

образац 5



УНИВЕРЗИТЕТ У НОВОМ САДУ  
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ  
КЛИНИЧКА МЕДИЦИНА

*Мирослав Давидов*

Мултимодална аналгезија у превенцији и терапији акутног  
постоперативног бола код лапароскопске холецистектомије

ДОКТОРСКА ДИСЕРТАЦИЈА

Ментор: Проф. др Дејан Иванов

Нови Сад, 2014. године

**УНИВЕРЗИТЕТ У НОВОМ САДУ**  
**НАЗИВ ФАКУЛТЕТА \_ Medicinski**  
**fakultet \_\_\_\_\_**

**KLJUČNA DOKUMENTACIJSKA INFORMACIJA**

Redni broj: RBR	
Identifikacioni broj: IBR	
Tip dokumentacije: TD	Monografska dokumentacija
Tip zapisa: TZ	Tekstualni štampani materijal
Vrsta rada (dipl., mag., dokt.): VR	Doktorska disertacija
Ime i prezime autora: AU	Miroslav Davidov
Mentor (titula, ime, prezime, zvanje): MN	Prof.dr Dejan Ivanov, vanredni profesor, Medicinski fakultet, Univerzitet u Novom Sadu
Naslov rada: NR	“Multimodalna analgezija u prevenciji i terapiji akutnog postoperativnog bola kod laparoscopske holecistektomije”
Jezik publikacije: JP	srpski
Jezik izvoda: JI	srp. / eng.
Zemlja publikovanja: ZP	Srbija
Uže geografsko područje: UGP	Vojvodina
Godina: GO	2014.
Izdavač: IZ	autorski reprint
Mesto i adresa: MA	Medicinski fakultet, Hajduk Veljkova 3, Novi Sad

Fizički opis rada: FO	Broj poglavlja:9 ; broj stranica 111; broj slika: 4 ; broj grafikona: 31 ; broj tabela: 17 ; broj referenci: 106; broj priloga: 2.
Naučna oblast: NO	Medicina
Naučna disciplina: ND	Hirurgija
Predmetna odrednica, ključne reči: PO	Laparoskopska holecistektomija; Postoperativni bol; Analgezija; Bupivakain; Procena bola; Indeks telesne mase; Lokalni anestetici
UDK	616.366-089.8-06 616.8-009.7-085:615.212
Čuva se: ČU	Biblioteka Medicinskog fakulteta, Univerzitet u Novom Sadu
Važna napomena: VN	
Izvod: IZ	Laparoskopska holecistektomija je danas zlatni standard u lečenju holelitijaze. Kod laparoskopske holecistektomije nastanak bola je kompleksan i stoga se preporučuje multimodalni pristup u analgeziji. Multimodalna analgezija podrazumeva aplikovanje nesteroidnih antiinflamatornih lekova 1 h pre operacije, potom blokiranje aferentnih neurona, infiltraciju kože lokalnim anestetikom pre incizije, administraciju opioida perioperativno, ubrizgavanje lokalnog anestetika u peritonealnu šupljinu uz redovnu infuzionu terapiju tečnostima i elektrolitima. Adekvatna postoperativna kontrola bola omogućava da se pacijent što pre otpusti sa bolničkog lečenja i da se vrati svojim redovnim životnim aktivnostima i poslu. Cilj istraživanja je bio da se ispita efikasnost intraperitonealne aplikacije lokalnog anestetika Bupivacaina, odnosno, efikasnost primene multimodalne analgezije u smanjivanju nivoa postoperativnog bola kod pacijenata nakon laparoskopske holecistektomije. Takođe je cilj bio da se ispita mogućnost prilagođavanja doze primenjenog anestetika u zavisnosti od uticaja faktora pola, dužine trajanja operacije, godina života i indeksa telesne mase. Svi ispitanici su operisani laparoskopskom metodom zbog hronične holelitijaze. Pacijenti su podeljeni u eksperimentalnu i kontrolnu grupu. Kod eksperimentalne grupe je intraoperativno aplikovan bupivakain, dok kod kontrolne grupe ovaj postupak nije primenjen. Poređen je nivo postoperativne bolnosti u odnosu na pol, starost, indeks telesne mase i vreme trajanja operacije. Poređeni su nivoi osećaja bolnosti u 1, 2, 3, 6, 12, 18. i 24. času nakon operacije. Rezultat je da postoji statistički značajna razlika u osećaju bolnosti u

	<p>prvom (<math>t=4,56</math>; <math>p\leq 0,01</math>) i drugom satu (<math>t=2,95</math>; <math>p\leq 0,01</math>), na osnovu poređenja Studentovim T- testom. Nakon prva 2 h ne postoji značajna statistička razlika u nivou bolnosti, iako su prosečne vrednosti niže kod pacijenata kojima je intraperitonealno aplikovan lokalni anestetik. Rezultati pokazuju da da nivo postoperativnog bola opada u toku 24 h statistički značajnije u eksperimentalnoj grupi. Poređenje je vršeno u odnosu na pol i dobijeno je da je statistički značajna razlika kod ženskog pola između dve grupe u 1. satu (<math>t= 2,9</math>; <math>p\leq 0,01</math>) i u 2. satu (<math>t= 2,03</math>; <math>p\leq 0,05</math>) nakon operacije. Kod muškog pla razlika je statistički značajna samo u 1. satu (<math>t= 3,21</math>; <math>p\leq 0,05</math>). Statistički značajna razlika postoji kada se poredi intenzitet bola između grupe pacijenata čiji je BMI ispod 25 kg/m<sup>2</sup> i između grupe čiji je BMI preko 30 kg/m<sup>2</sup> (<math>t=2,36</math>; <math>p\leq 0,05</math>). Iz prikazanih podataka se vidi da su žene, čiji je BMI ispod 25 kg/m<sup>2</sup>, prijavljivale jači intenzitet postoperativnog bola nego muškarci, koji pripadaju istoj grupi po BMI. Ta razlika se pokazala, putem Krskal-Wallis testa, statistički značajnom (<math>\chi^2=9,663</math>; <math>p\leq 0,01</math>). Muškarci starosne dobi između 40 i 60 godina prijavljuju slabiji bol u odnosu na žene slične starosne dobi, ponavljanjem istog testa uviđamo da postoji statistički značajna razlika (<math>\chi^2=6,822</math>; <math>p\leq 0,01</math>). Muškarci starosti od 40-60 godina koji nisu primili lokalni anestetik su statistički značajno bolniji. Kod žena, ne postoji statistički značajna razlika pri ovom poređenju. Intraperitonealnom aplikacijom lokalnog anestetika Bupivacaina u toku izvođenja laparoscopske holecistektomije značajno se smanjuje intenzitet postoperativnog bola i dužina njegovog trajanja. Veća doza anestetika treba da se primenjuje kod pacijenata sa indeksom telesne mase većim od 30 kg/m<sup>2</sup>. Kod žena koje su normalno uhranjene intenzitet akutnog postoperativnog bola je veći u odnosu na gojazne žene nakon laparoscopske holecistektomije uz primenu multimodalne analgezije. Kod muškaraca koji su normalno uhranjeni intenzitet akutnog postoperativnog bola je manji u odnosu na gojazne muškarce nakon laparoscopske holecistektomije uz primenu multimodalne analgezije. Normalno uhranjene žene su značajno bolnije u odnosu na normalno uhranjene muškarce. Kod muškog pola starosti 40-60 godina potrebna je aplikacija većih doza analgetika nakon laparoscopske holecistektomije u odnosu na muškarce drugih životnih dobi. Dužina trajanja laparoscopske holecistektomije manje i više od 30 min nema uticaja na intenzitet i trajanje akutnog postoperativnog bola.</p>
Datum prihvatanja teme od strane NN veća: DP	10.12.2013.
Datum odbrane: DO	

<p>Članovi komisije: (ime i prezime / titula / zvanje / naziv organizacije / status) KO</p>	<p>predsednik: Prof.dr Radovan Cvijanović Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu, Klinika za abdominalnu, endokrinu i transplantacionu hirurgiju, Klinički centar Vojvodine</p> <p>član: Prof.dr Ljiljana Gvozdinović, redovni profesor, Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu, Klinika za anesteziiju i intenzivnu terapiju, Klinički centar Vojvodine</p> <p>član: Prof.dr Katarina Šarčev, redovni profesor, Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu, Klinika za abdominalnu, endokrinu i transplantacionu hirurgiju, Klinički centar Vojvodine</p> <p>član: Doc.dr Milan Korica, docent, Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu, Klinika za abdominalnu, endokrinu i transplantacionu hirurgiju, Klinički centar Vojvodine</p> <p>član: Prof.dr Goran Stanojević, Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu, Klinika za hirurgiju, Klinički centar Niš</p>
---	--

University of Novi Sad  
Faculty  
Key word documentation

Accession number: ANO	
Identification number: INO	
Document type: DT	Monograph documentation
Type of record: TR	Textual printed material
Contents code: CC	PhD
Author: AU	Miroslav Davidov
Mentor: MN	Prof.dr Dejan Ivanov
Title: TI	“Multimodal analgesia in the prevention and therapy of acute postoperative pain after laparoscopic cholecystectomy.”
Language of text: LT	Serbian
Language of abstract: LA	eng. / srp.
Country of publication: CP	Serbia
Locality of publication: LP	Vojvodina
Publication year: PY	2014.
Publisher: PU	Author reprint
Publication place: PP	Medical faculty, Hajduk Veljkova 3, Novi Sad

Physical description: PD	Chapters: 9, pages:111, pictures: 4, graphs: 31, Tabels: 17, references: 106, appendix:2.
Scientific field SF	Medicine
Scientific discipline SD	Surgery
Subject, Key words SKW	Cholecystectomy, Laparoscopic; Pain, Postoperative; Analgesia; Bupivacaine; Pain Measurement; Body Mass Index; Anesthetics, Local
UC	616.366-089.8-06 616.8-009.7-085:615.212
Holding data: HD	Library of Medical faculty
Note: N	
Abstract: AB	Laparoscopic cholecystectomy nowadays presents the golden standard in cholelithiasis treatment. Complexity of pain origin requires multimodal approach in pain management. It implies non-steroid anti-inflammatory drugs application 1h before surgery, afferent neuron blockade, skin infiltration before incision, perioperative opioid administration, peritoneal application of local anesthetic regimen and patient hidration. Success in pain relief provides shortness in hospital stay with early return to work. Goal of the investigation was to examine efficacy of intraperitoneal Bupivacain application and multimodal pain management in decreasement of the postoperative pain level after laparoscopic cholecystectomy. Also, dose modification according to the gender, age, body mass index and operation duration was the goal.All of the patients underwent laparoscopic cholecystectomy for chronical cholelithiasis. They were divided in experimental and control group. In experimental group, intraoperative Bupivacain application was performed. Pain levels were compared due to gender, age, body mass index and operation duration. Postoperative pain levels were compared in 1, 2, 3, 6, 12, 18. and 24. hour after surgery. Results show that there is statistical significance in pain levels in the first (t=4,56; p≤0,01) and in the second hour (t=2,95; p≤0,01), according to the Student's T test. In the first two hours after surgery there is no statistical significance in pain levels, although it is lower in experimental group. Results show that pain decreasment in 24h period is statistically significant in the experimental group. In gender comparison, females who underwent intraperitoneal Bupivacain application had statistically significant pain relief in the 1.postoperative hour (t= 2,9; p≤0,01) and in the 2. hour (t= 2,03; p≤0,05). This difference in mail gender is significant only in the 1. hour (t= 3,21; p≤0,05). Patients with BMI less than 25 kg/m <sup>2</sup> had lower pain levels compared with patients with BMI over 30 kg/m <sup>2</sup> (t=2,36; p ≤0,05). This difference is more expressed in females which in the group with BMI less than 25 kg/ m <sup>2</sup> have higher pain levels compared with males (χ <sup>2</sup> =9,663; p≤0,01). Males aged between 40 and 60 years old has statistically significant pain levels compared with females (χ <sup>2</sup> =6,822; p≤0,01). Also males in this group that didn't undergo

	<p>Bupivacain application had significantly higher pain levels compared with control group. This comparison was not statistically significant in females. Intraperitoneal Bupivacain application during laparoscopic cholecystectomy significantly decreases intensity of postoperative pain and its duration. Higher doses should be applied in patients with BMI higher than 30 kg/m<sup>2</sup>. In females with BMI in normal ranges, pain levels are significantly higher compared with that who had BMI higher than 30 kg/m<sup>2</sup> after multimodal pain management. This relation is inverse in males, for two mentioned BMI groups. Normally weightened femaels are more painfull compared to normally weightened males in multimodal approach. Males between 40 and 60 years old require higher drug doses compared with other age groups. Operation duration more and less than 30 min doesn't influence the pain intensity and postoperative pain duration.</p>
<p>Accepted on Scientific Board on: AS</p>	<p>10.12.2013.</p>
<p>Defended: DE</p>	
<p>Thesis Defend Board: DB</p>	<p>president: Prof.dr Radovan Cvijanović, PhD, Medical faculty University of Novi Sad, Department of abdominal, endocrine and transplantation surgery, Clinical centre of Vojvodina</p> <p>member: Prof.dr Ljiljana Gvozdrenović, PhD, Medical faculty University of Novi Sad, Department of anesthesiology and intensive care, Clinical centre of Vojvodina</p> <p>member: Prof.dr Katarina Šarčev, PhD, Medical faculty University of Novi Sad, Department of abdominal, endocrine and transplantation surgery, Clinical centre of Vojvodina</p> <p>member: Doc.dr Milan Korica, PhD, Medical faculty University of Novi Sad, Department of abdominal, endocrine and transplantation surgery, Clinical centre of Vojvodina</p> <p>member: Prof.dr Goran Stanojević, PhD, Medical faculty University of Niš, Department of surgery, Clinical centre of Niš</p>



*Doktorsku disertaciju posvećujem svojoj porodici koja mi je pružila nesebičnu podršku u naučno-istraživačkom i stručnom radu.*

*Zahvaljujem se mentoru na pomoći i podršci u toku istraživanja i izrade doktorske disertacije.*

# Sadržaj

## 1. Uvod

### 1.1. Laparoskopska holecistektomija

- 1.1.1. Indikacije i kontraindikacije
- 1.1.2. Postoperativne komplikacije
- 1.1.3. Anestezija za laparoskopske operacije

### 1.2. Akutni postoperativni bol

- 1.2.1. Definicija i klasifikacija
- 1.2.2. Određivanje karakteristika bola

### 1.3. Multimodalna analgezija

- 1.3.1. Opioidni analgetici
  - 1.3.1.1. Morfin
  - 1.3.1.2. Tramadol
- 1.3.2. Nesteroidni antiinflamatorni lekovi
- 1.3.3. Lokalni anestetici
  - 1.3.3.1. Tehnike primene lokalnih anestetika
- 1.3.4. Drugi neopioidni analgetici koji su u upotrebi u okviru multimodalne analgezije
  - 1.3.4.1. Paracetamol
  - 1.3.4.2. Klonidin

## 2. Ciljevi i hipoteze istraživanja

## 3. Materijal i metode

- 3.1. Kriterijumi za uključivanje u studiju
- 3.2. Kriterijumi za neuključivanje u studiju
- 3.3. Kriterijumi za isključivanje iz studije
- 3.4. Operativni protokol
- 3.5. Parametri za poređenje
- 3.6. Statistička obrada podataka

## 4. Rezultati

- 4.1. Uticaj lokalne primene Bupivacain-a na akutni postoperativni bol
- 4.2. Uticaj lokalne primene Bupivacain-a na akutni postoperativni bol kod muškog i ženskog pola
- 4.3. Uticaj BMI na postoperativni bol
- 4.4. Uticaj dužine operacije na postoperativni bol

5.Diskusija

6.Zaključci

7.Prilozi

9.Literatura

## Spisak skraćenica prema redosledu pojavljivanja u tekstu

ERCP	endoskopska retrogradna holangiopankreatografiju
NSAIL	nesteroidni antiinflamatorni lekovi
ASA	the American Society of Anesthesiologists
PCA	patient control analgesia
VRS	verbal rating scale
VAS	vizuelno analogna skala
JCAHO	Joint Commission on the Accreditation of Healthcare Organizations
COX	ciklooksigenaza
NRS	numeric rating scale
BMI	body mass index
SD	standardna devijacija
Xsr	aritmetička sredina
MED	medijana
SIRS	systemic inflammatory response syndrome
TNF- $\alpha$	tumor necrosis factor-alpha
IL	interleukin
IFN- $\gamma$	interferon- $\gamma$
GM-CSF	Granulocyte/Macrophage Colony-Stimulating factor
PAF	platelet-activating factor
NO	nitrogen oksid
ACTH	adenokortikotropni hormon
CRP	C-reaktivni protein

# 1. Uvod

## 1.1. Laparoskopiska holecistektomija

Laparoskopski pristup operativnom lečenju ima svoje početke u ranim osamdesetim godinama prošlog veka. Prva laparoskopiska holecistektomija je izvedena u Nemačkoj 1985. godine, a dve godine kasnije i u Francuskoj [1]. U početku, laparoskopija nije bila dobro prihvaćena ali početkom devedesetih godina, na inicijativu pacijenata i zahvaljujući prednostima kao što manja invazivnost procedure, brži oporavak i manji postoperativni bol, laparoskopija je bila sve više zastupljena. Laparoskopiska holecistektomija je danas zlatni standard u lečenju holecistitijaze [1,2]. Kod otvorene holecistektomije pristup žučnoj kesici ostvaruje se kroz primenu desne subkostalne laparotomije. Ona podrazumeva inciziju kože i potkožnog masnog tkiva. Incizija se postavlja u desnom hipohondrijumu paralelno sa donjom ivicom rebarnog luka, dva poprečna prsta ispod njega. Dužina incizije varira u zavisnosti od konstitucije pacijenta i iskustva hirurga, a na osnovu njegove preoperativne procene. Kreće se od 6 do 8 cm pa naviše. Nakon što je otvorena koža i potkoža sledi presecanje muskulature prednjeg trbušnog zida zajedno sa njihovim aponeurozama. i to desnog musculus rektus abdominis i bočne grupe mišića. U tu grupu spadaju m. obliquus externus i internus abdominis te m. transversus abdominis. Presecanje se obavlja upotrebom elektrokauteza pri čemu se presecaju i odgovarajući interkostalni nervi. Potom se otvori peritoneum i ulazi u peritonealnu duplju. Operativni pristup kod laparoskopiske holecistektomije je bitno drugačiji. Na našoj klinici se primenjuje sledeći redosled postupaka: prvo se napravi incizija dužine oko 1 do 1.5 cm neposredno infraumbilikalno, horizontalno postavljena i kroz nju uđe Veressovom iglom u peritonealnu duplju koja se insuflira ugljen-dioksidom do intraabdominalnog

pritiska od 12 mmHg. Taj pritisak odiže prednji trbušni zid i zamenjuje mehaničku ulogu abdominalnih ekartera kod otvorene metode. Sledi uvođenje trokara od 10 ili 11 mm kroz istu inciziju a potom se uvede kamera. Ulazak kamerom omogućava da se ostali trokari postavljaju pod kontrolom oka i time se smanjuje opasnost povrede intraabdominalnih organa. Radni port se postavlja u srednjoj liniji, epigastrično na oko centimetar – dva ispod procesusa ksifoideusa, kroz inciziju u dužini od 2 do 2,5cm koja preseca kožu, potkožu i lineu albu. Time nije poremećena statika i dinamika prednjeg trbušnog zida niti se oštećuje neurovaskularni splet. Evidentno je da se radi o znatno manjoj operativnoj traumi [3].

#### 1.1.1 Indikacije i kontraindikacije

Indikacije za laparoskopsku holecistektomiju zavise od veštine i iskustva hirurga. Svaki pacijent koji može biti tretiran otvorenom holecistektomijom, može biti tretiran i laparoskopski, bar u teoriji. Kontraindikacije mogu biti apsolutne i relativne. Jedina apsolutna kontraindikacija je nedostatak iskustva hirurga, dok su relativne holedoholitijaza (ako nije moguće uraditi endoskopsku retrogradnu holangiopankreatografiju-ERCP uz papilotomiju i ekstrakciju kalkulusa ili je prisutan nedostatak opreme i/ili iskustva hirurga za izvođenje laparoskopске eksploracije holedoha), uznapredovala oboljenja jetre, akutni pankreatitis, umeren ili težak poremećaj koagulacije, difuzni peritonitis, trudnoća i prethodne višestruke laparotomije. Kada je trudnoća u pitanju smatra se da operacije koje mogu biti odložene treba odložiti dok one koje su neodložive mogu biti izvedene u vidu minimalne invazivne hirurgije kao što je laparoskopska. Akutni holangitis se može tretirati laparoskopski u ustanovama u kojima se može uraditi laparoskopska

eksplozacija bilijarnih puteva i ERCP, odnosno, endoskopska sfinkterotomija i ekstrakcija kalkulusa. Koagulacioni poremećaji dozvoljavaju laparoskopiski pristup u zavisnosti od težine samog poremećaja, kao i od mogućnosti ustanove da se poremećaj tretira. Kod akutnog pankreatitisa operacija se izvodi samo u slučajevima pogoršanja bilijarnog oboljenja, a ta intervencija se može izvesti laparoskopski uz prethodno urađen ERCP. Ako se stanje klinički i laboratorijski normalizuje potrebno je prethodno uraditi ERCP, a po potrebi i endoskopsku sfinkterotomiju sa ekstrakcijom kalkulusa iz holedohusa. Ako je pacijent već imao opsežniju operaciju u predelu gornjeg abdomena, potrebno je veće iskustvo za laparoskopski pristup. Teža oboljenja jetre otežavaju operaciju i pristup ovakvim pacijentima treba da bude individualan [2].

#### 1.1.2. Postoperativne komplikacije

Nakon laparoskopske holecistektomije moguće su sledeće komplikacije: bol, krvarenje, postoperativno curenje žuči, infekcija, pankreatitis i postoperativna holedoholitijaza [2]. Krvarenje može da se javi iz operativnih rana, arterije cistike i lože žučne kese. U zavisnosti od obilnosti krvarenja i mogućnosti za njeno rešavanje, može se pribeći konzervativnom lečenju, laparoskopiji ili laparotomiji. Curenje žuči u postoperativnom periodu može nastati zbog spadanja klipsa sa duktusa cistikusa, zatim iz akcesornog žučnog puta u loži žučne kese ili previđene lezije glavnih žučnih puteva. Zbrinjavanje takođe može biti konzervativno, laparoskopski ili laparotomijom. Infekcije se mogu javiti u predelu operativne rane, obično gde je vađena žučna kesa i ovo je retka pojava. Takođe nastaje usled izlivanja žuči u trbušnu duplju. Nastanak i razvoj pankreatitisa je identičan onom koji nastaje nakon klasične holecistektomije i lečenje je konzervativno. Postoperativna holedoholitijaza se prevenira

intraoperativnom holangiografijom, međutim ako se postoperativno sumnja na ovu komplikaciju potrebno je načiniti ERCP pregled. U prevenciji komplikacija je značajno imati jasnu i sigurnu vizuelizaciju operativnog polja, vršiti odmerene pokrete sa doziranom silom i postavljati klipseve i presecati strukture kada se elementi jasno prikazuju. Potrebno je obratiti pažnju na postojanje aberantnih i akcesornih elemenata i primenjivati intraoperativnu holangiografiju [2,3].

### 1.1.3. Anestezija za laparoskopske operacije

Kod laparoskopske holecistektomije nastanak bola je kompleksan i stoga se preporučuje multimodalni pristup u analgeziji. Ovakav pristup u širem smislu podrazumeva uspostavljanje empatije sa pacijentom, sticanje njegovog poverenja i samopouzdanja kroz detaljno objašnjenje operativne procedure. Multimodalna analgezija podrazumeva aplikovanje nesteroidnih antiinflamatornih lekova (NSAIL) 1 h pre operacije, potom blokiranje aferentnih neurona, infiltraciju kože lokalnim anestetikom pre incizije, administraciju opioda perioperativno, ubrizgavanje lokalnog anestetika u peritonealnu šupljinu uz redovnu infuzionu terapiju tečnostima i elektrolitima [2].

Specifičnost anestezije kod laparoskopskih operacija se ogleda u potencijalnim rizicima kreiranja pneumoperitoneuma i položaju pacijenta. Ovi negativni uticaji ne stvaraju probleme kod zdravih individua ili kod onih sa blažim ili umerenim stepenom oboljenja vitalnih organa (pacijenti ASA- The American Society of Anesthesiologists- I i II grupe). Problemi se mogu očekivati kod pacijenata sa težim oboljenima kardiovaskularnog i respiratornog sistema i kod njih je potrebno pažljivo razmotriti mogućnost operacije i pokušati preoperativnom pripremom pacijenta prilagoditi za



takav stres. Poseban problem su pacijenti sa prekomernom telesnom težinom, čak i kada nemaju prateće komorbiditete [4].

Najveći broj autora preporučuje opštu endotrahealnu anesteziju [5,6]. Premedikacija u laparoskopskoj hirurgiji nema posebnih zahteva i dovoljna je sedacija benzodiazepinima. Preporučuje se i upotreba antiemetika zbog postoperativne mučnine i povraćanja. Za uvod u anesteziju na raspolaganju stoji veći broj lekova, a izbor zavisi od stanja pacijenta. Endotrahealna intubacija se može izvesti uz sukcinil holin, a u novije vreme se koriste i nedepolarišući relaksanti brzog dejstva (rokuronijum). Potrebno je čvrsto fiksirati tubus da bi se izbegla pomeranja prilikom promene položaja pacijenta. Potrebno je plasirati gastričnu sondu po uvodu u anesteziju, najčešće kroz usta, jer se vadi nakon operacije i nije potrebna u daljem postoperativnom toku. Anestezija se održava po principima balansirane anestezije, što podrazumeva obezbeđivanje analgezije (opioidi) i potrebne relaksacije (nedepolarišući relaksant odgovarajućeg trajanja dejstva). Volatilni anestetici, kao što su sevoran i izofluran pomažu u regulaciji dubine anestezije. Skoro napušteni halotan može biti koristan u reglaciji hipertenzivnih epizoda tokom operacije. Ako je kod pacijenta postoji venska insuficijencija donjih ekstremiteta, bilo kog stadijuma, postavlja se elastična bandaža. Neophodan je i standardni monitoring: ekg, srčana frekvencija, merenje sistolnog, srednjeg i dijastolnog pritiska, pulsna oksimetrija, kapnografija (ETCO<sub>2</sub>), a moguće su i dopune u zavisnosti od potreba u trenutnoj situaciji [6].

## **1.2. Akutni postoperativni bol**

### **1.2.1. Definicija i klasifikacija**

Akutni postoperativni bol je bol koji je prisutan kod hirurškog pacijenta neposredno nakon operativne procedure. Sa fiziološke tačke gledišta, bol je normalan biološki odgovor i predstavlja znak da je telesni, anatomski i funkcionalni integritet narušen [7]. Prenos informacija o bolu, od periferije do kore mozga, zavisi od integrativnih procesa u kičmenoj moždini, moždanom stablu i strukturama somatosenzorne kore, prefrontalnog i limbičkog afektivnog regiona. Njihovom aktivacijom se generiše osećaj bola. Bol uvek ima i subjektivnu dimenziju, zavisi od individualnog praga i tolerancije na bol, pola i kulturnog konteksta u kome bolesnik živi. Menja se kod iste osobe u funkciji vremena, u zavisnosti od raspoloženja, aktivnosti, psihofizičkog stresa i opšteg zdravstvenog stanja [8,9].

Prema patofiziološkoj klasifikaciji bol se svrstava u tri grupe, nociceptivni, neuropatski i kombinovani bol. Nocioceptivni bol je uzrokovan aktivacijom nociceptivnih receptora mehaničkim, termičkim ili hemijskim dražima i može biti somatski i visceralni. Somatski bol nastaje delovanjem draži na nociceptore kože, mišića i zglobova. Lako se lokalizuje i opisuje se kao kontinuirani ili intermitentni, ubodni, “kljucajući” bol. Visceralni bol je poreklom iz visceralnih struktura, teško se lokalizuje i ima osobinu da se projektuje na drugi, zdravi region tela [9].

Bol je senzorno i emocionalno iskustvo na koje utiču fiziološki, senzorni, afektivni, kognitivni, socio-kulturni faktori i faktori ponašanja [10]. Adekvatna kontrola postoperativnog bola je jedan od najbitnijih faktora koji određuju kada pacijent može biti otpušten sa bolničkog lečenja i kada se može vratiti svojim svakodnevnim aktivnostima. U kupiranju postoperativnog bola može biti korišćena

medikamentozna terapija, blokovi nerava, centralni neuroaksijalni blokovi kao i alternativne metode [11]. Medikamentozna terapija može biti konvencionalna (nesteroidni antiinflamatorni lekovi - NSAIL, paracetamol i opioidni analgetici) i nekonvencionalna (druge grupe lekova, npr. antikonvulzivi). Terapija može da se sprovodi putem upotrebe intermitentnih bolus doza analgetika i blokova perifernih živaca, a mogu da se koriste i pumpe za kontrolu bola (PCA-Patient Control Analgesia) i kontinuirani centralni neuroaksijalni blokovi [12,13]. Prema Svetskoj Federaciji Društva Anesteziologa u kupiranju najjačih bolova koriste se jaki opioidi putem injekcija ili lokalni anestetici, na sledećoj nižoj lestvici su peroralni opioidi, a za najslabije bolove se koriste Aspirin i NSAIL [14]. Perioperativna analgezija se uobičajeno izvodi opioidnim analgeticima, čija obimna upotreba može prouzrokovati mnoštvo neželjenih dejstava kao što su depresija disanja, pospanost i sedacija, mučnina, povraćanje, svrab, urinarna retencija, ileus i opstipacija. Velike bolus doze ili kontinuirana infuzija potentnih opioidnih analgetika može dovesti do porasta postoperativnog bola zahvaljujući brzom eliminaciji ili razvoju akutne tolerancije, koja zahteva upotrebu većih doza ili promenu analgetika [14]. Upotreba većih doza opioidnih analgetika može dovesti do depresije respiratornog centra, dok ukoliko se koriste niže doze, analgezija može biti neadekvatna. Takođe, i parcijalni opioidni agonisti imaju slična neželjena dejstva.

