalaz modela ukazuje na superiornost epiduralne skupine kod ORN koja ima 10 bodova veći rezultat od kontrolne skupine. Nasuprot tome, kod ORP utvrđen je pozitivan interakcijski učinak koji anulira razlike između tehnika; ishodi su međusobno usporedivi (181,0 vs 181,6). Rezultat oko 180 bodova je prihvatljiv rezultat kvalitete oporavka [163]. Činjenica da vrsta kirurgije kao neovisni prediktor nije bila značajna potvrđuje da razlika u oporavku ne proizlazi iz same težine zahvata, već iz interakcije anestezije i operacije. Dok epiduralna tehnika donosi odlučujuću prednost kod opsežnije nefrektomije, kod prostatektomije su obje metode podjednako učinkovite. Ostali čimbenici poput dobi, spola, ASA statusa i trajanja operacije nisu imali značajan prediktivni učinak.

Zaključno, kvaliteta oporavka bila je zadovoljavajuća u svim skupinama osim kod bolesnika s ORN-om koji su primali intravensku analgeziju. Stoga se kod ORN-a preporučuje epiduralna tehnika kao metoda izbora, dok se kod ORP-a odluka može temeljiti na preferencijama anesteziologa i bolesnika bez ugrožavanja bolesnikova oporavka.

6. ZAKLJUČAK

1. Kod ORP nema statistički ni klinički značajne razlike u kvaliteti oporavka mjerene QoR-40 između kombinirane epiduralne i opće anestezije s epiduralnim morfinom i intravenskim metamizolom i opće anestezije s poslijeoperacijskom kontinuiranom intravenskom analgezijom tramadolom i intravenskim metamizolom.
2. Sekundarni ishodi (QoR-VAS, QoR-15, VAS bol u mirovanju i u aktivnosti, VAS anksioznost, VAS mučnina) također ne pokazuju razliku između skupina nakon ORP.
3. Na temelju primarnih i sekundarnih ishoda obje ispitivane anesteziološke i analgetske tehnike za ORP mogu se smatrati primjerenima za kliničku primjenu.
4. Značajne korelacije QoR-40 s QoR-15, QoR-VAS i svim VAS-mjerama (bol, anksioznost, mučnina) potvrđuju dobru konvergentnu valjanost QoR-40 i QoR-15 u procjeni kvalitete oporavka nakon ORP.
5. Kod ORN kvaliteta oporavka mjerena QoR-40 je statistički i klinički značajno bolja nakon kombinirane epiduralne i opće anestezije s poslijeoperacijskom epiduralnom analgezijom nego nakon opće anestezije s kontinuiranom intravenskom analgezijom tramadolom.
6. Sekundarni ishodi (QoR-VAS, QoR-15, VAS bol, VAS anksioznost, VAS mučnina) su konzistentno povoljniji u epiduralnoj skupini kod radikalne nefrektomije, što dodatno podupire superiornost ove tehnike.
7. Kombinirana opća i epiduralna anestezija s epiduralnim morfinom ostvaruje bolju kvalitetu oporavka u ORN od opće anestezije s intravenskim tramadolom, dok potonja ostaje prihvatljiva alternativa kada neuraksijalna tehnika nije izvediva ili je kontraindicirana.
8. Značajne korelacije QoR-40 s QoR-15, QoR-VAS i VAS ishodima potvrđuju validnost ovih upitnika i u populaciji bolesnika s ORN.
9. Modeli višestruke regresije objedinjenih podataka ukazuju na to da vrsta kirurškog zahvata (ORP naspram ORN) nije neovisan statistički značajan prediktor. Značajnim prediktorima pokazali su se anesteziološke tehnike i interakcija anesteziološke tehnike s vrstom zahvata.
10. Rezultati regresijskih modela potvrđuju da je lošija kvaliteta oporavka povezana isključivo s kontrolnom skupinom u ORN (169,4 boda). Preostale tri kombinacije (kontrolna skupina ORN, epiduralna skupina ORP i kontrolna skupina ORP) su ostvarile oko 180 bodova što se smatra dobrim QoR-40 rezultatom..

7. SAŽETAK

Uvod: Cilj ove disertacije bio je procijeniti učinak anestezioloških tehnika na kvalitetu oporavka-40 (QoR-40) prvog poslijeoperacijskog dana kod bolesnika podvrgnutih otvorenoj radikalnoj nefrektomiji (ORN) i otvorenoj radikalnoj prostatektomiji (ORP). QoR-40 upitnik procjenjuje kvalitetu oporavka kroz pet dimenzija: udobnost, emocionalno stanje, fizičku neovisnost, psihološku potporu i bol.

Materijali i metode: Provedena su dva randomizirana kontrolirana ispitivanja ($n=61$ za ORP; $n=80$ za ORN). Epiduralna skupina primila je kombiniranu epiduralnu i opću anesteziju uz poslijeoperacijski epiduralni morfin, dok je kontrolna skupina primila opću anesteziju uz poslijeoperacijski tramadol. Obje su skupine primale metamizol. Primarni ishod bio je ukupni QoR-40 rezultat, a sekundarni QoR-VAS te VAS ljestvice za bol, anksioznost i mučninu.

Rezultati: Kod ORP-a, medijan razlike u rezultatu QoR-40 iznosio je 2 (95 % CI -3 do 8; $P = 0,35$), bez značajnih razlika u sekundarnim ishodima ($P > 0,05$). Kod ORN-a, epiduralna skupina postigla je statistički značajno bolji rezultat QoR-40 (medijan razlike 10; 95 % CI 5 do 15; $P < 0,0001$) i povoljnije sekundarne ishode ($P < 0,01$). Utvrđena je visoka korelacija između QoR-VAS i QoR-40 ($r = 0,66$), uz dobru pouzdanost upitnika (Cronbachov alfa 0,88). Regresijski model objedinjenih podataka ($P < 0,001$) potvrdio je anesteziološku tehniku ($P < 0,001$) i njezinu interakciju s vrstom kirurškog zahvata ($P = 0,001$) kao ključne prediktore, dok sama vrsta zahvata nije bila statistički značajna ($P = 0,47$).

Zaključak: Epiduralna tehnika značajno poboljšava kvalitetu oporavka kod ORN-a, dok kod ORP-a nema razlike među skupinama. Visoka pouzdanost i valjanost upitnika QoR-40 potvrđuju njegovu primjenjivost u urološkoj kirurgiji, gdje izbor anesteziološkog protokola ostaje ključan čimbenik rane kvalitete oporavka.

8. LAIČKI SAŽETAK

Ovaj doktorski rad se sastoji od dva istraživanja koja su poručavala utjecaj anestezioloških tehnika na kvalitetu oporavka prvi dan poslije teških uroloških operacija. Kvaliteta oporavka se procjenjivala s Kvalitetom oporavka-40 (QoR-40) upitnikom koji procjenjuje kvalitetu oporavka a koje bolesnici sami ispunjavaju.

Prvo istraživanje je bilo na bolesnicima koji su imali otvorenu radikalnu prostatektomiju (kirurško uklanjanje prostate) a drugo istraživanje na bolesnicima koji su imali otvorenu radikalnu nefrektomiju (kirurško uklanjanje bubrega). Epiduralna skupina je primila epiduralnu anesteziju i opću anesteziju. Bol poslije operacije se liječila s epiduralnim morfinom i intravenskim metamizolom. Kontrolna skupina je imala opću anesteziju a bol poslije operacije se liječila s intravenskom infuzijom tramadola i metamizola.

Primarni ishod oba istraživanja je bio QoR-40. Kvaliteta oporavka se također procjenjivala s komplementarnim upitnicima: QoR-15, VAS-QoR i vizalne analogne ljestvice za bol, mučninu i anksioznost.

Rezultati u istraživanju o radikalnoj prostatektomiji nisu bili različiti između grupa.

Rezultati u istraživanju u radikalnoj nefrektomiji su bili bolji u epiduralnoj grupi.

Epiduralna tehnika značajno poboljšava kvalitetu oporavka kod otvorene radikalne nefrektomija dok kod radikalne prostatektomije su obje tehnike imale dobar rezultat.

9. SUMMARY

COMPARISON OF DIFFERENT TYPES OF ANESTHESIA AND ANALGESIA ON THE QUALITY OF RECOVERY AFTER RADICAL UROLOGICAL SURGERIES.

