

UNIVERZITET U BEOGRADU

MEDICINSKI FAKULTET

Svetlana D. Srećković

**EFEKTI PRIMENE PERIFERNIH NERVNIH
BLOKOVA KOLENA NA POSTOPERATIVNU
KONTROLU BOLA I FUNKCIONALNE
REZULTATE NAKON UGRADNJE TOTALNE
PROTEZE KOLENA**

doktorska disertacija

Beograd, 2024.

UNIVERSITY OF BELGRADE

FACULTY OF MEDICINE

Svetlana D. Srećković

**EFFECTS OF PERIPHERAL NERVE BLOCKS
ON POSTOPERATIVE PAIN CONTROL AND
FUNCTIONAL RECOVERY AFTER TOTAL
KNEE ARTHROPLASTY**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2024.

Mentor: prof. dr Marko Kadija, vanredni profesor, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Komentor: prof. dr Nebojša Lađević, redovni profesor, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Članovi komisije:

- **Prof. dr Goran Tulić, redovni profesor, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu**
- **Prof. dr Ivan Palibrk, vanredni profesor, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu**
- **Prof.dr Radmilo Janković, vanredni profesor, Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu**

ZAHVALNOST

Mojim roditeljima na podršci tokom svih ovih godina, što su me naučili životnim vrednostima i uvek verovali u mene.

Mojim mentorima na strpljenju, savetima i svemu što su me naučili.

Svima Vama koji ste na neki način doprineli da ova disertacija ugleda svetlost dana.

Takođe se zahvaljujem koautorima radova koji su proizašli kao rezultat istraživanja u okviru ove doktorske teze jer su učestvovali u:

1. *Kreiranju koncepta teze:* prof. dr Marko Kadija, prof. dr Nebojša Lađević;
2. *Prikupljanju podataka:* kl. ass dr. Darko Milovanović; dr Maja Jokanović
3. *Formalnoj analizi:* prof.dr Goran Tulić, kl.ass dr. Uroš Dabetić, kl.ass dr. Marija Đukanović;
4. *Istraživanju:* prof. dr Marko Kadija;
5. *Metodologiji:* prof.dr Biljana Miličić;
6. *Superviziji:* prof. dr Marko Kadija, prof. dr Nebojša Lađević;
7. *Pisanju – originalni nacrt:* prof. dr Marko Kadija, prof. dr Nebojša Lađević.

EFEKTI PRIMENE PERIFERNIH NERNVIH BLOKOVA KOLENA NA POSTOPERATIVNU KONTROLU BOLA I FUNKCIONALNE REZULTATE NAKON UGRADNJE TOTALNE PROTEZE KOLENA

Sažetak

Uvod: Totalna artroplastika kolena (eng. Total Knee Arthroplasty, TKA) je standardna ortopedska procedura koja poboljšava kvalitet života i smanjuje bol. Praćena je intenzivnim bolom, posebno u prva 24h posle operacije i tokom izvođenja aktivnih pokreta. Različite strategije postoperativne kontrole bola deo su multimodalnog koncepta analgezije u cilju obezbeđivanja adekvatne analgezije u odsustvu mišićne slabosti i sprečavanja pojave hroničnog bola. Hronični posthirurški bol (eng. Chronic Post-Surgical Pain, CPSP) posle TKA ima do 44% bolesnika, od kojih 15% ima bol visokog intenziteta koji utiče na kvalitet života, pojavu nezadovoljstva i predstavlja jedan od razloga za revizionu hirurgiju. **Metod:** Ova studija je imala za cilj da proceni efekat primene aduktor kanal bloka i IPACK bloka (eng. Infiltration in the space between the Popliteal Artery and the Capsule of posterior Knee)(blok vs. bez bloka) na potrošnju opioida, intenzitet postoperativnog bola kao i pojavu CPSP dve godine nakon TKA. **Rezultati:** Dve godine nakon operacije analizirano je 166 bolesnika (82 vs. 84). Intenzitet bola je bio manji u grupi sa blokovima tokom mirovanja i aktivnosti, kao i potrošnja opioidnih analgetika ($9,74 \pm 3,87$ mg vs. $30,63 \pm 11,52$ mg) ($p < 0,001$). Viši KOOS (eng. Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score) je bio 6, 12 i 24 meseca posle operacije u grupi sa blokovima. Grupe su se statistički značajno razlikovale i u vrednostima FJS (eng. Forgotten Joint Score) dve godine nakon operacije (92,52% naspram 78,72%, $p < 0,001$). CPSP je bio prisutan kod 20,24% bolesnika u grupi bez bloka i 6,1% bolesnika sa blokovima ($p = 0,011$). Prediktor varijable za pojavu CPSP bile su: preoperativni intenzitet bola (granična vrednost 5,5), bol u mirovanju (granična vrednost od 2,35), bol tokom aktivnosti (granična vrednost: 2,5) i potrošnja opioida (granična vrednost: 8 mg). **Zaključak:** Blokovi perifernih nerava obezbeđuju adekvatnu analgeziju, značajno smanjuju potrošnju opioida, poboljšavaju funkcionalne ishode i smanjuju CPSP dve godine nakon TKA.

Ključne reči: periferni nervni blokovi, totalna proteza kolena, postoperativna analgezija, hronični posthirurški bol, aduktor kanal blok, IPACK blok

Naučna oblast: Medicina

Uža naučna oblast: Rekonstruktivna hirurgija

UDK broj: _____

EFFECTS OF PERIPHERAL NERVE BLOCKS ON POSTOPERATIVE PAIN CONTROL AND FUNCTIONAL RECOVERY AFTER TOTAL KNEE ARTHROPLASTY

Abstract

Introduction: Total knee arthroplasty (TKA) is a standard orthopedic procedure that improves life quality and reduces pain. It is associated with significant pain, especially within the first 24 hours postoperatively and during active movements. Different pain management strategies are suggested as a part of a multimodal analgesia regimen to prevent the occurrence of chronic pain and provide adequate analgesia without inducing muscle weakness. Chronic post-surgical pain (CPSP) after TKA was experienced in up to 44% of patients, and 15% were in severe pain, affecting the quality of life, causing dissatisfaction, and becoming one of the reasons for revision surgery. **Methods:** This study aimed to assess adductor canal block and IPACK block (blocks vs. no blocks) on opioid consumption, postoperative pain score, the functional outcomes, and chronic post-surgical pain two years after TKA. **Results:** 166 patients (82 vs. 84) were analyzed two years after surgery. Pain intensity was less in the group with blocks in the rest and during activity, as well as opioid consumption (9.74 ± 3.87 mg vs. 30.63 ± 11.52 mg) ($p < 0.001$). Higher *Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score* 6, 12, and 24 months after surgery were in the group with blocks. A statistically significant difference between groups was in *Forgotten Joint Score* two years after surgery (92.52% vs 78.72%, $p < 0.001$). CPSP was present in 20.24% of patients in the group without blocks and 6.1% of patients with blocks ($p = 0.011$). Predictor variables of CPSP included pain before surgery (cut-off of 5.5), pain at rest (cut-off of 2.35), pain during active movement (cut-off: 2.5), and opioid consumption (cut-off: 8 mg). **Conclusion:** Peripheral nerve blocks provide adequate analgesia, significantly decrease opioid consumption, improve functional outcomes, and reduce CPSP two years after surgery.

Key words: peripheral nerve block, knee arthroplasty, postoperative analgesia, chronic pain, adductor canal block, IPACK block.

Scientific field: Medicine

Scientific subfield: Reconstructive surgery

UDK number: _____

Sadržaj

1. UVOD	1
1.1. Totalna artroplastika kolena	1
1.1.1. Anatomija zgloba kolena.....	1
1.1.2. Indikacije za ugradnju totalne proteze kolena.....	3
1.1.3. Komplikacije posle ugradnje totalne proteze kolena	7
1.1.3.1. Akutni postoperativni bol.....	8
1.1.3.2. Patofiziologija akutnog postoperativnog bola.....	8
1.1.3.3. Procena intenziteta akutnog postoperativnog bola.....	9
1.1.3.4. Lečenje akutnog postoperativnog bola.....	9
1.2. Blokovi perifernih nerava.....	11
1.2.1. Nervna vlakna i prenos impulsa	11
1.2.2. Lokalni anestetici	13
1.2.2.1. Mehanizam delovanja lokalnih anestetika	15
1.2.2.2. Farmakokinetika lokalnih anestetika.....	16
1.2.2.2.1. Apsorpcija.....	16
1.2.2.2.2. Distribucija	16
1.2.2.2.2.1. Prolazak kroz placentu	16
1.2.2.2.2.2. Metabolizam i klirens.....	17
1.2.2.3. Adjuvanti lokalnim anestheticima.....	17
1.2.2.4. Mešavine lokalnih anestetika	17
1.2.2.5. Načini primene lokalnih anestetika	17
1.2.2.6. Toksičnost lokalnih anestetika.....	18
1.2.2.6.1. Sistemska toksičnost	18
1.2.2.6.1.1. Toksično delovanje na centralni nervni sistem	18
1.2.2.6.1.2. Toksično delovanje na kardiovaskularni sistem.....	18
1.2.2.6.1.3. Methemoglobinemija	19
1.2.2.6.1.4. Lečenje sistemske toksičnosti	19
1.2.2.6.2. Lokalna toksičnost	19
1.2.3. Priprema i izvođenje perifernih nervnih blokova.....	20
1.2.3.1. Oprema za izvođenje bloka.....	20

1.2.3.1.1 Nervni stimulator.....	20
1.2.3.1.2. Ultrazvuk u regionalnoj anesteziji.....	21
1.2.3.1.3. Igle za periferne nervne blokove.....	22
1.2.4. Tehnika izvođenja perifernog nervog bloka.....	23
1.3. Inervacija zgloba kolena.....	26
1.3.1 Lumbalni pleksus.....	26
1.3.2. Sakralni pleksus.....	27
1.3.3. Senzorna inervacija kože kolena.....	28
1.3.4. Duboka senzorna inervacija kolena.....	29
1.3.5. Blokovi perifernih nerava za donji ekstremitet.....	29
1.4. Hronični posthirurški bol.....	37
1.4.1. Definicija hroničnog posthirurškog bola.....	37
1.4.2 Mehanizmi i karakteristike hroničnog posthirurškog bola.....	38
1.4.2.1 Periferna senzitivizacija.....	38
1.4.2.2. Centralna senzitivizacija.....	38
1.4.2.3. Modulacija senzitivizacije.....	39
1.4.3. Klinički simptomi povezani sa hroničnim posthirurškim bolom.....	39
1.4.4. Faktori rizika za hronični posthirurški bol.....	40
1.4.5. Prevencija hroničnog posthirurškog bola.....	42
2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA.....	44
3. MATERIJAL I METODE.....	45
3.1. Dizajn studije.....	45
3.2. Kriterijumi.....	45
3.3. Intervencija.....	45
3.3.1. Postoperativna analgezija.....	46
3.3.2. Procena funkcionalnog oporavka.....	47
3.4. Statistička analiza.....	47
4. REZULTATI.....	49
4.1. Prikaz rezultata ispitivanja cele grupe bolesnika.....	49
4.1.1. Preoperativne karakteristike bolesnika.....	49
4.1.2. Karakteristike bolesnika u odnosu na intraoperativni tok.....	51
4.1.3. Ishodi lečenja posle ugradnje TKA.....	52

4.1.3.1. Postoperativni bol u miru i tokom obavljanja aktivnosti, potrošnja opioidnih analgetika	52
4.1.3.2 Funkcionalni testovi posle TKA	54
4.1.3.3. Postoperativne komplikacije dve godine posle TKA.....	55
4.2. Prikaz rezultata ispitivanja u odnosu na primenjenu kombinaciju perifernih nervnih blokova.....	56
4.2.1. Karakteristike bolesnika u odnosu na periferni nervni blok	56
4.2.2. Ishodi lečenja u odnosu na periferni nervni blok	59
4.2.2.1. Postoperativni bol u miru i tokom obavljanja aktivnosti, potrošnja opioidnih analgetika	59
4.2.2.2. Funkcionalni testovi u odnosu na periferni nervni blok.....	61
4.2.2.3. Postoperativne komplikacije dve godine posle TKA u odnosu na prisustvo bloka	65
4.3. Prikaz rezultata bolesnika u odnosu na prisustvo hroničnog posthirurškog bola dve godine posle ugradnje totalne proteze kolena	66
4.3.1. Preoperativne karakteristike bolesnika u odnosu na prisustvo hroničnog posthirurškog bola	66
4.3.2. Karakteristike bolesnika u odnosu na intraoperativni tok.....	67
4.3.3. Ishodi lečenja u odnosu na prisustvo hroničnog posthirurškog bola	68
4.3.3.1. Postoperativni bol u miru i tokom obavljanja aktivnosti, potrošnja opioidnih analgetika	68
4.3.3.2. Funkcionalni testovi u odnosu na prisustvo hroničnog posthirurškog bola	69
4.3.4. Faktori rizika za CPSP	74
5. DISKUSIJA	77
6. ZAKLJUČCI.....	88
7. LITERATURA	90