Po savremenim shvatanjima, najbolji pristup u terapiji postoperativnog bola je multimodalna analgezija [15,16,17]. Cilj multimodalne analgezije je da se poboljša kvalitet analgezije sa istovremenim smanjenjem neželjenih efekata. Ona obuhvata primenu manjih doza opioidnih analgetika u kombinaciji sa ne-opioidnim analgeticima, kao što su lokalni anestetici, nesteroidni antinflatarni lekovi, ketamin i acetaminofen [18,19,20]. Lokalni anestetici mogu biti aplikovani u vidu regionalnih

nervnih blokova, kao infiltracija na mestu incizije ili infiltracija peritoneuma i ležišta organa u trbušnoj duplji. Veoma korisni su se pokazali i NSAIL kao što su ketorolak i diklofenak, sa svojim perifernim i centralnim analgetskim dejstvom [16,17,18,19,20].

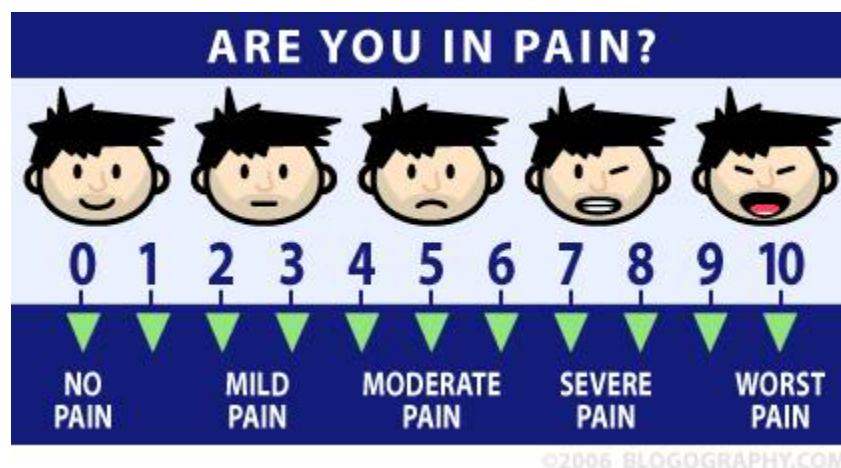
### 1.2.2. Određivanje karakteristika bola

Pomoćna sredstva za procenu karakteristika bola su skale i upitnici. Postoji veliki broj skala i upitnika. Unidimenzionalne skale se baziraju na samoproceni bola, veoma su jednostavne, efikasne i minimalno opterećuju ispitanika, a ograničenje im je nejasna gornja granica. Najčešće se koriste sledeće skale [21]:

- **Skale verbalne procene (verbal rating scale – VRS)** omogućavaju pacijentu da odredi jačinu bola na osnovu vizuelnih i verbalnih deskriptora, a često se koriste sledeće kategorije:
  - nema bola
  - blag bol
  - umereno jak bol
  - jak bol
- **Numerička analogna skala (numeric rating scale)** se sastoji od deset podeoka, označenih arapskim brojevima od 0-10 (slika 1).
  - 0 znači da nema bola,
  - 1-3 znači blag bol (malo utiče na svakodnevne aktivnosti),
  - 4-6 je umeren bol (značajno utiče na svakodnevne aktivnosti)
  - 7-10 znači jak bol (onemogućava svakodnevne aktivnosti).

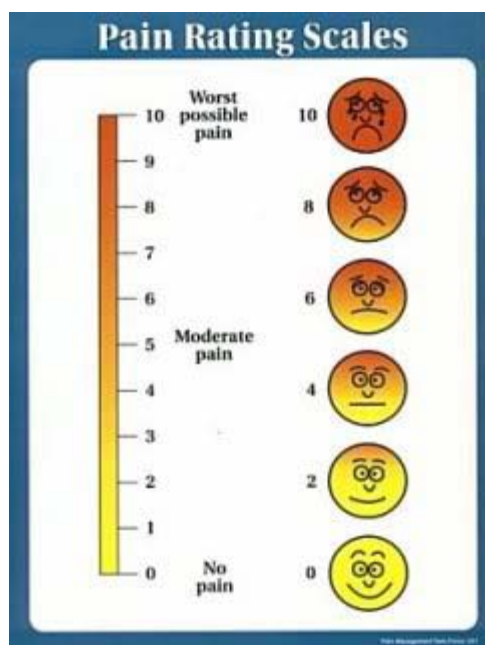
Terapijski cilj su vrednosti od 0-4.

Slika 1. Numerička analogna skala bola



- *Vizuelno analogna skala (VAS)* je pogodna za praćenje i terapijsku kontrolu bola, pokazuje prednosti jednog kontinuuma i ima mogućnost finog graduisanja (slika 2). Sastoji se od jedne linije dužine 10 cm, kod koje na početku ima obeležje "0" i označava odsustvo bola, dok na kraju ima obeležje "10" koje označava maksimalni bol. Pacijent treba na osnovu subjektivnog osećaja da odredi jačinu njegovog bola pozicioniranjem pokazivača između 0 i 10. Rastojanje se meri u milimetrima od nule do označene tačke. Skala se čita u pravcu pisanja. Danas je u upotrebi šiber merač [21].

Slika 2. Vizuelno analogna skala bola



Melzack i Torgersen su koristili skalu sa pet deskriptora: blag, nelagodan, uznemiravajući, strašan i užasavajući bol [22]. Kod dece i osoba sa ograničenim verbalnim mogućnostima koristi se vizuelna skala lica (Wong-Baker Faces Pain Rating Scale), gde su nacrtani razni facijalni izrazi, poređani po određenom gradu, tako da se svako lice može prevesti u numeričku vrednost [23].

Multidimenzionalna procena bola se izvodi upotrebom niza različitih instrumenata. Upitnik "Brief Pain Inventory" ispituje bol i subjektivni utisak o uticaju bola na aktivnosti svakodnevnog života i funkcionalnu sposobnost [24]. Upitnik "McGill Pain Questionnaire" pruža mogućnost rangiranja multiplih dimenzija subjektivnog iskustva, senzornu, afektivnu i procenjivačku [25]. "Neuropathic Pain Scale" procenjuje osam kvaliteta neuropatskog bola (oštar, tup, vreo, hladan, osetljiv,

svrbeći, dubok, površinski) i svaki pojedinačno gradiše vrednostima od 0 do 10 [26]. Postoje brojni instrumenti za multidimenzionalnu procenu bola, kao što su “Randall Chronic Pain Scale”, “Ronald-Morris Disability Scale” i “Sickness Impact Profile”, a koji su dizajnirani za različite svrhe merenja: opšte merenje samo hroničnog bola, merenja specifična za pojedine bolne sindrome ili kvalitet života [27,28,29].

### **1.3. Multimodalna analgezija**

Analgezija predstavlja postizanje neosetljivosti na bol. Veština lečenja bola podrazumeva izbor jednog ili više lekova i/ili nefarmakoloških sredstava, koja će obezbediti maksimalu efikasnost uz minimalne neželjene efekte za svakog pacijenta ponaosob [30]. Među pacijentima postoje razlike kako u percepciji bola tako i u odgovoru na terapiju. Pri izboru analgetika potrebno je dati najbezbedniji efikasan lek, dati najmanju efikasnu dozu i izbegavati klinički značajne interakcije sa drugim lekovima [31,32].

Adekvatna postoperativna kontrola bola omogućava da se pacijent što pre otpusti sa bolničkog lečenja i da se vrati svojim redovnim životnim aktivnostima i poslu, što može da smanji troškove lečenja i ekonomski gubitak zbog odsustva sa posla, kako poslodavca, tako i zaposlenog [32]. Akutni postoperativni bol velike jačine i neadekvatno kupiran može da izazove afektivne i stresom izazvane refleksne reakcije, manifestovane fiziološkim i metaboličkim odgovorom, što utiče na funkcionisanje gotovo svih organskih sistema i povećava postoperativni morbiditet i mortalitet.

Terapija bola predstavlja multidisciplinarni problem, gde anesteziologija zauzima jedno od vodećih mesta. Multimodalna analgezija leči sve aspekte bolne

osovine, uključujući stimulaciju, modulaciju, inflamaciju i psihološku komponentu, a kombinacija lekova i terapijskih postupaka ima za cilj da se stvori režim sinergističke kontrole bola, što doprinosi uspešnom postoperativnom oporavku i krajnjem ishodu lečenja bolesnika [30]. Multimodalna analgezija ili balansirana analgezija se zasniva na primeni više analgetika različitog mehanizma delovanja, sa uticajem na različite nivoe nervnog sistema, a sa funkcijom da se postigne aditivni i sinergistički efekat, a samim tim i bolja analgezija upotrebom manjih doza analgetika, koji u pojedinačnoj upotrebi većih doza imaju više neželjenih efekata [33,34]. Multimodalna analgezija suštinski podrazumeva upotrebu manjih doza opioidnih analgetika u kombinaciji sa nekim neopoidnim analgetikom. Ovakav pristup u kupiranju bola treba da postane standard u svim zdravstvenim ustanovama i da se primenjuje rutinski. Na taj način se može poboljšati kvalitet lečenja pacijenata i smanjiti upotreba dodatnih analgetika, što u krajnjoj instanci smanjuje ukupne troškove lečenja i predstavlja ekonomski benefit za širu društvenu zajednicu.

Tradicionalno su se za perioperativnu analgeziju koristili opioidni analgetici. Međutim, oni su imali veći broj neželjenih efekata kao što je depresija disanja, pospanost i sedacija, postoperativna mučnina i povraćanje, svrab, urinarna retencija, ileus i opstipacija, što sve može značajno da produži hospitalno lečenje. Intraoperativno ordinirane kontinuirane infuzije ili velike bolus doze potentnih opioida, mogu zapravo pojačati postoperativni bol kao rezultat brze eliminacije i/ili zbog razvoja akutne tolerancije. Joint Commission on the Accreditation of Healthcare Organizations (JCAHO) je sugerisala da široka upotreba postoperativnih opioidnih analgetika dovodi do nezadovoljstva pacijenata [35]. Parcijalni opioidni agonisti kao što je Tramadol, pokazuju takođe učestale neželjene efekte: mučninu, povraćanje i ileus. Zbog ovoga, u upotrebu su sve više ulazili i neopoidni analgetici, koji u



pojedinačnoj upotrebi takođe imaju svojih neželjenih efekata, ali se u njihovim kombinacijama manjih doza taj efekat drastično smanjuje. U upotrebi su lokalni anestetici, nesteroidni antiinflamatorni lekovi, nefarmakološke analgetske tehnike, miorelaksanti, acetaminofen, ketamin i drugi analgetici neopiodnog karaktera [36]. Detaljno poznavanje mehanizma dejstva svih navedenih grupa lekova, kao i njihovih neželjenih dejstava, interakcija i kontraindikacija je neophodno radi planiranja optimalne multimodalne analgezije.

### 1.3.1 Opioidni analgetici

Kada se pravilno koriste u medicinske svrhe, opioidi su korisni, efikasni i bezbedni lekovi. Koriste se za lečenje akutnih jakih bolova, umerenih do jakih bolova malignog porekla, umerenih do jakih, hroničnih bolova nemaligne prirode organskog porekla, postoperativnih i neuropatskih bolova. Koriste se za neposredno pre ili za vereme anestezije. U velikim dozama se koriste i samostalno u kradiovaskularnim operacijama. Dele se na agoniste, parcijalne agoniste i agoniste-antagoniste opioidnih receptora. Efekti opioida se antagonizuju naloksonom i naltreksonom [32,37].

Opioidni receptori su  $\mu_1$ ,  $\mu_2$ ,  $\kappa$  i  $\delta$ . Aktivacija  $\mu_1$  receptora izaziva analgeziju, sedaciju i bradikardiju, aktivacija  $\mu_2$  receptora izaziva depresiju disanja, euforiju i fizičku zavisnost,  $\delta$  receptori dovode do respiratorne depresije i analgezije, dok  $\kappa$  receptori stvaraju analgeziju, respiratornu depresiju i sedaciju. Najveći broj opioidnih analgetika koji su danas u kliničkoj primeni su  $\mu$  agonisti i ispoljavaju farmakološki efekat sličan morfinu i to su najjači analgetici uopšte. Nemaju gornju granicu dejstva, što znači da mogu da otklone i najjače bolove i limitirani su samo neželjenim dejstvima, koja mogu da izazovu, a najpre deprsijom disanja. Parcijalni agonisti i

agonisti-antagonisti imaju slabije dejstvo, ali su i neželjena dejstva, kao manje izražena. Generalno, opioidi imaju velik broj neželjnih dejstava- mučnina, povraćanje, opstipacija, suvoća usta, spazam žučnih puteva i Odijeovog sfinktera, rigiditet mišića, hipotenziju i depresiju disanja, bradikardija, tahikardija, palpitacije, posturalna hipotenzija, halucinacije, vertigo, euforija, disforija, promena raspoloženja, stvaranje zavisnosti, konfuzija, pospanost, poremećaj spavanja, glavobolja, seksualna disfunkcija, otežano mokrenje, retencija urina, spazam uretera, mioza, poremećaj vida, znojenje, crvenilo kože, ospa, urtikarija i svrab [37,38,39,40].

#### **1.3.1.1. Morfin**

Morfin je najviše korišćeni analgetik i koristi se kao standard, prema kome se određuje efikasnost drugih analgetika [37]. Kada se ordinira treba pratiti popuštanje bolova i pojavu neželjenih efekata, depresiju disanja pre svega. Efikasniji je ako se koristi pre pojave bolova, nego kada se umanjuje već postojeći. Analgezija može biti praćena euforijom. Maksimalna respiratorna depresija se postiže oko trideset minuta nakon intramuskularne injekcije. Tonus muskulature tankog i debelog creva je povećan, ali je peristaltika usporena, pa dolazi do opstipacije. Mučnina i povraćanje su česti neželjeni efekat. Izaziva i konstrikciju Odijeovog sfinktera i povećava pritisak u žučnim putevima, te se retko koristi u operacijama na bilijarnom stablu. Koristi se kod akutnih i hroničnih bolova, akutnog infarkta miokarda, kardiogenog plućnog edema, suzbijanja kašlja kod malignih bolesti pluća, smanjivanja peristaltike creva kod crevnih krvarenja. Doze za odrasle se kreću od 5-20 mg. Maksimalni efekat posle intramuskularnog (i.m.) davanja se postižu u roku od 30-60 minuta, dok posle intravenskog (i.v.) davanja efekat nastupa odmah. Treba ga davati 90 min. pre

uvođenja u anesteziju da bi vrhunac respiratorne depresije bude dostignut pre uvida u anesteziju [37]. Ostali opiodi koji se koriste u kliničkoj praksi su petidin hidroklorid, fentanil, alfentanil, sulfentanil, talamol, hidromorfon, oksikodon, oksimorfon, butorfanol, nalbufin, tilidin i metadon.

### **1.3.1.2. Tramadol**

Ovaj medikament ima opiodno i neopiodno dejstvo. Deluje kao agonist-antagonist, ali blokira i preuzimanje serotonina i noradrenalina u presinaptičke nervne završetke. Ima slabije analgetsko dejstvo od morfina, oko 10-20% njegove aktivnosti. Slabije izaziva depresiju disanja, a minimalno izaziva zavisnost. Izuzetno je dobar analgetik i koristi se u terapiji umerenog do jakog, akutnog i hroničnog bola, kod maligniteta, kod infarkta miokarda i kod bolova u dijagnostičkim i terapijskim zahvatima. Može izazvati neuropshijatrijska neželjena dejstva. Za razliku od NSAIL, ne izaziva oštećenje gastrointestinalnog trakta, ne oštećuje bubrege i ne provocira napad bronhijalne astme, pa može biti dopuna ili alternativa ovim lekovima [37].

### **1.3.2. Nesteroidni antiinflamatorni lekovi**

Veoma su raznorodna grupa analgetika, imaju različitu strukturu, ali su svi derivati dve kiseline, karboksilne i enolinske. Mehanizam dejstva im je preko inhibicije sinteze prostaglandina inhibicijom ciklooksigenaze (COX) [38]. Blokiraju proces zapaljenja putem inhibicije oslobađanja medijatora zapaljenja iz granulocita, bazofila i mastocita i smanjuju osetljivost krvnih sudova na bradikinin i histamin. Prema hemijskoj građi dele se u sedam grupa:

- salicilati
- pirazoloni
- derivati propionske kiseline
- derivati sirćetne i indolsirćetne kiseline
- derivati fanaminske kiseline - fenamati
- derivati enolinske kiseline - oksikami
- derivat pirol-alkanoične kiseline

Aspirin ireverzibilno blokira COX, dok ostali to rade reverzibilno. NSAIL se prema delovanju na COX dele u dve grupe:

- COX<sub>2</sub> selektivni inhibitori
- COX neselektivni inhibitori

Selektivni inhibitori ne inhibiraju COX<sub>1</sub> izoenzim, koji se nalazi u gastrointestinalnom traktu, bubrezima i trombocitima, što znači da imaju manje neželjenih efekata, a prevashodno deluju na inflamatorni proces [38,39,40].

Nesteroidni antiinflamatorni lekovi primenjeni u terapijskim dozama mogu izazvati ozbiljna neželjena dejstva. Kod akutne primene najveća opasnost je od poremećaja funkcije bubrega i koagulabilnosti krvi. Incidencija krvarenja iz ulkusa želuca i duodenuma je češća kod hronične nego kod akutne primene. Pojava gastrointestinalnih komplikacija zavisi od vrste leka, doze, dužine primene i samih osobina pacijenta. Faktori rizika su prethodna pojava ulkusa, starija životna dob, primena oralnih antikoagulanasa, kortikosteroida i antineoplastičnih lekova. Kod osoba sa rizikom od pojave ulkusa, preporučuje se upotreba neselektivnih NSAIL sa gastroprotektivnim lekovima. Kod pacijenata sa visokim rizikom od pojave ulkusa, krvarenja ili perforacije mogu se koristiti selektivni NSAIL, ako se isključi rizik od kardiovaskularnih neželjenih dejstava [38,39,40].

NSAIL imaju i neželjena dejstva na funkciju bubrega, dovode do poremećaja vode i elektrolita, akutne bubrežne insuficijencije, nefrotskog sindroma, papilarne nekroze, nefropatija (diklofenak) i pokazuju druge sistemske interakcije. Nema razlike između selektivnih i neselektivnih NSAIL. Osobe sa rizikom su osobe sa smanjenom glomerularnom filtracijom, hipovolemijom, oboljenjima bubrega, pridruženim bolestima, kao i osobe, koje koriste ACE-inhibitore i nefrotoksične lekove. Kod njih treba koristiti najmanju moguću dozu.

Svi NSAIL imaju potencijala da izazovu neželjena dejstva na kardiovaskularnom sistemu, kao što su hipertenzija, kongestivna srčana slabost i protrombotične efekte sa mogućnošću nastanka tranzitornog moždanog udara/ishemijskog ataka, infarkta miokarda i oboljenja perifernih krvnih sudova. Toksičnost verovatno zavisi od leka do leka i dozno je zavisna. Pre uvođenja NSAIL, treba razmotriti verovatnoću nastanka kardiovaskularnih neželjenih dejstava i propisati najbezbedniji, efikasan lek u najmanjoj efikasnoj dozi i u što kraćem vremenu.

Neselektivni NSAIL značajno produžavaju vreme krvarenja i do 30%, ali su te vrednosti i dalje u opsegu normalnih vrednosti. Nakon primene aspirina ovaj efekat traje danima, dok nakon upotrebe drugih NSAIL efekat traje nekoliko sati. Kod osoba sa poremećenom funkcijom trombocita ovaj efekat može povećati sklonost ka krvarenju. NSAIL treba obustaviti 2-3 dana pre hirurške intervencije [40].

### **1.3.3. Lokalni anestetici**

Lokalni anestetici su lekovi koji izazivaju neosetljivost određenog dela tela pri potpuno očuvanoj svesti. Sprečavaju stvaranje i sprovođenje nervnih impulsa i njihovo dejstvo je reverzibilno. Blokiraju senzorna, motorna i autonomna nervna vlakna. Prvo

se blokiraju tanja vlakna, tako da uvek prvo prestaje prenošenje bolnog nadražaja i autonomna neurotransmisija [38,39,40].

Većina lokalnih anestetika imaju lipofilno jezgro (najčešće aromatični prsten), koja je preko estarskog ili amidskog lanca povezana sa bočnom grupom, koja se jonizuje. Lokalni anestetici su slabe baze i koriste se u obliku svojih soli. Dele se po strukturi na:

- estarske – kokain, prokain, tetrakain i benzokain
- amidske – lidokain, ropivakain, mepivakain, bupivakain, levobupivakain, prilokain i etidokain.

Estarska veza se brže raspada, te je i njihovo dejstvo kratko, dok je amidna veza postojanija i dejstvo im je prolongirano. Ne postoji ukrštena preosetljivost prema anestheticima različitog hemijskog sastava. Amidi veoma retko prouzrokuju hemijsku reakciju [40].

Mehanizam delovanja lokalnih anestetika je putem vezivanja u blizini intraćelijskog kraja natrijumskog kanala, kada se stvara vremenski i voltažno zavisna blokada kanala čime se onemogućava ulazak natrijuma u ćeliju. Tako se onemogućava depolarizacija, a ako je zahvaćen i dovoljan segment aksona onemogućena je i propagacija impulsa. Pri tome kalijum ne može izaći iz citoplazme, a povišenjem ekstracelularne koncentracije kalijuma pojačava se efekat lokalnog efekta, dok ga delimično antagonizuje povišenje ekstracelularne koncentracije kalcijuma [39,40].

Prema načinu aplikacije razlikuju se:

- površinska anestezija – kada se rastvor lokalnog anestetika aplikuje na određenu površinu. Za to se najčešće koriste lidokain, tetrakain, benzokain.

- infiltraciona anestezija – kada se rastvor lokalnog anestetika direktno ubrizgava u tkiva i za to se koristi većina lokalnih anestetika. Obično se dodaje vazokonstriktor.
- intravenska regionalna anestezija – lokalni anestetik se ubrizgava intravenski, distalno od postavljene manžetne i koristi se tokom hirurških zahvata na ekstremitetima, a koriste se, najčešće, lidokain i prilokain. Ovaj način aplikacije treba izbegavati kad god je to moguće.
- blokovi nerava – se postižu ubrizgavanjem lokalnog anestetika u blizini nervnih stabala, da bi se blokiralo inervaciono područje istog nerva. U te svrhe se koristi većina lokalnih anestetika i obično se dodaje vazokonstriktor.
- spinalna anestezija – lokalni anestetik se aplicira u subarahnoidalni prostor, ispod završetka kičmene moždine. Koristi se za operacije na abdomenu, karlici i nozi, kada se ne može primeniti opšta anestezija. Za to se koristi lidokalin, tetrakain i prokain.
- epiduralna anestezija – rastvor lokalnog anestetika se ubrizgava u epiduralni prostor i za to se najčešće koristi bupivakain [38,39,40].

Lokalni anestetici mogu delovati na centralni nervni sistem izazivajući ekscitaciju i tremor, a nakon toga nastaje opšta depresija [41,42,43,44]. Najopasnija je pojava konvulzija, koje se mogu izbeći primenom najmanjih efikasnih doza. Ukoliko se ipak jave konvulzije, njihov efekat treba antagonizovati diazepamom. Visoke doze hlorprokaina direktno oštećuju nervno tkivo i smatra se da je to osobina samo ovog leka. Lokalni anestetici imaju uticaj i na kardiovaskularni sistem. Prouzrokuju depresiju predvodničke aktivnosti, razdražljivosti i sprovođenja. Dolazi i do depresije kontraktilnosti srčanog mišića i hipotenzije (kokain dovodi do hipertenzije), a moguć je i poremećaj srčanog ritma. Lidokain ima i korisno dejstvo u terapiji ventrikularnih

aritmija. Prilokain može izazvati methemoglobinemiju, koja se manifestuje cijanozom, a krv ima boju čokolade. Antidoti prilokaina su metilensko plavo i askorbinska kiselina. Jedina kontraindikacija za njegovu primenu je aplikacija u inficirano područje [41].

Bupivakain ima jaču kardiotoksičnost od ostalih lokalnih anestetika. Akcidentalna, intravenska administracija ovog anestetika provocira konvulzije i kardiovaskularni kolaps, koji se teško rešava i reanimacijom. Njegova toksičnost na srcu se manifestuje sporim, idioventrikularnim ritmom sa proširenjem QRS kompleksa i tada je potrebna hitna korekcija acidoze i primena adrenalina i atropina [38,41,42,43,44].

### **1.3.3.1. Tehnike primene lokalnih anestetika**

Rutinska primena perifernih blokova nerava i infiltracija rana dugodelujućim lokalnim anesticima, kao dodatak regionalnoj i opštoj anesteziji, pokazala je poboljšanje u kontroli postoperativnog bola nakon širokog spektra hirurških procedura [41,45]. Ako se koriste pre operacije, smanjuje se potreba za analgeticima i anesticima tokom operacije. Smanjuje se i učestalost postoperativne mučnine i povraćanja, kao efekat smanjene upotrebe opioida. Pokazalo se da su ove tehnike najefikasnije u površnoj upotrebi i analgezija traje samo 6-8 časova. Blokada ilioingvinalnog ili iliohipogastričnog nerva značajno smanjuje potrebu za opioidima tokom ingvinalne herniorafije i kod dece i kod odraslih. Infiltracija mesosalpinxa smanjuje bol i grčeve nakon laparoskopskog podvezivanja jajovoda. Posipanje lokalnog anestetika nakon holecistektomije, smanjuje bol u predelu gornjeg desnog



kvadranta abdomena i bola u desnom ramenu. Blokada femoralnog nerva pokazala je korist u prevenciji bol kod operacije kolena [46].

Pretpostavljalo se da infiltracija regije i blokovi nerava pre izvođenja hirurške incizije prevenira stvaranje bolnog zapisa u centralnom nervnom sistemu, tako što se blokira N-metil-D-aspartat, odnosno indukovani "wind up" fenomen i sledstveno dolazi do oslobađanja zapaljenskih medijatora. "Wind up" fenomen se odnosi na zapažen porast inteziteta bola, kada se bolni stimulus rapidno ponavlja preko kritične tačke. Prouzrokovan je ponavljanom stimulacijom C-nervnih vlakana, što dovodi do progresivnog rasta električne aktivnosti neurona kičmene moždine. Ipak, samo mali broj studija je pokazao korist upotrebe lokalnih anestetika pre hirurške incizije u odnosu na upotrebu lokalnih anestetika nakon hirurške incizije [46]. Pokazalo se da nema ubedljivih dokaza da prethodna, centralna ili periferna upotreba, lokalnih anestetika, NSAIL, opioda ili ketamina imaju prednost u rešavanju postoperativnog bola, ali je odgovor bolji u poređenju sa sličnim analgetskim režimom nakon hirurške incizije. Pokazano je da je preincizionna infiltracija lokalnim anestetikom u kombinaciji sa opštom anestezijom superiorna u poređenju sa samom opštom ili spinalnom anestezijom u smanjivanju postoperativnog bola. Preincizionna blokada ilioingvinalnog i iliohipogastričnog nerva ne samo da poboljšava perioperativnu kontrolu bola kod ingvinalne hernioplastike, nego i smanjuje potrebu za analgetskom terapijom u periodu nakon otpusta iz bolnice. Iako lokalna infiltracija smanjuje incizioni bol nakon laparoskopske holecistektomije, neki autori tvrde da infiltracija na mestu troakara nakon operacije obezbeđuje bolju analgeziju u odnosu na preincizionnu infiltraciju lokalnim anesticima. Ovo pitanje je i dalje kontroverzno [38,41,45,46].

### **1.3.4. Drugi neopioidni analgetici koji su u upotrebi u okviru multimodalne analgezije**

#### **1.3.4.1. Paracetamol**

Paracetamol (acetaminofen) je najbezbedniji analgetik i antipiretik [37,38]. Nema antiinflamatorno i urikozurično delovanje, a deluje blago nadražajno na digestivni trakt. Nema neželjenih dejstava na kardiovaskularni sistem i ne inhibiše agregaciju trombocita. Jedine opravdane indikacije su mu blag bol i hipertermija. Prednost mu se daje kod starijih osoba, kod kojih je potrebno izbeći neželjena dejstva na gastrointestinalnom i kardiovaskularnom sistemu i koji već koriste profilaktičke doze aspirina, kao što je to npr. slučaj kod degenerativnih oboljenja zglobova i osteoartritisa. Paracetamol skraćuje vek eritrocita i prouzrokuje hemolitičku anemiju. Dnevne doze paracetamola su do 4 g a ako se ona prekorači može se očekivati oštećenje jetre. Oprez je potreban i kod pacijenata sa ranijim oštećenjem jetre, bubrega i onih koji konzumiraju alkohol. Trovanje paracetamolom je akutno stanje u medicini i zahteva hospitalizaciju bez obzira da li su tegobe prisutne ili ne. Antidot mu je acetilcistein. Značajne su njegove interakcije sa busulfanom (inhibiše njegov metabolizam), karbamazepinom (ubrzava metabolizam paracetamola), holesiraminom (smanjuje resorpciju paracetamola), kumarinom (povećava antikoagulantni efekat kumarina) i metoklopramidom, koji ubrzava resorpciju paracetamola [39,40,41].

#### **1.3.4.2. Klonidin**

Klonidin je parcijalni agonista  $\alpha_2$  adrenergičkih receptora. Prevažodno se koristi kao centralni antihipertenzivni lek, a takođe je vrlo efikasan u smanjivanju

apstinecijalne krize kod opioda. Prouzrokuje sedaciju, analgeziju i deprsiju disanja kao i opiodi, ali se njegovo dejstvo ne može antagonizovati naloksonom. Može se koristiti i za premedikaciju pre operacije. Utvrđeno je da može produžiti dejstvo lokalnih anestetika, kao što su ropivakain i levobupivakain [40,41].

Pored navedenih, u upotrebi su i sledeći medikamenti u sklopu multimodalne analgezije: dexmedetomidine, propacetamol , gabapentin, magnezijum (Mg), neostigmin i kanabinoidi .Za prevenciju i redukciju bola u upotrebi su i nefarmakološke metode, koje su se pokazale efikasne u zbrinjavanju postoperativnog bola. To su transkutana, električna stimulacija nerava, transkutana, akupunkturna električna stimulacija i akupunkturi slična, transkutana, električna stimulacija nerava [36]. Takođe, u upotrebi su razni adjuvantni analgetici, koji imaju neku drugu primarnu indikaciju, a pripadaju sedativima, hipnoticima, anestheticima, antidepressivima i mišičnim relaksantima. Retko se primenjuju samostalno kao monoterapija, a uglavnom se koristi u kombinaciji sa drugim analgeticima ili analgetskim postupcima.