USPOREDBA RAZLIČITIH VRSTA ANESTEZIJE I ANALGEZIJE NA KVALITETU OPORAVKA NAKON RADIKALNIH UROLOŠKIH OPERACIJA

ABSTRACT

Introduction: The aim of this dissertation was to evaluate the effect of anesthetic techniques on the Quality of Recovery-40 (QoR-40) on the first postoperative day in patients undergoing open radical nephrectomy (ORN) and open radical prostatectomy (ORP). The QoR-40 questionnaire assesses the quality of recovery across five dimensions: physical comfort, emotional state, physical independence, psychological support, and pain.

Materials and Methods: Two randomized controlled trials were conducted (n=61 for ORP; n=80 for ORN). The epidural group received combined epidural and general anesthesia with postoperative epidural morphine, while the control group received general anesthesia with postoperative intravenous tramadol. Both groups received metamizole. The primary outcome was the total QoR-40 score, while secondary outcomes included QoR-VAS and Visual Analogue Scales (VAS) for pain, anxiety, and nausea.

Results: In the ORP study, the median difference in QoR-40 scores was 2 (95% CI -3 to 8; $P = 0.35$), with no significant differences in secondary outcomes ($P > 0.05$). In the ORN study, the epidural group achieved significantly better QoR-40 scores (median difference 10; 95% CI 5 to 15; $P < 0.0001$) and more favorable secondary outcomes ($P < 0.01$). A high correlation was found between QoR-VAS and QoR-40 ($r = 0.66$), with good internal consistency (Cronbach's alpha 0.88). A pooled regression model ($P < 0.001$) confirmed that the anesthetic technique ($P < 0.001$) and its interaction with the type of surgery ($P = 0.001$) were key predictors, whereas the type of surgery alone was not statistically significant ($P = 0.47$).

Conclusion: Epidural technique significantly improves the quality of recovery in ORN, whereas no difference was observed in ORP. The high reliability and validity of the QoR-40 questionnaire confirm

its applicability in urological surgery, where the choice of anesthetic protocol remains a crucial factor in the quality of early recovery.

10. SUMMARY

This doctoral thesis consists of two studies investigating the impact of anesthetic techniques on the quality of recovery during the first postoperative day following major urological surgeries. The quality of recovery was assessed using the Quality of Recovery-40 (QoR-40) questionnaire, a patient-reported outcome measure.

The first study included patients undergoing open radical prostatectomy, while the second focused on open radical nephrectomy. The epidural group received combined epidural and general anesthesia, with postoperative pain managed via epidural morphine and intravenous metamizole. The control group received general anesthesia alone, with postoperative pain managed via intravenous infusion of tramadol and metamizole.

The primary outcome for both studies was the QoR-40 score, supplemented by QoR-15, VAS-QoR, and visual analog scales for pain, nausea, and anxiety.

In the radical prostatectomy study, no significant differences were found between the groups. However, in the radical nephrectomy study, the epidural group showed significantly better results.

The epidural technique significantly improves the quality of recovery after open radical nephrectomy, whereas both techniques yielded good results in radical prostatectomy.

9. LITERATURA

1. Culp MB, He Z, Jemal A, Islami F, Ferlay J, Soerjomataram I, i sur. Recent global patterns in prostate cancer incidence and mortality rates. *Eur Urol.* 2020;77:38.
2. Perdana NR, Mochtar CA, Umbas R, Hamid AR. The risk factors of prostate cancer and its prevention: a literature review. *Acta Med Indones.* 2016;48(3):228–238.
3. Liu JB, Liu Y, Cohen ME, Ko CY, Sweitzer BJ. Defining the intrinsic cardiac risks of operations to improve preoperative cardiac risk assessments. *Anesthesiology.* 2018 Feb;128(2):283–292.
4. Nicolaides AN, Breddin HK, Fareed J, Goldhaber S, Haas S, Hull R, i sur. Prevention of venous thromboembolism. International consensus statement. Guidelines compiled in accordance with the scientific evidence. *Int Angiol.* 2001 Mar;20(1):1–37.
5. Bourdon E, Swierczewski T, Goujon M, Boukrout N, Fellah S, Van der Hauwaert C, MUC1 drives the progression and chemoresistance of clear cell renal carcinomas. *Cancers.* 2024;16:391.
6. Escudier B, Porta C, Schmidinger M, Rioux-Leclercq N, Bex A, Khoo V, i sur. Renal cell carcinoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2019;30:706–720.
7. Vasudev NS, Wilson M, Stewart GD, Adeyoju A, Cartledge J, Kimuli M, et al. Challenges of early renal cancer detection: symptom patterns and incidental diagnosis rate in a multicentre prospective UK cohort. *BMJ Open.* 2020;10:e035938.
8. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin.* 2020;70:7–30.
10. Lau WK, Blute ML, Weaver AL, Torres VE, Zincke H. Matched comparison of radical nephrectomy vs nephron-sparing surgery in patients with unilateral renal cell carcinoma and a normal contralateral kidney. *Mayo Clin Proc.* 2000 Dec;75(12):1236–1242. doi: 10.4065/75.12.1236.
11. Uzzo R, Novick A. Nephron sparing surgery for renal tumors: indications, techniques and outcomes. *J Urol.* 2001;166:6–18.
12. Ghavamian R, Zincke H. Nephron sparing surgery. *Curr Urol Rep.* 2001;2:34–39.

13. Dursun F, Elshabrawy A, Wang H, Rodriguez R, Liss MA, Kaushik D, et al. Survival after minimally invasive vs. open radical nephrectomy for stage I and II renal cell carcinoma. *Int J Clin Oncol*. 2022;27:1068–1076.
14. Chan DY, Cadeddu JA, Jarrett TW, Marshall FF, Kavoussi LR. Laparoscopic radical nephrectomy: cancer control for renal cell carcinoma. *J Urol*. 2001 Dec;166(6):2095–2099. doi: 10.1016/s0022-5347(05)65513-9.
15. Ljungberg B, Albiges L, Abu-Ghanem Y, Bensalah K, Dabestani S, Fernández-Pello S, et al. European association of urology guidelines on renal cell carcinoma: the 2019 update. *Eur Urol*. 2019;75:799–810.
16. Kalapara AA, Frydeberg M. The role of open radical nephrectomy in contemporary management of renal cell carcinoma. *Transl Androl Urol*. 2020;9:3123–3139.
17. Junejo N, Alkhateeb S, Alrumayyan M, Alkhatib K, Alzahrani H, Alotaibi M, et al. Trends in surgical management of renal cell carcinoma in a contemporary tertiary care setting. *Urol Ann*. 2021;13:111–118.
18. Alper I, Yüksel E. Comparison of acute and chronic pain after open nephrectomy versus laparoscopic nephrectomy. *Medicine*. 2016;95:e3433.
19. Jurczok A, Zacharias M, Wagner S, Hamza A, Fornara P. Prospective non-randomized evaluation of four mediators of the systemic response after extraperitoneal laparoscopic and open retropubic radical prostatectomy. *BJU Int*. 2007 Jun;99(6):1461–1466. doi: 10.1111/j.1464-410X.2007.06849.x.
20. Rocco B, Matei DV, Melegari S, Ospina JC, Mazzoleni F, i sur. Robotic vs open prostatectomy in a laparoscopically naive centre: a matched-pair analysis. *BJU Int*. 2009 Oct;104(7):991–995. doi: 10.1111/j.1464-410X.2009.08532.x.
21. Brown EN, Pavone KJ, Naranjo M. Multimodal general anesthesia: theory and practice. *Anesth Analg*. 2018 Nov;127(5):1246–1258. doi:10.1213/ANE.0000000000003668.
22. Mischkowski D, Palacios-Barrios EE, Banker L, Dildine TC, Atlas LY. Pain or nociception? Subjective experience mediates the effects of acute noxious heat on autonomic responses. *Pain*. 2018 Apr;159(4):699–711. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001132.