1. UVOD

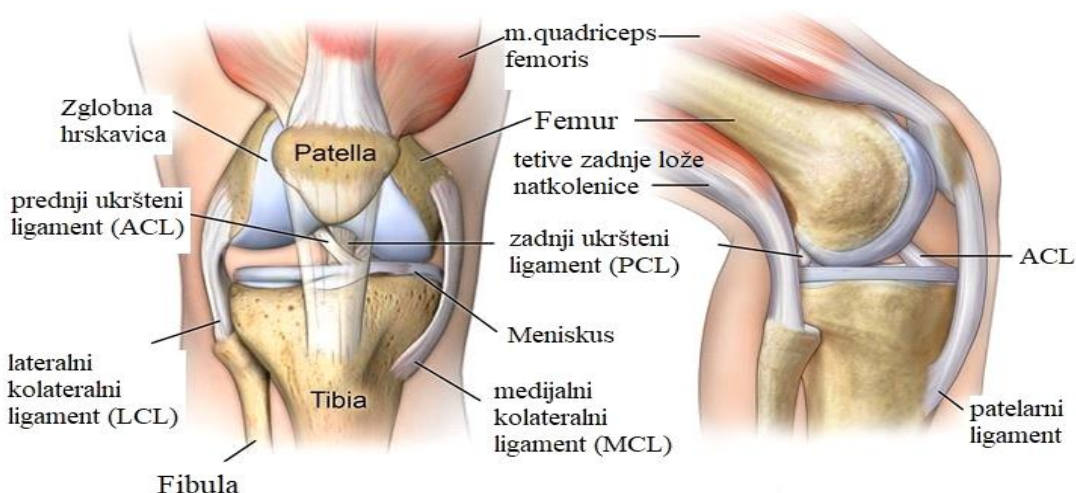
1.1. Totalna artroplastika kolena

Ugradnja totalne proteze kolena (eng. Total Knee Arthroplasty - TKA) jedna je od najčešćih elektivnih procedura u savremenoj ortopediji, koja značajno doprinosi kvalitetu života bolesnika oslobađanjem od bola uz očuvanu funkcionalnost zgloba i dugovečnost implanta (1). U Velikoj Britaniji se na godišnjem nivou uradi preko 100 000 artroplastika kolena, a u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) oko jedan milion sa tendencijom povećanja na oko 3,5 miliona do 2030. godine (2). Velike potrebe za ovim tipom proteza nisu samo posledica efikasnosti procedure nego i produženja životnog veka stanovništva, promene životnih navika i zahteva za visokim nivoom aktivnosti i u starijem životnom dobu kao i široko rasprostranjene gojaznosti (3,4). Razvoj proteza kolena ima dugu istoriju i brojne autore ali se prekretnicom smatra napuštanje šarkastog tipa artifičijelnog zgloba i uvođenje takozvanog „total condylar” dizajna, sedamdestih godina dvadesetog veka. Insall i Gunston se smatraju rodonačelnicima modernih proteza kolena. Karakteristike novog dizajna bile su veći stepen slobode implanta i postoperativna biomehanika hoda slična prirodnom kolenu (4).

Usavršavanje dizajna, poboljšanje karakteristika polietilena i operativnih tehnika kao i zadovoljstvo bolesnika, doprinele su proširenju indikacija za TKA i na bolesnike mlađe životne dobi. Takođe, poslednjih decenija veliki napredak postignut je u perioperativnoj kontroli bola doprinoseći značajno popularnosti ove metode. Dalji pravac razvoja artroplastike kolena usmeren je ka poboljšanju bescementnih proteza kolena, prelasku sa mehaničkog na kinetičku orijentaciju implanta i robotski asisistiranu hirurgiju (3).

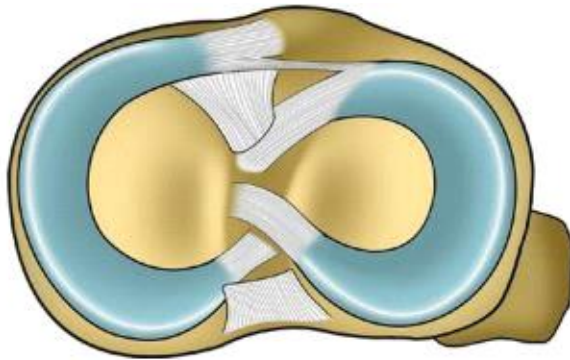
1.1.1. Anatomija zgloba kolena

Koleno je sinovijalni zglob sa minimalnim rotacionim kretanjem. Sastoji se od distalnog dela femura, proksimalne tibije i patele, formirajući medijalnu i lateralnu femorotibijalnu i patelofemoralnu zglobnu površinu (5–7) (Slika 1).



Slika 1. Anatomija kolena (preuzeto sa <https://comportho.com/anatomy/anatomy-of-the-knee>)

Zglobna površina femura (kondil) je u svom zadnjem delu mnogo jače ispupčena nego u prednjem, dok je kondil tibije veoma plitak. Ovaj nesklad između zglobnih površina regulisan je hrskavičavim strukturama - meniskusima koji se pružaju duž perifernih ivica tibije. Spoljašnji meniskus je više zatvoren i oblikom podseća na slovo „O”, a unutrašnji meniskus ima otvoreniji oblik koji podseća na slovo „C” i omogućava njegovu veću pokretljivost (Slika 2). Oni su pričvršćeni pomoću jakih fibroznih snopova na prednjoj i zadnjoj međukondilarnoj jami za gornju površinu tibije (5–7).



Slika 2. Spoljašnji i unutrašnji meniskus - pogled odozgo (preuzeto iz Charalambou CP, The knee made easy, Menisci, strana 16, Springer Nature 2022).

Poprečna veza kolena spaja prednje delove meniskusa. Umetnuti u medijalni i lateralni deo između femura i tibije meniskusi štite zglobnu hrskavicu i podržavaju koleno. Zglobna hrskavica pokriva femoralne kondile, tibijalne plateau, trohlearni žleb i patelarne fasete (8–10).

Čašica (patella) je sezamoidna kost, u tetivi četvoroglavog mišića buta, koja svojom zglobnom površinom naleže na čašično polje (facies patellaris) femura kada je koleno u fleksiji. Njena uloga je u ekstenziji potkolenice, ishrani zglobne hrskavice ali i zaštiti kondila od povreda. Zglobna kapsula okružuje ceo zglob sa svojim spoljašnjim fibroznim i unutrašnjim sinovijalnim slojem. Fibrozni deo je prekinut sa prednje strane patelom i prostire se od donjeg kraja femura do gornjeg kraja tibije. Zglobna šupljina je uzan prostor ispunjen sinovijalnom tečnošću koji formira zglobna kapsula sa zglobnim površinama (8,9).

Zahvaljujući podudarnosti zglobnih površina ali i kolateralnim ligamentima obezbeđena je stabilnost zgloba kolena. Mehanička osa femura, definisana linijom povučenom od centra glave femura do centra kolena, je tri stepena valgusa u odnosu na vertikalnu osu. Anatomska osa femura, definisana linijom koja prepolovi osovinu femura, je šest stepeni valgusa prema mehaničkoj osi femura i devet stepeni valgusa prema vertikalnoj osi. Proksimalna tibija je orijentisana na tri stepena varusa. Varus položaj proksimalne tibije, zajedno sa pomeranjem centra rotacije kuka, dovodi do toga da je površina tibije koja nosi težinu paralelna sa tlom. Sagitalno poravnanje proksimalne tibije je nagnuto unazad približno pet do sedam stepeni. Asimetrija prirodne anatomije kostiju održava poravnanje napetosti zgloba i ligamenta (6,10,11).

1.1.2. Indikacije za ugradnju totalne proteze kolena

Osteoartritis (OA) je primarno degenerativno oboljenje zgloba, **primarna artroza**, i predstavlja najčešći razlog za ugradnju totalne proteze kolena. Patoanatomski dolazi do progresivnog propadanja hrskavice i posledičnih promena na subhondralnoj kosti usled zapaljenske reakcije sinovijalne membrane. Destrukcijom hrskavice ali i promenama na koštanim strukturama zgloba nastaju deformiteti različitog stepena, koji su praćeni intenzivnim bolovima ograničavajući ne samo pokrete već i svakodnevno funkcionisanje. Očekivani dalji porast broja bolesnika sa bolom u kolenu koji su posledica osteoartritisa, rezultat je produženja prosečnog životnog veka ali i stope gojaznosti. Uočeno je da kod primarnog osteoartritisa ova dva faktora značajno doprinose oštećenju hrskavice u glavnim zglobovima koji nose težinu (1,12).

Sekundarne artroze takođe mogu biti razlog ugradnje totalne proteze kolena. One nastaju kao posledica traume, zapaljenskih, reumatskih oboljenja, ponavljanih hemoragija u zglobu i pseudotumorskim oboljenjima sinovije (pigmentni vilonodularni sinovitis, hondromatoza) (6,12,13).

Indikacije za TKA:

- Bolnost zgloba kolena koja ograničava funkcionalne aktivnosti
- Ekstenzivna destrukcija zglobne hrskavice
- Strukturalni deformiteti kolena u pogledu varusa ili valgusa
- Nestabilnost i ograničenje pokreta
- Neuspeh konzervativnih tretmana u lečenju (12–14).

Prema dizajnu i indikacijama razlikujemo tri najznačajnija tipa proteza kolena: *totalne*, *unikondilane* i *revizione proteze*.

Totalna proteza podrazumeva zamenu femoralne, tibijalne i patelarne komponente kolena (Slika 3 i 4).



Slika 3. Totalna proteza kolena (preuzeto sa

<https://www.advancedosm.com/complex-total-knee-replacement-orthopaedic-sports-medicine-specialist-cypress-houston-tx/>)

Hirurška tehnika se odvija kroz nekoliko faza:

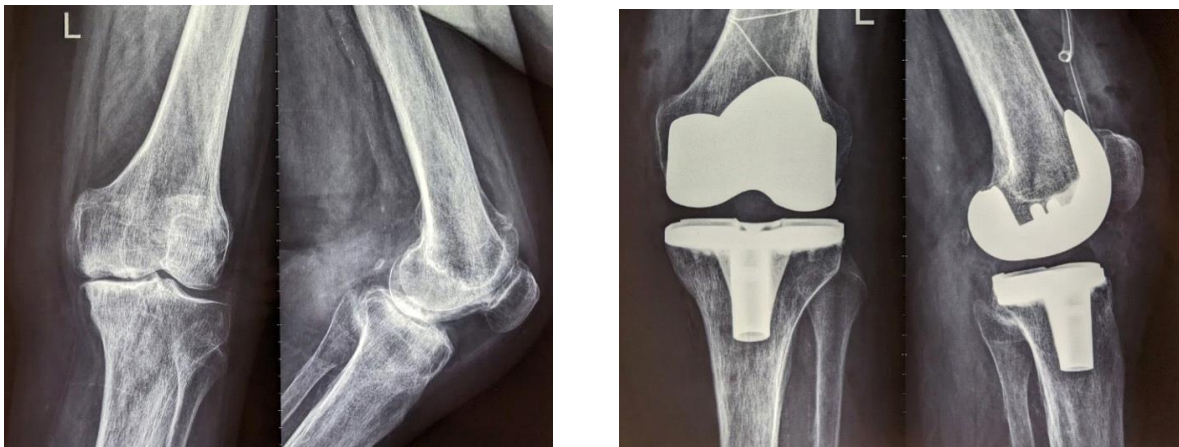
- Priprema operativnog polja je od velikog značaja za smanjenje rizika infekcije kod svih artroplastičnih procedura posebno kada je koleno u pitanju. Pranje cele noge antiseptičnim rastvorima i sapunom pre definitivnog nanošenja obojenog antiseptika i adhezivne sterilne pokrivke je obavezno. Izolacija operativnog polja jednokratnimvešom doprinosi smanjenu rizika infekcije operativnog polja.

Implantacija proteze kolena u najvećem broju slučajeva se može izvesti u bleđoj stazi postavljanjem poviske „tourniqueta”. Ona značajno utiče na preciznost, dužinu operativnog vremena, kvalitet cementiranja i predstavlja metodu izbora u najvećem broju slučajeva.