## 2. Ciljevi i hipoteze istraživanja

### Ciljevi:

1. Ispitati efikasnost intraperitonealne aplikacije lokalnog anestetika Bupivacain-a u prevenciji i terapiji akutnog postoperativnog bola nakon laparoscopske holecistektomije
2. Odrediti efikasnost primene multimodalne analgezije u smanjivanju nivoa postoperativnog bola kod pacijenata nakon laparoscopske holecistektomije
3. Ispitati mogućnost prilagođavanja doze primenjenog anestetika u zavisnosti od uticaja faktora pola, dužine trajanja operacije, godina života i indeksa telesne mase

### Hipoteze:

1. Intraperitonealnom aplikacijom lokalnog anestetika Bupivacain-a u toku izvođenja laparoscopske holecistektomije značajno se smanjuje intenzitet postoperativnog bola i dužina njegovog trajanja u odnosu na pacijente kontrolne grupe kod kojih se ovakav postupak ne primenjuje.
2. Nivo postoperativnog bola ima trend opadanja u toku 24 sata kod pacijenata kod kojih je primenjena multimodalna analgezija, dok se kod kontrolne grupe bol u tom vremenskom periodu održava na istom nivou.
3. Veća doza anestetika treba da se primenjuje kod pacijenata sa indeksom telesne mase većim od  $30 \text{ kg/m}^2$ , kada je trajanje operacije više od 30 minuta i kod muškog pola uzrasta mlađih od 40 godina.

### **3. Materijal i metode**

Istraživanje je sprovedeno kao prospektivna, randomizirana studija kojom je obuhvaćeno 200 pacijenata koji su podeljeni u eksperimentalnu i kontrolnu grupu. Svi pacijenti su operisani laparoskopskom metodom zbog hroničnog holecistitisa u periodu od novembra 2011. do maja 2013. godine. Pacijenti obe grupe su operisani u Opštoj bolnici „Đorđe Jovanović“ u Zrenjaninu.

#### **3.1. Kriterijumi za uključivanje u studiju**

##### **PRVA GRUPA PACIJENATA (Grupa A):**

Grupi A je pripadalo 100 pacijenata kojima je intraoperativno aplikovan bupivakain, subfrenično desno i u mesta gde su postavljeni troakari, kao i na kraju operacije u incizionna mesta za troakare i port, ASA I – III statusa, nakon adekvatne dijagnostike, u opštoj anesteziji.

##### **DRUGA GRUPA PACIJENATA (Grupa B)**

Pacijenti koji su podvrgnuti laparoskopskoj operaciji žučne kese bez infiltracije lokalnog anestetika.

#### **3.2. Kriterijumi za neuključivanje u studiju**

- Vitalno ugroženi pacijenti (ASA IV i V klasifikacije)
- Pacijenti sa dijagnostikovanim neurološkim ili psihijatrijskim oboljenjima
- Pacijenti koji odbiju da potpišu pristanak za ulazak u navedeno istraživanje

### 3.3. Kriterijumi za isključivanje iz studije

- Pacijenti koji i pored prvobitnog pristanka, izraze želju da ne učestvuju u studiji
- Pacijenti koji su po prijemu reanimirani i smešteni u Jedinicu intenzivnog lečenja
- Pacijenti sa dijagnostikovanim neurološkim ili psihijatrijskim oboljenjima

Bolesnici koji su alergični na lokalne anestetike i analgetike koji se koriste u studiji, kao i pacijenti kod kojih operacija nije mogla da se završi laparoskopskim putem već je urađena klasična holecistektomija.

Pacijenti su uključivani u studiju dobrovoljno, uz potpisivanje pismenog pristanka i detaljnog obrazloženja svrhe istraživanja. Pacijentima kontrolne grupe nije aplikovan lokalni anestetik, već je primenjivan standardni protokol anestezije. Istraživanje je sprovedeno uz saglasnost Etičke komisije Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Novom Sadu.

Pacijenti obe grupe su ispitivani o jačini bola u 1, 2, 3, 6, 12, 18. i 24. satu nakon operacije. Nivo postoperativnog bola je određivan prema numeričkoj analognoj skali (numeric rating scale – NRS-prilog 1) [21]. Ocene je u odgovarajući upitnik upisivala medicinska sestra koja nije bila upoznata sa time da li je introperativno korišćen lokalni anestetik.

Randomizacija pacijenata je vršena kompjuterskim softverom, po sistemu slučajnog izbora 1-0. Kriterijumi za uključivanje pacijenata u studiju su bili sledeći: Pacijenti stariji od 18 godina oba pola, pacijenti kod kojih je postavljena dijagnoza hronične upale žučne kese, sa ili bez prisustva kalkulusa. Svi pacijenti su morali imati saglasnost anesteziologa da su pogodni za opštu anesteziju i da nisu alergični na anestetike.

### 3.4. Operativni protokol

Pacijenti su primljeni na odeljenje opšte hirurgije Opšte bolnice „Đorđe Jovanović” u Zrenjaninu dan pre operacije. Čvrstu hranu pacijenti su smeli da unose do 18h na dan prijema, a tečnosti do 24h istog dana. 2h pre operacije primali su 2 g cefalosporina prve generacije (cefazolin). Primenjivan je standardni protokol anestezije za laparoskopske operacije kod svih pacijenata. 10-15 min. pre operacije svi pacijenti su primili intravenski midazolam, 0,1 mg/kg telesne težine. Na uvodu u anesteziju primenjivao se atropin u dozi od 0,5 mg/kg telesne težine i u zavisnosti od stanja pacijenta, propofol u dozi od 2,5 mg/kg telesne težine ili tiopenton natrijum u dozi od 3-5 mg/kg telesne težine. Endotrahealna anestezija se izvodila uz davanje rokuronijuma u dozi od 0,6-0,8 mg/kg telesne težine. Za održavanje anestezije se koristio fentanil u dozi do 25 µg/kg telesne težine i rokuronijum u dozi od 0,1-0,2 mg/kg telesne težine. Dubina anestezije je regulisana sevofluranom u koncentraciji od 0,6-2 Vol%.

Nakon kreiranja pneumoperitoneuma i uvođenja troakara, pristupi eksploraciji i preparaciji žučne kese. Nakon pristupa Calotovom trouglu i identifikovanja duktus cistikusa i arterije cistike, pristupi se njihovom zbrinjavanju. Potom se oslobađa žučna kesa iz ležišta na jetri za koje je vezana peritonealnim listom. Nakon vađenja holeciste se pravio rastvor lokalnog anestetika tako što se 20 ml 5% Marcaina® -Bupivacain hidrohlorid- (5mg/1ml) rastvaralo u 10 ml fiziološkog rastvora. Lokalni anestetik je kod 100 pacijenata (eksperimentalna grupa) ubrizgavan u ložu žučne kese i mesta insercije troakara. Intraoperativno se svim pacijentima postavljao dren u subhepatični prostor. Postoperativno se svim pacijentima plasira supozitorija diklofenaka (50 mg).

Pacijenti su otpušteni sa bolničkog lečenja prvog postoperativnog dana, nakon vađenja drena, pod uslovom da nisu imali komplikacija.

### **3.5. Parametri za poređenje**

Kod svakog pacijenta je izračunat indeks telesne mase (body mass index - BMI), kao objektivni pokazatelj uhranjenosti pacijenta, koji značajno utiče na dozu korišćenih analgetika [47]. Prema preporukama Svetske Zdravstvene Organizacije na osnovu BMI se vrši klasifikacija prikazana u prilogu 2.

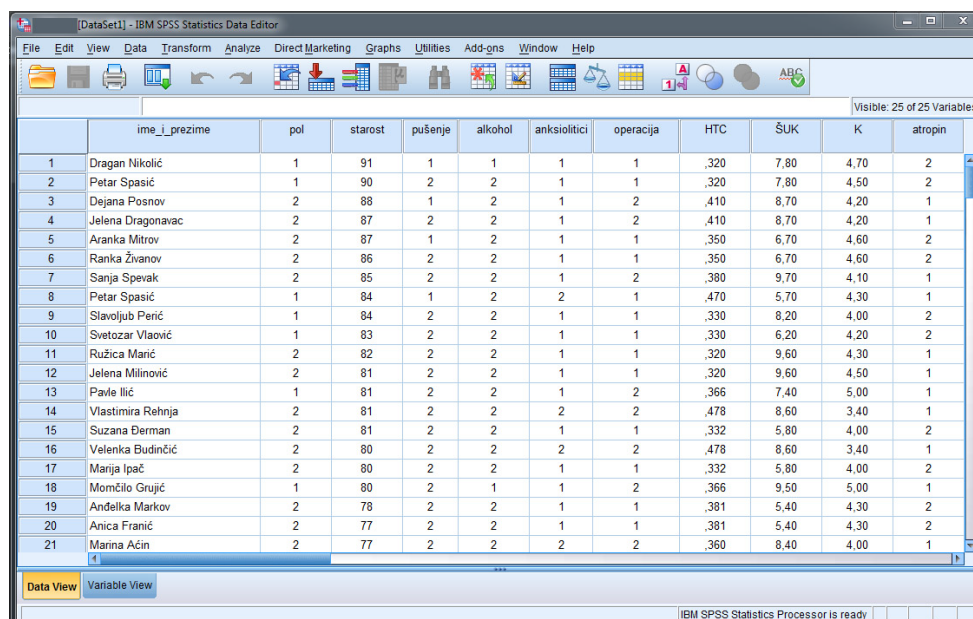
U našem istraživanju smo ispitivali nivoe bolnosti kod pacijenata sa različitim BMI. Pacijenti su podeljeni u tri grupe, pacijenti sa BMI do 25 kg/m<sup>2</sup>, od 25-30 kg/m<sup>2</sup> i preko 30 kg/m<sup>2</sup>. Podaci o pacijentima su prikupljeni iz istorija bolesti, operativnog protokola i upitnika o intenzitetu bola i verifikovani od strane autora, kodirani i uneti u posebno kreiranu bazu podataka na personalnom računaru. Pacijenti eksperimentalne i kontrolne grupe su podeljeni u tri grupe prema životnom dobu: pacijenti do 40 godina života, izuzimajući one koji su napunili 40 godina života, zatim grupa od 40 do 60 godina života, obuhvatajući pacijente koji su napunili 40 godina života i izuzimajući pacijente koji su napunili 60 godina života i treća grupa su pacijenti stariji od 60 godina života obuhvatajući pacijente koji su napunili 60 godina života. Zatim smo analizirali da li ima razlike među pacijentima u odnosu na životnu dob u svakoj grupi posebno, ali i pri poređenju međusobno. Dužina trajanja operacije utiče na intenzitet bola nakon operacije. Analizirajući ovaj parametar, podelili smo pacijente na one kod kojih je operacija trajala do 30 min i kod kojih je trajala duže od 30 minuta, s tim da ni jedna operacija nije trajala duže od sat vremena. Dalje je praćeno da li ima razlike i među polovima u odnosu na dužinu operacije i u grupama pacijenata, koji jesu i koji nisu intraoperativno primili lokalni anaestetik.



### 3.6. Statistička obrada podataka

Od osnovnih deskriptivnih statističkih parametara za kvalitativnu i kvantitativnu procenu dobijenih rezultata su korišćeni apsolutni brojevi, relativni brojevi, aritmetička sredina i standardna devijacija (SD). Za procenu statističke značajnosti razlika dobijenih rezultata su korišćeni Studentov t - test, Kruskal-Wallis test i  $\chi^2$  test. Za sve testove su navedeni nivoi statističke značajnosti (p vrednosti). Za utvrđivanje povezanosti prikupljenih parametara korišćena je korelaciona analiza. U cilju izvođenja neophodnih statističkih testiranja, korišćen je statistički programski paket SPSS for Windows (Slika 3).

**Slika 3.** Statistički programski paket SPSS for Windows



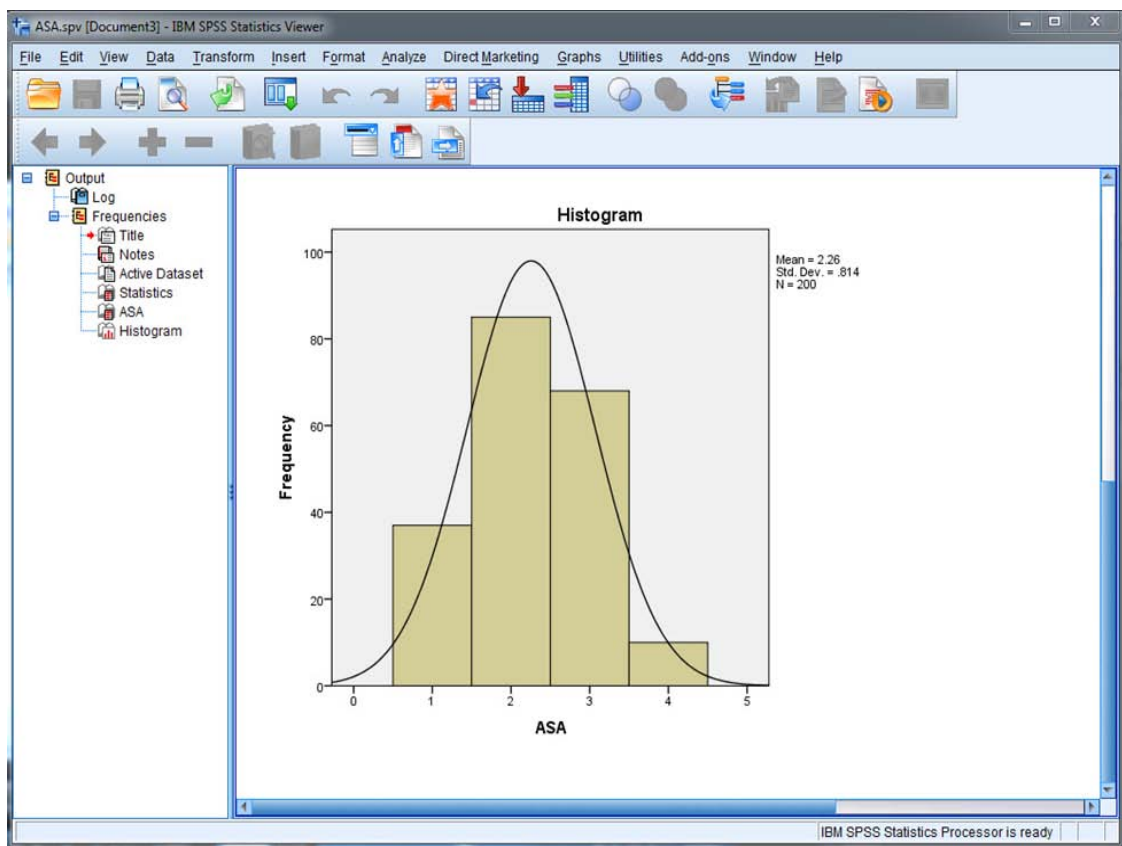
The screenshot shows the IBM SPSS Statistics Data Editor window. The title bar reads 'DataSet1] - IBM SPSS Statistics Data Editor'. The menu bar includes File, Edit, View, Data, Transform, Analyze, Direct Marketing, Graphs, Utilities, Add-ons, Window, and Help. The toolbar contains various icons for file operations, data manipulation, and analysis. The main window displays a data table with 21 rows and 12 columns. The columns are labeled: ime\_i\_prezime, pol, starost, pušenje, alkohol, anksiolitici, operacija, HTC, ŠUK, K, and atropin. The data is as follows:

	ime_i_prezime	pol	starost	pušenje	alkohol	anksiolitici	operacija	HTC	ŠUK	K	atropin
1	Dragan Nikolić	1	91	1	1	1	1	,320	7,80	4,70	2
2	Petar Spasić	1	90	2	2	1	1	,320	7,80	4,50	2
3	Dejana Posnov	2	88	1	2	1	2	,410	8,70	4,20	1
4	Jelena Dragonavac	2	87	2	2	1	2	,410	8,70	4,20	1
5	Aranka Mitrov	2	87	1	2	1	1	,350	6,70	4,60	2
6	Ranka Žvanov	2	86	2	2	1	1	,350	6,70	4,60	2
7	Sanja Spevak	2	85	2	2	1	2	,380	9,70	4,10	1
8	Petar Spasić	1	84	1	2	2	1	,470	5,70	4,30	1
9	Slavoljub Perić	1	84	2	2	1	1	,330	8,20	4,00	2
10	Svetozar Vlaović	1	83	2	2	1	1	,330	6,20	4,20	2
11	Ruzica Marić	2	82	2	2	1	1	,320	9,60	4,30	1
12	Jelena Milinović	2	81	2	2	1	1	,320	9,60	4,50	1
13	Pavle Ilić	1	81	2	2	1	2	,366	7,40	5,00	1
14	Vlastimira Rehnja	2	81	2	2	2	2	,478	8,60	3,40	1
15	Suzana Berman	2	81	2	2	1	1	,332	5,80	4,00	2
16	Velenka Budinčić	2	80	2	2	2	2	,478	8,60	3,40	1
17	Marja Ipać	2	80	2	2	1	1	,332	5,80	4,00	2
18	Momčilo Grujić	1	80	2	1	1	2	,366	9,50	5,00	1
19	Andelka Markov	2	78	2	2	1	1	,381	5,40	4,30	2
20	Anica Franić	2	77	2	2	1	1	,381	5,40	4,30	2
21	Marina Aćin	2	77	2	2	2	2	,360	8,40	4,00	1

Na početku istraživanja sve varijable su opisane klasičnim deskriptivnim metodama statistike. Atributivna obeležja su opisana u apsolutnim i relativnim frekvencama, a numerička merama centralne tendencije (aritmetička sredina ( $\bar{X}$ ) i medijana (MED) i merama varijabiliteta (standardna devijacija (SD), kvartili). Prikaz dobijenih rezultata je tabelarno i grafički.

Za ispitivanje zavisnosti atributivnih obeležja korišćen je Pearson-ov  $\chi^2$  test za tabele kontigencije ili Fisher-ov test. Za poređenje srednjih vrednosti dve ili više populacija korišćen je t-test, Mann-Whitney test, ANOVA test i Kruskal-Wallis test. Za ispitivanje zavisnosti jednog linearnog obeležja od drugih, korišćena je univarijantna i multivarijantna binarna logistička regresija. Poređenje vrednosti obeležja pre i posle operativnog zahvata testirano je pomoću uparenog t-testa ili Wilcoxonovog testa (Slika 4).

**Slika 4.** Ispitivanje zavisnosti linearnog obeležja



## 4.Rezultati

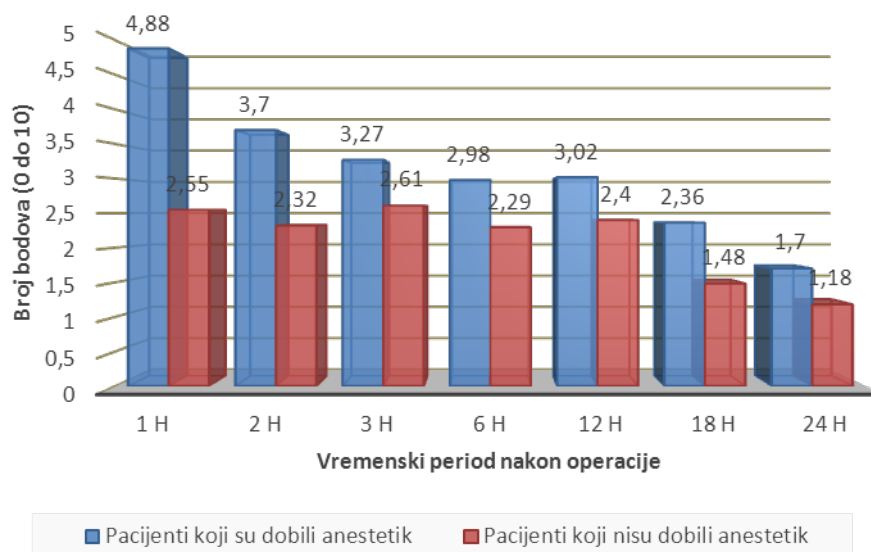
### 4.1. Uticaj lokalne primene Bupivacaina na akutni postoperativni bol

Za poređenje razlike u osećaju bolnog nadržaja između pacijenata, kojima je ordiniran i kojima nije ordiniran Bupivacain intraoperativno, uzimane su aritmetičke sredine ocena, koje su davali po NRS u određenim vremenskim periodima nakon operacije, a dobijeni rezultati prikazani su u tabeli 1 i grafikonu 1.

**Tabela 1.** Uticaj lokalnog anestetika na ocenu postoperativnog bola

Vreme proteklo od	Ocena (0-10) bez anestetika	Ocena (0-10) sa anestetikom
<b>1 h</b>	4,88	2,55
<b>2 h</b>	3,70	2,32
<b>3 h</b>	3,27	2,61
<b>6 h</b>	2,98	2,29
<b>12 h</b>	3,02	2,40
<b>18 h</b>	2,36	1,48
<b>24 h</b>	1,70	1,18

**Grafikon 1.** Uticaj lokalnog anestetika, na ocenu postoperativnog bola



Posmatrajući podatke iskazane tabelarno i grafički primećuje se razlika u nivou osećaja bolnosti u funkciji vremena, sa nižim vrednostima kod pacijenata kojima je ordiniran lokalni anestetik. Zatim je izračunata  $\chi^2$  vrednost putem Kruskal-Wallis testa i dobili da postoji statistički značajna razlika između ove dve grupe ( $\chi^2=3,92$ ;  $p\leq 0,05$ ). Pošto je razlika statistički značajna, a grafički i tabelarno je ukazano da su aritmetičke sredine vrednosti akutnog postoperativnog bola u funkciji vremena niže kod pacijenata kod kojih je intraperitonealno ordiniran lokalni anestetik tokom operacije, možemo zaključiti da je sledeća hipoteza tačna: intraperitonealnom aplikacijom lokalnog anestetika intenzitet postoperativnog akutnog bola nakon laparoscopske holecistektomije je manji.

Ispitivano je da li postoji razlika u nivou akutnog postoperativnog bola u određenom vremenskom periodu nakon operacije. Poređeni su nivoi osećaja bolnosti u 1, 2, 3, 6, 12, 18. i 24. času nakon operacije. Rezultat je da postoji statistički značajna razlika u osećaju bolnosti u prvom ( $t=4,56$ ;  $p\leq 0,01$ ) i drugom satu ( $t=2,95$ ;  $p\leq 0,01$ ), na osnovu poređenja Studentovim T- testom. Nakon prva 2 h ne postoji značajna statistička razlika u nivou bolnosti, iako su prosečne vrednosti niže kod pacijenata kojima je intraperitonealno aplikovan lokalni anestetik.

Računali smo u kakvoj su korelaciji vreme i postoperativni bol. Računat je koeficijent korelacije ili Pearsonov koeficijent – r. Kod pacijenata kontrolne grupe, koji nisu primili lokalni anestetik intraperitonealno, on iznosi -0,91, dok kod pacijenata kojima je aplikovan lokalni anestetik iznosi -0,93, što znači da su vreme i postoperativni bol u visoko negativnoj korelaciji. Porastom jedne vrednosti, opada druga, odnosno, proticanjem vremena postoperativni bol opada. Korelacija je statistički značajna, što je izraženije u grupi pacijenata koji su intraperitonealno primili

lokalni anestetik ( $t=5,66$ ;  $p \leq 0,01$ ). Može se zaključiti da nivo postoperativnog bola opada u toku 24 h statistički značajnije u eksperimentalnoj grupi.

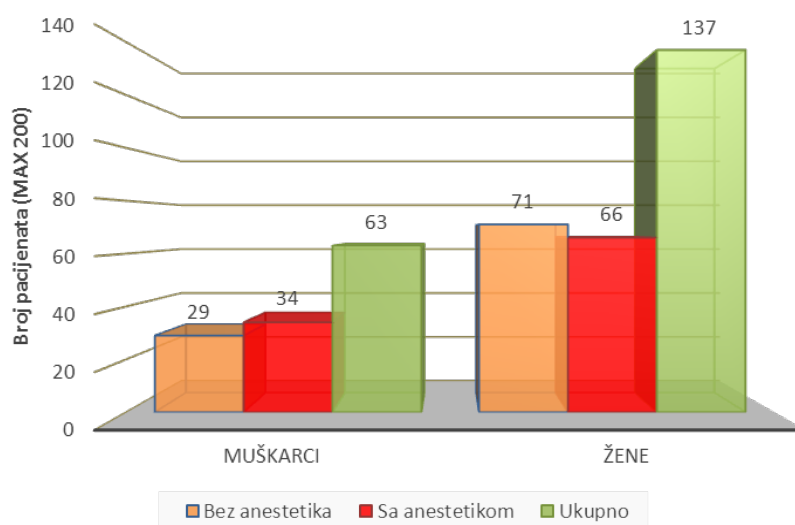
#### 4.2. Uticaj lokalne primene Bupivacain-a na akutni postoperativni bol kod muškog i ženskog pola

U obe ispitivane grupe bilo je ukupno 63 muškarca (31,5%) i 137 žena (68,5%), a u grupi pacijenata koji su tokom operacije intraperitonealno dobili lokalni anestetik bilo je 34 muškarca i 66 žena, što predstavlja i procentualni odnos u navedenoj grupi. U kontrolnoj grupi je bilo 29 muškaraca i 71 žena, što, takođe, predstavlja istovremeno i odnos relativnih brojeva u toj grupi od 100 pacijenata. Odnosi su prikazani i u tabeli 2 i grafikonu 2 u apsolutnim vrednostima.

**Tabela 2.** Polna struktura

	Muškarci	Žene
<b>Bez anestetika</b>	29	71
<b>Sa anestetikom</b>	34	66
<b>Ukupno</b>	63 (31,5%)	137 (68,5%)

**Grafikon 2.** Polna struktura

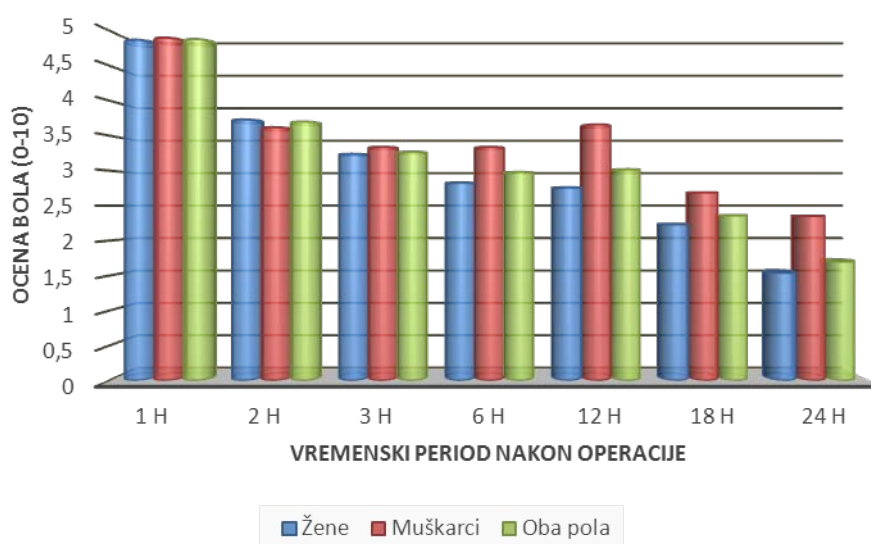


Posmatrali smo da li ima razlike u osećaju bolnog nadražaja između muškaraca i žena koji nisu primili lokalni anestetik, a rezultati su prikazani u prosečnim vrednostima i u odnosu na vreme proteklo od operacije u tabeli i grafikonu 3.  $\chi^2$  vrednost smo dobili Kruskal-Wallis-ovim testom i nije dobijena statistički značajna razlika ( $\chi^2=0,49$ ;  $p \leq 0,05$ ), tako da se prihvata nulta hipoteza.

**Tabela 3.** Razlika u intenzitetu bola, među polovima  
(bez anestetika)

Vreme nakon operacije	Žene	Muškarci	Oba pola
<b>1 h</b>	4,87	4,90	4,88
<b>2 h</b>	3,73	3,62	3,70
<b>3 h</b>	3,24	3,34	3,27
<b>6 h</b>	2,83	3,34	2,98
<b>12 h</b>	2,76	3,66	3,02
<b>18 h</b>	2,23	2,69	2,36
<b>24 h</b>	1,54	2,35	1,70

**Grafikon 3.** Razlika u intenzitetu bola, među polovima  
(bez anestetika)

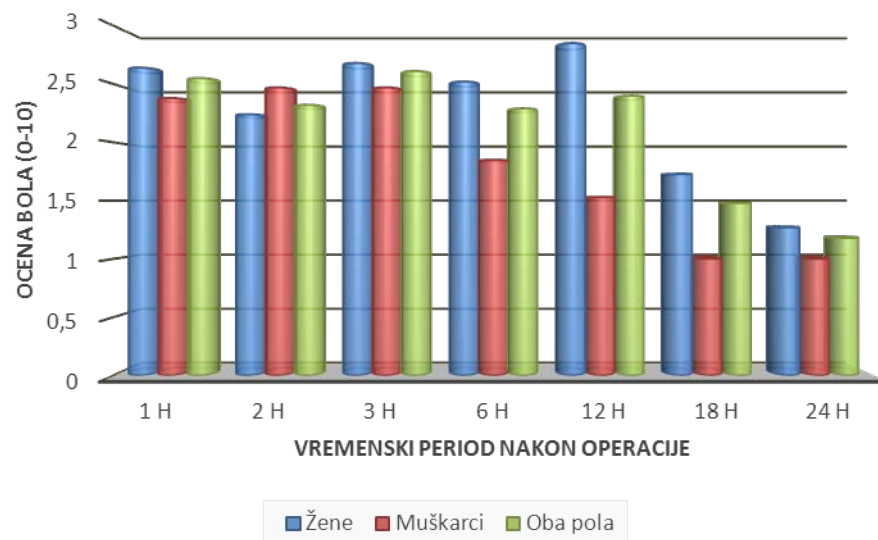


Takođe je posmatrana razlika u osećaju bolnosti između polova kod pacijenata koji su primili lokalni anestetik, a prosečne vrednosti intenziteta bola u funkciji vremena su prikazane u tabeli i grafikonu 4.