23. Raja SN, Carr DB, Cohen M, Finnerup NB, Flor H, Vader K, i sur. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*. 2020 Sep 1;161(9):1976–1982. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001939.
24. Moini J, Piran P. Chapter 19 - Spinal cord. U: Moini J, Piran P, ur. *Functional and Clinical Neuroanatomy*. Academic Press; 2020. str. 585–616. doi: 10.1016/B978-0-12-817424-1.00019-7.
25. Floeter MK, Gerloff C, Kouri J, Hallett M. Cutaneous withdrawal reflexes of the upper extremity.
26. Skljarevski V, Ramadan NM. The nociceptive flexion reflex in humans – review article. *J Pain Res*. 2024;17:3757–3790.
27. Karcz M, Abd-Elsayed A, Chakravarthy K, Aman M, Strand N, i sur., Deer T. Pathophysiology of pain and mechanisms of neuromodulation: a narrative review (A Neuron Project). *J Pain Res*. 2024;17:3757–3790. doi: 10.2147/JPR.S475351.
28. Institute of Medicine (US) Committee on Pain, Disability, and Chronic Illness Behavior; Osterweis M, Kleinman A, Mechanic D, urednici. *Pain and Disability: Clinical, Behavioral, and Public Policy Perspectives*. Washington (DC): National Academies Press (US); 1987. 7, The Anatomy and Physiology of Pain [Internet]. [citirano 2025. listopad 23]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK219252/>.
29. Bourne S, Machado AG, Nagel SJ. Basic anatomy and physiology of pain pathways. *Neurosurg Clin N Am*. 2014;25:629–638. doi: 10.1016/j.nec.2014.06.001
30. Gebhart GF, Bielefeldt K. Physiology of visceral pain. *Compr Physiol*. 2016;6(4):1609–1633. doi: 10.1002/cphy.c150049
31. Becker DE, Reed KL. Local anesthetics: review of pharmacological considerations. *Anesth Prog*. 2012 Summer;59(2):90–101. doi: 10.2344/0003-3006-59.2.90
32. Vardeh D, Naranjo JF. Peripheral and central sensitization. In: Yong R, Nguyen M, Nelson E, Urman R, urednici. *Pain Medicine*. Springer; 2017:15–17.
33. Arias J, Aller M-A, Arias J-I. *Surgical inflammation*. Madrid: Bentham Science Publishers; 2013.

34. Ajmone-Cat MA, Bernardo A, Greco A, Minghetti L. Non steroidal anti-inflammatory drugs and brain inflammation: effects on microglial functions. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2010;3:1949–1965.
35. Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nat New Biol*. 1971;231:232–233.
36. Zhang Z, Zheng H, Yu Q, Jing X, i sur., PMCID: PMC10840524. Understanding of spinal wide dynamic range neurons and their modulation on pathological pain. *J Pain Res*. 2024 Feb 1;17:441–457. doi: 10.2147/JPR.S446803.
37. Zieglgänsberger W. Substance P and pain chronicity. *Cell Tissue Res*. 2019;375:227–241.
38. Mateos-Aparicio P, Rodríguez-Moreno A. The impact of studying brain plasticity. *Front Cell Neurosci*. 2019;13:66. doi: 10.3389/fncel.2019.00066.
39. Dedek A, Hildebrand ME. Advances and barriers in understanding presynaptic N-methyl-D-aspartate receptors in spinal pain processing. *Front Mol Neurosci*. 2022;15:864502. doi: 10.3389/fnmol.2022.864502.
40. Sinner B, Graf BM. Ketamine. *Handb Exp Pharmacol*. 2008:313–333.
41. Qu XX, Cai J, Li MJ, Chi YN, Liao FF, Xing GG,i sur. Role of the spinal cord NR2B-containing NMDA receptors in the development of neuropathic pain. *Exp Neurol*. 2009 Feb;215(2):298–307. doi: 10.1016/j.expneurol.2008.10.018.
42. Finnerup NB, Kuner R, Jensen TS. Neuropathic pain: from mechanisms to treatment. *Physiol Rev*. 2021 Jan 1;101(1):259–301. doi: 10.1152/physrev.00045.2019.
43. Moriarty O, McGuire BE, Finn DP. The effect of pain on cognitive function: a review of clinical and preclinical research. *Prog Neurobiol*. 2011 Mar;93(3):385–404. doi: 10.1016/j.pneurobio.2011.01.002.
44. Khera T, Rangasamy V. Cognition and pain: a review. *Front Psychol*. 2021;12:673962. doi: 10.3389/fpsyg.2021.673962.
45. Brown EN, Lydic R, Schiff ND. General anesthesia, sleep, and coma. *N Engl J Med*. 2010 Dec 30;363(27):2638–2650. doi: 10.1056/NEJMra0808281.

46. Porreca F, Navratilova E, Serrano A, Martel J, Wang X, et al. Reward, motivation, and emotion of pain and its relief. *Pain*. 2017 Apr;158 Suppl 1(Suppl 1):S43–S49. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000798. 10.1016/j.pneurobio.2011.01.002.
47. Patel M, Hasoon J, Diez Tafur R, Lo Bianco G, Abd-Elsayed A. The Impact of Chronic Pain on Cognitive Function. *Brain Sciences*. 2025; 15(6):559. <https://doi.org/10.3390/brainsci15060559>
48. Talbot K, Madden V, Jones S, Moseley G. The sensory and affective components of pain: are they differentially modifiable dimensions or inseparable aspects of a unitary experience? A systematic review. *Br J Anaesth*. 2019;123(2):e263–e272. doi: 10.1016/j.bja.2019.03.033.
49. Kunz M, Lautenbacher S, LeBlanc N, Rainville P. Are both the sensory and the affective dimensions of pain encoded in the face? *Pain*. 2012 Feb;153(2):350–358. doi: 10.1016/j.pain.2011.10.027.
50. Veinante P, Yalcin I, Barrot M. The amygdala between sensation and affect: a role in pain. *J Mol Psychiatry*. 2013;1:9.
51. Gonzalez-Hermosillo DC, Gonzalez-Hermosillo LM, Villaseñor-Almaraz M, Ballesteros-Herrera D, Moreno-Jimenez S, Corona-Cedillo R, et al. Current concepts of pain pathways: a brief review of anatomy, physiology, and medical imaging. *Curr Med Imaging*. 2023 May 19. doi: 10.2174/1573405620666230519144112.
52. Bannister K, Dickenson AH. What do monoamines do in pain modulation? *Curr Opin Support Palliat Care*. 2016 Jun;10(2):143–8. doi: 10.1097/SPC.0000000000000207.
53. Emmanouil DE, Quock RM. Advances in understanding the actions of nitrous oxide. *Anesth Prog*. 2007 Spring;54(1):9–18. doi: 10.2344/0003-3006(2007)54[9:AIUTAO]2.0.CO;2.
54. Sanders RD, Weimann J, Maze M. Biologic effects of nitrous oxide: a mechanistic and toxicologic review. *Anesthesiology*. 2008 Oct;109(4):707–22. doi: 10.1097/ALN.0b013e3181870a17.
55. Giovannitti JA Jr, Thoms SM, Crawford JJ. Alpha-2 adrenergic receptor agonists: a review of current clinical applications. *Anesth Prog*. 2015 Spring;62(1):31–9. doi: 10.2344/0003-3006-62.1.31.