- Parapatelarna medijalna incizija je najzastupljeniji pristup kolenu za artroplastične procedure. Opisani su i široko primenjivani pristupi koji čuvaju m. quadriceps femoris (subvastus, midvastus) za koje se veruje da skraćuju vreme postoperativnog oporavka mišića i brži funkcionalni oporavak. Primena ovih pristupa zavisi od karakteristika bolesnika, tipa deformiteta i preferencija hirurga jer u pojedinim slučajevima ograničavaju ekspoziciju zgloba što može uticati na produženje trajanja operativnog zahvata.
- Mehanička orijentacija proteze, još uvek predstavlja dominantnu operativnu tehniku i podrazumeva postavljanje proteze perpedikularno na mehaničku osovinu ekstremiteta. To se postiže adekvatnom resekcijom kosti pomoću intramedularnih i ekstramedularnih vodiča. U najvećem broju slučajeva za resekcije distalnog okrajka femura koristi se intramedularni vodič dok za resekcije proksimalne tibije mogu biti korišćeni intramedularni i ekstramedularni vodiči što zavisi od preferencije hirurga i konfiguracije tibije. Otvaranje medularnog kanala femura predstavlja rizik od masne embolije koja se prevenira ispiranjem i aspiracijom sadržaja. Redosled koštane resekcije zavisi od izbora operativne tehnike kojom se postiže kvadriangularan prostor, identičan u punoj ekstenziji i fleksiji od 90 stepeni. Koštana resekcija predstavlja samo deo procedure koji je obično jednostavan ali je dobijanje simetričnih prostora („gap balancing”) presudno za funkcionalnost i dugo preživljavanje implanta. Tehnika podrazumeva popuštanje kolateralnih stabilizatora kolena zavisno od preegzistirajućeg deformiteta i zadnjeg ukrštenog ligamenta kod proteza koje čuvaju zadnji ukršteni ligament. Kada je završena koštana resekcija i balansiranje mekotkivnih stabilizatora, postavljaju se probni metalni elementi proteze i određuje debljina plastičnog, polietilenskog umetka. Debljina plastičnog inserta mora obezbediti stabilnost kolena kroz čitav opseg pokreta što je obično slučaj ako su prethodne faze hirurgije urađene korektno.
- Implantacija proteze je poslednja faza koja podrazumeva fiksaciju proteze odgovarajuće veličine cementom. Postoje i bescementne proteze kolena ali njihova nedovoljno dokazana dugoročna pouzdanost i visoka cena ih čini nedostupnim u manje razvijenim sredinama. Savremena metoda cementiranja podrazumeva mešanje komponenti u vakuumu što obezbeđuje bolje karakteristike vezivanja na kontaktnim površinama kosti i cementa kao i između cementa i proteze. Cementiranje mora biti sprovedeno u optimalnom trenutku, a pedantno uklanjanje viška cementa je sastavni deo dobre hirurške

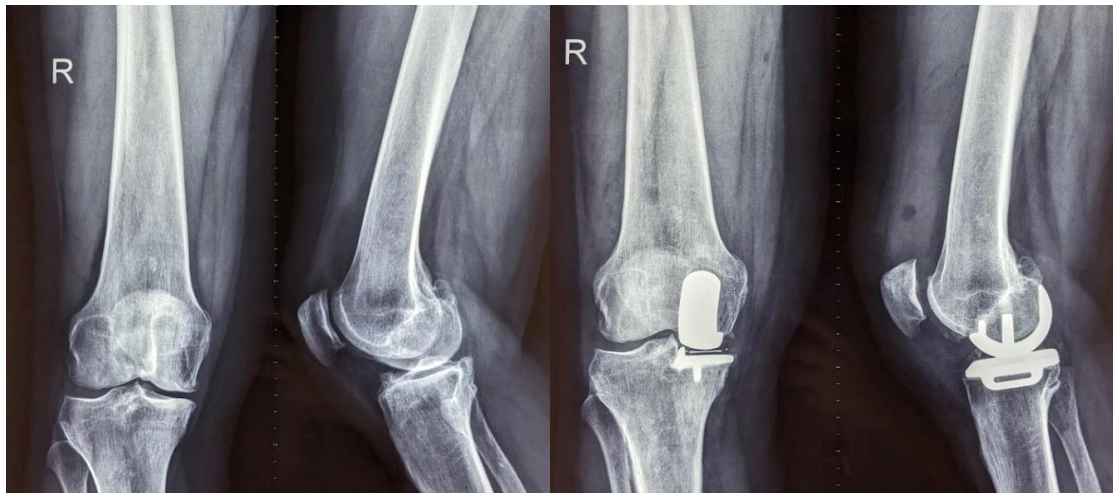
tehnike. Nakon završenog procesa polimerizacije cementa i definitivne fiksacije metalnih komponenti postavlja se plastični, polietilenski umetak odgovarajuće debljine.

- Zamena artikularne površine čašice zahteva uklanjanje kosti zajedno sa oštećenom hrskavicom. Posle resekcije postavlja se polietilensko dugme odgovarajuće veličine u poziciji koja obezbeđuje najbolje klizanje čašice kroz trohlearni sulkus femoralne komponente proteze. Značaj zamene artikularne površine čašice je jedno od kontroverznih pitanja u artroplastici kolena i veliki broj hirurga svesno zanemaruje ovaj deo procedure. Iako operativna tehnika podrazumeva konstantnu proveru pozicije delova proteze i njihove međusobne odnose, posle definitivne ugradnje još jednom se proverava stabilnost, obim pokreta i ponašanje čašice kroz postignuti obim pokreta.
- Završetak operacije podrazumeva hemostazu, oslobađanje poveske („tourniqueta”) i zatvaranje operativne rane po slojevima, najbolje pojedinačnim šavovima (12,13).



Slika 4. Radiografski snimak kolena pre i posle ugradnje totalne proteze kolena (preuzeto iz istorije bolesti Klinike za ortopedsku hirurhiju i traumatologiju)

Unikondilarna proteza podrazumeva minimalno invanzivni pristup kojim se odstranjuje značajno manji deo koštanog i mekog tkiva zgloba. Indikaciono područje unikondilarnih proteza su degenerativna oboljenja kolena koja zahvataju samo jedan odeljak zgloba, obično medijalni. Najznačajniji preduslov za uspešnu unikondilarnu artroplastiku je adekvatna procena očuvanosti ligamentarnog aparata kolena jer visoka funkcionalnost implanta zavisi od očuvanosti biomehaničkog okruženja koju pružaju pasivni stabilizatori kolena (Slika 5) (15).



Slika 5. Radiografski snimak kolena pre i posle ugradnje unikondilarne proteze kolena (preuzeto iz istorije bolesti Klinike za ortopedsku hirurhiju i traumatologiju)

Revizionna artroplastika omogućava nadoknadu koštanih defekata i/ili ligamentarne nestabilnosti koja se ne može korigovati primarnim implantima. Najčešće se ugrađuje usled razlabavljenja primarnih proteza (aseptična ili septična), periprotetskih preloma, bolnih i nefunkcionalnih proteza bez razlabavljenja zbog loše orijentacije komponenti. Ovi implantati se ponašaju kao šarkasti zglobovi i imaju manji stepen slobode nego primarne artroplastike (12,14) (Slika 6).



Slika 6. Radiografski snimak kolena pre i posle ugradnje revizionne proteze kolena (preuzeto iz istorije bolesti Klinike za ortopedsku hirurhiju i traumatologiju)

Kod aseptičnih razlabavljenja ova hirurgija se obavlja u jednom aktu koji podrazumeva eksplantaciju nefunkcionalnog implanta i implantaciju novog. Novi implant može biti primarni

ili revizioni po svojim karakteristika. Revizijska hirurgija u dva vremena je najčešći pristup u lečenju periprotetskih infekcija, kada se pored ekspanzije proteze i radikalnog debridmana postavlja antibiotski sprej (najčešće sa dva antibiotika). Zatim sledi vremenski period od 6-8 nedelja koji uključuje primenu antibiotika sistemski do drugog akta hirurgije. U drugom aktu se nakon uklanjanja sprejsa i ponovnog debridmana implantira revizijska proteza. Ovi bolesnici imaju veći rizik perioperativnih komplikacija (12,14).

1.1.3. Komplikacije posle ugradnje totalne proteze kolena

Potencijalne komplikacije posle ugradnje totalne proteze kolena mogu nastati u neposrednom postoperativnom toku, nekoliko meseci ili godina nakon hirurgije.

Najčešće su:

- Infekcija, površinska ili duboka
- Tromboza dubokih vena
- Plućna embolija
- Masna embolija / ili sindroma masne embolije (eng. fat embolism syndrome, FES)
- Prelom
- Dislokacija
- Nestabilnost
- Osteoliza (dovodi do razlabavljenja komponenti)
- Bol, akutni postoperativni / hronični posthirurški bol
- Ukočenost
- Vaskularna povreda
- Povreda nerva

TKA je pouzdana hirurška procedura sa predvidljivim ishodom kod odgovarajućeg bolesnika. Prijavljene stope preživljavanja veće su od 85% sa 10 do 25 godina praćenja. Bolesnici koji su podvrgnuti totalnoj artroplastici kuka i kolena imaju visok rizik od tromboze dubokih vena (DVT) sa incidencijom od približno 0,6 – 1,5% (16-18). S obzirom na veliki broj ovih operacija, sa oko milion izvedenih godišnje u SAD, stopa DVT predstavlja veliki apsolutni broj bolesnika. Tokom protekle decenije primećeno je blago smanjenje stope DVT ali ne i plućne embolije nakon totalne artroplastike kolena (16-18). Do sada je sproveden veliki broj istraživanja o optimalnom izboru farmakološke profilakse individualno prilagođene sa ciljem da se smanji stopa DVT, a istovremeno minimizira rizik od intraoperativnog i postoperativnog krvarenja. Učestalost postoperativnih komplikacija se povećava ukoliko se kod bolesnika u jednom aktu ugradi proteza oba kolena, pre svega miokardne ishemije, masne embolije i tromboze. Rizik je

takođe veći kod starije životne dobi, većeg broja komorbiditeta i gojaznih bolesnika. Većoj učestalosti FES-a i srčanih aritmija kod ovih bolesnika doprinosi i izraženiji inflamatorni odgovor nakon ove hirurgije. Lezije nerava od kojih je najčešća paraliza n. peroneus-a sa učestalošću od 0,3 do 10% najčešće je posledica ishemije ilil hirurške trakcije (16–18).

Periprotetske infekcije (eng.periprosthetic joint infection-PJI) predstavljaju postoperativnu komplikaciju koja se javlja sa učestalošću < 1% (19,20). Njihova terapija značajno povećava visinu troškova lečenja i samim tim predstavlja veliko opterećenje za zdravstveni sistem. Za sada još ne postoji jasna strategija njihove prevencije. U zavisnosti od vremenskog intervala kada se javljaju u odnosu na hirurški zahvat mogu biti rane (do 3 meseca nakon hirurgije) ili kasne (duže od 3 meseca nakon hirurgije). PJI pogoršavaju operativni ishod i dovode do osteomijelitisa, sepsa, multiorganske disfunkcije ali i letalnog ishoda (19,20).

1.1.3.1. Akutni postoperativni bol

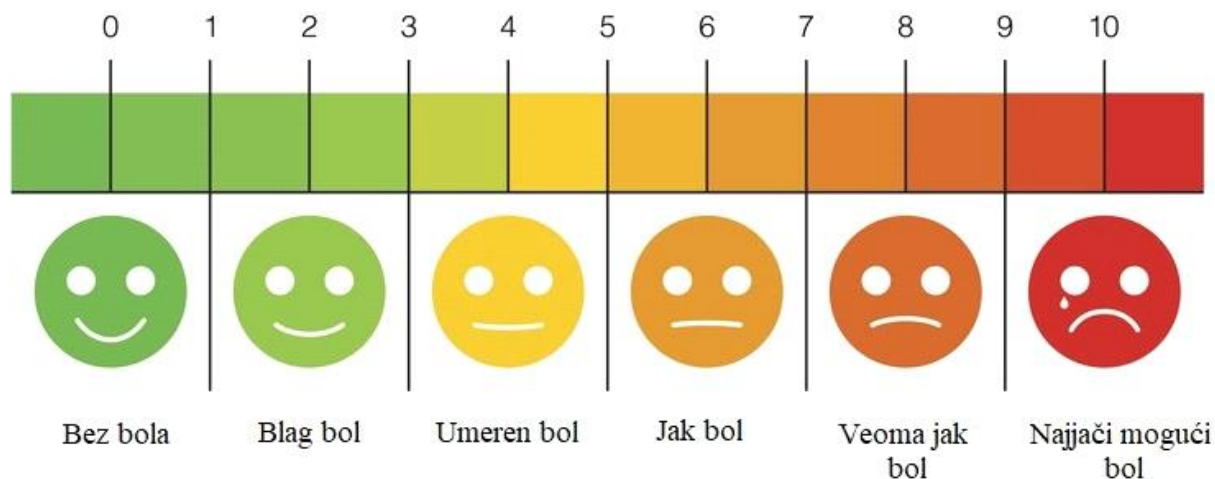
Ugradnja totalne proteze kolena praćena je intenzivnim bolom naročito u neposrednom postoperativnom periodu. Cilj ove hirurgije je oslobađanje bolesnika od bola ali i postizanje boljih funkcionalnih rezultata. Nakon operacije, kako bi povratili mišićnu masu i funkcijuzgloba, bolesnicima je potrebna fizikalna terapija koja uključuje ranu rehabilitaciju u neposrednom postoperativnom toku. Rana rehabilitacija zahteva adekvatnu kontrolu postoperativnog bola (1). Akutni postoperativni bol se definiše kao bol koji bolesnik oseća do sedam dana nakon operacije (21).