**Tabela 4. Prosečne vrednosti intenziteta bola u funkciji vremena među polovima (sa anestetikom)**

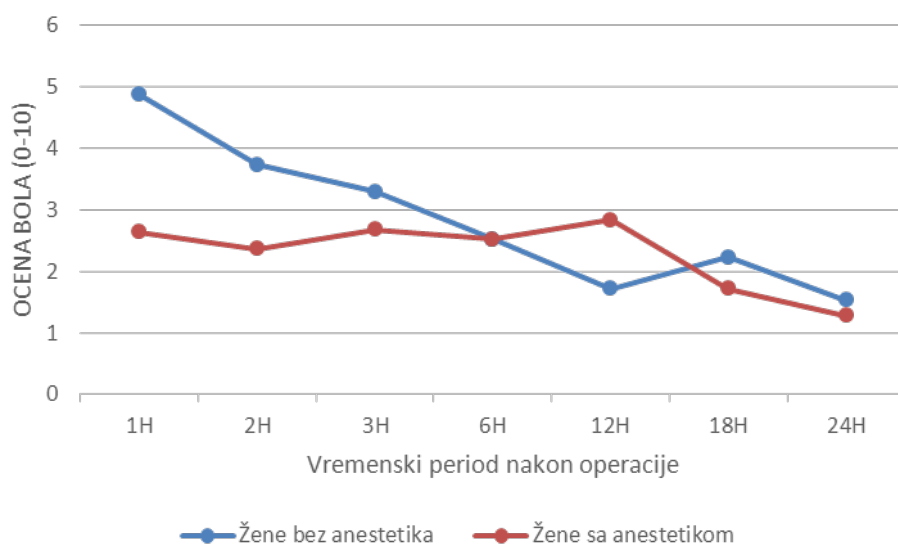
Vreme nakon operacije	Žene	Muškarci	Oba pola
<b>1 h</b>	2,64	2,38	2,55
<b>2 h</b>	2,24	2,47	2,32
<b>3 h</b>	2,68	2,47	2,61
<b>6 h</b>	2,52	1,85	2,29
<b>12 h</b>	2,85	1,53	2,40
<b>18 h</b>	1,73	1	1,48
<b>24 h</b>	1,27	1	1,18

**Grafikon 4. Prosečne vrednosti intenziteta bola u funkciji vremena među polovima (sa anestetikom)**



Od 6-og časa nakon operacije žene su osećale jači bol, ali ta razlika nije statistički značajna, što je izračunato Kruskal-Wallis-ovim testom ( $\chi^2=2,55$ ;  $p\leq 0,05$ ), a primećuje se jače odstupanje među polovima u 12-om času nakon operacije, ali ni ova razlika nije statistički značajna, što smo dobili Studentovim t testom ( $t= 1,95$ ;  $p\leq 0,05$ ). Poredili smo i da li ima razlike među pacijentima ženskog pola koji jesu i koji nisu primili lokalni anestetik, a rezultate smo prikazali na grafikonu 5, gde su prikazane srednje vrednosti prema vremenu proteklom od operacije.

**Grafikon 5.** Ocena postoperativnog bola, sa i bez anestetika kod ženskog pola

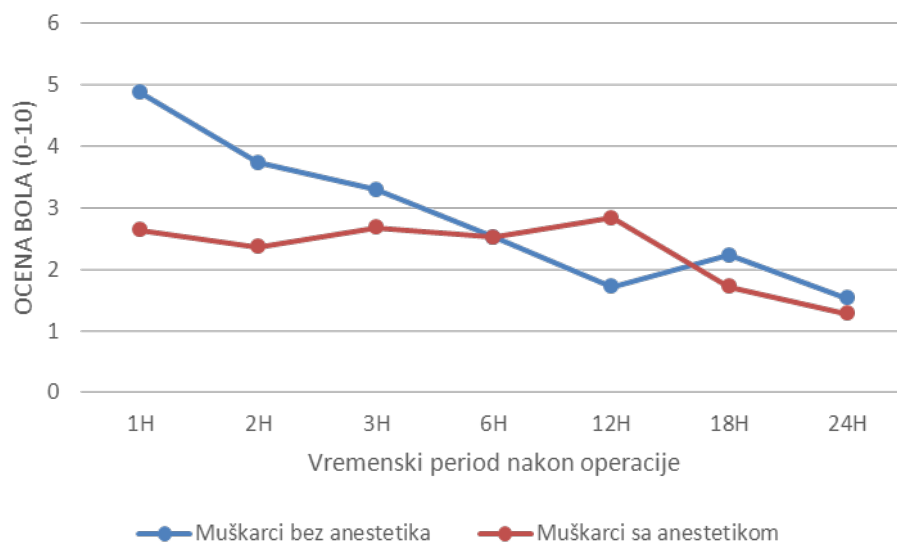


Vidimo tipičnu distribuciju, po kojoj su manje bolne žene koje su primile lokalni anestetik. Prema Kruskal-Wallis testu nema statistički značajne razlike između te dve grupe ( $\chi^2=1,44$ ;  $p\leq 0,05$ ), međutim, posmatrano prema satima nakon operacije, vidi se razlika u neposrednom postoperativnom periodu. Na osnovu poređenja Studentovim T-testom ta razlika je statistički značajna u 1. satu ( $t= 2,9$ ;  $p\leq 0,01$ ) i u 2. satu ( $t= 2,03$ ;  $p\leq 0,05$ ) nakon operacije, dok su vrednosti nakon toga približne i u opadajućem trendu.

Na isti način su poređeni pacijenti muškog pola, odnosno oni koji jesu i koji nisu primili lokalni anestetik, a rezultati su prikazani u grafikonu 6 u srednjim vrednostima prema satima proteklim od operacije.



**Grafikon 6.** Ocena postoperativnog bola, sa i bez anestetika kod muškaraca



Na grafikonu se vidi slična distribucija, odnosno, jači bol su prijavljivali pacijenti muškog pola koji nisu primili lokalni anestetik. Računajući Kruskal-Wallis testom dobili smo da se te dve grupe statistički značajno razlikuju ( $\chi^2=7,51$ ;  $p\leq 0,01$ ). Posmatrajući prema satima nakon operacije, statistički značajna razlika je prisutna samo u prvom satu ( $t= 3,21$ ;  $p\leq 0,05$ ), što smo dobili Studentovim T- testom. U daljem toku prisutan je opadajući trend sa višim nivoom bolnosti kod pacijenata koji nisu primili lokalni anestetik.

### 4.3. Uticaj BMI na postoperativni bol

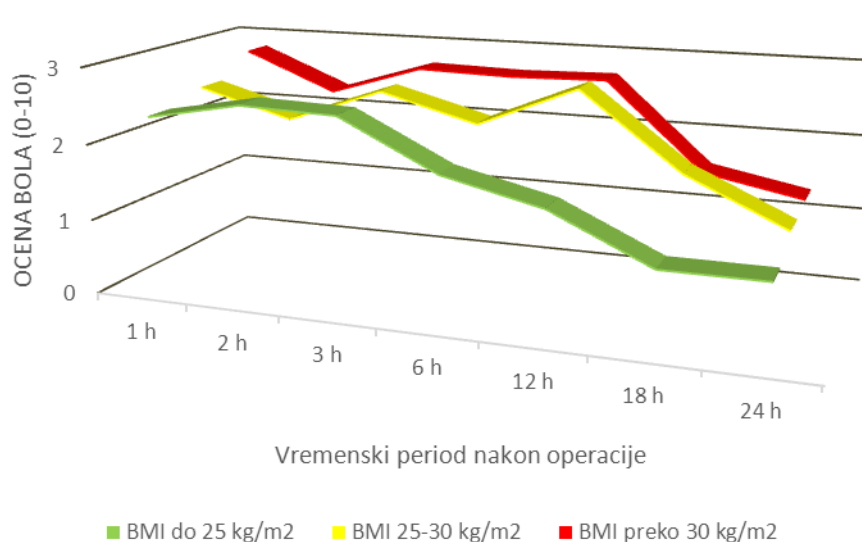
Pratili smo BMI pacijenata koji su učestvovali u studiji i tražili smo povezanost ovog indeksa sa akutnim postoperativnim bolom. Ispitivano je da li ima povezanosti BMI i postoperativnog bola u periodu od 24 h nakon operacije kod pacijenata koji su intraoperativno primili anestetik, a bez obzira na pol, starosnu dob i dužinu operacije. Pacijenti su podeljeni u tri grupe, pacijenti sa BMI do  $25 \text{ kg/m}^2$ , od  $25\text{-}30 \text{ kg/m}^2$  i preko  $30 \text{ kg/m}^2$ . U tabeli 5 i grafikonu 7 su prikazane prosečne vrednosti intenziteta

bola u odnosu na vreme proteklo od operacije i prema tri gore navedene grupe formirane u odnosu na BMI.

**Tabela 5.** Uticaj BMI u grupi pacijenata, koji su primili lokalni anestetik

Vreme nakon operacije	BMI do 25 kg/m <sup>2</sup>	BMI 25-30 kg/m <sup>2</sup>	BMI preko 30 kg/m <sup>2</sup>
<b>1 h</b>	2,33	2,49	2,80
<b>2 h</b>	2,57	2,14	2,29
<b>3 h</b>	2,53	2,6	2,69
<b>6 h</b>	1,9	2,26	2,66
<b>12 h</b>	1,6	2,8	2,69
<b>18 h</b>	1	1,83	1,54
<b>24 h</b>	1	1,23	1,29

**Grafikon 7.** Uticaj BMI u grupi pacijenata, koji su primili lokalni anestetik



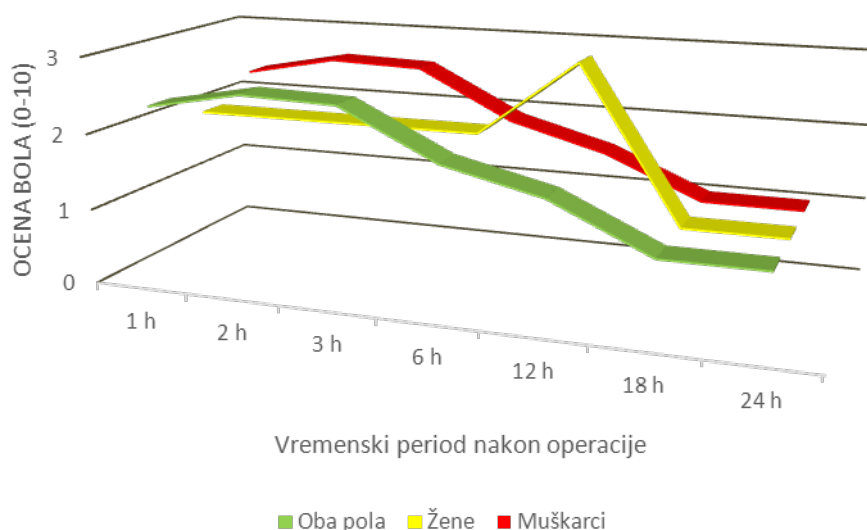
Ako posmatramo kako se kretao intenzitet bola iz sata u sat, primećuje se da postoji značajno odstupanje u 12. satu nakon operacije među grupama pacijenata sa BMI između 25 i 30 kg/m<sup>2</sup> i iznad 30 kg/m<sup>2</sup> u odnosu na grupu pacijenata sa BMI ispod 25 kg/m<sup>2</sup>. Statistički značajna razlika postoji kada se poredi intenzitet bola između grupe pacijenata čiji je BMI ispod 25 kg/m<sup>2</sup> i između grupe čiji je BMI preko 30 kg/m<sup>2</sup> ( $t=2,36$ ;  $p \leq 0,05$ ), ali da nije statistički značajna između pacijenata sa BMI ispod 25 kg/m<sup>2</sup> i između 25 i 30 kg/m<sup>2</sup> ( $t=1,47$ ;  $p \leq 0,05$ )

Analizirali smo razliku u intenzitetu postoperativnog bola između muškaraca i žena u odnosu na BMI po gore navedenim grupama u funkciji vremena. Tako su na tabeli 6 i grafikonu 8 prikazane srednje vrednosti inteziteta bola muškaraca, žena i oba pola u odnosu na vreme nakon operacije, a koji imaju BMI do 25 kg/m<sup>2</sup>.

**Tabela 6.** Intenzitet bola u zavisnosti od pola kod pacijenata sa BMI do 25 kg/m<sup>2</sup>

Vreme nakon operacije	Oba pola	Žene	Muškarci
<b>1 h</b>	2,33	2	2,34
<b>2 h</b>	2,57	2	2,59
<b>3 h</b>	2,53	2	2,55
<b>6 h</b>	1,9	2	1,9
<b>12 h</b>	1,6	3	1,55
<b>18 h</b>	1	1	1
<b>24 h</b>	1	1	1

**Grafikon 8.** Intenzitet bola u zavisnosti od pola kod pacijenata sa BMI do 25 kg/m<sup>2</sup>



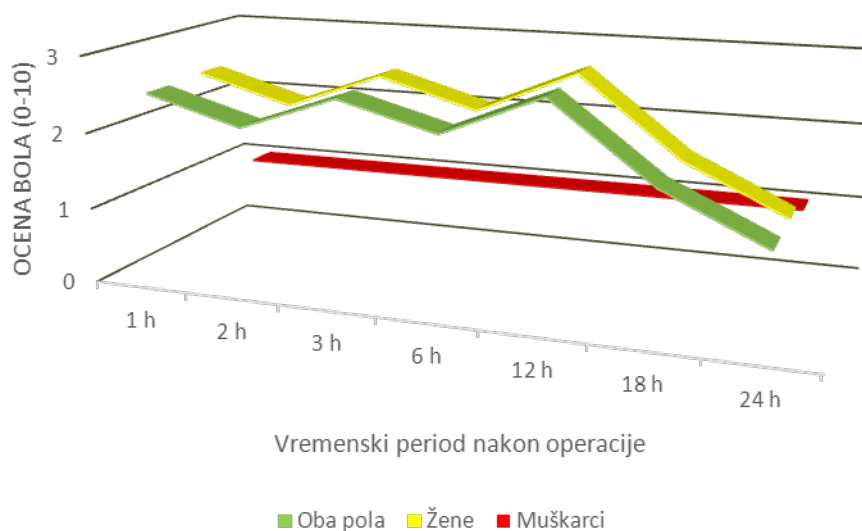
Iz prikazanih podataka se vidi da su žene, čiji je BMI ispod 25 kg/m<sup>2</sup>, prijavljivale jači intenzitet postoperativnog bola nego muškarci, koji pripadaju istoj grupi po BMI. Ta razlika se pokazala, putem Krskal-Wallis testa, statistički značajnom ( $\chi^2=9,663$ ;  $p\leq 0,01$ ). Zatim smo analizirali i u kojem satu nakon operacije je prisutna statistički značajna razlika i dobili da je prisutna u 3. ( $t=2,53$ ;  $p\leq 0,05$ ), 6. ( $t=2,48$ ;

$p \leq 0,05$ ) i 12. satu ( $t=2,47$ ;  $p \leq 0,05$ ) nakon operacije, što je izračunato Studentovim t testom. U tabeli 7 i grafikonu 9 je prikazana razlika u intenzitetu postoperativnog bola između muškaraca i žena u funkciji vremena, čiji je BMI u intervalu od 25 do 30  $\text{kg/m}^2$ .

**Tabela 7.** Intenzitet bola u zavisnosti od pola kod pacijenata čiji je BMI 25-30  $\text{kg/m}^2$

Vreme nakon operacije	Oba pola	Žene	Muškarci
<b>1 h</b>	2,49	2,53	1
<b>2 h</b>	2,14	2,18	1
<b>3 h</b>	2,6	2,65	1
<b>6 h</b>	2,26	2,29	1
<b>12 h</b>	2,8	2,85	1
<b>18 h</b>	1,83	1,85	1
<b>24 h</b>	1,23	1,24	1

**Grafikon 9.** Intenzitet bola u zavisnosti od pola kod pacijenata čiji je BMI 25-30  $\text{kg/m}^2$



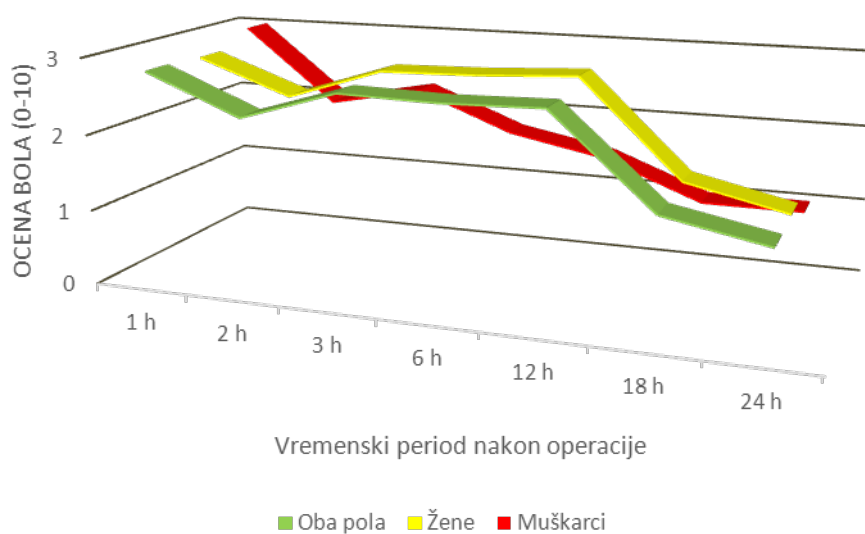
Žene su prijavljivale jači intenzitet bola, ali on nije bio statistički značajan u odnosu na muškarce prema Kruskal-Wallis testu ( $\chi^2=3,813$ ;  $p \leq 0,05$ ).

Tabela 8 i grafikon 10 nam pokazuju razliku u intenzitetu postoperativnog bola između muškaraca i žena u funkciji vremena, čiji je BMI preko 30 kg/m<sup>2</sup>.

**Tabela 8.** Intenzitet bola u zavisnosti od pola kod pacijenata čiji je BMI preko 30 kg/m<sup>2</sup>

Vreme nakon operacije	Oba pola	Žene	Muškarci
<b>1 h</b>	2,80	2,77	3
<b>2 h</b>	2,29	2,32	2
<b>3 h</b>	2,69	2,74	2,25
<b>6 h</b>	2,66	2,77	1,75
<b>12 h</b>	2,69	2,84	1,5
<b>18 h</b>	1,54	1,61	1
<b>24 h</b>	1,29	1,32	1

**Grafikon 10.** Intenzitet bola u zavisnosti od pola kod pacijenata čiji je BMI preko 30 kg/m<sup>2</sup>



U ovoj grupi pacijenata, čiji je BMI preko 30 kg/m<sup>2</sup>, žene su prosečno prijavljivale manji intenzitet bola u odnosu na muškarce, ali razlika nije statistički značajna što je računato Kruskal-Wallis testom ( $\chi^2=2,551$ ;  $p \leq 0,05$ ).

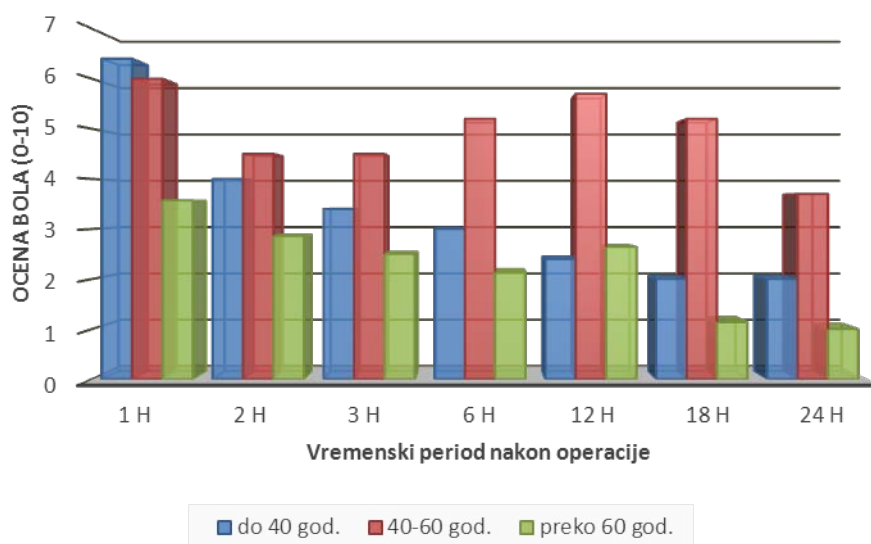
#### 4.4. Uticaj životnog doba na postoperativni bol

Prvo smo ispitivali grupu gde nije primenjen lokalni anestetik intraoperativno. Ispitivali smo da li među muškarcima ima razlike u odnosu na životnu dob i u funkciji vremena. Rezultate smo prikazali u tabeli 9 i grafikonu 11 u vidu prosečnih vrednosti.

**Tabela 9.** Uticaj životnog doba na akutni postoperativni bol kod muškaraca u funkciji vremena

Vreme nakon operacije	do 40 god.	40-60 god.	preko 60 god.
<b>1 h</b>	6,4	6	3,57
<b>2 h</b>	4	4,5	2,86
<b>3 h</b>	3,4	4,5	2,5
<b>6 h</b>	3	5,2	2,14
<b>12 h</b>	2,4	5,7	2,64
<b>18 h</b>	2	5,2	1,14
<b>24 h</b>	2	3,7	1

**Grafikon 11.** Uticaj životnog doba na akutni postoperativni bol kod muškaraca u funkciji vremena



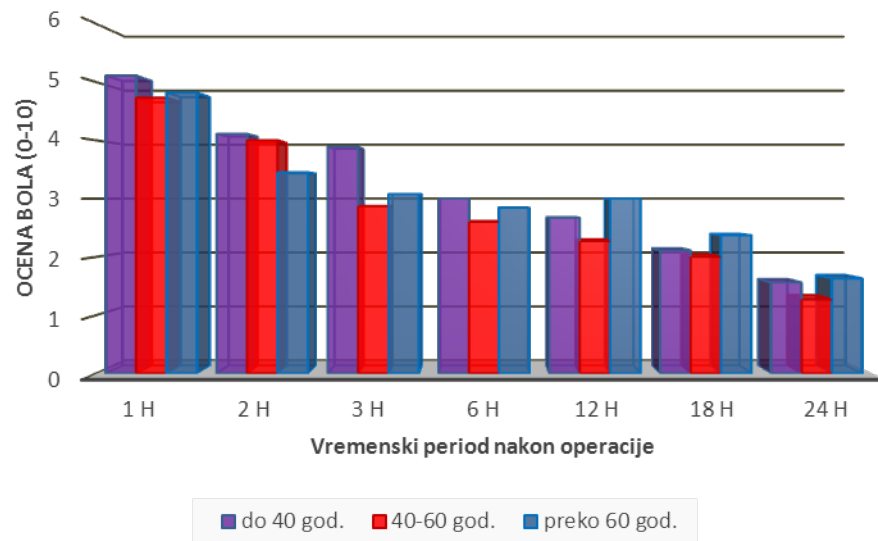
Po izloženim podacima veću bolnost su prijavljivali pacijenti životne dobi između 40 i 60 god, a najmanju bolnost pacijenti preko 60 god. Razlika se odmah uvida i statistički se potvrđuje pomoću Kruskal-Wallis testa ( $\chi^2=10,71$ ;  $p\leq 0,01$ ). Zatim smo poredili grupe međusobno. Prvo smo poredili grupu pacijenata, muškog pola, koji

su mlađi od 40 god. i koji su životne dobi između 40 i 60 god. i istim testom dobili da postoji statistički značajna razlika ( $\chi^2=4,41$ ;  $p\leq 0,05$ ). Odstupanje su najveća u 6, 12. i 18. satu nakon operacije. Studentovim t testom smo proveravali da li je prisutna statistički značajna razlika u svakom satu ponaosob. Nismo dobili da je razlika statistički značajna u 6. ( $t=2,33$ ;  $p\leq 0,05$ ), 12. ( $t=2,37$ ;  $p\leq 0,05$ ) ni u 18. ( $t=2,6$ ;  $p\leq 0,05$ ) satu nakon operacije. Potom smo poredili grupe pacijenata životne dobi između 40 i 60 god. i starijih od 60 god. i rezultat je da je prisutna statistički značajna razlika, Kruskal-Wallis testom ( $\chi^2=9,76$ ;  $p\leq 0,01$ ). Studentovim t testom smo dobili statistički značajnu razliku i kada smo računali i prema svakom satu nakon operacije i to u 1. ( $t=2,75$ ;  $p\leq 0,05$ ), 6. ( $t=2,35$ ;  $p\leq 0,05$ ), 12. ( $t=3,21$ ;  $p\leq 0,05$ ), 18. ( $t=5,23$ ;  $p\leq 0,01$ ) i 24. ( $t=3,62$ ;  $p\leq 0,01$ ) satu nakon operacije. Među grupama pacijenata, muškog pola, mlađih od 40 god. i starijih od 60 god. Kruskal-Wallis testom nismo dobili statistički značajnu razliku ( $\chi^2=1,44$ ;  $p\leq 0,05$ ). Prema ovim podacima možemo zaključiti da je nivo bola viši kod muškaraca životne dobi između 40 i 60 godina u odnosu na muškarce mlađe od 40 godina. Zatim smo gledali da li među pacijentima ženskog pola postoji razlika u odnosu na starosne grupe i vreme proteklo od operacije, a rezultate smo prikazali u prosečnim vrednostima u tabeli 10 i grafikonu 12.

**Tabela 10.** Uticaj životnog doba na akutni postoperativni bol kod žena u funkciji vremena

Vreme nakon operacije	do 40 god.	40-60 god.	preko 60 god.
<b>1 h</b>	5,11	4,73	4,82
<b>2 h</b>	4,11	4	3,45
<b>3 h</b>	3,89	2,87	3,08
<b>6 h</b>	3	2,6	2,84
<b>12 h</b>	2,67	2,27	3
<b>18 h</b>	2,11	2	2,37
<b>24 h</b>	1,56	1,27	1,63

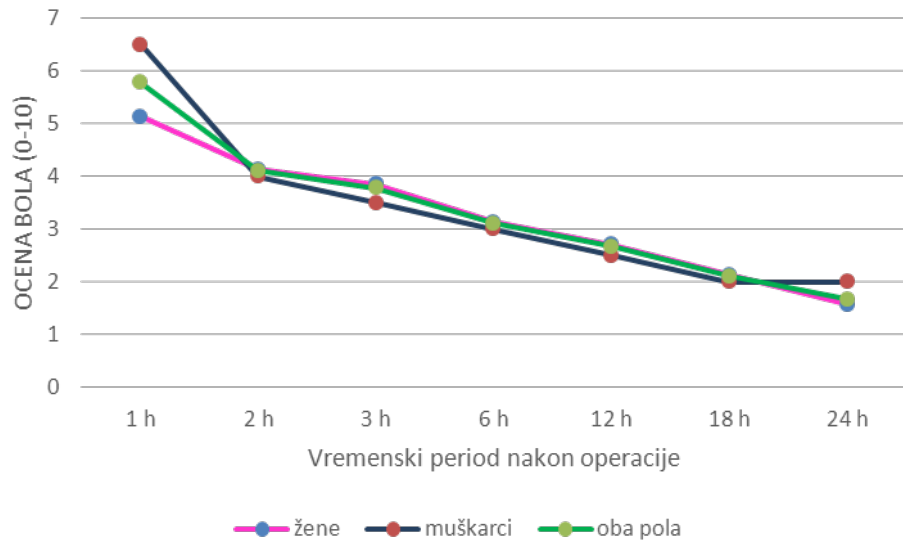
**Grafikon 12.** Uticaj životnog doba na akutni postoperativni bol kod žena u funkciji vremena



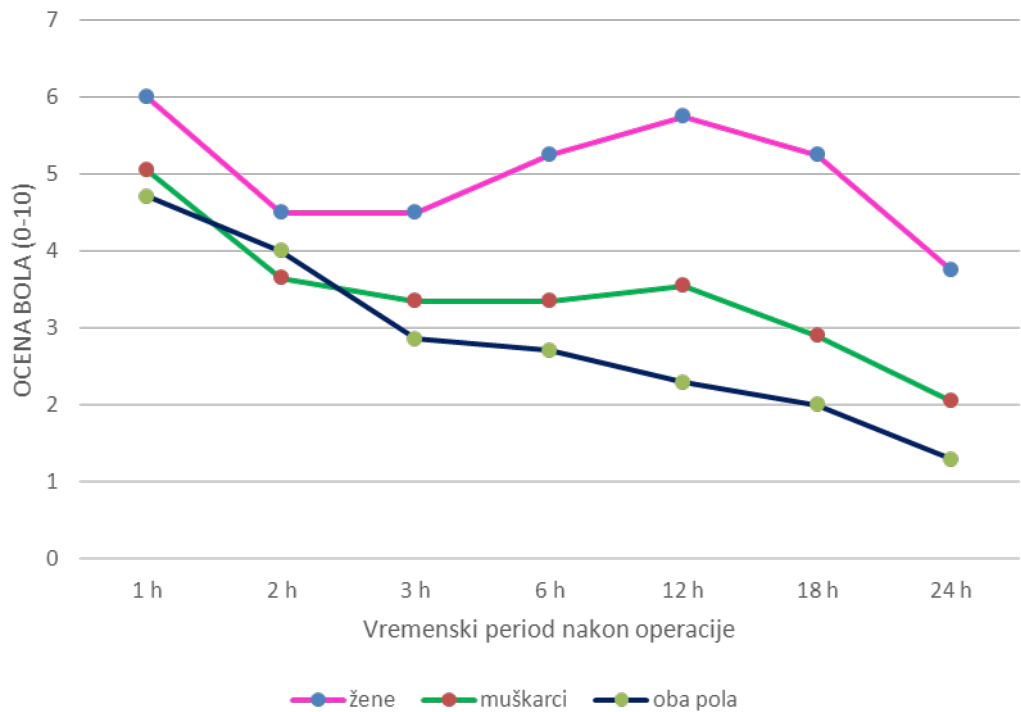
Prema izloženim podacima Kruskal-Wallis testom nismo dobili statistički značajnu razliku ( $\chi^2=0,47$ ;  $p\leq 0,05$ ). Ispitali smo da li ima razlike u intenzitetu bola među polovima u odnosu na starosnu dob i u odnosu na vreme proteklo od operacije. Podaci su prikazani tabelarno a grafički na grafikonu 13,14 i 15. Na grafikonu 13 prikazan je odnos intenziteta postoperativnog bola između muškog i ženskog bola, kod pacijenata mlađih od 40 godina života, a kod kojih nije intraoperativno aplikovan lokalni anestetik, u funkciji vremena. Za prikaz na grafikonu 14 su korišćeni isti parametri za starosnu dob pacijenata od 40-60 godina, a na grafikonu 15 za pacijente starije od 60 godina života.