56. Bajwa SJ, Bajwa SK, Kaur J, Singh G, Arora V, Goraya S i sur. Dexmedetomidine and clonidine in epidural anaesthesia: a comparative evaluation. *Indian J Anaesth.* 2011 Mar;55(2):116–121. doi: 10.4103/0019-5049.79883.
57. Corder G, Castro DC, Bruchas MR, Scherrer G. Endogenous and exogenous opioids in pain. *Annu Rev Neurosci.* 2018 Jul 8;41:453–73. doi: 10.1146/annurev-neuro-080317-061522.
58. Inturrisi CE. Clinical pharmacology of opioids for pain. *Clin J Pain.* 2002;18(4 Suppl):S3–S13.
59. Hache G, Coudore F, Gardier AM, Guiard BP. Monoaminergic antidepressants in the relief of pain: potential therapeutic utility of triple reuptake inhibitors (TRIs). *Pharmaceuticals (Basel).* 2011;4(2):285–342. doi: 10.3390/ph4020285.
60. Lepine JP, Briley M. The epidemiology of pain in depression. *Hum Psychopharmacol.* 2004;19(Suppl 1):S3–S7.
61. Stagg NJ, Mata HP, Ibrahim MM, Henriksen EJ, Porreca F, Malan TP Jr, i sur. Regular exercise reverses sensory hypersensitivity in a rat neuropathic pain model: role of endogenous opioids. *Anesthesiology.* 2011 Apr;114(4):940–948.
62. Colloca L, Barsky AJ. Placebo and nocebo effects. *N Engl J Med.* 2020 Feb 6;382(6):554–61.
63. Colloca L, Benedetti F. Placebos and painkillers: is mind as real as matter? *Nat Rev Neurosci.* 2005 Jul;6(7):545–52.
64. Pollo A, Amanzio M, Arslanian A, Casadio C, Maggi G, Benedetti F. Response expectancies in placebo analgesia and their clinical relevance. *Pain.* 2001 Jul;93(1):77–84. doi: 10.1016/S0304-3959(01)00296-2.
65. McCleane G, Smith HS. Opioids for persistent noncancer pain. *Anesthesiol Clin.* 2007 Dec;25(4):787–807.
66. Nestler EJ. Molecular basis of long-term plasticity underlying addiction. *Nat Rev Neurosci.* 2001 Feb;2(2):119–28.
67. Verdu B, Decosterd I, Buclin T, Stiefel F, Berney A. Antidepressants for the treatment of chronic pain. *Drugs.* 2008;68:2611–32.

68. Bravo L, Llorca-Torralba M, Berrocso E, Micó JA. Monoamines as drug targets in chronic pain: focusing on neuropathic pain. *Front Neurosci*. 2019 Nov 26;13:1268.
69. Chincholkar M. Gabapentinoids: pharmacokinetics, pharmacodynamics and considerations for clinical practice. *Br J Pain*. 2020 May;14(2):104–14.
70. Subedi M, Bajaj S, Kumar MS, Mayur C. An overview of tramadol and its usage in pain management and future perspective. *Biomed Pharmacother*. 2019;111:443–51.
71. Grond S, Sablotzki A. Clinical pharmacology of tramadol. *Clin Pharmacokinet*. 2004;43:879–23.
72. Raffa RB, Friderichs E. The basic science aspect of tramadol hydrochloride. *Pain Rev*. 1996;3:249–71.
73. Desmeules JA, Piguet V, Collart L, Dayer P. Contribution of monoaminergic modulation to the analgesic effect of tramadol. *Br J Clin Pharmacol*. 1996 Jan;41(1):7–12. doi: 10.1111/j.1365-2125.1996.tb00152.x.
74. Arcioni R, della Rocca M, Romanò S, Romano R, Pietropaoli P, Gasparetto A. Ondansetron inhibits the analgesic effects of tramadol: a possible 5-HT(3) spinal receptor involvement in acute pain in humans. *Anesth Analg*. 2002 Jun;94(6):1553–1557. doi: 10.1097/00000539-200206000-00033.
75. Lehmann KA. Tramadol for the management of acute pain. *Drugs*. 1994;47(Suppl 1):19–32.
76. Webb AR, Leong S, Myles PS, Burn SJ. The addition of a tramadol infusion to morphine patient-controlled analgesia after abdominal surgery: a double-blinded, placebo-controlled randomized trial. *Anesth Analg*. 2002 Dec;95(6):1713–1718.
77. Crews KR, Monte AA, Huddart R, Caudle KE, Kharasch ED, Gaedigk A, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for CYP2D6, OPRM1, and COMT genotypes and select opioid therapy. *Clin Pharmacol Ther*. 2021;110:888–96.
78. Cusack B, Buggy DJ. Anaesthesia, analgesia, and the surgical stress response. *BJA Educ*. 2020 Sep;20(9):321–328. doi: 10.1016/j.bjae.2020.04.006.
79. Savić B. The paraventricular nucleus of the hypothalamus in control of blood pressure. *BJA Educ*. 2020;20(9):321e–328.

80. Cusack B, Buggy DJ. Anaesthesia, analgesia, and the surgical stress response. *BJA Educ.* 2020 Sep;20(9):321–328. doi: 10.1016/j.bjae.2020.04.006. Epub 2020 Jul 21
81. Desborough JP. The stress response to trauma and surgery. *Br J Anaesth.* 2000;85:109–17.
82. Ivascu R, Torsin LI, Hostiuc L, Nitipir C, Corneci D, Dutu M. The surgical stress response and anesthesia: a narrative review. *J Clin Med.* 2024;13(10):3017. doi: 10.3390/jcm13103017.
83. Kurosawa S, Kato M. Anesthetics, immune cells, and immune responses. *J Anesth.* 2008;22(4):263–277. doi: 10.1007/s00540-008-0626-2.
84. Sheeran P, Hall GM. Cytokines in anaesthesia. *Br J Anaesth.* 1997;78:201–19.
85. Vigushin DM, Pepys MB, Hawkins PN. Metabolic and scintigraphic studies of radioiodinated human C-reactive protein in health and disease. *J Clin Invest.* 1993;91:1351.
86. O'Rourke K, Huddart S. Surgical stress response and cancer outcomes: a narrative review. *Dig Med Res.* 2020;3:65.
87. Marik PE, Flemmer M. The immune response to surgery and trauma: implications for treatment. *J Trauma Acute Care Surg.* 2012;73:801–8.
88. Carey BM, Jones CN, Fawcett WJ. Anaesthesia for minimally invasive abdominal and pelvic surgery. *BJA Educ.* 2019;19:254e–260.
89. Aceto P. Stress response to surgery, anesthetics role and impact on cognition. *J Anesth Clin Res.* 2015;6:539. doi: 10.4172/2155-6148.1000539.
90. Iwasaki M, Edmondson M, Sakamoto A, Ma D. Anaesthesia, surgical stress, and “long-term” outcomes. *Acta Anaesthesiol Taiwan.* 2015;53:99–104.
91. Gerheuser F, Roth A. Periduralanästhesie [Epidural anesthesia]. *Anaesthesist.* 2007 May;56(5):499–526. doi: 10.1007/s00101-007-1181-1.
92. Macpherson D, Quondamatteo F, Broom M. Update on applied epidural anatomy. *BJA Education,* 2022; 22, 182-189.
93. Hogan Q, Toth J. Anatomy of soft tissues of the spinal canal. *Reg Anesth Pain Med.* 1999;24(4):303–10.

94. El-Boghdadly K, Pawa A, Chin KJ. Local anesthetic systemic toxicity: current perspectives. *Local Reg Anesth*. 2018 Aug 8;11:35–44.
95. Becker DE, Reed KL. Essentials of local anesthetic pharmacology. *Anesth Prog*. 2006 Fall;53(3):98–108; quiz 109–10.
96. Liu S, Kopacz D, Carpenter RL. Quantitative assessment of differential sensory nerve block after lidocaine spinal anesthesia. *Anesthesiology*. 1995 Jan;82(1):60–3.
97. Tay B, Wallace MS, Irving G. Quantitative assessment of differential sensory blockade after lumbar epidural lidocaine. *Anesth Analg*. 1997 May;84(5):1071–5.
98. Kuusniemi KS, Pihlajamäki KK, Pitkänen MT, Korkeila JE. Low-dose bupivacaine: a comparison of hypobaric and near isobaric solutions for arthroscopic surgery of the knee. *Anaesthesia*. 1999;54:540–545. doi: 10.1046/j.1365-2044.1999.00855.x.
99. Simon MJ, Veering BT, Stienstra R, van Kleef JW, Burm AG. The effects of age on neural blockade and hemodynamic changes after epidural anesthesia with ropivacaine. *Anesth Analg*. 2002 May;94(5):1325–30.
100. Stevens RA, Artuso JD, Kao TC, Bray JG, Spitzer LC, Louwsma DL. Changes in human plasma catecholamine concentrations during epidural anesthesia depend on the level of block. *Anesthesiology*. 1991 Jun;74(6):1029–37.
101. Veering BT, Cousins MJ. Cardiovascular and pulmonary effects of epidural anaesthesia. *Anaesth Intensive Care*. 2000 Dec;28(6):620–35.
102. Kuthiala G, Chaudhary G. Ropivacaine: a review of its pharmacology and clinical use. *Indian J Anaesth*. 2011 Mar;55(2):104–10.
103. Liu SS, Moore JM, Luo AM, et al. Comparison of three solutions of ropivacaine/fentanyl for postoperative patient-controlled epidural analgesia. *Anesthesiology*. 1999;90:727.
104. Coda BA, Brown MC, Schaffer R, et al. Pharmacology of epidural fentanyl, alfentanil, and sufentanil in volunteers. *Anesthesiology*. 1994;81:1149.
105. Su J, Soliz JM, Popat KU, Gebhardt R. Complications of postoperative epidural analgesia for oncologic surgery: a review of 18,895 cases. *Clin J Pain*. 2019;35:589.