1.1.3.2. Patofiziologija akutnog postoperativnog bola

Akutni postoperativni bol nastaje kombinacijom različitih mehanizama. Hirurška trauma tkiva dovodi do povrede nerava, lokalnog i sistemskog inflamatornog odgovora, uslovljavajući nastanak somatskog, visceralnog ili neuropatskog bola. Aktivacija nociceptora u području traume nastaje kao rezultat značajne traume tkiva i oslobađanja velikog broja medijatora, od kojih su najznačajniji serotonin, histamin, prostaglandini, bradikinin, supstanca P, interleukini, citokini, neurotrofini (21–23). Nervni impuls se senzornim nervima prenosi do zadnjih rogova kičmene moždine, a zatim do viših centara centralnog nervnog sistema. Direktna lezija nerva usled povećane učestalosti izbijanja impulsa dodatno povećava intenzitet bola. Bol dovodi do aktivacije osovine hipotalamus-hipofiza i oslobađanja adrenokortikotropnog hormona (ACTH). Nadbubrežne žlezde stimulisane ACTH-om luče adrenalin i noradrenalin. Istovremena aktivacija sistema renin-angiotenzin-aldosteron dovodi do promena u cirkulišućem volumenu. Povećana simpatička aktivnost na kardiovaskularnom sistemu dovodi do tahikardije, povećanog rada miokarda i hipertenzije. Usled postojanja bolnog impulsa smanjen je angažman muskulature uslovljavajući promene u respiratornom sistemu na račun smanjenja respiratorne rezerve, otežanog disanja, nemogućnosti efikasnog kašljanja sa posledičnim razvojem atelektaza i pneumonije. Visoka incidenca postoperativnih respiratornih komplikacija naročito je prisutna nakon grudne i abdominalne hirurgije. Simpatička aktivnost na nivou gastrointestinalnog trakta dovodi do splahnhičke hipoperfuzije i smanjenja motilitetacрева, povećavajući na taj način verovatnoću nastanka postoperativnog ileusa ali i infekcija usled translokacije bakterija. Takođe dovodi do imunosupresije, niza metaboličkih promena ali i promena u mehanizmima koagulacije, agregacije i fibrinolize (21,22,24,25).

1.1.3.3. Procena intenziteta akutnog postoperativnog bola

Procena bola podrazumeva potvrdu prisustva bola, njegove lokalizacije, merenja intenziteta, dužine trajanja, vremena javljanja i drugih karakteristika (23,26,27). Imajući u vidu da je bol subjektivno iskustvo tokom vremena razvijene su različite skale u cilju objektivizacije i to numerička, vizuelno-analoga i verbalna skala. Prilikom odabira skale uzima se u obzir opšte stanje bolesnika, kognitivni status, nivo obrazovanja kao i poznavanje jezika. Danas se najčešće koriste Numerička skala ocenjivanja (eng. Numeric Rating Scale - NRS) i Vizuelno analoga skala (eng. Visual Analogue Scale - VAS) za procenu intenziteta bola (26,27) (Slika 7).



Slika 7. Vizuelno analoga skala i Numerička skala ocenjivanja

Procena intenziteta bola vrši se u različitim vremenskim razmacima uzimajući u obzir vrstu hirurške procedure, intenzitet početnog bola i stepen njegovog ublažavanja, pojavu novog bola ili bola izmenjenih osobina, način primene i prisustvo neželjenih efekata leka, komorbiditete i promena u kliničkom statusu bolesnika. Za sada ne postoje jasne preporuke o vremenskim intervalima reevaluacija, koje se vrše istom skalom kao i inicijalna procena. One imaju za cilj procenu adekvatnosti primenjene analgetske terapije imajući u vidu i vreme očekivanog efekta primenjene terapije, koje prilikom parenteralne primene analgetika iznosi 15-30 min odnosno 1-2 sata nakon oralne primene (26–28). U zavisnosti pre svega od zahteva hirurgije, odnosno potrebe rane rehabilitacije, procenu intenziteta bola treba vršiti ne samo u miru već i tokom obavljanja aktivnih pokreta, dubokog disanja ili kašljanja (23).

1.1.3.4. Lečenje akutnog postoperativnog bola

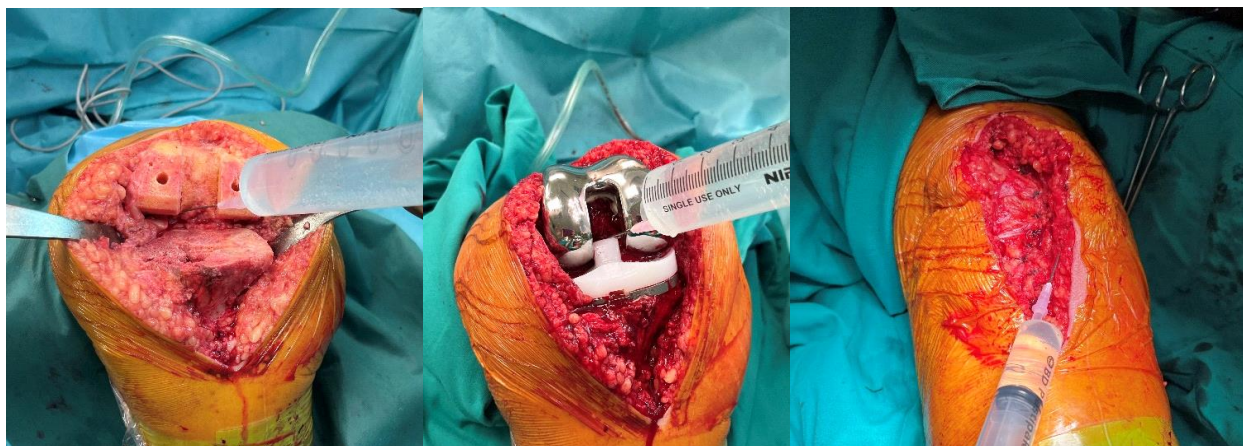
Kontrola postoperativnog bola ključna je komponenta nege bolesnika koja može produžiti oporavak, uticati na zadovoljstvo ali i dodatno povećati korišćenje bolničkih resursa. Prepoznavanje značaja bola u neposrednom postoperativnom toku dovelo je do uvođenja bola kao petog vitalnog parametra koji se prati u Jedinicama intenzivnog lečenja. Međutim, i pored primene različitih vodiča i preporuka, kontrola postoperativnog bola nije na zadovoljavajućem nivou (23,29).

Izbor terapijskog modaliteta farmakološkog i/ili nefarmakološkog, danas je deo multimodalnog koncepta analgezije koji se primenjuje preoperativno, intraoperativno ili postoperativno. Multimodalni koncept analgezije definiše se kao istovremena primena različitih analgetika i tehnika koje imaju različite mehanizme delovanja na puteve bola u perifernom i centralnom nervnom sistemu, deluju aditivno ili sinergistički i dovode do efikasnijeg kupiranja bola u poređenju sa njihovom samostalnom upotrebom (30–32). Istovremena primena više različitih lekova omogućava njihovu primenu u manjim dozama što značajno smanjuje neželjene efekte. Istovremenom primenom opioida i neopioidnih analgetika, postignuta je bolja efikasnost kupiranja akutnog bola uz smanjenje neželjenih efekata, mučnine, povraćanja i sedacije od 20-40% (30–32). U okviru multimodalnog koncepta mogu biti primenjeni opioidni analgetici, α_2 -adrenergički agonisti, nesteroidni antiinflamatorni lekovi, steroidi, inhibitori ciklooksigenaze, gabapentin, pregabalin i lokalni anestetici. Istovremenom primenom lekova drugačijih mehanizama delovanja postiže se inhibicija bola na različitim nivoima (30,31,33). Analgetici se mogu primeniti i pre nastanka bolnog stimulansa u cilju smanjenja intenziteta postoperativnog bola. Preemptivno se najčešće primenjuju ketamin, opioidi, nesteroidni antiinflamatorni lekovi (30,31).

Opioidi su tradicionalno bili terapijski izbor za lečenje postoperativnog bola. Međutim njihova upotreba povezana je sa različitim neželjenim efektima, kao što su razvoj zavisnosti, respiratorna depresija, opstipacija, mučnina, povraćanje, pospanost i oštećene kognitivne funkcije. Povećano interesovanje za alternativne metode kako bi se izbegla upotreba opioida rastao je tokom godina. Danas se sve više kao deo multimodalnog koncepta analgezije primenjuju regionalne tehnike analgezije, koje se dovode u pitanje ukoliko zahvataju velike površine tela (21,23).

Prilagođen bolesniku, izbor terapijskog modaliteta u postoperativnoj kontroli bola posle TKA, ima za cilj postizanje adekvatne analgezije u odsustvu mišićne slabosti. Tako se danas kao deo ove strategije preporučuje lokalna infiltrativna analgezija (eng. Local Infiltration Analgesia - LIA) i blokovi perifernih nerava (30,34–36).

LIA kolena vrši se tokom ugradnje proteze u tri faze ubrizgavanjem 120 ml rastvora lokalnog anestetika od strane ortopeda. Rastvor lokalnog anestetika pored dugodelujućeg anestetika (bupivakain ili levobupivakain ili lipozomalni bupivakain), može sadržati i opioid (morfin 5 mg), nesteroidne antiinflamatorne lekove (NSAIL) (ketorolak 30 mg) i adrenalin (100-300 mcg). Sa prvih 60 ml se infiltrišu zadnja kapsula, i posterolateralna i posteromedijalna strana, kao i centralni deo pre cementiranja. Na ovaj način infiltrirano je tkivo medijalnog i lateralnog femoralnog recesusa, kao i medijalna i lateralna kapsula u projekciji ranijeg meniskokapsularnog spoja. Nakon završenog cementiranja komponenti sa 40 ml rastvora lokalnog anestetika infiltrišu se lateralna i medijalna strana artrotomije kao i retropatelarno masno tkivo. Sa preostalih 20 ml, nakon završene rekonstrukcije zglobne kapsule infiltrišu se subkutano masno tkivo (Slika 8) (37–39).



Slika 8. LIA tokom ugradnje totalne proteze kolena

Upotrebom lipozomalnog bupivakaina u LIA kolena doprinelo se produženju analgetske efikasnosti i smanjenju potrošnje opioida. Međutim adekvatna analgezija nije obezbeđena pri izvođenju aktivnih pokreta (38,39). Mnogo bolji analgetski efekti postignuti su primenom blokova perifernih nerava (31,33,36).

1.2. Blokovi perifernih nerava

Blokovi perifernih nerava predstavljaju vrstu regionalne anestezije kojom se sprečava prenos nervnog impulsa duž nervnog vlakna (40). To se ostvaruje davanjem lokalnog anestetika jednokratno ili kontinuiranom primenom postavljanjem katetera perineuralno, dovodeći do neosetljivosti dela tela, a da su pri tome očuvani svest i disanje bolesnika. Izbor bloka perifernog nerva u postoperativnoj kontroli bola posle TKA imao bi za cilj da bude što selektivniji, bliže operativnom mestu, da obezbedi adekvatnu analgeziju u odsustvu mišićne slabosti a u cilju rane rehabilitacije bolesnika, uzimajući u obzir anatomske karakteristike bolesnika i inervaciju kolena (31,34,40).