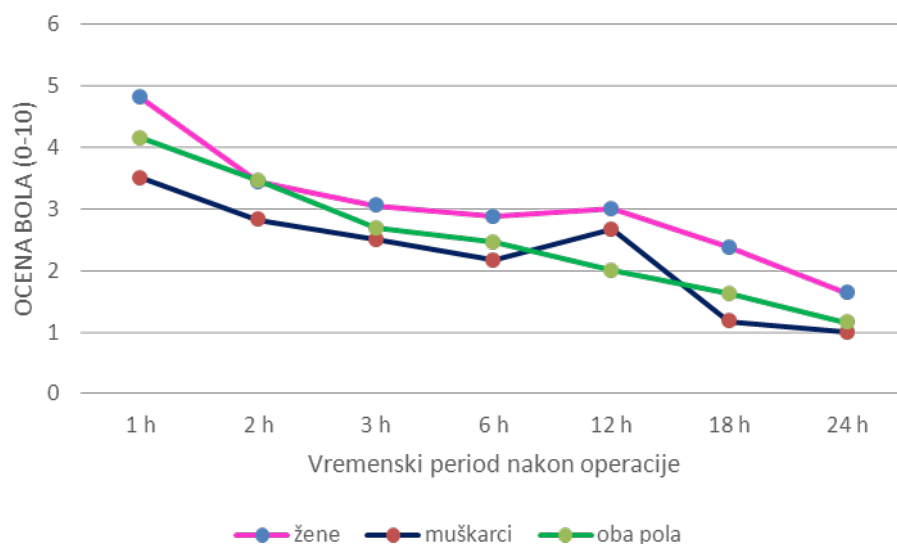
**Grafikon 13.** Razlika u intenzitetu bolnosti između muškaraca i žena mlađih od 40 godina u funkciji vremena



**Grafikon 14.** Razlika u intenzitetu bolnosti između muškaraca i žena životne dobi između 40 i 60 godina u funkciji vremena



**Grafikon 15.** Razlika u intenzitetu bolnosti između muškaraca i žena starijih od 60 godina u funkciji vremena



Na grafikonu 13 možemo videti da razlike skoro nema, sličnu bolnost su prijavljivali i muškarci i žene mlađe od 40 godina, što se potvrđuje i Kruskal-Wallis testom ( $\chi^2=0,003$ ;  $p\leq 0,05$ ) kojim se isključuje statistički značajna razlika. Može se zaključiti da nema statistički značajne razlike u intenzitetu bolnosti između muškaraca i žena mlađih od 40 godina. Takođe se ne uviđa razlika istim poređenjem kod pacijenata starijih od 60 godina ( $\chi^2=2,12$ ;  $p\leq 0,05$ ). Na grafikonu 14 se vidi da muškarci starije dobi između 40 i 60 godina prijavljuju slabiji bol u odnosu na žene slične starosne dobi, ponavljanjem istog testa uviđamo da postoji statistički značajna razlika ( $\chi^2=6,822$ ;  $p\leq 0,01$ ). Posmatranjem u kojem satu nakon operacije je prisutna statistički značajna razlika u bolnosti, Studentovim t testom dobijamo da je to u 24. satu ( $t=2,86$ ;  $p\leq 0,05$ ), dok u ostalim satima ne postoji statistički značajna razlika.

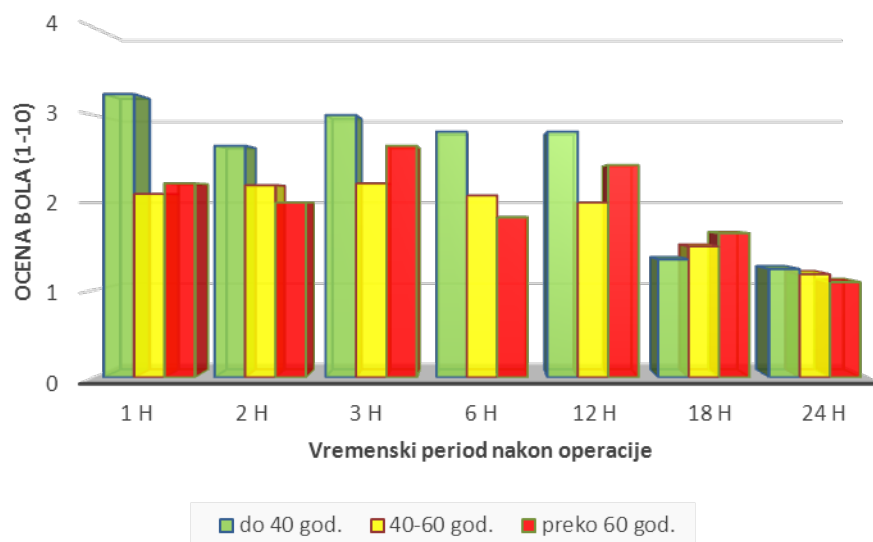
Na osnovu identičnih parametara su poređeni pacijenti koji su intraoperativno primili lokalni anestetik. U tabeli 11 i grafikonu 16 su

prikazane srednje vrednosti intenziteta postoperativnog bola kod pacijenata oba pola koji su intraoperativno primili lokalni anestetik.

**Tabela 11.** Uticaj životnog doba na akutni postoperativni bol u funkciji vremena kod pacijenata koji su intraoperativno primili lokalni anestetik

Vreme nakon	do 40 god.	40-60 god.	preko 60 god.
<b>1 h</b>	3,24	2,1	2,22
<b>2 h</b>	2,65	2,2	2
<b>3 h</b>	3	2,22	2,65
<b>6 h</b>	2,81	2,08	1,83
<b>12 h</b>	2,81	2	2,43
<b>18 h</b>	1,35	1,5	1,65
<b>24 h</b>	1,24	1,18	1,09

**Grafikon 16.** Uticaj životnog doba na akutni postoperativni bol u funkciji vremena kod pacijenata koji su intraoperativno primili lokalni anestetik



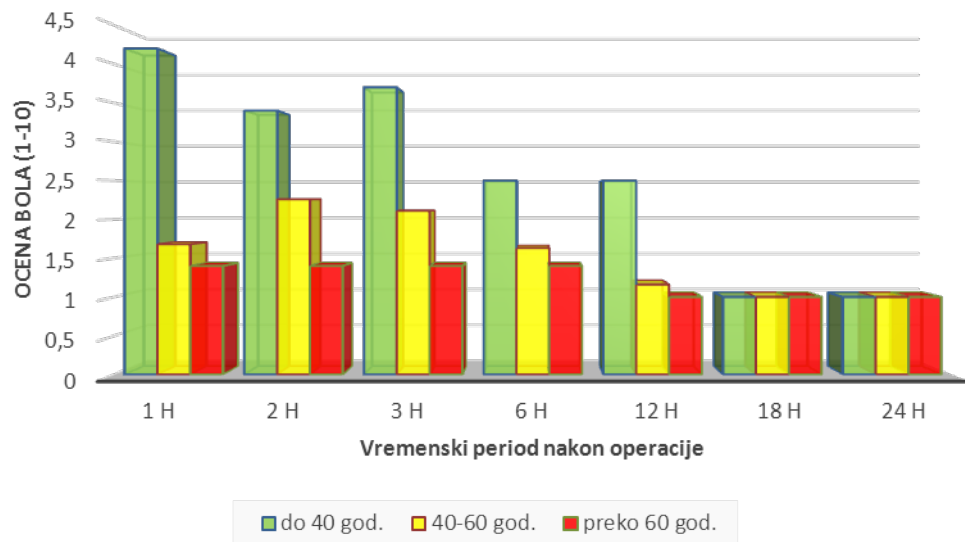
Prema iznetim podacima veću bolnost su prijavljivali pacijenti mlađi od 40 godina. Proveravali smo da li ima statistički značajne razlike putem Kruskal-Wallis testa i utvrdili da ona nije prisutna ( $\chi^2=4,37$ ;  $p\leq 0,05$ ).

Nakon toga smo upoređivani pacijenti muškog pola podeljeni u navedene starosne grupe a koji su primili lokalni anestetik intraoperativno. Srednje vrednosti intenziteta njihovog postoperativnog bola su prikazane u tabeli 12 i grafikonu 17.

**Tabela 12.** Uticaj životnog doba na akutni postoperativni bol u funkciji vremena kod muškaraca koji su intraoperativno primili lokalni anestetik

Vreme nakon operacije	do 40 god.	40-60 god.	preko 60 god.
<b>1 h</b>	4,2	1,68	1,4
<b>2 h</b>	3,4	2,26	1,4
<b>3 h</b>	3,7	2,11	1,4
<b>6 h</b>	2,5	1,63	1,4
<b>12 h</b>	2,5	1,16	1
<b>18 h</b>	1	1	1
<b>24 h</b>	1	1	1

**Grafikon 17.** Uticaj životnog doba na akutni postoperativni bol u funkciji vremena kod muškaraca koji su intraoperativno primili lokalni anestetik



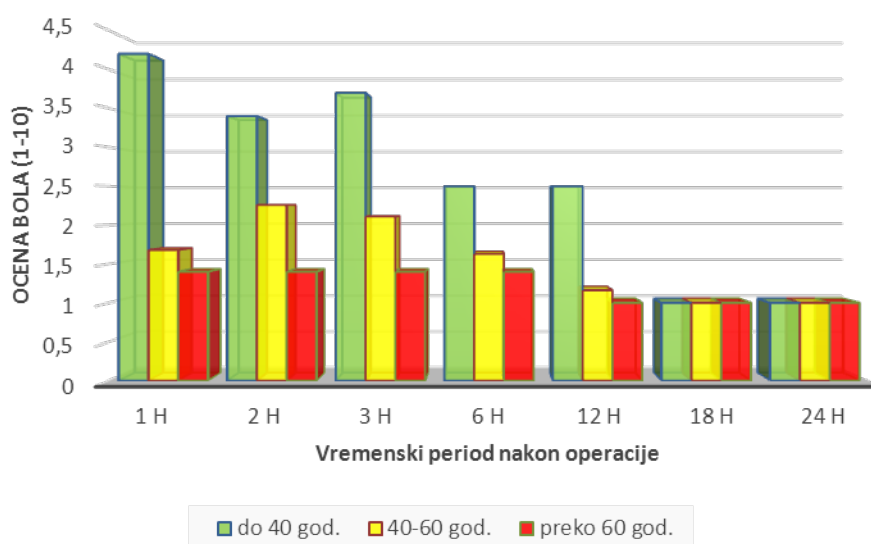
Prema prikazanim podacima bolniji su muškarci mlađi od 40 godina. Prvo smo proveravali da li postoji statistički značajna razlika između sve tri grupe i utvrdili smo Kruskal-Wallis testom da je ona prisutna ( $\chi^2=7,49$ ;  $p\leq 0,05$ ). Nakon toga smo utvrđivali da li su muškarci mlađi od 40 godina bolniji od onih, životne dobi između 40 i 60 godina i starijih od 60 godina tj. da li je prisutna statistički značajna razlika. U poređenju sa muškarcima životne dobi između 40 i 60 godina ona nije prisutna, što smo potvrdili istim testom ( $\chi^2=2,12$ ;  $p\leq 0,05$ ), čak ni u prvom postoperativnom satu, što je izračunato Studentovim t testom ( $t=1,56$ ;  $p\leq 0,05$ ). Međutim, dobijena je

statistički značajna razlika između muškaraca mlađih od 40 i starijih od 60 godina, što je, takođe izračunato Kruskal-Wallis testom ( $\chi^2=3,89$ ;  $p\leq 0,05$ ). Studentovim t testom smo računali da li postoji razlika u intenzitetu bola kada se poredi svaki sat posle operacije međusobno i utvrdili da ona nije prisutna. Poređeni su pacijenti ženskog pola u odnosu na navedene starosne grupe, a u funkciji vremena. Dobijeni podaci su u prosečnim vrednostima prikazani u tabeli 13 i grafikonu 18.

**Tabela 13.** Uticaj životnog doba na akutni postoperativni bol u funkciji vremena kod žena koje su intraoperativno primile lokalni anestetik

Vreme nakon operacije	do 40 god.	40-60 god.	preko 60 god.
<b>1 h</b>	2,89	2,48	2,44
<b>2 h</b>	2,37	2,14	2,17
<b>3 h</b>	2,74	2,33	3
<b>6 h</b>	2,93	2,48	1,94
<b>12 h</b>	2,93	2,76	2,83
<b>18 h</b>	1,48	1,95	1,83
<b>24 h</b>	1,33	1,33	1,11

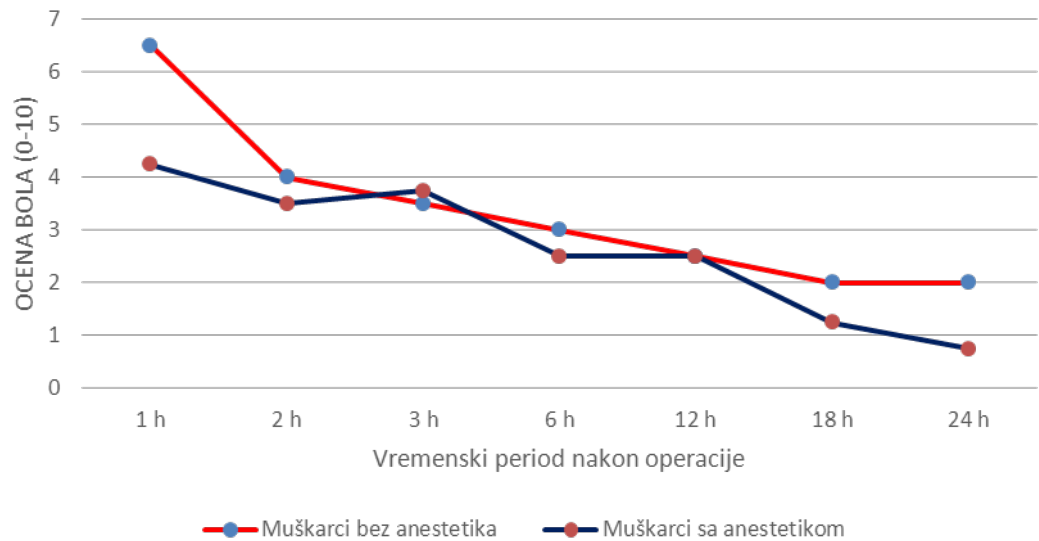
**Grafikon 18.** Uticaj životnog doba na akutni postoperativni bol u funkciji vremena kod žena koje su intraoperativno primile lokalni anestetik



Posmatranjem dobijenih podataka ne uviđa se veliko odstupanje, samo da je prisutna nešto viša bolnost kod pacijentkinja mlađih od 40 godina, ali prema Kruskal-Wallis testu statistički značajna razlika nije prisutna ( $t=4,37$ ;  $p\leq 0,05$ ).

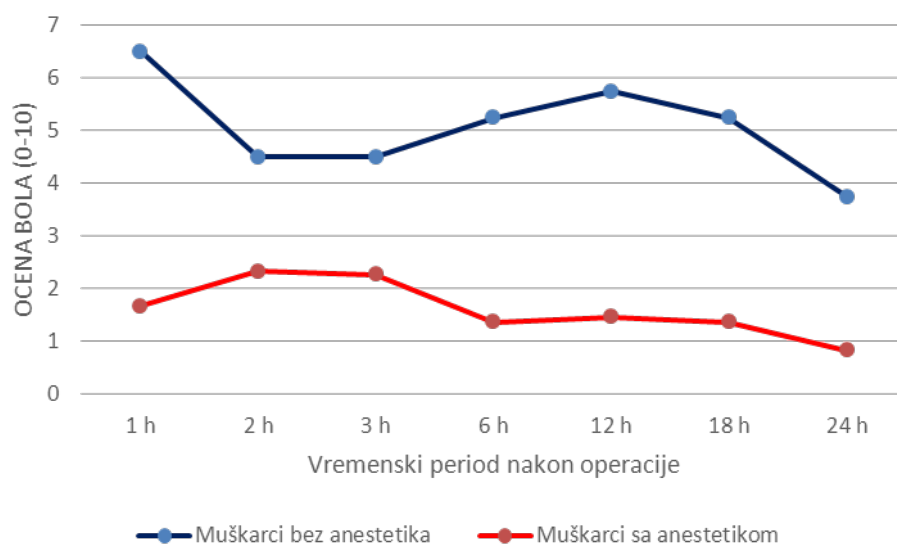
Nadalje, poredili smo pacijente muškog pola koji jesu i koji nisu intraoperativno primili lokalni anestetik i koji su mlađi od 40 godina života, a srednje vrednosti intenziteta bolnosti u funkciji vremena su prikazane na grafikonu 19.

**Grafikon 19.** Razlika između muškaraca mlađih od 40 god. koji jesu i koji nisu intraoperativno primili lokalni anestetik



Primećuje se opadajući trend bolnosti tokom 24 h nakon operacije, kao i da su bolniji pacijenti koji intraoperativno nisu primili lokalni anestetik u prvom satu nakon operacije, ali ta razlika nije statistički značajna prema Studentovom t testu ( $t=0,69$ ;  $p \leq 0,05$ ). U daljem toku vrednosti su približno jednake, tako da se Kruskal-Wallis testom dobija da nema statistički značajne razlike između ove dve grupe pacijenata ( $\chi^2=0,17$ ;  $p \leq 0,05$ ). Zatim smo poredili pacijente muškog pola životne dobi između 40 i 60 godina, koji jesu i koji nisu intraoperativno primili lokalni anestetik. Srednje vrednosti intenziteta bolnosti u funkciji vremena su prikazane na grafikonu 20.

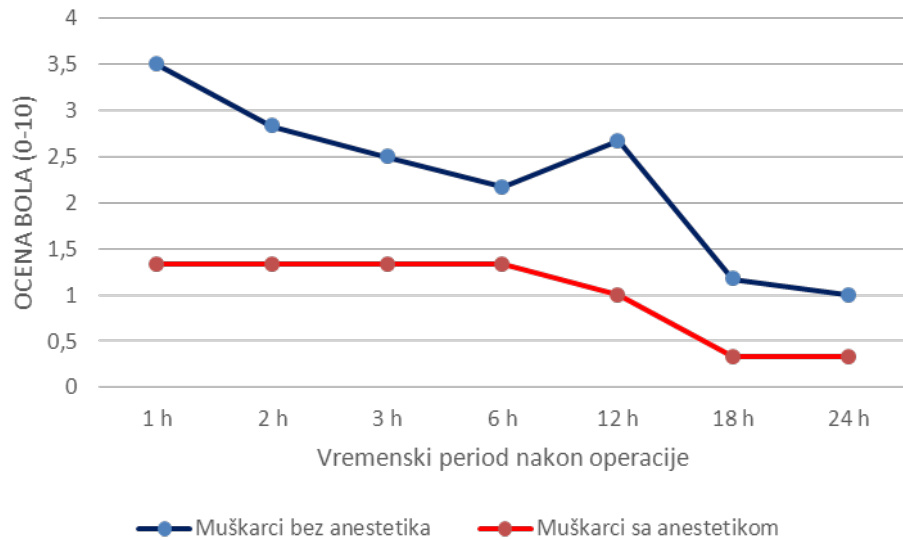
**Grafikon 20.** Razlika između muškaraca životne dobi između 40 i 60 godina koji jesu i koji nisu intraoperativno primili lokalni anestetik



Prema grafikonu vidimo da su muškarci, koji nisu primili lokalni anestetik značajno bolniji, što se i potvrđuje Kruskal-Wallis testom ( $\chi^2=9,76$ ;  $p\leq 0,01$ ), a zatim smo dobili da je prisutna i statistički značajna razlika u bolnosti u korist istih pacijenata i u 1. ( $t=5,23$ ;  $p\leq 0,001$ ), 6. ( $t=5,46$ ;  $p\leq 0,001$ ), 12. ( $t=4,51$ ;  $p\leq 0,01$ ), 18. ( $t=4,04$ ;  $p\leq 0,01$ ) i 24. ( $t=3,12$ ;  $p\leq 0,05$ ) satu nakon operacije.

Uporedili smo i pacijente muškog pola starije od 60 godina, koji jesu i koji nisu intraoperativno primili lokalni anestetik Srednje vrednosti intenziteta bolnosti u funkciji vremena su prikazane na grafikonu 21.

**Grafikon 21.** Razlika između muškaraca starijih od 60 godina koji jesu i koji nisu intraoperativno primili lokalni anestetik

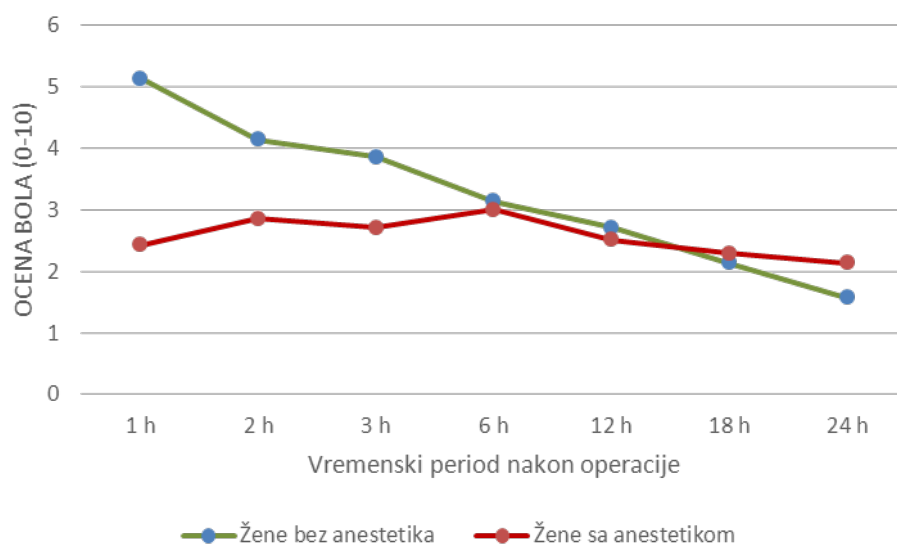


Primećuje se da su jači intenzitet bola imali pacijenti koji nisu intraoperativno primili lokalni anestetik, a Kruskal-Wallis testom se i potvrđuje da je ta razlika statistički značajna ( $\chi^2=3,89$ ;  $p\leq 0,05$ ). Posmatrano prema svakom satu ponaosob, nije dobijena statistički značajna razlika.

Ispitivano je da li ima razlike među ženama određene starosne grupe u odnosu na aplikovani anestetik. Prvo smo poredili žene mlađe od 40 godina koje jesu i koje nisu intraoperativno primile lokalni anestetik. Srednje vrednosti intenziteta bolnosti ove dve grupe žena smo prikazali na grafikonu 22 u funkciji vremena.



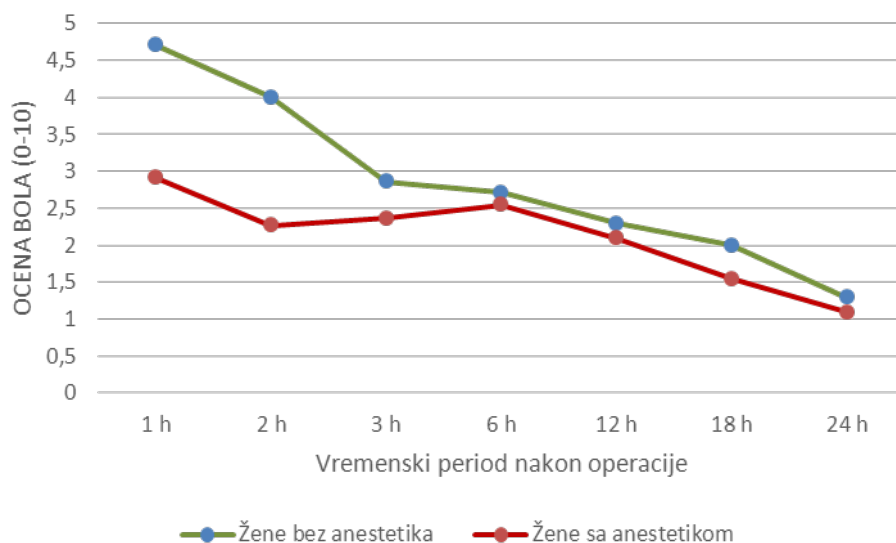
**Grafikon 22.** Razlika između žena mlađih od 40 godina koje jesu i koje nisu intraoperativno primile lokalni anestetik



Na grafikonu se vidi opadajući trend bolnosti tokom 24 sata nakon operacija, kao i da su žene, koje su intraoperativno primile lokalni anestetik bile manje bolne od žena koje nisu primile lokalni anestetik tokom prva tri postoperativna sata. Međutim, Kruskal-Walis testom nismo dobili da je prisutna statistički značajna razlika između te dve grupe ( $\chi^2=0,88$ ;  $p \leq 0,05$ ). Statistički značajna razlika nije prisutna ni kada se grupe porede po svakom satu ponaosob.

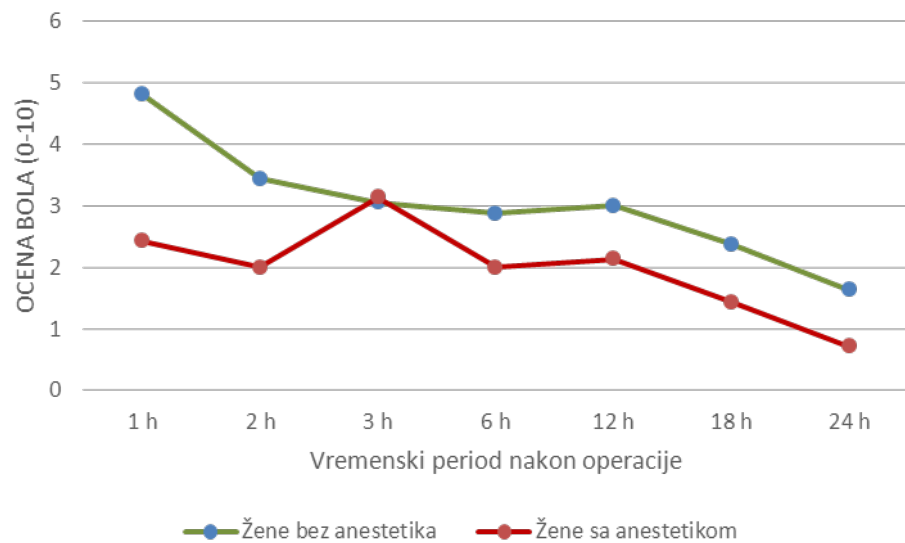
Odnos srednjih vrednosti intenziteta bola u funkciji vremena pacijentkinja ženskog pola životne dobi između 40 i 60 godina, koje jesu i koje nisu intraoperativno primile lokalni anestetik prikazan je na grafikonu 23.

**Grafikon 23.** Razlika između žena dobi između 40 i 60 godina koje jesu i koje nisu intraoperativno primile lokalni anestetik



Prisutan je tipičan odnos pacijenata koji jesu i koji nisu primili lokalni anestetik, sa opadajućim trendom intenziteta bolnosti u funkciji vremena. Prisutna je jača bolnost u prva dva sata nakon operacije, ali ta razlika nije statistički značajna. Takođe, nema statistički značajne razlike između ove dve grupe ( $\chi^2=1,14$ ;  $p\leq 0,05$ ). Na kraju smo utvrđivali da li ima razlike između žena starijih od 60 godina koje jesu i koje nisu primile intraoperativno lokalni anestetik. Odnos srednjih vrednosti intenziteta bola ove dve grupe pacijentkinja u funkciji vremena prikazan je na grafikonu 24.

**Grafikon 24.** Razlika između žena starijih od 60 godina koje jesu i koje nisu intraoperativno primile lokalni anestetik



Ponovo se vidi isti trend opadanja bolnosti u funkciji vremena i sličan odnos dve grupe pacijentkinja prema intenzitetu bola, kao što smo i do sada vidali, gde su bolnije pacijentkinje koje nisu primile lokalni anestetik i gde je veća razlika u prvom satu nakon operacije. Ipak, ta razlika između ove dve grupe nije statistički značajna prema Kruskal-Wallis testu ( $\chi^2=3,396$ ;  $p\leq 0,05$ ), ali je prisutna statistički značajna razlika u prvom satu nakon operacije prema Studentovom t testu ( $t=2,69$ ;  $p\leq 0,05$ ).

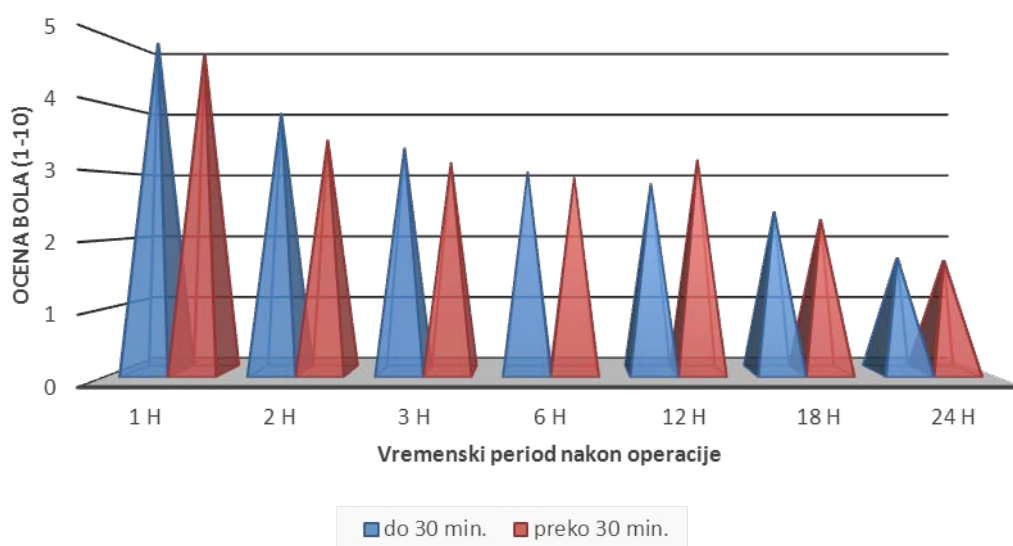
#### 4.5. Uticaj dužine operacije na postoperativni bol

Prvo smo ispitivali pacijente koji nisu intraoperativno primili lokalni anestetik. Analizirano je da li ima razlike između pacijenata čija je operacija trajala do 30 min i onih čija je operacija trajala preko 30 min bez obzira kojem polu su pripadali. U tabeli 14 i grafikonu 25 su prikazane vrednosti intenziteta postoperativnog bola u prosečnim vrednostima kod tih pacijenata, a u funkciji vremena.