106. Basse L, Werner M, Kehlet H. Is urinary drainage necessary during continuous epidural analgesia after colonic resection? *Reg Anesth Pain Med.* 2000;25:498.
107. Ginosar Y, Riley ET, Angst MS. The site of action of epidural fentanyl in humans: the difference between infusion and bolus administration. *Anesth Analg.* 2003;97:1428.
108. Karanikolas M, Aretha D, Tsolakis I, Monantera G, Kiekkas P, Filos KS i sur. Optimized perioperative analgesia reduces chronic phantom limb pain intensity, prevalence, and frequency: a prospective, randomized, clinical trial. *Anesthesiology.* 2011 May;114(5):1144–1154. doi: 10.1097/ALN.0b013e31820fc7d2.
109. De Jong R, Shysh AJ. Development of a multimodal analgesia protocol for perioperative acute pain management for lower limb amputation. *Pain Res Manag.* 2018;2018:5237040.
110. Gottschalk A, Freitag M, Tank S, Burmeister MA, Kreil S, Standl T, i sur. Quality of postoperative pain using an intraoperatively placed epidural catheter after major lumbar spinal surgery. *Anesthesiology.* 2004 Jul;101(1):175–180. doi: 10.1097/00000542-200407000-00027.
111. Halliday L, Nelson SM, Kearns RJ. Epidural analgesia in labor: a narrative review. *Int J Gynecol Obstet.* 2022;
112. Roofthoof E, Joshi GP, Rawal N, Van de Velde M. PECT guideline for elective caesarean section: updated systematic review and procedure-specific postoperative pain management recommendations. *Anaesthesia.* 2021;76:665–80.
113. Palmer MJ. Epidural morphine for analgesia after caesarean section: a report of 4880 patients. *Can J Anaesth.* 1990;37:636–40.
114. .Hendrickx JFA, De Wolf AM. End-tidal anesthetic concentration: monitoring, interpretation, and clinical application. *Anesthesiology.* 2022;136:985.
115. Minto CF, Schnider TW, Short TG, Gregg KM, Gentilini A, Shafer SL. Response surface model for anesthetic drug interactions. *Anesthesiology.* 2000;92:1603–16.
116. Vasakova J, Duskova J, Lunackova J, Drapalova K, Zuzankova L, Starka L, i sur. Midazolam and its effect on vital signs and behavior in children under conscious sedation in dentistry. *Physiol Res.* 2020 Sep 30;69(Suppl 2):S305–14.

117. Gan TJ, Belani KG, Bergese S, Chung F, Diemunsch P, Habib AS, et al., Philip BK. Fourth Consensus Guidelines for the Management of Postoperative Nausea and Vomiting. *Anesth Analg*. 2020 Aug;131(2):411–448. doi: 10.1213/ANE.0000000000004833. doi: 10.1213/ANE.0000000000005245.
118. Pinaud M, Lelausque JN, Chetanneau A, Fauchoux N, Ménégalli D, Souron R. Effects of propofol on cerebral hemodynamics and metabolism in patients with brain trauma. *Anesthesiology*. 1990 Sep;73(3):404–409. doi: 10.1097/00000542-199009000-00007.
119. Short TG, Plummer JL, Chui PT. Hypnotic and anaesthetic interactions between midazolam, propofol and alfentanil. *Br J Anaesth*. 1992;69:162–7.
120. Sakai EM, Connolly LA, Klauck JA. Inhalation anesthesiology and volatile liquid anesthetics: focus on isoflurane, desflurane, and sevoflurane. *Pharmacother*. 2005;25(12):1773–1788. doi: 10.1592/phco.2005.25.12.1773.
121. Roberts F, Freshwater Turner D. Pharmacokinetics and anaesthesia. *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain*. 2007;7(1):25–29. doi: 10.1093/bjaceaccp/mkl058.
122. Hill SA. Pharmacokinetics of drug infusions. *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain*. 2004;4(3):76–80.
123. Dhulkhed V, Shetti A, Naik S, Dhulkhed P. Vapourisers: physical principles and classification. *Indian J Anaesth*. 2013 Sep;57(5):455–63.
124. Dhulkhed V, Shetti A, Naik S, Dhulkhed P. Vapourisers: physical principles and classification. *Indian J Anaesth*. 2013;57:455–63.
125. Dale O, Brown BR. Clinical pharmacokinetics of the inhalational anaesthetics. *Clin Pharmacokinet*. 1987;12:145–67.
126. Firth PG, Pattinson KT. Anaesthesia and high altitude: a history. *Anaesthesia*. 2008 Jun;63(6):662–70.
127. Aranake A, Mashour GA, Avidan MS. Minimum alveolar concentration: ongoing relevance and clinical utility. *Anaesthesia*. 2013 May;68(5):512–22.

128. Bennett C, Voss LJ, Barnard JP, Sleigh JW. Practical use of the raw electroencephalogram waveform during general anesthesia: the art and science. *Anesth Analg.* 2009 Aug;109(2):539–550. doi: 10.1213/ANE.0b013e3181a9fc38.
129. Leeson S, Roberson RS, Philip JH. Hypoventilation after inhaled anesthesia results in reanesthetization. *Anesth Analg.* 2014;119:829–35.
130. Lemmens HJ, Saidman LJ, Eger EI 2nd, Laster MJ. Obesity modestly affects inhaled anesthetic kinetics in humans. *Anesth Analg.* 2008;107:1864–70.
131. Nordmann GR, Read JA, Sale SM, Stoddart PA, Wolf AR. Emergence and recovery in children after desflurane and isoflurane anaesthesia: effect of anaesthetic duration. *Br J Anaesth.* 2006;96:779–85.
132. Preckel B, Bolten J. Pharmacology of modern volatile anaesthetics. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2005;19(3):331–348. doi: 10.1016/j.bpa.2005.01.003.
133. Albertin A, Casati A, Bergonzi PC, Moizo E, Lombardo F, Torri G. The effect of adding nitrous oxide on MAC of sevoflurane combined with two target-controlled concentrations of remifentanyl in women. *Eur J Anaesthesiol.* 2005;22:431–7.
134. Einarsson S, Bengtsson A, Stenqvist O, Bengtson JP. Decreased respiratory depression during emergence from anesthesia with sevoflurane/N₂O than with sevoflurane alone. *Can J Anaesth.* 1999;46:335–4.
135. Lockwood G. Theoretical context-sensitive elimination times for inhalation anaesthetics. *Br J Anaesth.* 2010 May;104(5):648–655. doi: 10.1093/bja/aeq051.
136. Goto T, Nakata Y, Ishiguro Y, Niimi Y, Suwa K, Morita S. Minimum alveolar concentration-awake of xenon alone and in combination with isoflurane or sevoflurane. *Anesthesiology.* 2000;93(5):1188–1193. doi: 10.1097/00000542-200011000-00009
137. Mashour GA, Avidan MS. Intraoperative awareness: controversies and non-controversies. *Br J Anaesth.* 2015;115(suppl 1):i20–i26.
138. Berkowitz BA, Finck AD, Ngai SH. Nitrous oxide analgesia: reversal by naloxone and development of tolerance. *J Pharmacol Exp Ther.* 1977 Dec;203(3):539–547.