1.2.1. Nervna vlakna i prenos impulsa

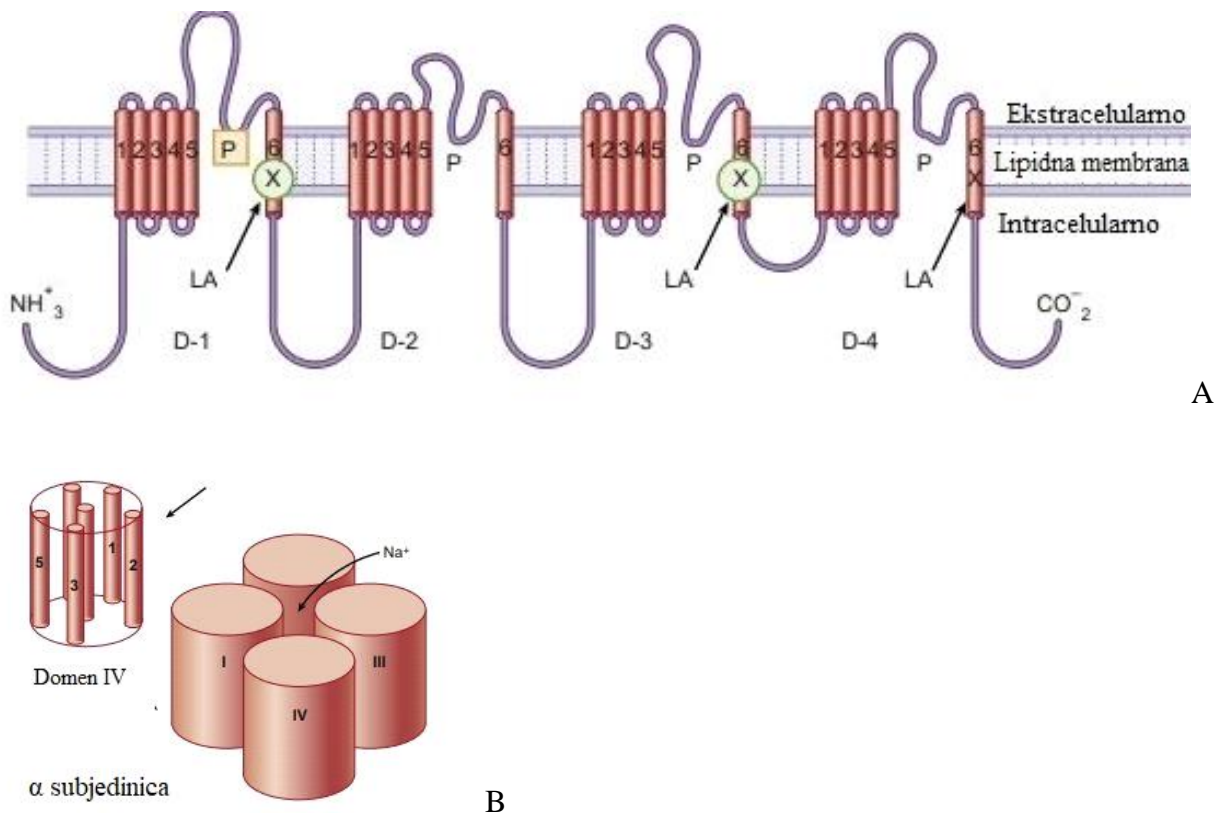
Prenos signala do i od centralnog nervnog sistema omogućen je nervnim vlaknima i obavlja se različitom brzinom u zavisnosti od tipa vlakana. Brz prenos signala omogućen je mijelinizovanim vlaknima zahvaljujući preskakanju akcionog potencijala između Ranvijerovih suženja. Mijelinizovana A vlakna su u zavisnosti od funkcije podeljena u četiri grupe:

- A α (alfa) vlakna snabdevaju skeletni mišić
- A β (beta) vlakna prenose taktilni osećaj
- A γ (gama) vlakna obezbeđuju inervaciju mišićnih vretena
- A δ (delta) vlakna prenose nocicepciju i hladnoću (41,42).

Mijelinizovana B vlakna su autonomna preganglijska vlakna koja su sporije provodljiva. Tupi bol iz kože i visceralnih organa prenosi se nemijelinizovanim C vlaknima (41).

Hirurški rez ili trauma stvaraju lokalni inflamatorni odgovor koji oslobađanjem raličitih medijatora aktivira nociceptore, slobodne nervne završetke A δ vlakana u u koži, mišićima, zglobovima, kostima i visceralnim organima. Stimulacija nociceptora dovodi do depolarizacije, koja zauzvrat aktivira natrijum-zavisne kanale koji se nalaze u ćelijskoj membrani nerava i miokarda (41,42).

Voltažno zavisni natrijumov kanal (Na^+) je složena proteinska struktura sastavljena od velike podjedinice α vezane za jednu ili dve β podjedinice. Podjedinica α sastoji se od četiri domena (I-IV), od kojih svaki sadrži šest segmenata (S1- S6) okružujući centralno postavljen kanal (Slika 9).



Slika 9. Voltažno zavisni Na^+ kanal - A- Na^+ kanal; B - α subjedinica Na^+ kanala; LA-lokalni anestetik, P- region (preuzeto-Millers Anesthesia, ninth edition, poglavlje 29 - Lokalni anestetici, strana 873).

Kanal formiraju segmenti S5 i S6 i kratke petlje aminokiselina koje ih povezuju. Na^+ kanali imaju tri konformacijska stanja: zatvoreni (mirovanje), otvoreni ili inaktivirani. Inaktivacionu kapiju formira petlja koja povezuje domene III i IV. S4 u svakom domenu ima pozitivno naelektrisane aminokiseline arginin ili lizin i predstavlja naponsko osetljivo područje Na^+ kanala. U stanju mirovanja, membranski potencijal je približno -70 mV. On nastaje kretanjem K^+ jona duž njihovog gradijenta koncentracije, dok negativno naelektrisani anjoni (uglavnom proteini) ostaju unutar ćelije generišući transmembranski napon ili membranski potencijal mirovanja. S4 segment je u „dole“ položaju, čineći voltažno zavisni natrijumov kanal zatvorenim. Tokom

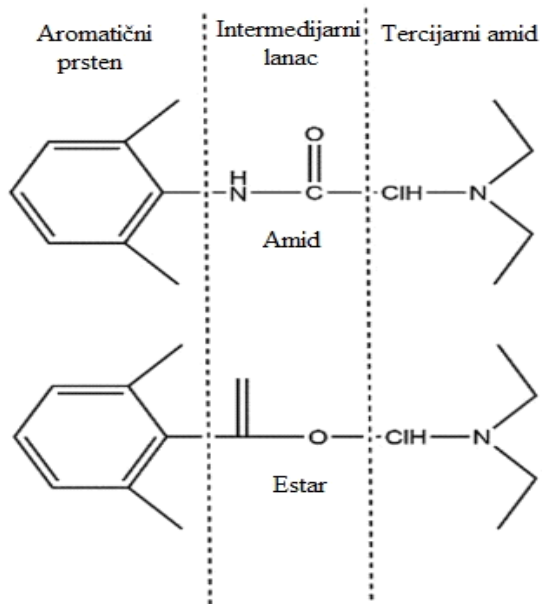
depolarizacije kanal se otvara spiralnom rotacijom S4 segmenata napolje što dozvoljava brz priliv Na^+ jona, niz električni i hemijski gradijent, čime se otkriva receptorsko mesto između domena III i IV, a time se kanal prevodi u inaktivacijsko stanje iz kog može vratiti u stanje mirovanja samo repolarizacijom ćelijske membrane (37,43). Generisanje impulsa duž nerva izaziva brzo kretanje Na^+ jona unutar i K^+ jona van ćelije preko selektivnih jonskih kanala. Kada se membranski potencijal poveća na prag od -55 mV, akcionim potencijalom usled brzog priliva pozitivnih Na^+ jona preko naponskog Na^+ kanala dolazi do postizanja maksimalnog transmembranskog potencijala +40 mV. Inaktivacijom natrijumovih kanala uz istovremeni efluks K^+ jona dolazi do repolarizacije i vraćanja nerva u stanje mirovanja. Nakon toga, aktivnošću Na^+/K^+ pumpe obnavlja se elektrohemijski gradijent potencijala membrane u mirovanju. Danas je poznato deset gena koji kodiraju voltažno-zavisne Na^+ kanale i koji imaju različitu ekspresiju u zavisnosti od tkiva.

Voltažno zavisni natrijumovi kanali $\text{Na}_v 1.7$ i $\text{Na}_v 1.8$ su veoma zastupljeni u senzornim neuronima dok se $\text{Na}_v 1.5$ nalazi u srčanim ćelijama i metastaskim ćelijama raka dojke i debelog creva. Svi tipovi kanala podložni su blokadi lokalnih anestetika (44,45).

1.2.2. Lokalni anestetici

Lokalni anestetici (LA) su vodeni rastvori soli alkaloida. Strukturu lokalnog anestetika čine:

- Aromatični prsten (lipofilan, hidrofoban)
- Tercijarni amid (hidrofilan)
- Intermedijarni lanac sa amidnom (-HNC-) ili estarskom (-CO-) vezom između njih (43,46,47) (Slika 10).



Slika 10. Struktura Lokalnih anestetika (preuzeto - Millers Anesthesia, ninth edition, poglavlje 29 - Lokalni anestetici, strana 866).

Na osnovu prirode veze između aromatičnog prstena i tercijarnog amina LA podeljeni su u dve grupe:

- Estarski - kokain, benzokain, hlorprokain, prokain.
- Amidni - lidokain, bupivakain, levobupivakain, ropivakain, prilokain

Brzina početka delovanja LA, potentnost ali i dužina trajanja efekta zavise od:

1. Rastvorljivosti u mastima LA se izražava kao parcijalni koeficijent koji se dobija podelom odnosa koncentracija LA kada je rastvoren u mešavini lipidnog i vodenog rastvarača. Veća rastvorljivost u mastima omogućava bržu difuziju kroz lipidne membrane utičući na brzinu početka ali i dužinu trajanja. Pored toga, veća rastvorljivost lipida daje veći volumen distribucije, ali i veću iritabilnost i toksičnost za lokalno tkivo (43,47).

2. Vezivanjem za proteine- LA se u velikom procentu vezuju za tkivne ili proteine plazme (albumin i alfa-1glikoprotein) i prelaze u neaktivnu formu. Nevezani deo odgovoran je za nastanak sistemske toksičnosti. Hipoksija, hiperkarpnija i acidemija smanjuju vezivanje za proteine i povećavaju rizik od toksičnosti. Toksičnost je povećana i kod dece mlađe od šest meseci usled smanjenog proteinskog kapaciteta. Čvršće vezivanje LA za proteinsku strukturu receptora nervnih ćelija odgovorno je za duži efekat dejstva. Lokalni anestetici sa visokim stepenom vezivanja za proteine imaju duže delovanje i nižu biološku raspoloživost (43).

3. Konstanta disocijacije, pKa- molekuli lokalnog anestetika se nalaze u jonizovanom i nejonizovanom obliku, koji zavise od konstante pKa lokalnog anestetika i pH vrednosti sredine. pKa lokalnog anestetika je pH na kojoj je 50% leka u jonizovanom a 50% u nejonizovanom obliku. Zahvaljujući nejonizovanom obliku koji je lipofilan omogućen je prolazak LA kroz

ćelijsku membranu dok je jonizovana forma odgovorna za aktivnost i blokadu natrijumovih kanala. Za baze, kakvi su LA (pKa od 7,6 do 9,2) što je veći pKa, veća je jonizovana frakcija u rastvoru. LA sa niskim pKa imaju brz početak delovanja dok sa visokim pKa spor. Na primer, lidokain (pKa = 7,8) ima brz početak u poređenju sa bupivakainom (pKa=8,1), jer na pH 7,4 veći deo lidokaina postoji u nejonizovanom obliku. Izuzetak iz ovog pravila je 2-hloroprokain koji i pored pKa 9,1 ima brz početak delovanja zbog visoke koncentracije (3%). Upaljeno i inficirano tkivo je kiseliše, a samim tim više LA postoji u jonizovanom obliku, smanjujući količinu nejonizovanog leka koji je dostupan da dođe do nerva. Adjuvansi mogu uticati na pH tkiva. Najčešće korišćen je bikarbonat, čijim dodavanjem se ubrzava početak epiduralne anestezije (46,47).

4. Molekulska težina - manja molekulska težina LA omogućava njegovu bržu difuziju kroz membrane (47).

5. Vazoaktivni efekat - izraženiji vazodilatatorni efekat LA dovodi do brže apsorpcije i kraćeg delovanja. Tako je mnogo brža apsorpcija lidokaina u poređenju sa bupivakainom. S druge strane, levobupivakain i ropivakain imaju bimodalni vazoaktivni efekat. U kliničkim efektivnim dozama oba dovode do vazodilatacije, a do vazokonstrukcije u subkliničkim (46,47). Koncentracije adrenalina do 1:800.000 u tkivu može dovesti do vazokonstrukcije u prisustvu lokalnog anestetika (46,47).