**Tabela 14.** Razlika između pacijenata operisanih do 30 min. i preko 30 min., koji nisu primili lokalni anestetik

Vreme nakon operacije	do 30 min.	preko 30 min.
<b>1 h</b>	4,96	4,8
<b>2 h</b>	3,9	3,5
<b>3 h</b>	3,38	3,16
<b>6 h</b>	3,02	2,94
<b>12 h</b>	2,84	3,2
<b>18 h</b>	2,42	2,3
<b>24 h</b>	1,72	1,68

**Grafikon 25.** Razlika između pacijenata operisanih do 30 min. i preko 30 min., koji nisu primili lokalni anestetik

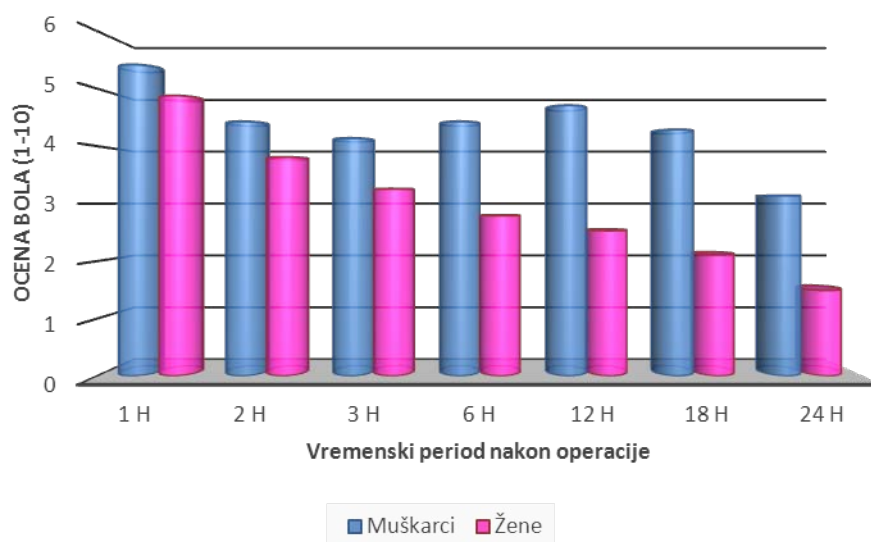


Posmatrajući tabelu i grafikon vide se približno jednake vrednosti i minimalna odstupanja, a zatim smo i Kruskal-Wallisovim testom proveravali da li ima statistički značajne razlike, ali ona nije dobijena ( $\chi^2=0,88$ ;  $p\leq 0,05$ ). Zatim je analizirano da li ima razlike među pacijentima muškog i ženskog pola, čija je operacija trajala preko 30 min, a koji intraoperativno nisu primili lokalni anestetik. Srednje vrednosti intenziteta postoperativnog bola u funkciji vremena ovih pacijenata prikazane su u tabeli 15 i grafikonu 26.

**Tabela 15.** Razlika između muškaraca i žena operisanih preko 30 min., koji nisu primili lokalni anestetik

Vreme nakon operacije	Muškarci	Žene
<b>1 h</b>	5,42	4,88
<b>2 h</b>	4,43	3,81
<b>3 h</b>	4,14	3,26
<b>6 h</b>	4,43	2,79
<b>12 h</b>	4,71	2,53
<b>18 h</b>	4,29	2,11
<b>24 h</b>	3,14	1,49

**Grafikon 26.** Razlika između muškaraca i žena operisanih preko 30 min., koji nisu primili lokalni anestetik



Prema ovom prikazu podataka vidimo da su pacijanti muškog pola prijavljivali jaču bolnost u odnosu na pacijente ženskog pola nakon 3. postoperativnog sata, ali ta razlika nije statistički značajna što se dobija Kruskal-Wallis testom ( $\chi^2=2,52$ ;  $p\leq 0,05$ ). Nakon toga smo pratili pacijente, koji su intraoperativno primili lokalni anestetik, ali moramo naglasiti da nije bilo pacijenata muškog pola, čija je operacija trajala preko 30 min. te statistička analiza nije sprovedena u potpunosti.

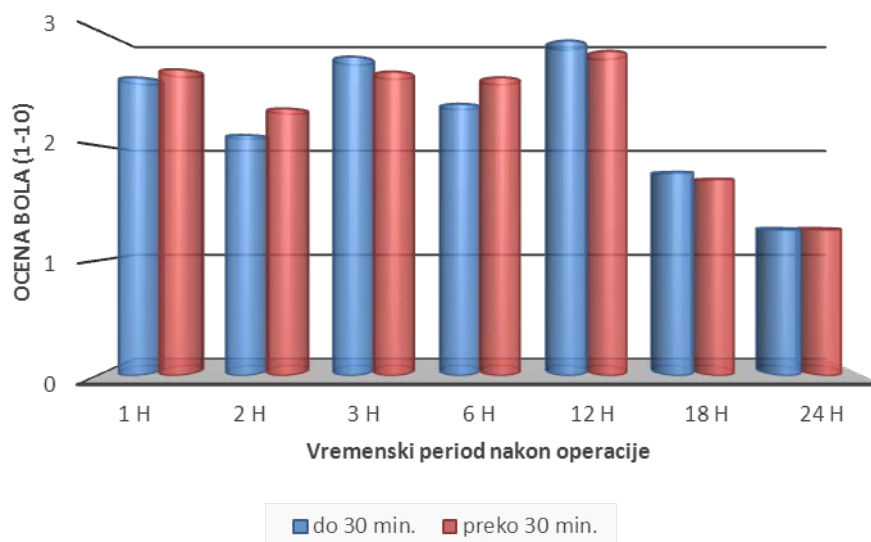
Poređeni su pacijenti ženskog pola, čija je operacija trajala do i preko 30 min, a koje su intraoperativno primili lokalni anestetik. Srednje vrednosti intenziteta

postoperativnog bola u funkciji vremena ovih pacijentkinja prikazane su u tabeli 16 i grafikonu 27.

**Tabela 16.** Razlika između žena operisanih do 30 min. i preko 30 min, koje su primile lokalni anestetik

Vreme nakon operacije	do 30 min.	preko 30 min.
<b>1 h</b>	2,59	2,66
<b>2 h</b>	2,09	2,32
<b>3 h</b>	2,77	2,64
<b>6 h</b>	2,36	2,59
<b>12 h</b>	2,91	2,82
<b>18 h</b>	1,77	1,71
<b>24 h</b>	1,27	1,27

**Grafikon 27.** Razlika između žena operisanih do 30 min. i preko 30 min., koje su primile lokalni anestetik

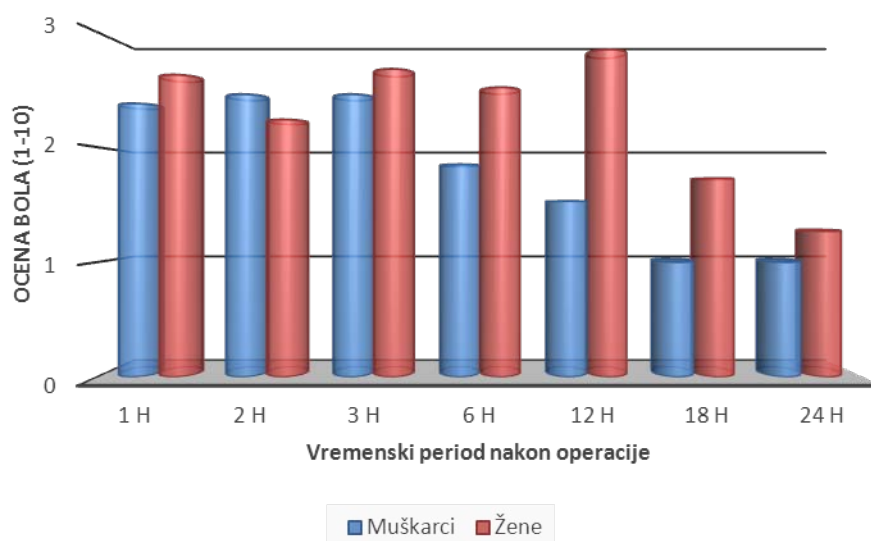


Primećuje su da su jaču bolnost prijavljivale pacijntkinje, čija je operacija trajala preko 30 min., ali računajući Kruskal-Wallis testom nije dobijena statistički značajna razlika ( $\chi^2=2,52$ ;  $p\leq 0,05$ ). Utvrđivali smo potom da li postoji razlika između pacijenata muškog i ženskog pola čija je operacija trajala do 30 min. Srednje vrednosti intenziteta postoperativnog bola u funkciji vremena ovih pacijenata prikazane su u tabeli 17 i grafikonu 28.

**Tabela 17.** Razlika između muškaraca i žena operisanih do 30 min, koji su primili lokalni anestetik

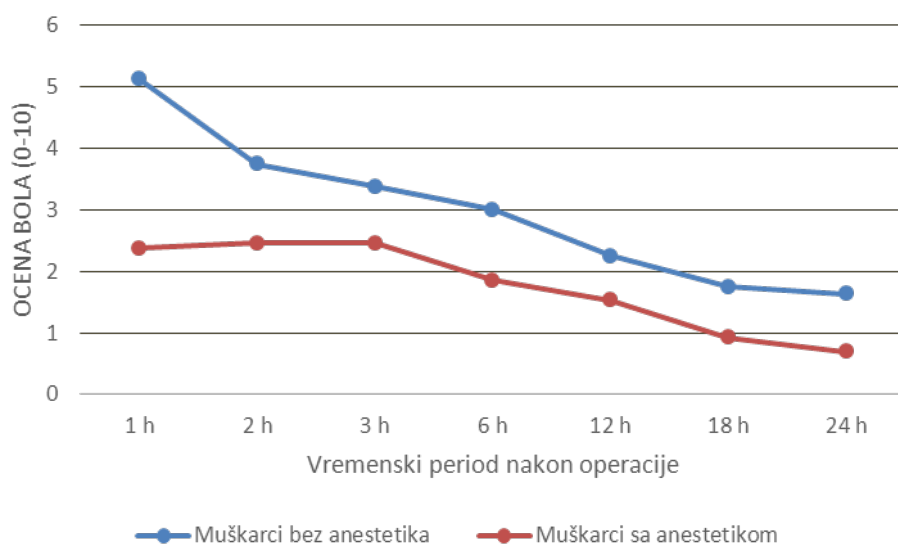
Vreme ankon operacije	Muškarci	Žene
<b>1 h</b>	2,38	2,63
<b>2 h</b>	2,46	2,24
<b>3 h</b>	2,46	2,68
<b>6 h</b>	1,85	2,52
<b>12 h</b>	1,53	2,85
<b>18 h</b>	1	1,73
<b>24 h</b>	1	1,27

**Grafikon 28.** Razlika između muškaraca i žena operisanih do 30 min, koji su primili lokalni anestetik



Pacijenti ženskog pola, čija je operacija trajala ispod 30 min. prijavljivali su jaču bolnost u odnosu na pacijente muškog pola, čija je operacija trajala ispod 30 min, ali ta razlika nije statistički značajna prema Kruskal-Wallis testu ( $\chi^2=2,52$ ;  $p \leq 0,05$ ). Nakon toga smo hteli da utvrdimo da li ima razlike među muškarcima koji jesu i koji nisu primili lokalni anestetik i čija je operacija trajala ispod 30 min. Srednje vrednosti intenziteta bola u funkciji vremena ove dve grupe pacijenata prikazane su na grafikonu 29.

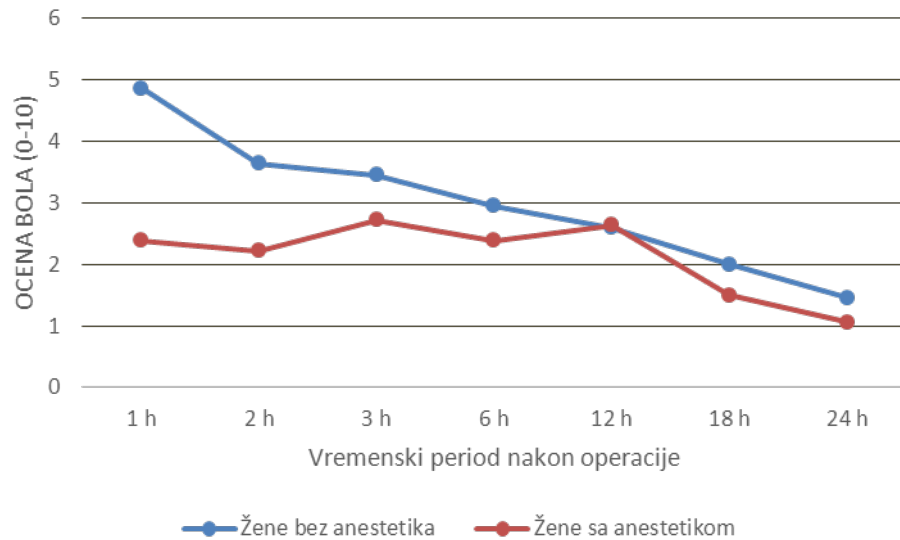
**Grafikon 29.** Razlika između muškaraca, koji jesu i koji nisu primili lokalni anestetik, a čija operacija je trajala do 30 min.



Prema grafičkom prikazu vidi se da su bolniji pacijenti muškog pola, koji nisu primili lokalni anestetik i da je ta razlika najizraženija u prvom času nakon operacije. Kruskal-Wallis testom smo dobili da nema statistički značajne razlike između pacijenata ove dve grupe ( $\chi^2=2,94$ ;  $p\leq 0,05$ ), ali Studentovim t testom smo dobili da postoji statistički značajna razlika između ove dve grupe pacijenata u prvom satu nakon operacije ( $t=2,45$ ;  $p\leq 0,05$ ). Potom smo poredili žene koje jesu i koje nisu primile lokalni anestetik i čija je operacija trajala ispod 30 min. Srednje vrednosti intenziteta bola u funkciji vremena ove dve grupe pacijenatkinja prikazane su na grafikonu 30.

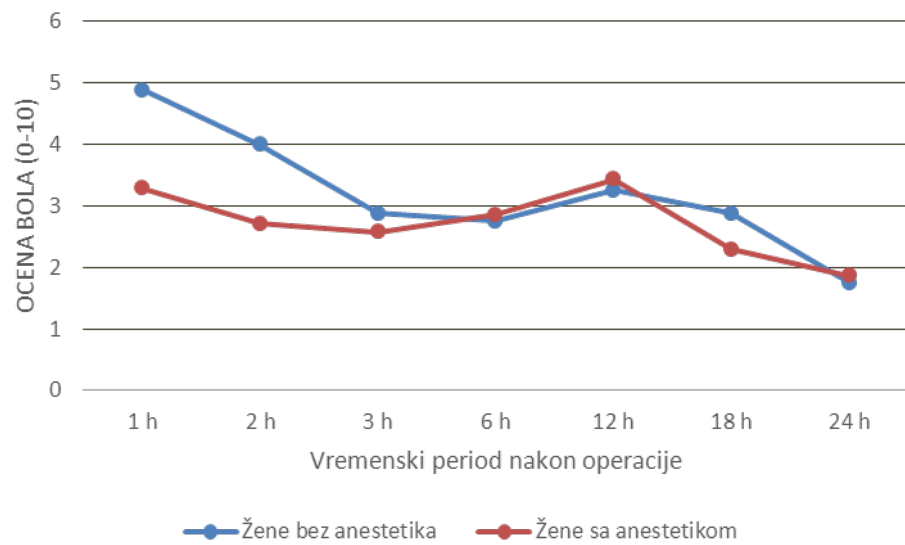


**Grafikon 30.** Razlika između žena, koje jesu i koje nisu primile lokalni anestetik, a čija operacija je trajala do 30 min.



Na grafikonu se vidi da su bolniji pacijenti ženskog pola, koji nisu primili lokalni anestetik, a razlika je prisutna u prvih nekoliko sati nakon operacija, dok su kasnije vrednosti približno jednake. Kruskal-Wallis testom smo dobili da nema statistički značajne razlike između ove dve grupe pacijentkinja ( $\chi^2=3,18$ ;  $p\leq 0,05$ ), ali da postoji statistički značajna razlika između ove dve grupe u 1. ( $t=3,31$ ;  $p\leq 0,001$ ) i 2. ( $t=2,29$ ;  $p\leq 0,05$ ) satu nakon operacije. Na kraju smo uporedili žene koje jesu i koje nisu primile lokalni anestetik i čija je operacija trajala preko 30 min. Srednje vrednosti intenziteta bola u funkciji vremena ove dve grupe pacijenatkinja prikazane su na grafikonu 31.

**Grafikon 31.** Razlika između žena koje jesu i koje nisu primile lokalni anestetik, a čija operacija je trajala preko 30 min.



Posmatranjem grafikona vidimo da su vrednosti bolnosti ove dve grupe pacijentkinja približno jednake, osim u prva dva sata nakon operacije, kada su žene, koje nisu primile lokalni anestetik prijavljivale jači osećaj bola. Kruskal-Wallis testom nismo dobili statistički značajnu razliku između ove dve grupe pacijenata ( $\chi^2=1,14$ ;  $p \leq 0,05$ ). Studentovim t testom takođe nismo dobili postojanje statistički značajne razlike između ove dve grupe pacijenata u prvom satu nakon operacije ( $t=1,15$ ;  $p \leq 0,05$ ).

## 4.Diskusija

Žučna kesica (cholecysta) zbog svoje složene funkcije u fiziološkim procesima često je mesto nastanka raznih akutnih i hroničnih, benignih i malignih oboljenja. Upala žučne kesice (Cholecystitis) je svakako jedno najčešćih zapaljenskih oboljenja koja se javljaju kod hirurških bolesnika. Upala može biti akutna (cholecystitis acuta) i hronična (cholecystitis chronica), a može biti sa prisustvom kamena u žučnoj kesici (Cholecystitis calculosa) ili bez kamena (Cholecystitis acalculosa). Akutna upala žučne kesice je urgentno hirurško stanje. Ukoliko se upala smiri i pređe u hroničnu formu, pacijent može biti elektivno operisan.

Svaka upala žučne kesice je praćena bolom na tipičnom mestu, tj. pozitivan je Murphy-jev znak koji označava bolnost ispod desnog rebarnog luka u medioklavikularnoj liniji pri dubokoj palpaciji. Inervacija ekstrahepatičnih žučnih puteva potiče od plexusa hepaticusa, koji prati posebnu jetrenu arteriju (a. hepatica propria) [48]. Od spleta se odvaja grana za glavne žučne puteve i grana za žučnu kesu. Plexus hepaticus predstavlja odvodni splet celijačnog spleta (plexus celiacus). Celijačni splet je najveći vegetativni splet čovečjeg tela, sadrži nishodna motorna vlakna za glatke mišiće zidova organa, vazomotorna vlakna, sekretorna vlakna za žlezde u sluzokoži šupljih organa, kao i ushodna, viscerosenzitivna vlakna, koja polaze iz samog organa. Ovaj splet inerviše sve organe trbušne duplje, a sastoji se od dovodnih grana, gangliona i odvodnih grana. Dovodne grane mogu biti simpatičke i parasimpatičke. Simpatičke grane su n. splanchnicus major et minor (grane grudnih gangliona simpatikusa), zatim nn. splanchnici lumbales (grane slabinskih gangliona simpatikusa) i na posletku grane plexusa aorticusa abdominalisa. Parasimpatičke dovodne grane su desni n. vagus i desni n. phrenicus. U celijačnom pleksusu prisutno

je pet gangliona, celijačni ganglioni (ganglia celiaca), desni i levi, gornji crevni ganglion (ganglion mesentericum superius) i aortičnobubrežni ganglioni (ganglia aortcorenalia), desni i levi. Ovi ganglioni su povezani mnogobrojnim spojnicama međusobno. Odvodne grane ovog spleta formiraju periarterijske mreže oko visceralnih grana trbušne aorte, sa kojima stižu do organa, koji inervišu. Ovi spletovi mogu biti parni i neparni. Parni su plexus suprarenalis, plexus renalis, plexus uretericus i plexus testicularis (ili ovaricus), dok su neparni plexus gastricus, plexus hepaticus, plexus pancreaticus, plexus lienalis i plexus mesentericus superior. Plexus hepaticus inerviše i jetru, u koju ulazi kroz njenu portu i dalje prati grananje krvnih sudova [48].

Zidove trbušne duplje inervišu grudni i slabinski kičmeni živci. U inervaciji trbušnog zida učestvuje šest poslednjih pari grudnih kičmenih živaca svojim prednjim granama, koje se nazivaju nn. intercostales, a slabinski kičmeni živci učestvuju preko prednjih grana slabinskog živčanog spleta (plexus lumbalis). Međurebarni živci ulaze u trbušni zid pošto prođu odgovarajući rebarni žleb, nakon toga prolaze između unutrašnjeg kosog i poprečnog trbušnog mišića pružajući se prema spoljnoj ivici pravog trbušnog mišića. Kod spoljne ivice probijaju vaginu i dele se na završne grane, koje inervišu pravi trbušni mišić, a bočne grane inervišu bočne pljosnate mišiće trbušnog zida i kožu prednjebočnog trbušnog zida. Pleksus lumbalis učestvuje u inervaciji nižih regija trbušnog zida [48].

U patologiji žučne kese i bolnim stanjima u vezi sa njom značajan je n. phrenicus i živčani splet, koji on gradi u predelu desne strane dijafragme. Ovaj živac predstavlja dugu granu vratnog živčanog spleta (plexus cervicalis) i mešoviti je živac. Polazi iz gornje polovine vrata, ulazi u grudni koš, prolazi kroz gornji i srednji medijastinum, a završava se grananjem u dijafragmi. Završne grane su motorne grane za dijafragmu (inervišu je zajedno sa poslednjim međurebarnim živcima) i senzitivne

grane za inervaciju plućne maramice, srčane kese i trbušne maramice, koja naleže na donju stranu dijafragme (rr. phrenicoabdominales). Ove grane se delimično prekidaju u prečaznim ganglionima (ganglia phrenica) i povezane su sa donjim prečaznim spletom, koji prati donju prečaznu arteriju i predstavlja deo celijačnog plexusa. Dno žučne kese (fundus) se projektuje na prednji trbušni zid u tački preseka desnog rebarnog luka i spoljne ivice desnog pravog trbušnog mišića [48,49].

Laparoskopska holecistektomija se primenjuje u svetu kao i kod nas u poslednjih 20 godina. Kada je uvedena smatrana je metodom koja je minimalno invazivna, što ona u biti i jeste u odnosu na klasičnu holecistektomiju. Rastuća primena laparoskopskog pristupa u hirurškom lečenju holelitijaze je rezultat mnogobrojnih prednosti ove tehnike, od kojih su najznačajnije: redukovani hirurški morbiditet u neposrednom postoperativnom toku, manji postoperativni bol, minimalni postoperativni imobilitet pacijenta, kraće vreme hospitalizacije, izbegavanje kozmetičkog defekta eliminisanjem laparotomije, ređa pojava postoperativnog ileusa, manja incidenca abdominalnih priraslica kao i manji metabolički odgovor na stres. Najnoviji podaci iz literature naglašavaju izuzetnu ulogu ove hirurške metode zbog evidentne ekonomičnosti, kao posledice kraće hospitalizacije operisanih i njihovog bržeg i efikasnijeg povratka na posao [49]. Međutim, uočeno je da i ona ima svojih nedostataka. Pristup minimalne invazije takođe stvara određeni stepen bolova u postoperativnom toku. Danas se laparoskopski operiše sve više pacijenata sa oboljenjima različitih funkcionalnih sistema. Starosna granica lečenih je pomerena naviše, a time se dodatno povećava opasnost i značaj anestezije. Stoga je od neprocenjive važnosti smanjenje ukupnog mortaliteta i morbiditeta, dobra upućenost anesteziologa i hirurga u probleme perioperativne patofiziologije laparoskopskih operacija. Značajna razlika u patofizioloških promena u odnosu na klasičnu

holecistektomiju je kreiranje intraabdominalnog pritiska (pneumoperitoneuma), kada u peritoneumu dolazi do hemijske upale. Mišići prednjeg trbušnog zida, kroz koje prolaze troakari, su sve vreme operacije nategnuti a sama mesta uboda izazivaju destrukciju mišićnog tkiva i oštećenje nervnih završetaka koji u neposrednom postoperativnom periodu izazivaju bol. Iz svega navedenog je evidentno da i minimalno invazivna hirurgija stvara bol u neposrednom postoperativnom toku, te je neophodna adekvatna analgezija [49].

Terapija postoperativne bolnosti ima prvenstveno humani karakter koji se ogleda u smanjenju odgovora organizma na stimulaciju nociceptivnih receptora kao što su endokrini i metabolički odgovor na traumu i autonomni refleksi sa svojim adveznim efektima. U odgovoru na traumu organizam učestvuje kao precizno usklađena celina sa razvijenim brojnim zaštitnim homeostatskim mehanizmima pod regulacijom neuroendokrinog sistema, koji prvi reaguje na bilo kakav stres. Kako čovek predstavlja socijalno, emocionalno i intelektualno biće, tako su se zaštitini mehanizmi razvili u visoko integrisani homeostatski mehanizam, koji obuhvata psihogeni, emocionalni, neuroendokrini i metabolički odgovor na traumu ili bilo koji drugi stres. Odgovor na traumu prolazi kroz IV nejasno razgraničena stadijuma, odnosno, metabolički odgovor prolazi kroz četiri faze normalnog odgovora na traumu [50]:

*I Faza* – faza katabolizma, faza “povrede” ili adrenokortikoidna faza, traje obično 2-4 dana, razvija se neposredno posle traume i tokom nje se vrši pojačani katabolizam. Pojačano se izlučuju kateholamini, adenokortikotropni hormon (ACTH), kortizol i aldosteron. Manifestuje se oligurijom, dilucionom hiponatrijemijom, lipolizom triglicerida, negativnim azotnim bilansom i tendencijom ka hipokalijemiji i hiperglikemiji. U ovoj fazi organizam pokušava da sačuva cirkulatorni volumen.

Povišene koncentracije kateholamina povećavaju sekreciju glukagona, somatotropina i prolaktina, a inhibišu sekreciju insulina. Povećana sekrecija antidiureznog hormona i aldosterona, dovodi do povišene reapsorpcije vode i soli u distalnim tubulima, čime se štiti volumen i osmolalnost ekstracelularnih prostora. U ovoj fazi katabolni i kontrainsularni hormoni (kateholamini, glukagon i glukokortikosteroidi) imaju funkciju glukoneogeneze i stvaranja neophodne energije. Stvorena glukoza je bitna za organe koji ne mogu da koriste druge izvore energije (mozak, eritrociti i srž nadbubrežnih žlezda).

**II faza** – prelazna faza, faza “zaokreta” ili faza “ukidanja kortikoida”, traje 2-3 dana. Adrenokortikoidni efekti polako prestaju, diureza i natriureza rastu, renalna ekskrecija kalijuma opada, nivo elektrolita u plazmi se normalizuje, a azotni bilans se uravnotežava. Klinička slika sveukupno podseća period nakon ukidanja velikih doza kortikosteroida. Sledeća faza ne može da počne ako se pacijentu ne obezbedi dovoljan energetska i nutritivan unos.

**III faza** – faza anabolizma ili “faza jačanja mišića” traje više sedmica. Karakteriše se pozitivnim bilansom azota i kalijuma, jačanjem mišićne snage, vraćanjem apetita i prelaskom na kaloričnu ishranu.

**IV faza** – faza obnavljanja masti traje više meseci i odlikuje se ponovnom restitucijom masnih rezervi na nivo pre traume [50].