139. Myles PS, Chan MT, Kasza J, Paech MJ, Leslie K, Forbes A i sur., Severe nausea and vomiting in the evaluation of nitrous oxide in the gas mixture for anesthesia II trial. *Anesthesiology*. 2016 May;124(5):1032–1040. doi: 10.1097/ALN.0000000000001057. PMID: 26904965.
140. Beattie WS, Wijesundera DN, Chan MTV, Peyton PJ, Leslie K, Cooke E, i sur. Implication of major adverse postoperative events and myocardial injury on disability and survival: a planned subanalysis of the ENIGMA-II trial. *Anesth Analg*. 2018 Nov;127(5):1118–1126. doi: 10.1213/ANE.0000000000003310.
141. Peyton PJ, Wu CY. Nitrous oxide-related postoperative nausea and vomiting depends on duration of exposure. *Anesthesiology*. 2014;120(5):1137–1143.
142. Fernandez-Guisasola J, Gomez-Arnau JI, Cabrera Y, del Valle SG. Association between nitrous oxide and the incidence of postoperative nausea and vomiting in adults: a systematic review and meta-analysis. *Anaesthesia*. 2010;65(4):379–387.
143. Myles PS. Why we need large randomised studies in anaesthesia. *Br J Anaesth*. 1999;83:1–3.
144. Revill SI, Robinson JO, Rosen M, Hogg M. The reliability of a linear analogue for evaluating pain. *Anaesthesia*. 1976;31:1191–1198.
145. Campbell WI, Patterson CC. Quantifying meaningful changes in pain. *Anaesthesia*. 1998;53:121–125.
146. DeLoach LJ, Higgins MS, Caplan AB, Stiff JL. The visual analogue scale in the immediate postoperative period: intrasubject variability and correlation with a numeric scale. *Anesth Analg*. 1998;86:102–106.
147. Aubrun F, Langeron O, Quesnel C, Coriat P, Riou B. Relationships between measurement of pain using visual analog score and morphine requirements during postoperative intravenous morphine titration. *Anesthesiology*. 2003;98:1415–1421.
148. Cepeda MS, Africano JM, Polo R, Alcalá R, Carr D. What decline in pain intensity is meaningful to patients with acute pain? *Pain*. 2003;105:151–157.
149. Myles PS, Myles DB, Gallagher W, Boyd D, Chew C, MacDonald N, Dennis A. Measuring acute postoperative pain using the visual analog scale: The minimal clinically important difference and patient acceptable symptom state. *Br. J. Anaesth*. 2017, 118, 424–429

150. Shevde K, Panagipoulos G. A survey of 800 patients' knowledge, attitudes and concerns regarding anesthesia. *Anesth Analg*. 1991.
151. Cao X, Yumul R, Elvir LO, Friedman J, Dura O, Zhang X, et al. A novel visual facial anxiety scale for assessing preoperative anxiety. *PLoS ONE*. 2017;12(2):e0171233. doi: 10.1371/journal.pone.0171233.
152. Hernández-Palazón J, Fuentes-García D, Falcón-Araña L, Rodríguez-Ribó A, García-Palenciano C, Roca-Calvo MJ. Visual Analogue Scale for Anxiety and Amsterdam Preoperative Anxiety Scale provide a simple and reliable measurement of preoperative anxiety in patients undergoing cardiac surgery. *Int Cardiovasc Res J*. 2015;9(1):1–6.
153. Daveya HM, Barratta AL, Butow PN, Deeks JC. One-item question with a Likert or Visual Analog Scale adequately measured current anxiety. *J Clin Epidemiol*. 2007;60(4):356–360.
154. Kindler CH, Harms C, Amsler F. The visual analogue scale allows effective measurement of preoperative anxiety and detection of patients' anesthetic concerns. *Anesthesiology*. 2015;122(5):e2–e3.
155. Labaste F, Ferré F, Combelles H, Rey V, Foissac JC, Senechal A, et al. Validation of a visual analogue scale for the evaluation of postoperative anxiety: a prospective observational study. *Nurs Open*. 2019;6(4):1323–1330.
156. Myles PS, Weitkamp B, Jones K, Melick J, Hensen S. Validity and reliability of a postoperative quality of recovery score: the QoR-40. *Br J Anaesth*. 2000;84(1):11–15.
157. Myles PS. Measuring quality of recovery in perioperative clinical trials. *Curr Opin Anesthesiol*. 2018;31:000–000. doi: 10.1097/ACO.0000000000000612.
158. Gornall BF, Myles PS, Smith CL, Burke JA, Leslie K, Pereira MJ. Measurement of quality of recovery using the QoR-40: a systematic review. *BJA*. 2013;111(2):161 doi: 10.1093/bja/aet014.
159. Tanaka Y, Wakita T, Fukuhara S, Nishiwada M, Inoue S, Kawaguchi M, i sur. Validation of the Japanese version of the QoR-40. *J Anesth*. 2011;25(4):509–514.
160. Stark PA, Myles PS, Burke JA. Development and evaluation of the QoR-15. *Anesthesiology*. 2013;118(5):1332–1340. doi: 10.1097/ALN.0b013e31828b1flc.

161. Balarac N, Lena P, Leclercq N, et al. Fast-track anesthesia with remifentanyl and spinal analgesia for cardiac surgery: The effect on pain control and recovery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2008;22(2):536–540. doi: 10.1053/j.jvca.2007.10.002.
162. Hansdottir V, Philip J, Olsen MF, Eduard C, Houltz E, Ricksten SE. Thoracic epidural versus intravenous patient-controlled analgesia after cardiac surgery: a randomized controlled trial. *Anesthesiology*. 2006;105(1):142–151. doi: 10.1097/01.anes.0000202313.73249.6e.
163. Myles PS, Galagher W, Boyd D, Chew C, MacDonald N, Dennis A. Minimal clinically important difference for three quality of recovery scales. *Br J Anaesth*. 2016;117(4):4–7. doi: 10.1093/bja/aew176.
164. . Myles, P.S. Clinically important difference in Quality of Recovery scores. *Anesth. Analg*. 2016, 122, 13–14.
165. Snow, G. Blockrand: Randomization for Block Random Clinical Trials. [citirano 2025. listopad 23]. Dostupno na: <https://CRAN.R-project.org/package=blockrand>.
166. Catro-Alves LJ, De Azevedo VL, De Freitas Braga TF, Goncalves AC, De Oliveira GSJR. The effect of neuraxial versus general anesthesia techniques on postoperative quality of recovery and analgesia after abdominal hysterectomy: A prospective, randomized, controlled trial. *Anesth. Analg*. 2011, 113, 1480–1486.
167. Korkmaz S, Goksuluk D, Zararsiz G. MVN: An R Package for Assessing Multivariate Normality. *R J*. 2014, 6, 151–162.
168. Hothorn T, Hornik K, van de Wiel MA, Zeileis A. Implementing a class of permutation tests: The coin package. *J. Stat. Softw*. 2008, 28, 1–23.
169. Venables WN, Ripley BD (2002). *Modern Applied Statistics with S*, Fourth edition. Springer, New York. ISBN 0-387-95457-0, [citirano 2025. listopad 23]. Dostupno na: <https://www.stats.ox.ac.uk/pub/MASS4/>.
170. Maechler M (2025). *sfsmisc: Utilities from 'Seminar fuer Statistik' ETH Zurich*. R package version 1.1-23,[citirano 2025. listopad 23]. Dostupno na: <https://github.com/mmaechler/sfsmisc>.
171. Allen MS, Iliescu D, Greiff S. Single item measures in psychological science. *Eur J Psychol Assess*. 2022;38(1):1–5.