Promena efekta LA može nastati i produženjem lanca vezanih ugljenikovih molekula bilo na aromatičnom prstenu, tercijarnom aminu ili intermedijalnom lancu sa amidnom vezom. Ovim se povećava lipidna solubilnost, potentnost i dužina trajanja aktivnosti lokalnog anestetika. Zamena tercijarnog amina piperidinskim prstenom povećava liposolubilnost i produžava delovanje. Dodatkom propil grupe na amidni kraj mepivakaina nastao je ropivakain odnosno bupivakain dodatkom butil grupe. U poređenju sa bupivakainom, propil grupa ropivakaina odgovorna je za njegovu selektivnu senzornu blokadu usled smanjenja liposolubilnosti i manjeg prodiranja u mijelinizovana motorna vlakna (46–48). Bupivakain danas postoji u dva stereoizomera, koji iako strukturno identični, ispoljavaju kliničke razlike u potentnosti i neželjenim efektima. Stereoizomeri su istorijski klasifikovani prema njihovoj sposobnosti rotacije ravni polarizovane svetlosti i to sa prefiksom desno - rotacija u smeru kazaljke na satu, a prefiks levo označava rotaciju polarizovane svetlosti u suprotnom smeru od kazaljke na satu. Otkriće selektivne blokade srčanog Na⁺ kanala bupivakaina dovelo je do stvaranja i široke upotrebe dva njegova levo-stereoizomera: levobupivakaina i ropivakaina. Ovi levo-stereoizomeri imaju manji afinitet vezivanja za Na⁺ i K⁺ kanale miokarda i samim tim manje utiču na električnu provodljivost i kontraktilnost miokarda u poređenju sa bupivakainom (48–50).

1.2.2.1. Mehanizam delovanja lokalnih anestetika

Lokalni anestetik da bi ostvario svoj efekat vezivanjem za voltažno zavisne Na⁺ kanale neophodno je da prođe fosfolipidnu membranu. Prolazak kroz membranu je omogućen u lipofilnom nejonizovanom obliku, nakon čega ponovo dolazi do disocijacije i postizanja nove ravnoteže između jonizovane i nejonizovane forme u zavisnosti od intracelularnog pH i pKa lokalnog anestetika. Jonizovana forma u zavisnosti od koncentracije se zatim reverzibilno vezuje za otvorene voltažno zavisne Na⁺ kanale. Vezivno mesto LA se nalazi u domenu IV, petlja S6 i dostupna je samo kada je kanal otvoren. Vezivanje lokalnih anestetika za otvorene Na⁺ kanale se

povećava sa učestalošću depolarizacije nerva. Ovo je poznato kao blok zavisian od upotrebe ili fazni blok. Stabilizacija inaktivnog receptorskog stanja nakon vezivanja LA je zavisna od koncentracije i sprečava dalju propagaciju impulsa. Sa povećanjem koncentracije LA, nastaje vrh smanjenja akcionog potencijala, provođenje impulsa je oslabljeno, refraktorni period produžen, a zatim i u potpunosti inhibirana nervna provodljivost. LA pored Na⁺ kanala blokiraju i druge kanale u različitom stepenu i to kalijumske i kalcijumske ali i N-metil-D-aspartatne receptore (43,48).

Lidokain i bupivakain blokiraju Na⁺ kanale u miokardu. Međutim, bupivakain se vezuje većim afinitetom i sporije disocira, što dovodi do akumulacije tokom diastole, produženja provodljivosti, i indukcije „re-entry” aritmija (43,46,48).

LA obezbeđuju diferencijalni blok u zavisnosti od koncentracije. A γ eferentna i A δ nociceptivna vlakna su najosetljivija, dok su nemijelinizovana C vlakna relativno otporna. Diferenciranje osetljivosti na lokalne anestetike može se videti i tokom epiduranog bloka. Simpatička vlakna su prvo blokirana zahtevajući najnižu koncentraciju lokalnog anestetika kojom se sprečava nervna provodljivost, postizući maksimalni nivo dermatoma pre dalje blokade. Zatim dolazi do blokade vlakana za temperaturu (hladno) i bol (ubod), praćeno propriocepcijom i na kraju motornom blokadom. U toku epiduralne anestezije za carski rez, osećaj dodira i propriocepcija (A β vlakna) može postojati uprkos adekvatnom senzornom bloku što može biti uznemirujuće za bolesnika (43,46).

1.2.2.2. Farmakokinetika lokalnih anestetika

1.2.2.2.1. Apsorpcija

Apsorpcija LA zavisi od mesta ubrizgavanja, brzine injekcije, doze i vazoaktivnosti lokalnih anestetika. Tipično, intrapleuralni blok je povezan sa najvećom brzinom a, potkožna infiltracija sa najmanjom. Redosled postizanja pika koncentracije u plazmi nakon pojedinačne doze je intrapleuralna > interkostalna > lumbalna epiduralna > brahijalni plexus > potkožno > ishijadični blok > femoralni blok (51,52).

1.2.2.2.2. Distribucija

Estarski LA manje se vezuju za proteine plazme nego amidni. Distribucija u tkivima je proporcionalna koeficijentu raspodele LA kroz tkivo/krv, masi i perfuziji tkiva (51,52).

1.2.2.2.2.1. Prolazak kroz placentu

Brzina i stepen difuzije LA preko placente zavisi od stepena vezivanja za proteine, pKa i pH vrednosti majke i fetusa. Bupivakain se u visokom procentu vezuje za proteine plazme (95%) i ima odnos protoka pupčane vene/maternalne arterije od 0,3(46,52,53).Ovo je u suprotnosti sa lidokainom (70%) i odnosom od 0,5-0,7. Kod produženog porođaja acidoza u fetusu može dovesti do akumulacije LA. Brzom hidrolizom estarskih anestetika onemogućen je njihov prelazak preko placente u značajnim količinama (46,52,53).

1.2.2.2.2. Metabolizam i klirens

Esterski i amidni LA se razlikuju po pitanju njihovog metabolizma i alergijskog potencijala. Estri se hidrolizuju brzo u plazmi pomoću pseudoholinesteraze do metabolita para-aminobenzojeva kiselina (PABA), koja može izazvati alergijsku reakciju. Poluživot u plazmi varira od manjeg od jednog minuta (hloroprokain) do osam minuta (tetrakain) i može biti produžen ukoliko bolesnik ima atipičan oblik ovog enzima ili sniženu koncentraciju. Takođe, cerebrospinalna tečnost ne sadrži esterase, tako intratekalno davanje dovodi produženog dejstva, dok eliminacija zavisi od apsorpcije leka i njegovog prelaska u cirkulaciju. S obzirom na veoma brz način eliminacije sistemska toksičnost estarskih anestetika je veoma retka. Kokain, za razliku od drugih estara, metaboliše se hidrolizom u jetri uz bubrežnu eliminaciju (46,52).

Amidni LA se transportuju do jetre, a nakon metabolizma eliminišu preko bubrega. Njihov metabolizam zavisi od dva bitna faktora: protoka krvi kroz jetru i funkcije jetre (enzimskog sistema citohroma p450). Svaki proces koji bitno utiče na ova dva faktora produžava vreme polueliminacije. Izuzetak je prilokain, koji se razlaže samo hidrolizom (46,51).

Metabolizam amidnih LA se vrši u jetri, aromatičnom hidrosilacijom, hidrolizom amida i N-dealkilacijom. S obzirom da je metabolizam mnogo sporiji od hidrolize estarskih, amidni LA su skloniji akumulaciji u prisustvu disfunkcije jetre ili smanjenog hepatičnog protoka krvi. Prilokain se metaboliše u plućima (46,52).

Vrednosti klirensa i poluvreme eliminacije amidnih anestetika predstavlja hepatični metabolizam jer je izlučivanje putem bubrega nepromenjenog oblika leka minimalno. Akumulacija metabolita može nastati u uslovima bubrežne insuficijencije. Klirens lidokaina zavisi od protoka krvi kroz jetru i relativno je nezavisan od aktivnosti jetrenih enzima. Ovo je važno kod kritično obolelih bolesti, posebno u stanjima niskog minutnog volumena i smanjenog protoka krvi u jetri (46,52).

1.2.2.3. Adjuvanti lokalnim anestheticima

Različiti lekovi kao adjuvanti mogu se dodati lokalnim anestheticima i produžiti ili pojačati njihovo dejstvo. Najčešća klinička upotreba podrazumeva upotrebu adrenalina, klonidina, opioida, ketamina, deksametazona, deksmedetomidina i midazolama (52,54).

1.2.2.4. Mešavine lokalnih anestetika

Kada se dva jedinjenja pomešaju da bi se dobila supstanca koja ima jedan skup fizičkih karakteristika, kaže se da je eutektička. Primer eutektičke mešavine lokalnog anestetika (EMLA) je mešavina kristalnih baza 2,5% lidokaina i 2,5% prilokaina u emulziji ulje/voda. Meša ima nižu tačku topljenja od zasebnih LA i omogućava korišćenje veće koncentracije LA. Anesteziozolozi u svakodnevnom radu često kombinuju LA kako bi se postigao brži početak delovanja i trajanje bloka ali za sada bez dovoljnih dokaza. Kliničkim istraživanjima nije pokazano skraćanje početka delovanja dodavanjem lidokaina ropivakainu (51,52).

1.2.2.5. Načini primene lokalnih anestetika

Lokalni anestetici se primenjuju na različite načine i to: topikalno (koža i disajni put), subkutano, intravenski, perineuralno, epiduralno i intratekalno, sa ciljem da se minimalnom dozom obezbedi

adekvatna analgezija i/ili anestezija za što duži vremenski period. Rastvori LA su najčešće u koncentraciji 0,5%, 1% ili 2% a doza se izračunava uzimajući u obzir individualne karakteristike bolesnika, maksimalno dozvoljenu dozu anestetika (na osnovu telesne težine bolesnika), mogućnost primene vazokonstriktora, brzinu i tehniku administracije kao i prokrvljenost lokalnog tkiva (48,52). Dodavanjem vazokonstriktora, adrenalina (1:200000) rastvoru LA usporavanjem apsorpcije produžava se efekat i postiže bolja hemostaza. Posebna opreznost je neophodna kod bolesnika koji imaju poremećaj srčanog ritma, a kod kojih se primenjuje rastvor lokalnog anestetika sa adrenalinom. Takođe ovaj rastvor ne bi trebalo koristiti za anesteziranje distalnih delova tela vaskularizovanih terminalnim arteriolama. Ukoliko je kod istog bolesnika neophodno anesteziranje/analgeziranje veće površine odnosno više operativnih polja povećava se volumen a ne ukupna doza LA i najčešće koriste razblaženja (0,25%, 0,125% ili 0,0625%) (46,48,52).

1.2.2.6. Toksičnost lokalnih anestetika

Sigurnost u primeni LA obezbeđuje se davanjem adekvatne doze na odgovarajućem mestu. LA mogu izazvati sistemsku ili lokalnu toksičnost. Međutim, u kliničkoj praksi mnogo češći neželjeni efekti se pogrešno svrstavaju u alergijske reakcije. Tako su estarski anestetici derivati para-aminobenzojeve kiseline (PABA), koja se oslobađa njihovom hidrolizom i ima alergogeni potencijal. Dok prisustvo konzervansa, metilparabena koji je hemijske strukture slične sa PABA-om, i antioksidansa, sulfita koji je dodatak amidnim anestheticima sa vazokonstriktorom utiču na njihov alergogeni potencijal (46,52).

1.2.2.6.1. Sistemska toksičnost

Sistemska toksičnost LA (Local anesthetic systemic toxicity - LAST) najčešće nastaje direktnim davanjem lokalnog anestetika u krvni sud ili primenom prekomernih doza. Relativno uska razlika između terapijskih nivoa u plazmi i nivoa toksičnosti LA povećava verovatnoću ove reakcije. Maksimalni nivo u plazmi određen je dozom i brzinom sistemske apsorpcije. Postojanje sistemske toksičnosti LA kod odraslih se javlja od 7,5 do 20 na 10.000 perifernih nervnih blokova i 4 na 10.000 epiduralnih (46,52). Iako retka, ova komplikacija može biti fatalna jer znakovi i simptomi najčešće ostaju neprepoznati do nastanka srčanog zastoja (46,52).

1.2.2.6.1.1. Toksično delovanje na centralni nervni sistem

Toksično delovanje na centralni nervni sistem (CNS) posledica je povećavanja koncentracije lokalnog anestetika u krvi i centralnom nervnom sistemu. Inicijalnu ekscitaciju CNS sa povećavanjem doze zamenjuje depresija i klinički se manifestuje: konfuzijom ili nejasnim govorom, osećajem metalnog ukusa u ustima, tinitusom, tremorom, vrtoglavicom, poremećajem vida ili sluha. Dalje napredovanje simptoma prati pojava tonično-kloničnih grčeva, kome i respiratorne depresije (46,48,52).