Primarni stimulusi neuroendokrinog i metaboličkog odgovora na traumu su hipovolemija, bol, hipoksija, emocionalni faktori. Kada se javi bol usled tkivne traume, nadražaj nocioptivnih receptora preko aferentnih puteva stiže do talamusa i hipotalamusa, te se uključuje u homeostatski odgovor na traumu. Na mestu rane dolazi do oslobađanja “tkivnih faktora” ili “medijatora zapaljenja” koji aktiviraju nocioptivne receptore, a informacije o bolu aferentnim putevima dolaze do talamusa

i hipotalamusa što utiče na homeostatski odgovor na traumu. Na mestu povrede se oslobađaju histamin, serotonin, eikosanoidi, bradikinin, citokini, produkti rabdomiolize kao što su mioglobin, kreatin-fosfo kinaza i njegova mb frakcija (CPK i CPK-MB), laktat-dehidrogenaza (LDH), alanin i aspartat aminotransferaza (ALT i AST), kalijum, kalcijum, fosfati i drugi intracelularni sastojci i delovi membrane ćelije i intercelularnog vezivnog tkiva [50]. **Histamin** dovodi do vazodilatacije i povećane vaskularne propustljivosti, te sledstvene hipotenzije, gubljenja intravaskularne tečnosti, smanjenog dotoka venske krvi u srcu i srčane insuficijencije. Primećeno je da raste nivo **bradikinina** kod traume tkiva. Nastaje degradacijom kininogena uz pomoć kalikrein proteaze, koja se aktivira pomoću brojnih hemijskih i fizičkih faktora. Bradikinin povećava permeabilnost krvnih sudova, dovodi do edema tkiva, stimuliše bol, dovodi do bronhokonstrikcije, a takođe i podiže nivo renina sa njegovim uticajem na reapsorpciju vode i natrijuma. ACE-inhibitori mogu pojačati njegov efekat na bronhijalno stablo tako što blokiraju jedan od enzima za degradaciju kinina, koji je veoma sličan angiotenzin-konvertujućem enzimu. **Serotonin** je neurotransmiter, koji dovodi do vazokonstrikcije, bronhokonstrikcije i agregacije trombocita, a ima i hronotropno i inotropno dejstvo. Iako se luči na mestu povrede, njegova uloga nije u potpunosti razjašnjena. **Eikosanoidi** podrazumevaju prostaglandine (PG), tromboksane (Tx) i leukotrijene (LT). Nastaju od membranskog fosfolipida arahidonske kiseline koju inicijalno metaboliše fosfolipaza A<sub>2</sub>, a dalje se razlikuju put cikooksigenaze (prostaglandini i tromboksani) i put lipooksigenaze (leukotrijeni). Inicijalna aktivacija fosfolipaze A<sub>2</sub> može biti podstaknuta adrenalinom, angiotenzinom II, bradikininom, histaminom i trombinom. Sinteza prostaglandina i tromboksana se može inhibirati nesteroidnim antiinflamatornim lekovima (NSAIL) i salicilatima [51]. Eikosanoidi se brzo sintetišu kod hipoksične i ishemične povrede, direktne traume tkiva, pod



dejstvom endotoksina, noradrenalina, angiotenzina II, bradikinina, serotonina, acetilholina i histamina. Eikosanoidi imaju razne efekte na endokrini i imunološki sistem, na neurotransmisiju i vazomotornu regulaciju. Dovode do promene vaskularne propustljivosti, migracije leukocita i vazodilatacije nakon povrede. Mogu doprineti akutnom respiratornom distres sindromu, pankreatitisu i bubrežnoj insuficijenciji. Leukotrijeni su medijatori u reakcijama karakterističnim za anafilaksu, pojačavaju kapilarnu propustljivost, aktivaciju neutrofila, bronho- i vazokonstrikciju. Produkti ciklooksigenaze blokiraju sekreciju insulina od strane  $\beta$ -ćelija pankreasa, dok produkti lipooksigenaze pojačavaju sekreciju insulina od strane istih ćelija. Hepatociti takođe reaguju na prostaglandine tako što oni imaju inhibitorno dejstvo na glukoneogenezu. Prostaglandini, a naročito PGE<sub>2</sub>, snižava prag bola na mestu povrede, kao i na okolnom nepovređenom tkivu. Prostaglandini inhibišu i lipolizu. *Citokini* su mali polipeptidi ili glukopeptidi, koji kod operisanih imaju deo uloge u pokretanju i usklađivanju hemodinamskog, metaboličkog i imunološkog odgovora na traumu. Proizvode ih ćelije različitog tipa na mestu povrede, kao i sistemske imunske ćelije. Njihova aktivnost se izražava parakrino, sa ćelije na ćeliju. Ne postoje u ćelijama u preformiranom obliku kao hormoni, ali se relativno brzo stvaraju nakon traume tkiva. Modulišu transkripciju gena povređenih i stimulisanih ćelija i tako utiču na produkciju, diferencijaciju, proliferaciju i preživljavanje imunskih ćelija. Time utiču i na produkciju i funkcionisanje drugih citokina, koji potenciraju ili suprimiraju inflamatorni odgovor. Citokini upravljaju inflamatornim odgovorom na povredu i aktivno potpomažu zarastanje rane. Odgovor može da se manifestuje kao groznica, leukocitoza i promena u plućnoj i srčanoj frekvenciji, tj. njihovo ubrzanje i označava se kao sindrom sistemskog inflamatornog odgovora (systemic inflammatory response syndrome- SIRS). Do sada je poznato približno trideset citokina, a neki od njih su

Tumor Necrosis Factor-alpha (TNF- $\alpha$ ), Interleukin 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 13 (IL-1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 13), Interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), Granulocyte/Macrophage Colony-Stimulating factor (GM-CSF). Pod dejstvom TNF- $\alpha$ , IL-1, endotoksina, trombina, histamina i INF- $\gamma$  mogu biti aktivirane i endotelne ćelije. Tako aktivirane, endotelne ćelije oslobađaju nekoliko medijatora, kao što su IL-1, platelet-activating factor (PAF), prostaglandine, GM-CSF, faktore rasta, endotelin, nitrogen oksid (NO) i tromboksan u malim količinama. Kada se aktiviraju dobijaju mogućnost remodeliranja krvnih sudova i mogućnost neoangiogeneze, koja poboljšava oksigenaciju tkiva, a takođe i omogućavaju adheriranje leukocita i neutrofila, koji dalje prolaze do mesta inflamacije. Nitrogen oksid, izlučen od strane endotelnih ćelija pod uticajem hipoksije, traume, acetilholina, mehaničkog stresa cirkulišuće krvi i endotoksina, ima funkciju vazodilatacije i deaktivacije trombocita. Prostaciklin nastaje pod uticajem mehaničkog stresa od strane cirkulišuće krvi i zbog hipoksije. Produkt je arahidonske kiseline i ima funkciju sličnu kao i NO. Endotelin je produkt endotelnih ćelija, i nastaje usled povrede, pod uticajem trombina, IL-1, angitenzina II, vazopresina, kateholamina i anoksije. Ima jako vazokonstriorno dejstvo i u povratnoj je sprezi sa NO i prostaglandinima. Nivo mu raste nakon većih trauma i operacija. Platelet-Activating Factor je produkt endotelnih i inflamatornih ćelija. Nastaje pod uticajem TNF, IL-1, AVP i angiotenzina II. Stimuliše produkciju tromboksana, koji ima vazokonstriorno dejstvo. Ima i funkciju remodelovanja endotelnih ćelija, što omogućava prolazak makromolekula kroz ćelijske spojeve. Povreda tkiva takođe stimuliše sintezu intraćelijskih medijatora, kao što su "heat-shot" proteini i kiseonični radikali, kao i sintezu prolaktina, koji ima imunostimulatorno dejstvo. Bol je snažan pokretač ACTH sekrecije i uporedo sa njima raste i sekrecija endogenih opioda (beta-endorfin, metenkefalin), koji modifikuju senzaciju bola. Endogeni opiodi menjaju i koncentraciju

mnogih hormona hipofize, pa time i sam neuroendokrini odgovor. Stimulišu sintezu hormona rasta i prolaktina [50,51].

U odgovoru na hiruršku traumu oslobađaju se i mnogi drugi hormoni kao što su T3, T4, glukagon i insulin. Oslobađaju se i jetreni proteini akutne faze tj. reaktanti akutne faze, kao što su C-reaktivni protein (CRP), ceruloplazmin, haptoglobin, fibrinogen, alfa-1-antitripsin, alfa-2 makroglobulin i albumini, među kojima neki imaju značajne funkcije u regeneraciji tkiva i zarastanju rane [51]. Hormonski uticaj na moduliranje intenziteta bola je izuzetno značajan kada se porede muški i ženski pol. Veoma je značajno detaljno poznavanje svakog modulatora bolnosti da bi se mogla na najbolji način prilagoditi terapija individualno za svakog pacijenta. Produkti rabiomolize, među kojima su mioglobin, kalijum, kalcijum, fosfati i drugi intracelularni sastojci i delovi membrane ćelije i intercelularnog vezivnog tkiva nam služe kao pouzdan pokazatelj ekstenzivnosti tkivne traume [51]. Dokazano je da neki od medijatora pojačavaju bol i opisuju se kao supstancije bola. To su Prostaglandin E<sub>2</sub>, F<sub>2α</sub>, IL1, IL8, bradikinin, supstanca P i serotonin. Njihova povišena koncentracija pojačava senzibilnost nocioptora [52]. Supstanca P je mali peptid, neurokinin, neurotransmiter i neuromodulator, koji je široko rasprostranjen u perifernom i centralnom nervnom sistemu. Svoju biološku funkciju izražava u spoju sa NK1 receptorom, a ima funkciju u regulaciji afektivnog ponašanja i povraćanja u centralnom nervnom sistemu, dok u perifernom nervnom sistemu ima funkciju u prenosu bolnih senzacija. Takođe uslovljava i oslobađanje histamina, sa posledičnom vazodilatacijom i povećanom propustljivošću membrane krvnih sudova i nastanka edema [52,53].

Hirurške intervencije u spinalnoj anesteziji ne dovode do neuroedokrinološkog odgovora na nocioptivne stimulse, posto su aferentni neuroni blokirani. U opštoj

anesteziji to nije slučaj, pošto aferentni neuroni nisu blokirani i neuroendokrini odgovor nije suprimiran [50]. Modulatori neuroendokrinološkog odgovora na traumu su nadoknada krvnog volumena i terapijski postupci u akutnoj fazi. Od terapijskih postupaka najbitniji su korekcija acidobaznog statusa, pravovremena oksigenacija, pravilan izbor anestetika i analgetika, a pre svega je najbitnija korektno izvedena operacija sa što manjom traumom tkiva [50].

U poslednjih trideset godina načinjen je značajan pomak i napredak u razumevanju bazične fiziologije bola, međutim, dugo vremena je terapija bola podrazumevala unimodalni tretman [54,55]. Ovakav pristup ne može da obezbedi adekvatnu analgeziju, bez značajnih neželjenih dejstava medikamenata. Multimodalna analgezija ili balansirana analgezija se zasniva na primeni više analgetika različitog mehanizma delovanja, sa uticajem na različite nivoe nervnog sistema, a sa funkcijom da se postigne aditivni i sinergistički efekat, a samim tim i bolja analgezija upotrebom manjih doza analgetika, koji u pojedinačnoj upotrebi većih doza imaju više neželjenih efekata [55,56]. Ona podrazumeva kombinovanu primenu manjih doza opioidnih analgetika sa nekim neopoidnim analgetikom i lokalnim anestetikom. Bupivakain je najčešće korišćen lokalni anestetik u sklopu multimodalne analgezije zbog dugog dejstva i odsustva neuro i kardiotoksičnosti [55].

Uprkos svim benefitima minimalno invazivne hirurgije, postoperativna bolnost a naročito bol u ramenu, ostaju permanentan problem. Peritonealna aplikacija lokalnog anestetika se pokazala kao uspešna metoda u kombinaciji sa NSAID i opioidima u kupiranju ovakvog bola, što je pokazano u brojnim studijama [57,58,59,60,61]. Međutim, s obzirom na multifaktorijalnu prirodu nastanka bola u laparoskopskom pristupu potrebno je precizirati, individualizovati i prilagoditi multimodalnu analgeziju svakom pacijentu u odnosu na njegove specifične karakteristike. Takođe,

neophodno je analizirati bolnost u višechasovnom vremenskom periodu da bi se utvrdila pravilnost u intenzitetu bola a koja je pod uticajem individualnih faktora. Na osnovu toga se može dati preporuka *kome, kada i kako* treba aplikovati medikamente. U našem istraživanju, analizirajući dve grupe pacijenata koje smo formirali na osnovu toga da li jesu ili nisu tokom operacije intraperitonealno i na mestima incizija primili lokalni anestetik, možemo videti da je prisutna statistički značajna razlika u intenzitetu neposrednog akutnog postoperativnog bola u smislu da je niži kod pacijenata koji su primili lokalni anestetik. Tačnije, intenzitet bola je statistički značajno niži u 1. i 2. satu nakon operacije kod pacijenata koji su primili lokalni anestetik. Nakon toga, u daljem postoperativnom toku, intenzitet bola je približno jednak i u opadajućem je trendu, a nakon 24 sata on je zanemarljiv, skoro da i nije prisutan. Kod pacijenata koji nisu primili lokalni anestetik, jačina intenziteta akutnog postoperativnog bola u prva dva sata ima srednje vrednosti na osnovu NRS, dok je kod pacijenata koji su primili lokalni anestetik od početka intenzitet bola među nižim vrednostima. Pri ovoj analizi nismo u obzir uzimali pol, životnu dob, BMI niti dužinu operacije. Pretpostavljamo da je niži intenzitet bola samo u prva dva postoperativna sata u vezi sa dužinom dejstva lokalnog anestetika, a efekat bi možda mogao u daljoj perspektivi da se poboljša primnom anestetika dužeg delovanja, njegovom ponovnom aplikovanju ili kombinaciji sa nekim drugim farmaceutskim ili nefarmaceutskim metodama. Ovakav trend opadanja postoperativnog bola omogućava nam da otpustimo pacijenta sa bolničkog lečenja već nakon 24 h od operacije, što pacijentu omogućava da se što pre vrati rutini svakodnevnog života u svom uobičajenom okruženju, što je cilj dnevne bolnice. Bolja regulacija bola u prva dva sata nakon operacija pruža pacijentu veći komoditet, što rezultira manjim stresom i većim zadovoljstvom pacijenta u postoperativnom toku. Slične rezultate prikazale su i druge studije [62,63,64]. Stoga bi ovakav vid

multimodalne analgezije trebao da postane rutina kod laparoskopskih operacija [62,63,64,65,66,67]. Nakon prva 2 h ne postoji značajna statistička razlika u nivou bolnosti, iako su prosečne vrednosti niže kod pacijenata kojima je intraperitonealno aplikovan lokalni anestetik. Ipak postoji trend ka nižim vrednostima bolnosti u eksperimentalnoj grupi što ukazuje da bi na većem statističkom uzorku moglo dostići statističku značajnost.

Dejstvo lokalnih anestetika bi trebalo da bude lokalno, ali se oni mogu resorbovati i izazvati sistemske efekte koji mogu biti neželjeni. Stepem i brzina resorpcije zavise od mesta ubrizgavanja, koncentracije leka, karakteristika leka, vaskularizacije kao i od eventualnog zapaljenja regije [68,69,70,71]. Da bi se usporila reapsorpcija nekim rastvorima lokalnih anestetika se dodaju vazokonstriktori, najčešće adrenalin, što može produžiti reapsorpciju i do 50%. Obično se dodaju lidokainu, prokainu i mepivakainu. Adrenalin deluje i tako što stimulacijom  $\alpha$ -receptora sprečava oslobađanje supstance P. Biotransformacija se odvija u jetri i plazmi. Biološko poluvreme estarskih lokalnih anestetika je veoma kratko i iznosi oko jedan minut za prokain i hlorprokain, dok je za amide znatno duže i gledajući sukcesivno najkraće je za etidokain, pa lidokain, zatim mepivakain i najduže za bupivakain. Poluvreme dejstva lidokaina iznosi 1,8h. Kod primene bupivacaina maksimalni nivo se dostiže za 30-45 min. i polako opada sledećih 3-6 časova. Početak delovanja je od 2 min. za lidokain, do 10 min. za tetrakain [72]. Iz navedenog se može zaključiti da je bupivakain lek prvog izbora za intraperitonealnu aplikaciju u sklopu multimodalne analgezije kod laparoskopske holecistektomije.

Plasiranje lokalnog anestetika u prirodne, telesne šupljine nakon laparoskopskih i artroskopskih procedura je jednostavan i efikasan vid zbrinjavanja bola u neposrednom postoperativnom periodu. Na primer, kada se intraperitonealno

plasira 80 ml 0,5% lidokaina ili 0,125% bupivakaina na početku laparoskopske procedure, značajno se smanjuje postoperativni bol u predelu lopatice i potreba za opioidima tokom prvih 48h nakon operacije. U poređenju intraperitonealne administracije 0,5% bupivakaina (15-30 ml) u odnosu na fiziološki rastvor primećeno je da je veći procenat bolesnika otišao kući na dan operacije [46]. Neke druge studije nisu pokazale tako dobre rezultate. Loši rezultati su postignuti u redukciji bola i kada je bupivakain bio apliciran u preperitonealni prostor tokom preperitonealne laparoskopske hernioplastike [73]. Subfascijalna infiltracija 0,5% bupivacaina na mesto portova i incizije smanjuje bol i dužinu bolničkog lečenja nakon laparoskopske nefrektomije. Jedna studija je pokazala i da je subfascijalna aplikacija lidokaina efikasnija od potkožne aplikacije istog tokom ingvinalne hernioplastike [74]. Jasno je da je bitno mesto, zapremina i trenutak kada će se aplikovati lokalni anestetik intraperitonealno i tokom otvorene i tokom laparoskopske operacije. Pokazano je i da intrapleuralna aplikacija lokalnog anestetika smanjuje bol nakon laparoskopske hirurgije, čak i da je to efektivniji način aplikacije bupivacaina nego intraperitonealno u laparoskopskoj holecistektomiji [75]. Neke studije pokazuju da je bolja plućna funkcija kada se tako aplikuje lokalni anestetik [75], dok druge pokazuju suprotne rezultate i naglašavaju rizik od sistemske toksičnosti lokalnih anestetika [76].

Iako infiltracija rane lokalnim anestetikom smanjuje postoperativni bol, mnogi pacijenti nakon operacije osećaju jake bolove nakon prestanka dejstva anestetika. Kontinuirana perfuzija rane rastvorom lokalnog anestetika se stoga pokazala veoma korisnom i predstavlja vid produženog delovanja lokalnog anestetika u postoperativnom periodu. Korišćena je tehnika infuzije 0,5% bupivacaina (4 ml/h) u ranu nakon središnje sternotomije i na taj način je postignut dobar analgetički efekat i potreba za opioidima je bila manja. Ipak, nije se dokazalo poboljšanje u kontroli bola

kada se infuzija rastvora lokalnog anestetika aplikuje u ranu nakon abdominalne hirurgije [36].

Na osnovu dosadašnjih istraživanja nakon laparoskopskih operacija ženski pol prijavljuje veći intenzitet bola u odnosu na muški pol i kod žena je zabeležena upotreba većih doza opioidnih analgetika postoperativno [76,77,79,79,80]. Ženski pol ima slabiju toleranciju bola i bol je dužeg trajanja, što je najizraženije u prvim časovima nakon operacije dok se kasnije razlika sa muškim polom gubi [81,82,83,84]. U velikoj studiji koja je sprovedena na 4300 ispitanika, takođe je pokazano da je kod žena upotrebljena veća količina morfina u postizanju istog stepena analgezije kao i kod muškaraca [85]. U našem istraživanju možemo videti da je žena duplo više od muškaraca u svakoj grupi, pa samim tim i sveukupno. Utvrđivali smo da li ima razlike u osećaju bolnosti između polova i da li je ovaj odnos uticao na rezultate studije. U kontrolnoj grupi nije primećena statistički značajna razlika među polovima, dok je u grupi pacijenata koji su primili lokalni anestetik, primećeno da su žene prijavljivale prosečno veći intenzitet bola nakon 6 postoperativnog sata, ali on nije bio statistički značajan u odnosu na muškarce. Kod pacijenata koji su primili intraperitonealno bupivakain je korišćena manja količina opioida a kod žena je ta količina bila veća u odnosu na muškarce. Ovakva pojava se može objasniti na osnovu različitog metabolisanja opioida kod polova. Enzim UGT2B7 učestvuje u razlaganju morfina na svoja dva metabolita: morfin-6-glukuronid i morfin-3-glukuronid. Dokazano je da je aktivnost ovog enzima izraženija kod muškog u odnosu na ženski pol [86]. Takođe, ovakav efekat je zasigurno pod uticajem različitog hormonskog miljea muškog i ženskog organizma.

Opioidni receptori su  $\mu_1$ ,  $\mu_2$ ,  $\kappa$  i  $\delta$ . Aktivacija  $\mu_1$  receptora izaziva analgeziju, sedaciju i bradikardiju, aktivacija  $\mu_2$  receptora izaziva depresiju disanja, euforiju i



fizičku zavisnost,  $\delta$  receptori dovode do respiratorne depresije i analgezije, dok  $\kappa$  receptori stvaraju analgeziju, respiratornu depresiju i sedaciju. Najveći broj opioidnih analgetika koji su danas u kliničkoj primeni su  $\mu$  agonisti i ispoljavaju farmakološki efekat sličan morfinu i to su najjači analgetici uopšte. Nemaju gornju granicu dejstva, što znači da mogu da otklone i najjače bolove i limitirani su samo neželjenim dejstvima, koja mogu da izazovu, a najpre deprsijom disanja. Parcijalni agonisti i agonisti-antagonisti imaju slabije dejstvo, ali su i neželjena dejstva, kao manje izražena. Generalno, opiodi imaju velik broj neželjnih dejstava- mučnina, povraćanje, opstipacija, suvoća usta, spazam žučnih puteva i Odijeovog sfinktera, rigiditet mišića, hipotenziju i depresiju disanja, bradikardija, tahikardija, palpitacije, posturalna hipotenzija, halucinacije, vertigo, euforija, disforija, promena raspoloženja, stvaranje zavisnosti, konfuzija, pospanost, poremećaj spavanja, glavobolja, seksualna disfunkcija, otežano mokrenje, retencija urina, spazam uretera, mioza, poremećaj vida, znojenje, crvenilo kože, ospa, urtikarija i svrab [37,38].

Poredeći žene koje jesu i koje nisu intraoperativno primile lokalni anestetik, možemo videti da je razlika slična kao i kada su se poredile obe grupe pacijenata bez obzira na pol, tj. prisutna je razlika u prva dva sata nakon operacije, a u daljem toku vrednosti se potpuno približavaju. Kod muškaraca ta razlika je značajnija u prvom satu nakon operacije, ali je bolnost u čitavom periodu od 24 sata nakon operacije značajno niža kod muškaraca koji su intraoperativno primili lokalni anestetik, što pokazuje da su muškarci bolje odreagovali na primenu lokalnog anestetika. Takođe, na osnovu rezultata možemo videti da je ključna uloga bupivakaina u prva dva sata nakon operacije i da je kod ženskog pola ovakav vid analgezije neophodan ukoliko se želi postići adekvatan antidolorozni efekat. Postoje studije koje tvrde da nema korelacije

između pola i postoperativnog bola, ali su one malobrojne i sa nižim nivoom dokaza [87,88]

Veća telesna masa zahteva veću količinu medikamenata u kupiranju bola. Smatra se da gojaznije osobe imaju veći intenzitet bola u postoperativnom periodu [89]. U našem istraživanju smo postavili hipotezu da je intenzitet akutnog postoperativnog bola veći kod gojaznih pacijenata, čiji je BMI preko 30 kg/m<sup>2</sup>. Rezultati pokazuju da je kod grupa pacijenata sa različitim BMI razlika najveća u 12. satu nakon operacije, tj. da je grupa pacijenata sa BMI manjim od 25 kg/m<sup>2</sup> tada prijavljivala jači bol u odnosu na preostale dve grupe. Pacijenti sa BMI ispod 25 kg/m<sup>2</sup> su značajno bolniji u odnosu na grupu pacijanata sa BMI preko 30 kg/m<sup>2</sup>, što nije u skladu sa literaturom, međutim, može se objasniti uticajem faktora pola. U našem uzorku žene čine većinu te se multifaktorijalnom analizom uticaja pola i BMI na intenzitet bola može objasniti ovakva razlika [89,90,91,92,93]. Zatim smo ispitivali da li postoji slična razlika među pacijentima ženskog pola podeljenim u iste grupe i uvideli da su rezultati slični, tj. da su pacijentkinje čiji je BMI do 25 kg/m<sup>2</sup> bolnije u odnosu na grupu pacijentkinja, čiji je BMI preko 30 kg/m<sup>2</sup>, kao i da je najveći intenzitet bola u 12. satu nakon operacije. Kod pacijenata muškog pola rezultati pokazuju sasvim drugačiju sliku, najveći intenzitet bola su prijavljivali muškarci, čiji je BMI preko 30 kg/m<sup>2</sup>, a razlika je statistički značajna u poređenju sa grupom pacijenata čiji je BMI ispod 25 kg/m<sup>2</sup>. Ovi rezultati su u skladu sa literaturom [94,95,96]. Razlika je izražena u prva tri sata nakon operacije, a statistički je razlika značajna u trećem satu nakon operacije nakon čega se vrednosti približavaju i opadajućeg su trenda. Poredeći pacijente muškog i ženskog pola čiji je BMI do 25 kg/m<sup>2</sup> dobili smo da su žene statistički značajno bolnije i da je ta razlika najizraženija u periodu od 3.-6. sata nakon operacije. Rezimirano, među ženama su manje bolne one

koje su gojazne, sa BMI preko 30 kg/m<sup>2</sup>, a među muškarcima oni koji su normalno uhranjeni. Normalno uhranjene žene su bolnije u odnosu na normalno uhranjene muškarce. Bolja regulacija analgezije je potrebna kod normalno uhranjenih žena, naročito od 3. do 12. sata nakon operacije, kao i kod gojaznih muškaraca u prva tri sata nakon operacije. Ovi podaci nam daju smernice kada bismo i u kojim slučajevima mogli da korigujemo analgetsku terapiju i obezbedimo pacijentima efikasnije lečenje. Dobijeni rezultati su u skladu sa rezultatima iz literature [89,97,98].

U izvođenju laparoscopske operacije u okviru premedikacije i anestezije koriste se sedativi, hipnotici, opšti anestetici i relaksanti [36,37,38,99,100,101]. Lek sa sedativnim (anksiolitičkim) dejstvom smanjuje anksioznost i prouzrokuje umirenje, pri čemu ne menja motorne i mentalne sposobnosti centralnog nervnog sistema. Lek sa hipnotičkim dejstvom, prouzrokuje pospanost, san i održavanje sna. Step en depresije je manji kod primene sedativa. Benzodiazepini (sedativi) u velikim dozama mogu imati hinotički efekat, ali ne dovode do anestezije i kome, dok barbiturati (hipnotici) u istim dozama izazivaju komu. Benzodiazepini imaju daleko širu granicu sigurnosti i zato se skoro isključivo oni koriste za sedativne i hipnotičke svrhe, dok se barbiturati danas koriste uglavnom kao antiepileptici i intravenski anestetici. Pojam opšte anestezije se odnosi na stanje u kojem je čovek bez svesti i kada je prisutna analgezija, arefleksija i atonija skeletne muskulature. Ne postoji opšte anestetско sredstvo, koje bi izazvalo sva navedena dejstva, a da ne ispolji neželjene efekte. Zato se kombinuje više lekova i koriste se njihove optimalne karakteristike, te se tako dobija balansirana anestezija. Opšta anestezija može biti dvojaka prema načinu unošenja anestetika. U inhalacionoj anesteziji lekovi se udišu, a kod intravenske lekovi se ordiniraju intravenski. Neuroleptanalgezija je posebna vrsta anestezije u kojoj je očuvana svest bolesnika i postiže se parenteralnom primenom neuroleptika i analgetika (npr.

droperidola i fentanila). Ako se dodatno inhalira mešavina azot oksidula i kiseonika, dobija se neuroleptanestezija, pogodna i za izvođenje težih hirurških intervencija. Od inhalacionih anestetika najviše se koriste azotni oksidul, halotan, enfluran i izofluran.

Intenzitet bola se razlikuje kod svake individue i pod značajnim je uticajem socio-kulturalnih faktora i faktora okoline. Psihološko stanje osobe ima veoma značajan uticaj na percepciju bola. Interakcija između straha i bola može se objasniti tako što osećaj straha aktivira locus coeruleus preko adrenergičkih stimulusa [102]. Povećana produkcija adrenalina aktivira odbrambeni sistem koji podiže prag za bol. U vezi sa tim, emotivno stanje osobe značajno utiče na jačinu bola. Osobe koje neprestano razmišljaju o bolu osećaju se bespomoćno i stalno im je lošije a bolovi sve jači. Nasuprot njima, osobe koje su preokupirane interesantnim i pozitivnim stvarima imaju manje bolova, odnosno intenzitet bola opada. Period srednjih godina je veoma osetljiv period u životu jer se tada od čoveka u punoj snazi i maksimuma energije prelazi u period mirovanja i penzije. U našem istraživanju smo analizirali i da li postoji korelacija životnog doba i akutnog postoperativnog bola kod eksperimentalne i kontrolne grupe, starosne grupe su formirane uzevši u obzir psihološki aspekt starenja prethodno obrazložen. Rezultati koje smo dobili pokazuju da su pacijenti koji su starosti između 40 i 60 godina statistički značajnije bolniji u odnosu na pacijente mlađe i starije od tog doba, što je u skladu sa literaturom [102].

Potom smo ispitivali da li među pacijentima muškog pola ima razlike u odnosu na životnu dob i dobili smo da su bolniji pacijenti srednje životne dobi, između 40 i 60 godina, u odnosu i na starije i na mlađe pacijente. Najveća razlika je bila između 6. i 18. sata nakon operacije. Kod pacijenata ženskog pola nije primećena razlika među formiranim starosnim grupama. Posmatrajući muškarce prema navedenim starosnim

grupama, primetili smo da su muškarci mlađi od 40 god. statistički značajno bolniji od muškaraca starijih od 60 godina, dok nisu bolniji od muškaraca starosne dobi između 40 i 60 god. života. Kada se porede muškarci i žene iste starosne grupe dobija se da nema statistički značajne razlike između muškaraca i žena mlađih od 40 godina, kao ni između muškaraca i žena životne dobi između 40 i 60 godina, ali su statistički značajno bolnije žene starije od 60 godina u odnosu na muškarce starije od 60 godina. Poređenjem muškaraca i žena određenih starosnih grupa prema tome da li jesu ili nisu primili lokalni anestetik, primetili smo sličan odnos bolnosti kao i kada smo poredili grupe pacijenata koje jesu i koje nisu primile lokalni anestetik bez obzira na druge kriterijume, tj. obično su bili bolniji pacijenti koji nisu primili lokalni anestetik i to u prvih nekoliko sati nakon operacije, a trend bolnosti je u opadajućem nivou u prva 24 h nakon operacije.

Muškarci mlađi od 40 god. su približno jednake bolnosti bez obzira da li jesu ili nisu dobili lokalni anestetik. Dok su među muškarcima starosne dobi između 40 i 60 godina života statistički značajno bolniji oni, koji nisu primili lokalni anestetik, a statistički značajna razlika je prisutna u skoro svakom satu nakon operacije tj. u 1, 6, 12, 18. i 24. postoperativnom satu. Među muškarcima starijim od 60 god. statistički su značajno bolniji pacijenti koji nisu primili lokalni anestetik, ali posmatrajući svaki sat posebno nije dobijena statistički značajna razlika. Prema ovome vidimo da su muškarci stariji od 40 godina veoma dobro odreagovali na primenu lokalnog anestetika, što je doprinelo mnogo efikasnijem lečenju i pacijenti su pušteni nakon 24 h na kućni oporavak.