172. de Boer AGEM, van Lanschot JJB, Stalmeier PFM, van Sandick JW, Hulscher JBF, de Haes JCJM i sur. Is a single-item visual analogue scale as valid, reliable and responsive as multi-item scales in measuring quality of life? *Qual Life Res.* 2004;13(2):311-20.
173. Gottschalk A, Smith DS, Jobes DR, Kennedy SK, Lally SE, Wein AJ i sur. Preemptive epidural analgesia and recovery from radical prostatectomy: a randomized controlled trial. *JAMA.* 1998. Apr 8;279(14):1076-82.
174. Beilstein CM, Huber M, Furrer MA, Löffel LM, Wuethrich PY, Engel D. Impact of analgesic techniques on early quality of recovery after prostatectomy: a 3-arm, randomized trial. *Eur J Pain.* 2022;26(9):1990-2002.
175. Koning M, Vlieger R, Teunissen AJW, Gan M, Ruijgrok L, de Graaff J, i sur. The effect of intrathecal bupivacaine/morphine on quality of recovery in robot-assisted radical prostatectomy: a randomised controlled trial. *Anaesthesia.* 2020;75(5):599-608
176. Knipper S, Hagedorn M, Sadat-Khonsari M, Tian Z, Karakiewicz PI, Tilki D, et al. Comparison of intra- and postoperative analgesia and pain perception
177. Fischer M, Küllmei J, Krause L, Wei P, Kahl U, Kainz E, i sur. Self-reported quality of recovery after radical prostatectomy: a prospective cohort study. *Qual Life Res.* 2025 Oct;34(10):2911-9.
178. Gan TJ, Belani KG, Bergese S, Chung F, Diemunsch P, Habib AS, et al. Fourth consensus guidelines for the management of postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg.* 2020;131(2):411-48.
179. Steineck G, Helgesen F, Adolfsson J, Dickman PW, Johansson JE, Norlén BJ, i sur. Quality of life after radical prostatectomy or watchful waiting. *N Engl J Med.* 2002;347(11):790-6.
180. McGuire DB. Comprehensive and multidimensional assessment and measurement of pain. *J Pain Symptom Manage.* 1992;7(5):312-9.
181. Kim HC, Bae JY, Kim TK, Jeon Y, Min JJ, Goo EK, i sur. Efficacy of intrathecal morphine for postoperative pain management following open nephrectomy. *J Int Med Res.* 2016;44(1):42-53.
182. Crettenand F, Assayed-Leonardi N, Rohrer F, Martinez Carrique S, Roth B. Is continuous wound infiltration a better option for postoperative pain management after open nephrectomy compared to thoracic epidural analgesia? *J Clin Med.* 2023;12(9):2974.

183. Sahin A, Baran O. Effect of ultrasound-guided erector spinae plane block on post-surgical pain in patients undergoing nephrectomy: a single-center, randomized, double-blind, controlled trial. *J Int Med Res.* 2022;50:3000605221086737.
184. Bastawy, S. Epidural versus quadratus lumborum block for postoperative analgesia in adult open nephrectomies: A randomized double-blind controlled trial. *Rev. Chil. Anest.* 2026; 55. 100-105. 10.25237/revcgilanestv55n1-15.
185. Gautam SKS, Das PK, Agarwal A, Kumar S, Dhiraaj S, Keshari A, i sur. Comparative evaluation of continuous thoracic paravertebral block and thoracic epidural analgesia techniques for postoperative pain relief in patients undergoing open nephrectomy: a prospective, randomized, single-blind study. *Obstet Anesth Dig.* 2021;132:1138-45.
186. Bruintjes MHD, Krijtenburg P, Martini CH, Poyck PP, d' Ancona FCH, Huurman VAL, i sur. Efficacy of profound versus moderate neuromuscular blockade in enhancing postoperative recovery after laparoscopic donor nephrectomy: a randomised controlled trial. *Eur J Anaesthesiol.* 2019;36(7):494-501.
187. Han S, Park J, Hong SH, Lim S, Park YH, Chae MS. Comparison of the impact of propofol versus sevoflurane on early postoperative recovery in living donors after laparoscopic donor nephrectomy: a prospective randomized controlled study. *BMC Anesthesiol.* 2020;20(1):273.

10. PRILOZI

PRILOG 1. UPITNIK O KVALITETI OPORAVKA 40 (QoR-40)

datum ispunjavanja: _____

Poštovani,

Molimo Vas da ispunite upitnik o kvaliteti oporavka nakon operacije i anestezije.

Ima 40 pitanja, no brzo se rješava i ne traje duže od 10 minuta.

Upitnik će biti upotrebljen jedino u svrhu istraživanja.

Podatci o Vama:

Spol: Ž M

Godina rođenja: _____

DIO A

Kako ste se osjećali u protekla 24 sata ?

(1 do 5, gdje je 1 = vrlo loše, a 5 = odlično)

Primjerice: Ako ste cijelo vrijeme mogli lako disati, trebate to naznačiti tako da zaokružite odgovor broj 5 = ***cijelo vrijeme***, kako je prikazano u nastavku:

Nimalo vremena	Neko vrijeme	Obično	Veći dio vremena	Cijelo vrijeme
1	2	3	4	5

	Nimalo vremena	Neko vrijeme	Obično	Veći dio vremena	Cijelo vrijeme
Ugoda					
Lako dišem	1	2	3	4	5
Dobro spavam	1	2	3	4	5
Uživam u jelu	1	2	3	4	5
Osjećam se odmorno	1	2	3	4	5
Emocije					
Općenito se dobro osjećam	1	2	3	4	5
Osjećam se da je sve pod kontrolom	1	2	3	4	5
Osjećam se ugodno	1	2	3	4	5

Kako ste se osjećali u protekla 24 sata?

(1 do 5, gdje je 1 = vrlo loše, a 5 = odlično)

	Nimalo vremena	Neko vrijeme	Obično	Veći dio vremena	Cijelo vrijeme
Fizička neovisnost					
Normalno govorim	1	2	3	4	5
Mogu se sam oprati, prati zube ili brijati	1	2	3	4	5
Mogu se sam brinuti o svom izgledu	1	2	3	4	5
Mogu pisati	1	2	3	4	5
Mogu se vratiti na posao ili uobičajenim kućnim aktivnostima	1	2	3	4	5
Podrška bolesniku					
Uspješna mogućnost komuniciranja s bolničkim osobljem	1	2	3	4	5
Uspješno komuniciranje s obitelji ili prijateljima	1	2	3	4	5
Imam podršku od bolničkih liječnika	1	2	3	4	5
Imam podršku od bolničkih medicinskih sestara	1	2	3	4	5
Imam podršku od obitelji ili prijatelja	1	2	3	4	5
Uspješno razumjem upute i savjete	1	2	3	4	5

DIO B

Jeste li u protekla 24 sata osjetili nešto od sljedećeg?

(5 do 1, gdje je 5 = odlično, a 1 = vrlo loše)

	Nimalo vremena	Neko vrijeme	Obično	Veći dio vremena	Cijelo vrijeme
Ugoda					
Mučnina	5	4	3	2	1
Povraćanje	5	4	3	2	1
Suho povraćanje	5	4	3	2	1
Nemir	5	4	3	2	1
Grčevi ili trzanje mišića	5	4	3	2	1
Tresavica	5	4	3	2	1
Osjećaj da Vam je hladno	5	4	3	2	1
Omaglica (vrtoglavica)	5	4	3	2	1

Emocije

Ružni snovi	5	4	3	2	1
Zabrinutost	5	4	3	2	1
Ljutnja	5	4	3	2	1
Osjećam se depresivno	5	4	3	2	1
Osjećam se usamljeno	5	4	3	2	1
Ne mogu zaspati	5	4	3	2	1

Jeste li u protekla 24 sata osjetili nešto od sljedećeg?

(5 do 1, gdje je 5 = odlično, a 1 = vrlo loše)

	Nimalo vremena	Neko vrijeme	Obično	Veći dio vremena	Cijelo vrijeme
Podrška bolesnicima					
Bili ste smeteni	5	4	3	2	1
Bol					
Umjerena bol	5	4	3	2	1
Jaka bol	5	4	3	2	1
Glavobolja	5	4	3	2	1
Bolovi u mišićima	5	4	3	2	1
Bolovi u leđima	5	4	3	2	1
Grlobolja	5	4	3	2	1
Ranice u ustima	5	4	3	2	1

Zahvaljujemo Vam na suradnji.

Molimo, provjerite jeste li odgovorili na sva pitanja.