1.2.2.6.1.2. Toksično delovanje na kardiovaskularni sistem

Toksično delovanje na kardiovaskularni sistem posledica je delovanja LA i na električnu i na kontraktilnu funkciju srca. Geni koji su odgovorni za sintezu α subjedinice voltažno zavisnih Na^+ kanala dovode do različitih farmakoloških i biofizičkih profila u telu. Ropivakain i levobupivakain imaju manju sistemsku toksičnost nego drugi amidi zbog njihovog nižeg afiniteta

za srčane kanale (N_{av} 1.5) (43,46,52). Hipertenzija i tahikardija, kao rezultat simpatičke stimulacije, u ranoj fazi intoksikacije zajedno sa znacima CNS-a posledica su nižih koncentracija LA u cirkulaciji. Sa povećavanjem doze dolazi do depresije miokarda, smanjenja minutnog volumena i periferne vazodilatacije, razvoja hipotenzije, poremećaja sprovođenja, sinusne bradikardije i aritmija (43,43,46,52).

1.2.2.6.1.3. Methemoglobinemija

Methemoglobinemija je retka sistemska toksična reakcija koja dovodi do životno ugrožavajuće hipoksemije. Najčešće nastaje korišćenjem prilokaina ali i benzokaina i lidokaina čiji se rizik dramatično povećava usled prekoračenja maksimalno preporučenih doza. Prilokain čijim metabolizmom u jetri nastaje O-toluidin oksidira hemoglobin u methemoglobin. Methemoglobin je oblik hemoglobina koji nastaje oksidacijom gvožđa (Fe^{2+}) u gvožđe (Fe^{3+}) dovodeći do brze desaturacije kiseonika. Klinička slika zavisi od koncentracije methemoglobina i to ukoliko je nivo do 30% javlja se glavobolja, vrtoglavica i anksioznost i najčešće ne zahteva lečenje. Međutim u uslovima methemoglobina od 30% do 50% javlja se dispneja, bol u grudima i letargija. Koncentracije od 60% praćene su toničko-kloničnim grčevima i srčanim aritmijama, a preko 80% su fatalne. Lečenje zavisi od simptoma i nivoa methemoglobina. Asimptomatskim bolesnicima sa koncentracijom methemoglobina manjom od 30% nije potrebno metilen plavo i poboljšanje nastaje primenom kiseonika. Metilen plavo je indikovano za simptomatske bolesnike sa većim koncentracijama methemoglobina i to u dozi od 1-2 mg/kg iv. Takođe primena hiperbaričnog kiseonika kao i visokih doza askorbinske kiseline i transfuzije treba razmotriti kod teških kliničkih oblika (46,52,55).

1.2.2.6.1.4. Lečenje sistemske toksičnosti

Lečenje sistemske toksičnosti zavisi od težine kliničkih manifestacija. Primena midazolama (1-5 mg), propofola (50-100 mg) indikovana je u slučaju pojave konvulzija u cilju prekida napada. Međutim odmah nakon prepoznavanja znakova sistemske toksičnosti treba razmotriti davanje terapije 20% lipidne emulzije u dozi od 1,5 ml/kg ili bolusa od 100 ml tokom nekoliko minuta. Kod postojanja hemodinamske nestabilnosti doza se može ponoviti nakon 5 minuta, 2 ili više puta. Bolus(e) treba da prati kontinuirana infuzija na 0,25-0,5 ml/kg/min, u trajanju od najmanje 10 minuta nakon povratka hemodinamske stabilnosti. Međutim i nakon ovog perioda, zbog mogućnosti pojave „rebound” simptoma neophodno je praćenje bolesnika od najmanje 12 sati i eventualno ponavljanje doze intralipida (46,52).

1.2.2.6.2. Lokalna toksičnost

Lokalna toksičnost nastaje dejstvom LA na nerve i druga tkiva. Ona je zavisna od dužine izloženosti lokalnom anestetiku, njegove koncentracije i leka. Precizan redosled događaja nije poznat, a ćelijski mehanizam posredovan je intrinzičnom kaspazom, fosfoinozitol 3-kinazom i protein kinazom. Visoka intraneuralna koncentracija LA dovodi do nastanka privremenog ili trajnog neurološkog deficita. Najčešće se javlja nakon postavljanja katetera u cilju održavanja perifernih nervnih blokova ili korišćenja rastvora LA koji sadrži konzervanse. Pored promena na nervima prisustvo LA dovodi i do promena na skeletnim mišićima. Ove promene su reverzibilnog karaktera i završavaju se u roku od dve nedelje zahvaljujući regeneraciji mišićnih vlakana. Lokalna toksičnost je pokazana i tokom intraartikularnog davanja LA prilikom

artroskopije u okviru multimodalne analgezije. Hondrotoksičnost je izraženija kod bolesnika sa OA pri čemu je rizik manji sa ropivakainom u odnosu na bupivakain ili mepivakain (46,52).

1.2.3. Priprema i izvođenje perifernih nervnih blokova

Pažljiva procena anatomskih odnosa kao i provera neurološkog statusa neophodna je pre svakog izvođenja bloka. Bolesniku je neophodno objasniti postupak izvođenja bloka, moguće neželjene efekte i komplikacije (56–59). Odbijanje bolesnika i alergija na LA predstavljaju apsolutne kontraindikacije za izvođenje perifernog nervnog bloka, dok su relativne kontraindikacije infekcija kože na mestu uboda ili blizu njega, poremećaji koagulacije, prethodno postojanje neurološkog deficita i nemogućnost saradnje (57,60). Primena antikoagulantne ili antiagregacione terapije zahteva posebnu pažnju prilikom izvođenja perifernog bloka. Prema najnovijim preporukama Evropskog udruženja anesteziologa preoperativna priprema ovih bolesnika zavisi od tipa bloka (61). Duboki periferni blokovi zahtevaju isključivanje tromboprofilakse jer krvarenje prouzrokovano blokom je klinički značajno i životno ugrožavajuće, a zbrinjavanje može zahtevati hiruršku intervenciju jer je mesto duboko i nekompresibilno. Duboki blok je blok stelnog gangliona, duboki cervikalni, cerebralni paravertebralni, infraklavikularni blok, torakalni epidural, torakalni paravertebralni blok, lumbalni pleksus, psoas kompartment blok, lumbalni paravertebralni, kvadratus lumborum blok, fascia transversalis, sakralni pleksus, PENG (eng. Pericapsular nerve group block), spinal, epidural, n. ischiadicus (transglutealni pristup) i lumbalni paravertebralni blok (61). U grupu površnih blokova spadaju: okcipitalni, peribulbarni, površni cervikalni, interskalenski, supraklavikularni, aksilarni, supraskapularni, na nivou lakta i ručja blok n. ulnaris-a, n. radialis-a, n. medianus-a, seratus anterior (površni i duboki), erektor spine, interkostalni, pektoralni, seratus blok, ilioingvinalni, iliohipogastrični, TAP (eng.transabdominal plane block), n.genitofemoralis - genitalna grana, n. pudendus, femoralni, perivaskularni 3-1, adduktor kanal, fascia iliaca, n. cutaneus lateralis, n. ischiadicus (subglutealni i poplitealni), femoralna grana n. genitofemoralis-a, n. suralis, n. saphenous, n. tibialis, n.peroneus (duboki i površni). Prilikom izvođenja površnog bloka nije neophodno isključivanje tromboprofilakse jer ukoliko se formira hematoma on ima manji klinički značaj, zbrinjavanje (kompresija) je lako i retko zahteva hiruršku intervenciju (61).

1.2.3.1. Oprema za izvođenje bloka

Adekvatno okruženje, u kome postoji mogućnost kontinuiranog praćenja vitalnih parametara kao i prisustvo neophodne opreme od velike je važnosti za izvođenje perifernih nervnih blokova. Takođe, neophodno je prisustvo asistenta obučenog za pripremu i rukovanje opremom. Sva neophodna oprema uključujući lokalne anestetike ali i lekove za potrebe kardiopulmonalne reanimacije nalazi se na kolicima gde je pored jasnog obeležavanja neophodno i redovno dopunjavanje. Blokovi perifernih nerava izvode se uz poštovanje sterilnih uslova rada, uz korišćenje sterilnog gela i navlaka za ultrazvučne sonde (57,58).

1.2.3.1.1 Nervni stimulator

Nervni stimulator prvi put je korišćen 1780. godine i dugo vremena bio jedino sredstvo pri izvođenju perifernih blokova. Zahvaljujući tehnološkom napretku danas su dostupni brojni modeli koji su superiorniji i napredniji u poređenju sa starijim uređajima. Međutim od koncepta nervne

stimulacije do njegovog korišćenja u lokalizaciji perifernih nerava prošlo je skoro 100 godina. Istraživanja su uključivala i odnose igla-nerv kao i efekat trajanja stimulansa zahvaljujući kojima je danas moguće površinsko mapiranje perifernih nerava, postavljanje epiduralnog katetera i postavljanje perifernog nervnog katetera. Nervnim stimulatorom generiše se impuls niskog intenziteta (do 5 mA) i kratkog trajanja (0,05 do 1 ms), pri brzini ponavljanja od 1 do 2 Hz koji dovodi do motornog (trzaj mišića) ili senzornog odgovora. Električni impuls se isporučuje preko igala koje imaju dva kraka od kojih se jedan povezuje sa nervnim stimulatorom a drugi služi za davanje lokalnog anestetika (62) (Slika 11).



Slika 11. Nervni stimulator i igla sa konekcijom za nervni stimulator (preuzeto sa <https://www.bbraun.com/en/products-and-solutions>)

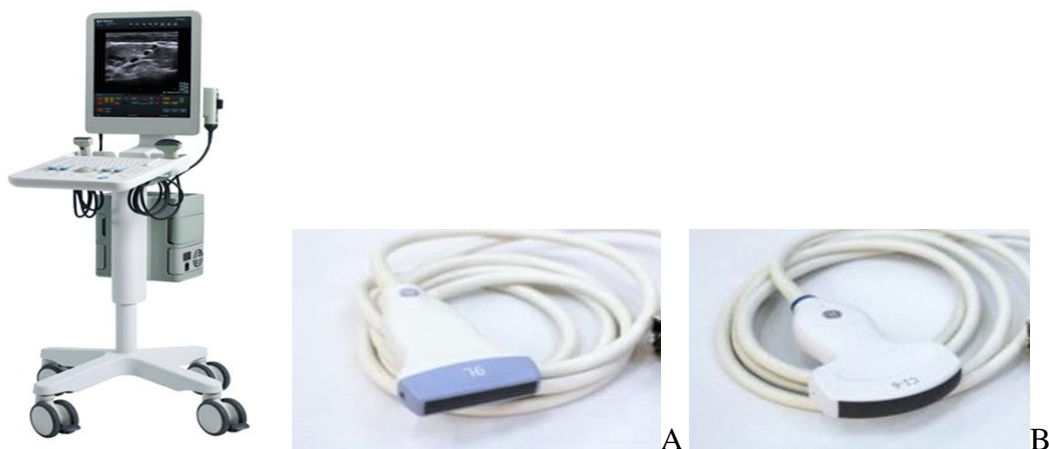
Upotreba nervnog stimulatora može sprečiti intraneuralno ili intrafascikularno postavljanje igle, dalje napredovanje igle intraneuralno i na taj način smanjiti rizik od povrede nerva. Tako se u cilju što boljeg pozicioniranja igle, a bez kontakta sa nervom, preporučuje jačina struje 0,2–0,3 mA, 0,1 ms, 2 Hz. Međutim da bi se dobio motorni odgovor kod bolesnika sa perifernim neuropatijama i dijabetičara neophodno je trajanje impulse od 0.3-1.0 ms (62,63). Električna nervna stimulacija se može koristiti za tehniku jednokratne injekcije, kao i za vođenje tokom postavljanja katetera. Danas izvođenje perifernih nervnih blokova vođeno ultrazvukom uz korišćenje nervnog stimulatora („dvostruko praćenje”) postalo je uobičajena praksa (62,63).