Kod ženskog pola nisu primećene statistički značajne razlike ni u odnosu na starosne grupe, ni u odnosu na primenu lokalnog anestetika, trend opadanja bola je imao karakterističan, već naveden aspekt. Žene su generalno bolnije u odnosu na muškarce i slabije su odreagovale na standardnu primenu anestetika. Kod njih nije bio moguć nastavak lečenja nakon 24 mh u kućnim uslovima i terapija nije imala efekat kao kod muškog pola. To nam ukazuje da je posebna pažnja potrebna prvenstveno kod svakog individualnog pacijenta, a potom kod ženskog pola. Rezultati na osnovu kojih su formirane dosadašnje smernice u multimodalnoj analgeziji su kontradiktorne u velikoj meri [97,103].

Dužina trajanja operacije značajno utiče na intenzitet i trajanje postoperativnog bola [104,105]. U našem istraživanju smo poredili pacijente u odnosu na trajanje operacije do 30 i preko 30 minuta. Prvo smo analizirali da li ima razlike među pacijentima koji nisu intraoperativno primili lokalni anestetik, bez obzira na pol i dobili da nema statistički značajne razlike u odnosu na dužinu trajanja operacije. Potom smo poredili pacijente muškog pola i dobili da takođe nema statistički značajne razlike između dve grupe pacijenata formirane u odnosu na trajanje operacije. Međutim, u 12. satu nakon operacije, statistički su značajno bili bolniji muškarci čija je operacija trajala preko 30 min što je zasigurno posledica veće ekstenzivnosti povrede tkiva i u dužem trajanju pneumoperitoneuma. Kod žena nije dobijena statistički značajna razlika u odnosu na dužinu trajanja operacije.

Kada smo poredili pacijente koji jesu i koji nisu dobili lokalni anestetik u zavisnosti od pola i dužine operacije dobili smo tipičnu razliku gde su manje bolni pacijenti u prvim satima nakon operacije koji su primili lokalni anestetik i gde je prisutan opadajući trend bolnosti tokom 24 h. U prvom satu nakon operacije statistički su značajno bolniji pacijenti koji nisu primili lokalni anestetik, bez obzira na dužinu

trajanja operacije. U slučaju analgezije kod laparoskopske holecistektomije dužina trajanja operacije nema uticaj na akutni postoperativni bol. Slične rezultate su pokazale i studije navedene u literaturi [105,106].

Primena multimodalne analgezije sa intraperitonealnom aplikacijom bupivakaina u toku i nakon laparoskopske holecistektomije omogućava signifikantnu redukciju količine korišćenih opioda kod svih pacijenata. Takođe, omogućava se klinički značajno smanjenje u dužini trajanja bolničkog lečenja, čime se smanjuju ukupni troškovi lečenja.

## 6. Zaključci

- Intraperitonealnom aplikacijom lokalnog anestetika Bupivacaina u toku izvođenja laparoscopske holecistektomije značajno se smanjuje intenzitet postoperativnog bola i dužina njegovog trajanja u odnosu na pacijente kontrolne grupe kod kojih se ovakav postupak ne primenjuje.
- Nivo postoperativnog bola ima trend opadanja u toku 24 sata koji je značajno izraženiji kod pacijenata kod kojih je primenjena multimodalna analgezija.
- Intenzitet akutnog postoperativnog bola kod laparoscopskih holecistektomija je manji tokom prva dva sata nakon operacije kada se primenjuje intraoperativna aplikacija lokalnog anestetika intraperitonealno i u mesta troakara.
- Veća doza anestetika treba da se primenjuje kod pacijenata sa indeksom telesne mase većim od  $30 \text{ kg/m}^2$  i kod muškog pola uzrasta mlađih od 40 godina.
- Kod žena koje su normalno uhranjene intenzitet akutnog postoperativnog bola je veći u odnosu na gojazne žene nakon laparoscopske holecistektomije uz primenu multimodalne analgezije.
- Kod muškaraca koji su normalno uhranjene intenzitet akutnog postoperativnog bola je manji u odnosu na gojazne muškarce nakon laparoscopske holecistektomije uz primenu multimodalne analgezije.



- Normalno uhranjene žene su značajno bolnije u odnosu na normalno uhranjene muškarce nakon laparoscopske holecistektomije uz primenu multimodalne analgezije.
- Kod muškog pola starosti 40-60 godina potrebna je aplikacija većih doza analgetika nakon laparoscopske holecistektomije u odnosu na muškarce drugih životnih dobi
- Dužina trajanja laparoscopske holecistektomije nema uticaja na intenzitet i trajanje akutnog postoperativnog bola.

## 7. Prilozi

### Prilog 1. Numerička skala bola

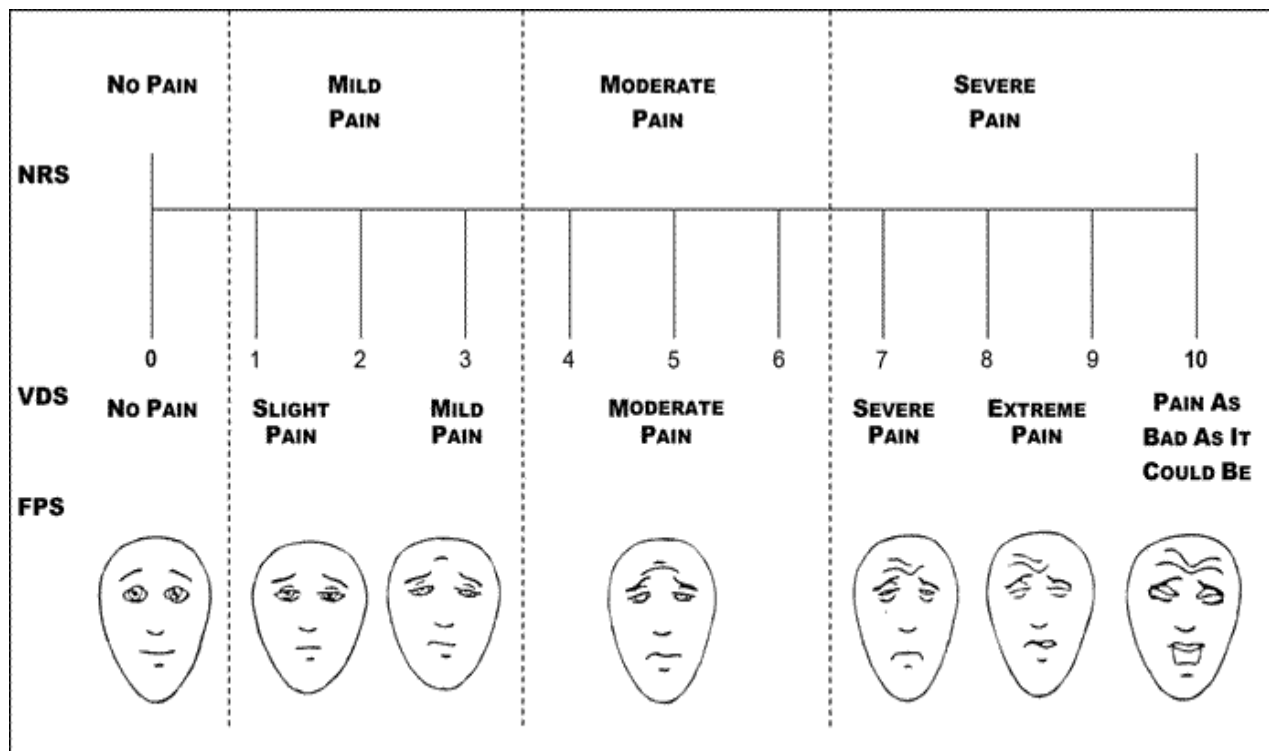


Figure.

Numeric Rating Scale (NRS), Verbal Descriptor Scale (VDS), and Faces Pain Scale (FPS). *Source* (FPS): Bieri D, Reeve RA, Champion GD, Addicoat L, Ziegler JB. The Faces Pain Scale for the self-assessment of the severity of pain experienced by children: Development, initial validation, and preliminary investigation for ratio scale properties. *Pain*. 1990;41(2):139-50. [PMID: 2367140](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2367140/) Used with permission.

### Prilog 2. Klasifikacija indeksa telesne mase

Индекс	Класификација
<18,5	Неухрањеност
18,5 - 24,9	Идеална маса
25 - 29,9	Прекомерна маса
30 - 34,9	Блага гојазност
35 - 39,9	Тешка гојазност
>40	Екстремна гојазност

## 8.Literatura

1. Tzovaras G, Fafoulakis F, Pratsas K, Georgopoulou S, Stamatiou G, Hatzitheofilou C. Spinal vs general anesthesia for laparoscopic cholecystectomy: interim analysis of a controlled randomized trial. *Arch Surg* 2008;143(5):497-501.
2. WHO Expert Consultation. Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. *Lancet*. 2004;363(9403):157-63.
3. Ivanov D, Cvijanović R, Major-Zoričić Z, Ivanov M, Veljković R. Klasična naspram laparoskopske holecistektomije: uporedna analiza respiratorne funkcije. *Med Dan* 2003; 2(1-2): 114-23.
4. Kehlet H. Postoperative pain. In: Wilmore DW, Brenlan M, Harken A, et al., eds. *Care of surgical patient*. New York: Scientific American Inc., 1988; 12:1-12.
5. Vogel JD. Liposome bupivacaine (EXPAREL®) for extended pain relief in patients undergoing ileostomy reversal at a single institution with a fast-track discharge protocol: an IMPROVE Phase IV health economics trial. *J Pain Res*. 2013 Jul 29;6:605-10.
6. Litwin DE, Cahan MA. Laparoscopic cholecystectomy. *Surg Clin North Am*. 2008;88(6):1295-313.
7. Apostolski S, Bulat P, Bumbaširević Lj, Cerovac N, Dragašević N, Jančić J, et al. *Neurologija, II izdanje*. Beograd: Medicinski fakultet u Beogradu – CIBID; 2009.

8. Ružić A. Neuroendokrinološki odgovor na traumu i hirurške postupke. In: Dragović M, Gerzić Z, editors. Osnovi hirurgije. Beograd: Elektronsko izdanje, Dan design; 1996. p. 3-13.
9. Ružić M, Fabri M, Pobor M, Jovelić A, Lukač D. Rabdomioliza nakon ekstremnog fizičkog napora. *Vojnosanit Pregl.* 2009; 66(9): 754–757.
10. Max MB. Is mechanism-based pain treatment attainable? Clinical trial issues. *The Journal of Pain* 2000;1(3):2-9.
11. Lalević P. Anesteziologija. In: Dragović M, Gerzić Z, editors. Osnovi hirurgije. Beograd: Elektronsko izdanje, Dan design 1996. p. 159-70.
12. Breivik H. Opioids in cancer and chronic non-cancer pain therapy-indications and controversies. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2001 Oct;45(9):1059-66.
13. The American Society of Anesthesiologists, Inc. Lippincott Williams & Wilkins. Practice Guidelines for Acute Pain Management in the Perioperative Setting. *Anesthesiology* 2012; 116:248–73.
14. White PF. The Role of Non-Opioid Analgesic Techniques in the Management of Postoperative Pain. NYSORA [Internet] 2009 Mar 16. [cited 2012 Apr 27] Available from: [http://www.nysora.com/pain\\_management/3105-the-role-of-non-opioid-analgesic-techniques-in-the-management-of-postoperative-pain.html](http://www.nysora.com/pain_management/3105-the-role-of-non-opioid-analgesic-techniques-in-the-management-of-postoperative-pain.html)
15. Serralta AS, Lledó JB, Santafé AS, Espinosa RG, Bertomeu CA, Casañ MM et al. Course of postoperative pain in laparoscopic cholecystectomy under multimodal anesthesia-analgesia in ambulatory care. *Revista Espanola De Anestesiologia Y Reanimacion.* 2002;49(9):461-7.

16. Gvozdenovic Lj.Šok. I izdanje.Novi Sad:Medicinski fakultet;2013.
17. Bogdanović D. Anatomija grudnog koša (Thorax). VIII izdanje. Beograd: Savremena administracija; 2001.
18. Schumann R, Jones SB, Ortiz VE, Connor K, Pulai I, Ozawa ET, et al. Best practice recommendations for anesthetic perioperative care and pain management in weight loss surgery. *Obesity research* 2005; 13(2): 254-66.
19. Kopf A, Banzhaf A, Stein C. Perioperative management of the chronic pain patient. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology* 2005;19(1): 59-76.
20. Ben-David B, Swanson J, Nelson JB, Chelly JE. Multimodal analgesia for radical prostatectomy provides better analgesia and shortens hospital stay. *Journal of clinical anesthesia* 2007; 19(4): 264-68.
21. Voepel-Lewis T, Merkel S, Tait AR, Trzcinka A, Malviya S. The reliability and validity of the Face, Legs, Activity, Cry, Consolability observational tool as a measure of pain in children with cognitive impairment. *Anesthesia & Analgesia* 2002; 95(5), 1224-9.
22. Bouhassira D, Attal N, Fermanian J, Alchaar H, Gautron M, Masquelier N, et al. Development and validation of the neuropathic pain symptom inventory. *Pain* 2004; 108(3); 248-57.
23. Melzack R. The McGill Pain Questionnaire: Major properties and scoring methods. *Pain* 1975; 3 (1):277-99.
24. Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, Boureau F, Brochet B, Bruxelle J, et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and

- development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain* 2005; 114(1): 29-36.
25. Martelli MF, Liljedahl EL, Nicholson K, Zasler ND. A brief introductory guide to chronic pain resources on the Internet. *Neuro Rehabilitation* 2000; 14(2): 105-121.
26. Roland M, Fairbank J. The Roland–Morris disability questionnaire and the Oswestry disability questionnaire. *Spine* 2000; 25(24): 3115-24.
27. Garratt A, Schmidt L, Mackintosh A, Fitzpatrick R. Quality of life measurement: bibliographic study of patient assessed health outcome measures. *British Medical Journal* 2002; 324(7351): 1417.
28. Marić SS. Perioperativna kontrola bola - koncept multimodalne analgezije. *Anesteziija i intenzivna terapija* 2011;33(1-2):97-101.
29. Cunningham JA, Nolan C. Anesthesia for minimally invasive procedures. In: Barash PG, Cullen BT, Stoelting RK, editors. *Clinical Anesthesia*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009: 1062-1068.
30. Lalević P. Anesteziologija. In: Dragović M, Gerzić Z, editors. *Osnovi hirurgije*. Beograd: Elektronsko izdanje, Dan design; 1996. p. 159-170.
31. Vogel JD. Liposome bupivacaine (EXPAREL®) for extended pain relief in patients undergoing ileostomy reversal at a single institution with a fast-track discharge protocol: an IMPROVE Phase IV health economics trial. *J Pain Res.* 2013 Jul 29;6:605-10.

32. Frasco PE, Sprung J, Trentman TL. The impact of the joint commission for accreditation of healthcare organizations pain initiative on perioperative opiate consumption and recovery room length of stay. *Anesth Analg*. 2005;100(1):162-8.
33. Ledowski T, Reimer M, Chavez V, Kapoor V, Wenk M. Effects of acute postoperative pain on catecholamine plasma levels, hemodynamic parameters, and cardiac autonomic control. *Pain* 2012; 153(4): 759-64.
34. Gkotsi A, Petsas D, Sakalis V, Fotas A, Triantafyllidis A, Vouros I, et al. Pain point system scale (PPSS): a method for postoperative pain estimation in retrospective studies. *Journal of pain research* 2012; 5: 503.
35. Vučković S. Farmakoterapija bola. In: Prostran M, Obradović D, Japundžić-Žigon N, Todorović Z, Gojković-Bukarica Lj, Vučković S, et al, editors. *Klinička farmakologija*. Beograd: Medicinski fakultet univerziteta u Beogradu; 2012. p. 103-124.
36. Deans GT, Wilson MS, Brough WA. Controlled trial of preperitoneal local anaesthetic for reducing pain following laparoscopic hernia repair. *Br J Surg*. 1998 Jul;85(7):1013-4.
37. Durai R, Ng PC. Practical application of using local anaesthetics: surgical perspectives. *Acta Chir Belg*. 2013;113(1):64-9.
38. Becker DE, Reed KL. Local anesthetics: review of pharmacological considerations. *Anesth Prog* 2012;59(2):90-101.
39. Becker DE. Basic and Clinical Pharmacology of Autonomic Drugs. *Anesthesia Progress* 2012; 59:4, 159-169,

40. Reed KL, Malamed SF, Fonner AM. Local Anesthesia Part 2: Technical Considerations. *Anesthesia Progress* 2012; 59:3: 127-37.
41. Buvanendran A, Kroin JS. Multimodal analgesia for controlling acute postoperative pain. *Current Opinion in Anaesthesiology* 2009; 22:588–93.
42. Mercadante S, Ferrera P, Villari P, Arcuri E. Hyperalgesia: an emerging iatrogenic syndrome *Journal of Pain and Symptom Management* 2003;26: 769–75.
43. Buckenmaier III CC, Bleckner LL. Anaesthetic agents for advanced regional anaesthesia. *Drugs* 2005; 65 ;745–59.
44. Ong CK, Lirk P, Seymour RA , Jenkins BJ. The efficacy of preemptive analgesia for acute postoperative pain management: a meta-analysis *Anesthesia and Analgesia* 2005; 100 :754–56.
45. Deans GT, Wilson MS, Brough WA. Controlled trial of preperitoneal local anaesthetic for reducing pain following laparoscopic hernia repair. *Br J Surg.* 1998 Jul;85(7):1013-4.
46. Lau H, Patil NG, Lee F. Randomized Clinical Trial of Postoperative Subfascial Infusion with Bupivacaine following Ambulatory Open Mesh Repair of Inguinal Hernia. *Dig Surg* 2003;20:285–9.
47. Sensitization P. New concepts in acute pain therapy: preemptive analgesia. *Am Fam Physician* 2001; 63(10): 1979-85.
48. Cvijanović R. Tehnike laparoskopskih operacija u abdominalnoj hirurgiji. I izdanje. Novi Sad: Medicinski fakultet; 2013.



49. WHO Expert Consultation. Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. *Lancet*. 2004;363(9403):157-63.
50. Jevtić RM, Milovanović D. Fiziološke i fizioterapijske osnove bola. *M.Č.* 2006; 1-2: 54-58.
51. Mantyh PW. Neurobiology of Substance P and the NK1 receptor. *J Clin Psychiatry*. 2002; 63(11): 6-10.
52. Wu CL, Naqibuddin M, Rowlingson AJ, Lietman SA, Jermyn RM, Fleisher LA. The effect of pain on health-related quality of life in the immediate postoperative period. *Anesthesia & Analgesia* 2003; 97(4): 1078-85.
53. Melzack R, Togerson WS. On the language of pain. *Anesthesiology* 1971;34:54-9.
54. Alkhamesi NA, Peck DH, Lomax D, Darzi AW. Intraperitoneal aerosolisation of bupivacaine reduces postoperative pain in laparoscopic surgery: a randomized prospective controlled double-blinded clinical trial. *Surg Endosc* 2007;21:602-6.
55. Louizos AA, Hadzilia SJ, Leandros E, Kouroukli IK, Georgiou LG, Bramis JP. Postoperative pain relief after laparoscopic cholecystectomy: a placebo-controlled double-blind randomized trial of preincisional infiltration and intraperitoneal instillation of levobupivacaine 0.25%. *Surgical Endoscopy and Other Interventional Techniques* 2005; 19(11): 1503-6.
56. White PF. The Role of Non-Opioid Analgesic Techniques in the Management of Postoperative Pain. *NYSORA* [Internet] 2009 Mar 16. [cited 2012 Apr 27] Available from: [http://www.nysora.com/pain\\_management/3105-the-role-of-non-opioid-analgesic-techniques-in-the-management-of-postoperative-pain.html](http://www.nysora.com/pain_management/3105-the-role-of-non-opioid-analgesic-techniques-in-the-management-of-postoperative-pain.html)

57. Bar-Dayyan A, Natour M, Bar-Zakai B, Zmora O, Shabtai M, Ayalon A, et al. Preperitoneal bupivacaine attenuates pain following laparoscopic inguinal hernia repair. *Surg Endosc* 2004; 18: 1079–81.
58. Alkhamesi NA, Peck DH, Lomax D, Darzi AW. Intraperitoneal aerosolization of bupivacaine reduces postoperative pain in laparoscopic surgery: a randomized prospective controlled double-blinded clinical trial. *Surgical endoscopy* 2007; 21(4): 602-606.
59. Kehlet H, Gray AW, Bonnet F, Camu F, Fischer HBJ, McCloy RF, et al. A procedure-specific systematic review and consensus recommendations for postoperative analgesia following laparoscopic cholecystectomy. *Surgical Endoscopy And Other Interventional Techniques* 2005; 19(10): 1396-415.
60. White PF, Kehlet H, Neal JM, Schricker T, Carr DB, Carli F. The role of the anesthesiologist in fast-track surgery: from multimodal analgesia to perioperative medical care. *Anesthesia & Analgesia* 2007; 104(6): 1380-96.
61. White FP. The Changing Role of Non-Opioid Analgesic Techniques in the Management of Postoperative Pain. *A&A*. 2002; 94: 577-85.
62. Cepeda MS, Carr DB. Women experience more pain and require more morphine than men to achieve a similar degree of analgesia. *Anesth Analg*. 2003;97(5):1464–8.
63. Rosseland LA, Stubhaug A. Gender is a confounding factor in pain trials: women report more pain than men after arthroscopic surgery. *Pain*. 2004;112(3):248–53.

64. Greenspan JD, Craft RM, LeResche L, Arendt-Nielsen L, Berkley KJ, Fillingim RB, et al. Studying sex and gender differences in pain and analgesia: a consensus report. *Pain* 2007; 132: 26-45.
65. Castillo-Garza G, Díaz-Elizondo JA, Cuello-García CA, Villegas-Cabello O. Irrigation with Bupivacaine at the Surgical Bed for Postoperative Pain Relief After Laparoscopic Cholecystectomy. *JLS* 2012; 16: 105-11.
66. Kim T, Kang H, Park J, Chang IT, Park SG. Intraperitoneal ropivacaine instillation for postoperative pain relief after laparoscopic cholecystectomy. *J Korean Surg Soc.* 2010;79:130–136.
67. Ahmed B, Ahmed A, Tan D, et al. Post-laparoscopic cholecystectomy pain: effects of intraperitoneal local anesthetics on pain control—a randomized prospective double-blind placebo-controlled trial. *Am Surg.* 2008;74:201–9.
68. Soejima K, Goto A, Vu PTN, Vinh NQ, Minh PN, Deshpande GA, et al. Perception of anesthesia safety and postoperative symptoms of surgery patients in Ho Chi Minh City, Vietnam: a pioneering trial of postoperative care assessment in a developing nation. *Environmental health and preventive medicine* 2010; 15(6): 333-43.
69. Cheung CW, Ying CLA, Lee LH, Tsang SF, Tsui SL, Irwin MG. An audit of postoperative intravenous patient controlled analgesia with morphine: Evolution over the last decade. *European Journal of Pain* 2009; 13(5): 464-71.
70. Romberg R, van Dorp E, Hollander J, Kruit M, Binning A, Smith T, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of IV morphine-6-glucuronide for postoperative pain relief after knee replacement surgery. *The Clinical journal of pain* ;2007 23(3):197-203.

71. Uchiyama K, Kawai M, Tani M, Ueno M, Hama T, Yamaue H. Gender differences in postoperative pain after laparoscopic cholecystectomy. *Surgical Endoscopy and Other Interventional Techniques* 2006; 20(3): 448-51.
72. Draganić PV. Anatomija čoveka – abdomen. XIII izdanje. Beograd: Savremena administracija; 2000.
73. White PF. The changing role of non-opioid analgesic techniques in the management of postoperative pain. *Anesthesia & Analgesia* 2005; 101(5): 5-22.
74. Joshi GP, Bonnet F, Shah R, Wilkinson RC, Camu F, Fischer B, et al. A systematic review of randomized trials evaluating regional techniques for postthoracotomy analgesia. *Anesthesia & Analgesia* 2008; 107(3): 1026-40.
75. Kest B, Sarton E, Dahan A. Gender differences in opioid mediated analgesia. Animal and human studies. *Anesthesiology*. 2000;93(2):539–47.
76. Jones HE, Fitzgerald H, Johnson RE. Males and females differ in response to opioid agonist medications. *The American Journal on Addictions* 2005; 14(3): 223-33.
77. Aziz CB, Abdullah NN. Sex differences in pain. *Intern Med J* 2005; 4: 87-93.
78. van Dorp EL, Romberg R, Sarton E, Bovill JG, Dahan A. Morphine-6-glucuronide: morphine's successor for postoperative pain relief? *Anesthesia & Analgesia* 2006; 102(6): 1789-97.
79. Popescu, A., LeResche, L., Truelove, E. L., & Drangsholt, M. T. (2010). Gender differences in pain modulation by diffuse noxious inhibitory controls: A systematic review. *Pain* 2010;150(2): 309-18.

80. Hamunen K, Maunuksela EL, Olkkola KT. Interpretation of the large red-and-white visual analog scale by children compared with adults. *Journal of Pediatric Nursing* 2008; 23(2): 142-44.
81. Aubrun F, Salvi N, Coriat P. Sex- and age-related differences in morphine requirements for postoperative pain relief. *Anesthesiology*. 2005;103(1):156–60.
82. Peckham EM, Traynor JR. Comparison of the antinociceptive response to morphine and morphine-like compounds in male and female Sprague–Dawley rats. *J Pharmacol Exp Ther*. 2006;316(3):1195–201.
83. Uchiyama K, Kawai M, Tani M, Ueno M, Hama T, Yamaue H. Gender differences in postoperative pain after laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc*. 2006; 20 (3): 448-451.
84. Ip HYV, Abrishami A, Peng WHP, Wong J, Chung F. Predictors of Postoperative Pain and Analgesic Consumption. *Anesthesiology*. 2009; 111 (3): 657-77.
85. Farkas DT, Moradi D, Moaddel D, Nagpal K, Cosgrove JM. The impact of body mass index on outcomes after laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc*. 2012; 26(4): 964-9.
86. Simopoulos C, Polychronidis A, Botaitis S, Perente S, Pitiakoudis M. Laparoscopic cholecystectomy in obese patients. *Obes Surg*. 2005; 15(2): 243-6.
87. Jevtić MR, Milovanović D. Fiziološke i fizioterapijske osnove bola. *Pregled literature* 2006; 1(2):54-8.

88. Yetkin G, Uludag M, Oba S, Citgez B, Paksoy I. Laparoscopic cholecystectomy in elderly patients. *JLS*. 2009; 13(4): 587-91.
89. Lee S, Yoon CJ, Park HJ, Lee JZ, Ha HK. The surgical procedure is the most important factor affecting continence recovery after laparoscopic radical prostatectomy. *World J Mens Health* 2013;31(2):163-9.
90. Cottam DR, Fisher B, Atkinson J, Link D, Volk P, Friesen C, Trovar R. A randomized trial of bupivacaine pain pumps to eliminate the need for patient controlled analgesia pumps in primary laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass. *Obesity surgery* 2007; 17(5): 595-600.
91. Bobeck EN, McNeal AL, Morgan MM. Drug dependent sex-differences in periaqueductal gray mediated antinociception in the rat. *Pain* 2009; 147(1): 210-16.
92. Kano M, Farmer AD, Aziz Q, Giampietro VP, Brammer MJ, Williams S, et al. Sex differences in brain response to anticipated and experienced visceral pain in healthy subjects. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology* 2013; 304(8): 687-99.
93. Keogh E. Sex differences in pain. *Reviews in Pain* 2008; 2(2): 4-7.
94. Stubbs D, Krebs E, Bair M, Damush T, Wu J, Sutherland J, et al. Sex Differences in Pain and Pain Related Disability among Primary Care Patients with Chronic Musculoskeletal Pain. *Pain Medicine* 2010; 11(2): 232-9.
95. Zalon ML. Mild, Moderate, and Severe Pain in Patients Recovering from Major Abdominal Surgery. *Pain Management Nursing* 2012;10:56-62.
96. Viana EDSR, Bruno SS, Sousa MBCD. Modulation by progesterone of pain sensitivity to mechanical and ischemic stimuli in young and healthy women. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia* 2008; 30(6): 306-11.

97. Wiesenfeld-Hallin, Z. (2005). Sex differences in pain perception. *Gender Medicine*, 2(3), 137-145.
98. Roberts KJ, Gilmour J, Pande R, Hodson J, Lam FT, Khan S. Double-blind randomized sham controlled trial of intraperitoneal bupivacaine during emergency laparoscopic cholecystectomy. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2013;12(3):310-6.
99. Bijur PE, Esses D, Birnbaum A, Chang AK, Schechter C, Gallagher EJ. Response to morphine in male and female patients: analgesia and adverse events. *The Clinical journal of pain* 2008; 24(3): 192-8.
100. Cepeda MS, Carr DB. Women experience more pain and require more morphine than men to achieve a similar degree of analgesia. *Anesthesia & Analgesia* 2003; 97(5): 1464-68.
101. Ochroch EA, Gottschalk A, Troxel AB, Farrar JT. Women suffer more short and long-term pain than men after major thoracotomy. *The Clinical journal of pain* 2006; 22(5): 491-8.
102. Lee IO, Kim SH, Kong MH, Lee MK, Kim NS, Choi YS, & et al. Pain after laparoscopic cholecystectomy: the effect and timing of incisional and intraperitoneal bupivacaine. *Canadian Journal of Anesthesia* 2001; 48(6): 545-50.
103. Al Thubaity, Fatma K, Adnan A. Merdad, Al Ghaith ZM. Laparoscopic Cholecystectomy "Outpatient Procedure". *Journal of King Abdulaziz University- Medical Sciences* 2002;10: 33-8.
104. Cottam DR, Fisher B, Atkinson J, Link D, Volk P, Friesen C, et al. A randomized trial of bupivacaine pain pumps to eliminate the need for patient controlled analgesia pumps in primary laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass. *Obesity surgery* 2007; 17(5): 595-600.

105. Bobeck EN, McNeal AL, Morgan MM. Drug dependent sex-differences in periaqueductal gray mediated antinociception in the rat. *Pain* 2009; 147(1): 210-16.
106. Kano M, Farmer AD, Aziz Q, Giampietro VP, Brammer MJ, Williams SC, et al. Sex differences in brain response to anticipated and experienced visceral pain in healthy subjects. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology* 2013; 304(8): 687-99.