PRILOG 2. UPITNIK O KVALITETI OPORAVKA 15 (QoR-)

Kvaliteta oporavka – 15 – QoR-15:

Kakav je bio oporavak u protekla 24 sata:

1. Otežano dišem	nimalo vremena	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	cijelo vrijeme
2. Uživam u hrani	nimalo vremena	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	cijelo vrijeme
3. Osjećam se odmorno	nimalo vremena	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	cijelo vrijeme
4. Dobro sam spavao	nimalo vremena	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	cijelo vrijeme
5. Mogu se briniti o svom izgledu i održavati higijenu bez pomoći	nimalo vremena	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	cijelo vrijeme
6. Mogu komunicirati s prijateljima ili sa obitelji	nimalo vremena	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	cijelo vrijeme
7. Dobijam podršku od bolničkih doktora i medicinskih sestara	nimalo vremena	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	cijelo vrijeme
8. Mogu se vratiti uobičajnim aktivnostima i svom poslu	nimalo vremena	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	cijelo vrijeme
9. Osjećam se udobno i da imam sve po kontrolom	nimalo vremena	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	cijelo vrijeme
10. Općenito se osjećam dobro	nimalo vremena	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	cijelo vrijeme

Koliko ste imali u zadnjih 24 sata:

11. Umjerenu bol	nimalo vremena	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	cijelo vrijeme
------------------	-------------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-------------------

12. Tešku bol	nimalo vremena	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	cijelo vrijeme
---------------	-------------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-------------------

13. Mučninu i povraćanje	nimalo vremena	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	cijelo vrijeme
--------------------------	-------------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-------------------

14. Zabrinutost i anksioznost	nimalo vremena	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	cijelo vrijeme
-------------------------------	-------------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-------------------

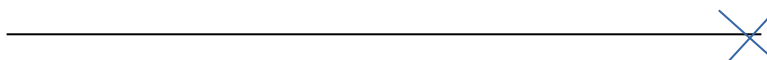
15. Osjećali tugu i depresiju	nimalo vremena	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	cijelo vrijeme
-------------------------------	-------------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-------------------

PRILOG 3. VIZUALNA ANALOGNA LJESTVICA KVALITETE OPORAVKA (QoR-VAS)

primjer 1: ako ste imali odličan oporavak

loš oporavak

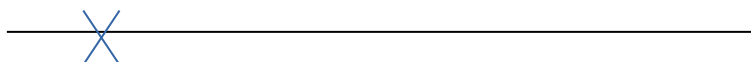
odličan oporavak



primjer 2: ako ste imali iznimno loš oporavak

loš oporavak

odličan oporavak



označite Vaš oporavak:

loš oporavak

odličan oporavak

teška neizdržljiva bol
teška mučnina i povraćanje
smetenost
nedostatak apetita
ne mogu razgovarati
nepokretan

uopće ne boli
udobno i ugodno
mogu jasno razmišljati
uživam u hrani
razgovaram slobodno
aktivan (u krevetu)

PRILOG 4.VIZUALNA ANALOGNA LJESTVICA BOLI U MIROVANJU (VAS-bol u mirovanju)

Molimo Vas da na pravcu označite točkom koliko Vas **boli u mirovanju**.

Bez boli

najgora moguća bol

PRILOG 5. VIZUALNA ANALOGNA LJESTVICA BOLI U AKTIVNOSTI (VAS-bol u aktivnosti)

Molimo Vas da na pravcu označite točkom koliko Vas **boli u aktivnosti**.

Bez boli

najgora moguća bol

PRILOG 6. VIZUALNA ANALOGNA LJESTVICA NAJGORE MUČNINE (VAS-mučnina)

Molimo Vas označite na pravcu točkom koliki je bio intezitet najgore mučnina koju ste imali u protekla 24 sata.

Bez mučnine

**najgora moguća
mučnina**

PRILOG 7. VIZUALNA ANALOGNA LJEŠTVICA ANKSIOZNOSTI (VAS-anksioznost)

Molimo Vas da na pravcu označite točkom Vašu anksioznost odnosno tjeskobu

Bez anksioznosti

**najgora moguća
anksioznost**

11. ŽIVOTOPIS

Ime i prezime: Ruben Kovač

Datum, mjesto i država rođenja: 17.03. 1992 godine u Baden-baden (SR Njemačka)

Adresa: Rudjera Boskovica 6, 21000, Split, Hrvatska

Telefonski broj: (+385) 0915008281

Elektronska pošta: ruben.kovac92@gmail.com

OBRAZOVANJE

[2006 – 11/06/2010] Medicinska i kemijska škola Šibenik: Farmaceutski tehničar

[04/10/2010 – 15/07/2016] Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet: Doktor medicine

[2019 – 2021] Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet: sveučilišni poslijediplomski doktorski studij "Biologija novotvorina".

Škola stranih jezika TELEFAX:

[2018] A2 Deutschkurs

[2020] B1 Deutschkurs

[2021] B2 Deutschkurs

KLINIČKA PRAKSA U INOZEMSTVU

[01/08/2013 – 30/08/2013] Hospital Universitario Puerta del Mar Internship u Cádiz (Španjolska) iz neurokirurgije.

[01/08/2014 – 30/08/2014] Independent Public Teaching Hospital No 4. Lublin Internship u Lublinu (Poljska) iz kardiologije.

[22/08/2016 – 16/09/2016] Hyogo University hospital Internship u Nishinomiya (Japan, Hyogo prefecture) u jedinici intenzivnog liječenja Hyogo Sveučilišne bolnice

RADNO ISKUSTVO

[04/09/2023 – Trenutačno] Specijalist anestezije, reanimatologije i intenzivne medicine Klinički Bolnički Centar Split Mjesto: Split | Zemlja: Hrvatska

[01/06/2018 – 04/09/2023] Specijalizant anesteziologije, reanimatologije i intenzivne medicine Klinički Bolnički Centar Split Mjesto: Split | Zemlja: Hrvatska

[08/06/2017 – 31/05/2018] Doktor medicine Zavod za hitnu medicinu Šibensko-kninske županije Mjesto: Drniš | Zemlja: Hrvatska [07/11/2016 – 06/04/2017]

[11/2016 – 04/2017] Pripravnički staž odrađen u Kliničkom Bolničkom Centru Rijeka Mjesto: Rijeka | Zemlja: Hrvatska. Rad pod nadzorom prema planu i programu nadležnog ministarstva zdravstva iz interne medicine, kirurgije pedijatrije, ginekologije i obiteljske medicine.

PUBLIKACIJE:

Kovač R, Juginović I, Delić N, Velat I, Vučemilović H, Vuković I, Kozomara V, Duplančić B. The Effect of Epidural Analgesia on Quality of Recovery (QoR) after Radical Prostatectomy. J Pers Med. 2022 Dec 27;13(1):51. doi: 10.3390/jpm13010051. Poveznica: www.mdpi.com/2075-4426/13/1/51

Kovač R, Juginović I, Delić N, Velat I, Vučemilović H, Vuković I, Kozomara V, Lekić A, Duplančić B. The Effect of Epidural Analgesia on Quality of Recovery (QoR) after Open Radical Nephrectomy: Randomized, Prospective, and Controlled Trial. J Pers Med. 2024 Feb 8;14(2):190. doi: 10.3390/jpm14020190. Poveznica: <https://www.mdpi.com/2075-4426/14/2/190>

Dž I, Kovač R. Massive pulmonary embolism after liver injury – orientation ultrasound of the right ventricle. Masivna plućna embolija nakon ozljede jetre – orijentacijski ultrazvuk desnog ventrikla Liječnički vjesnik, Vol. 145 No. Supp 4, 2023.

Poveznica: <https://hrcak.srce.hr/file/447552>

Vuković I, Duplančić B, Benzon B, Đogaš Z, Kovač R, Pecotić R. Midazolam versus Dexmedetomidine in Patients at Risk of Obstructive Sleep Apnea during Urology Procedures: A Randomized Controlled Trial. J Clin Med. 2022 Oct 2;11(19):5849. doi: 10.3390/jcm11195849.

Poveznica: <https://www.mdpi.com/1863670>

Delić N, Matetić A, Domjanović J, Kljaković-Gašpić T, Šarić L, Ilić D, Došenović S, Domazet J, Kovač R, Runjić F, Stipić SS, Duplančić B. Effects of Different Inhalation Therapy on Ventilator-Associated Pneumonia in Ventilated COVID-19 Patients: A Randomized Controlled Trial. Microorganisms. 2022 May 28;10(6):1118. doi: 10.3390/microorganisms10061118.

Poveznica: <https://www.mdpi.com/1653828>

Duplančić B, Ninčević Ž, Perković M, Utrobičić I, Došenović S, Vučemilović H i sur. Uloga Parklandske formule u liječenju opsežne duboke opekline – prikaz bolesnika. Liječnički vjesnik. 142(1-2):24-28.

Poveznica: <https://doi.org/10.26800/LV-142-1-2-7>