1.2.3.1.2. Ultrazvuk u regionalnoj anesteziji

Prvi put ultrazvuk kao sredstvo za vođenje bloka perifernih nerava opisan je od strane anesteziologa sa univerziteta u Beču sredinom 1990-ih. Iako su radiolozi koristili ultrazvuk za vođenje igala za biopsiju ovaj modalitet snimanja je bio nov (58,64). U međuvremenu je došlo do velikog napretka u tehnologiji, tako da su danas dostupne manje i mobilne ultrazvučne platforme, poboljšana rezolucija kao i softver za prepoznavanje igle. Korišćene su različite tehnike bloka perifernih nerava koje su bile zasnovane na površinskoj anatomiji, kao što su nervna stimulacija, palpacija tački orijentacije, parestezije, fascijalni „klikovi” i transarterijski pristupi. Sve one imale su zajednički nedostatak koji se odnosio na nemogućnost praćenja širenja lokalnog anestetika (56,58,64). Periferni nervni blokovi vođeni ultrazvukom imaju niz praktičnih prednosti i to jasnu vizualizaciju anatomije regiona od interesa kao i puta igle. Takođe je omogućena vizualizacija vrha igle dok prolazi kroz tkiva, potvrđujući poravnanje sa predviđenom putanjom, smanjujući jatrogenu traumu okolnih struktura. Možda i najvažnije, ultrazvučno snimanje u realnom vremenu omogućava stalnu vizualizaciju isporuke rastvora

lokalnog anestetika kako bi se osigurala pravilna distribucija, sa mogućnošću promene položaja vrha igle radi optimizacije distribucije lokalnog anestetika. Ove prednosti omogućile su postizanje nervnog bloka sa znatno manjom količinom lokalnog anestetika i manjoj neprijatnosti za bolesnika (56–58,64).

Vizualizacija nervnih struktura pomoću ultrazvuka vrši se korišćenjem ultrazvučnih sondi, gde se zahvaljujući piezoelektričnim kristalima formira ultrazvučni talas (Slika 12).



Slika 12. Ultrazvučni aparat i sonde-A-linearna, B-konveksna (<https://www.bkmedical.com/products/flex-focus-ultrasound-systems/>)

Sonde se razikuju po frekvenciji, obliku snopa ultrazvučnih talasa koje emituju i njegovoj prodornosti (Slika 12). Sonde veće frekvencije daju bolju rezoluciju slike i imaju manju prodornost. Prilikom izvođenja nervnih blokova koristimo dve sonde linearnu i konveksnu. Linearna sonda je visoke frekvencije (5–18 MHz) dajući ultrazvučni talas oblika pravougaonika. Služi za prikazivanje struktura do 6 cm dubine. Konveksne sonde su niskofrekventne (2,5–5 MHz) i emituju snop ultrazvučnih talasa trouglaste forme koji je dobre prodornosti ali slabije rezolucije i služi za prikazivanje struktura dubljih od 6 cm. Anatomske strukture pod ultrazvučnim snopom se prikazuju različito u zavisnosti od mogućnosti prodiranja kroz tkivo kao hiperehogene (bele), hipoehogene (sivo) i anehogene (crno). Periferni nervi imaju različit nivo vezivnog tkiva, tako su nervne strukture proksimalnije sa minimalnom količinom i prikazuju se kao hipoehogene strukture. Za razliku od njih distalni nervi su hiperehogeni kao tetive i ligamenti što otežava njihovo razlikovanje (40,58,59,64,65).

1.2.3.1.3. Igle za periferne nervne blokove

Prilikom odabira igle za izvođenje nervnog bloka moramo imati u vidu oštrinu vrha, dužinu, debljinu igle i njenu ehogenost koja omogućava ultrazvučnu vidljivost. Danas se najčešće koriste ehogene igle, debljine 22G dužine 50-55mm za površne strukture odnosno 110-150 mm za dublje strukture, koje mogu imati i nastavak za istovremeno korišćenje elektrostimulatora (57,64,66) (Slika 13).



Slika 13. Igle za nervne blokove(preuzeto sa <https://punchout.medline.com/product/Stimulating-Nerve-Block-Needles/Stimulation-and-Ultrasound-Needles/Z05-PF53263>)

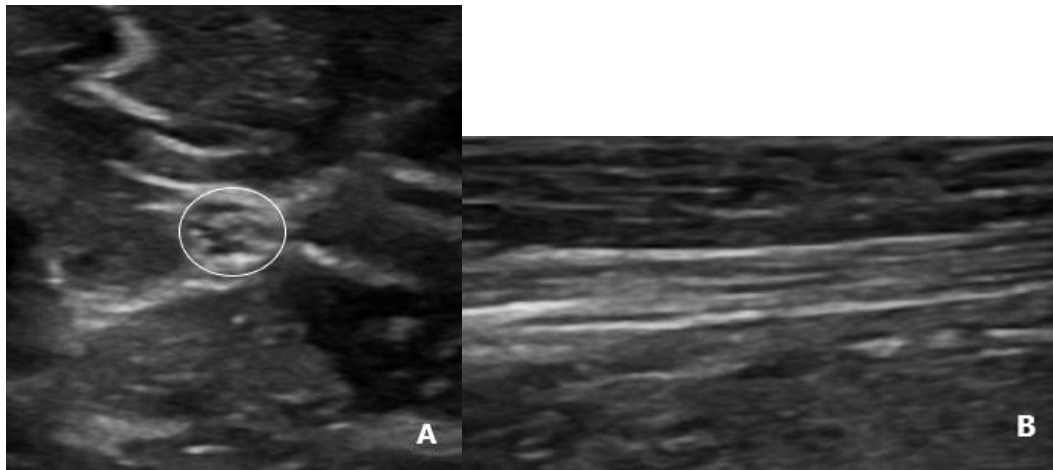
1.2.4. Tehnika izvođenja perifernog nervog bloka

Periferni nervni blokovi (PNB) vođeni ultrazvukom imaju dva osnovna aspekta kojim se prikazuju strukture u ravni preseka, uključujući i ciljani nerv i praćenje vođenja igle. Razumevanje i prepoznavanje trodimenzionalnih anatomskih struktura na dvodimenzionalnoj slici zahteva obuku u tehnologiji i sonoanatomskom prepoznavanju (58,59,66).

Optimizacija vizualizacije podrazumeva:

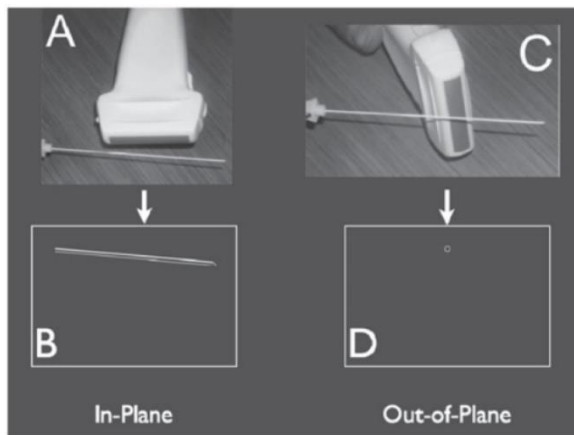
- Odabir odgovarajuće sonde/frekvencu
- Poznavanje osnovnih anatomskih odnosa
- Primenu različitog stepena pritiska sonde
- Poravnanje ultrazvučnog snopa sa osovinom nerva (57,59,64).

Osnovni principi optimizacije ultrazvučne slike su primenljivi na sve nervne blokove i oni uključuju pritisak, poravnanje, rotaciju i naginjanje. Pritisak sondom na kožu je neophodan da bi se minimizirala udaljenost do cilja i komprimovalo potkožno masno tkivo. Međutim kod plitkih struktura mora biti minimalan kako bi se sve vreme tokom izvođenja bloka jasno videle sve vaskularne strukture. Poravnanje se odnosi na postavljanje sonde u položaj iznad ekstremiteta (ili dela trupa) gde se očekuje vizualizacija nerva od interesa. Rotacija omogućava fino podešavanje izgleda slike i postavljanje ciljane strukture na sredinu ekrana. Naginjanje pomaže da se snop ultrazvučnog talasa dovede u okomiti položaj sa nervom i na taj način obezbedi najbolja slika. Vizualizacija nerva se može postići postavljanjem sonde pod uglom od 90° u odnosu na pravac pružanja nerva čime se dobija poprečni presek (short - axis view) i nervi se prikazuju kao ovalni, trouglasti ili okrugli. U uzdužnom preseku (longitudinal – axis view) sonda se postavlja u pravcu pružanja nerva kada se prikazuju trakasto (Slika 14)(59,64,65).



Slika 14. Uzdužni (A) i poprečni (B) presek nerva

Izvođenje PNB na ekstremitetima podrazumeva najčešće postavljanje sonde u poprečni položaj. Poznavanje pravca pružanja nerva omogućava poravnanje i rotaciju ultrazvučne sonde uz prilagođavanje nagiba kako bi se slika optimizovala. Nakon identifikacije ciljnog nerva i okolne anatomije bira se putanja igle. Pravac pružanja igle može biti u ravni („in plane”), igla paralelna sa dugom osom sonde, ili izvan ravni („out of plane”) kada okomita u odnosu na dugu osu sonde (Slika 15).



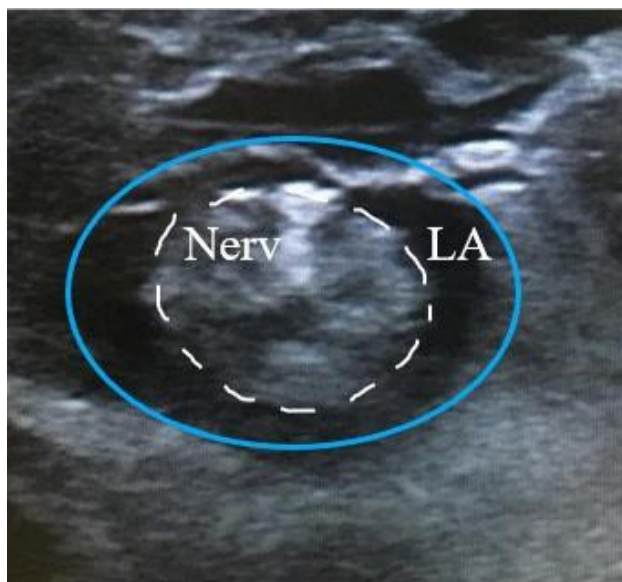
Slika 15. Položaj i prikaz igle u odnosu na ultrazvučni snop: „In plane” (A i B) i „Out of plane” (C i D) (preuzeto iz Sites B., Antonakakis J. Ultrasound guidance in regional anesthesia: state of the art review through challenging clinical scenarios. *Local Reg Anesth.* 2009;2:1-14).

Iako se nijedna metoda nije pokazala superiornom za uspeh bloka ili bezbednost bolesnika, poželjni pristup može da varira u zavisnosti od anatomskih ili tehničkih mogućnosti. Međutim, sa snimanjem u ravni, moguće je zadržati sliku cele igle, uključujući vrh i pratiti napredovanje kroz tkiva. Tokom snimanja izvan ravni, posmatrač može da vidi samo poprečni presek igle, koji se pojavljuje kao mala hiperehogena tačka, u bilo kojoj ravni celom njenom dužinom, tako da je razlikovanje vrha od drške mnogo teže (60,64–66).

Nakon preciznog postavljanja igle blizu ciljnog nerva, negativnom aspiracijom isključuje se intravaskularno postavljanje igle a zatim se ubrizgava lokalni anestetik

Prilikom davanja lokalnog anestetika neophodne je:

- Ubrizgavati rastvor lokalnog anestetika u malim količinama
- Obratiti pažnju na bol ili visok pritisak tokom injekcije
- Pratiti širenje tečnosti na vrhu igle
- Aspirirati između injekcija
- Izbegavati davanje LA u mišiće.
- Za pojedinačne nerve pokušati formiranje „donut” ili „oreola” oko nerva, a za nerve unutar fascijalnog omotača, pokušati „popunjavanje” rastvorom do fascijalne granice (57,59,65) (Slika 16).



Slika 16. Lokalni anestetik (LA) oko perifernog nerva („oreol”)

Primena ultrazvuka značajno je smanjila učestalost intravaskularnog postavljanja igle prilikom PNB. Međutim intravaskularna injekcija sa pojavom sistemske toksičnosti je moguća zbog čega je neophodno praćenje i lokalizacija krvnih sudova, posebno kod onih gde običan pritisak na površini tela pomoću sonde može u potpunosti zatvoriti lumen. Zato je imperativ posmatrati ultrazvučnu sliku tokom cele injekcije kako bi se utvrdilo raslojavanje tkiva pomoću rastvora lokalnog anestetika. Neuspeh vizualizacije širenja na vrhu igle sugerira da je vrh ili van ravni ili je u lumenu krvnog suda. Ultrazvučna slika je osetljiva na injekciju 0,5 ml rastvora koji izaziva vidljive dokaze o distenziji nerva. Takva vizualizacija omogućava trenutno povlačenje igle, što može smanjiti šansu za povredu nerva, u poređenju sa injekcijom velike količine lokalnog anestetika (58–60,66).

1.3. Inervacija zgloba kolena

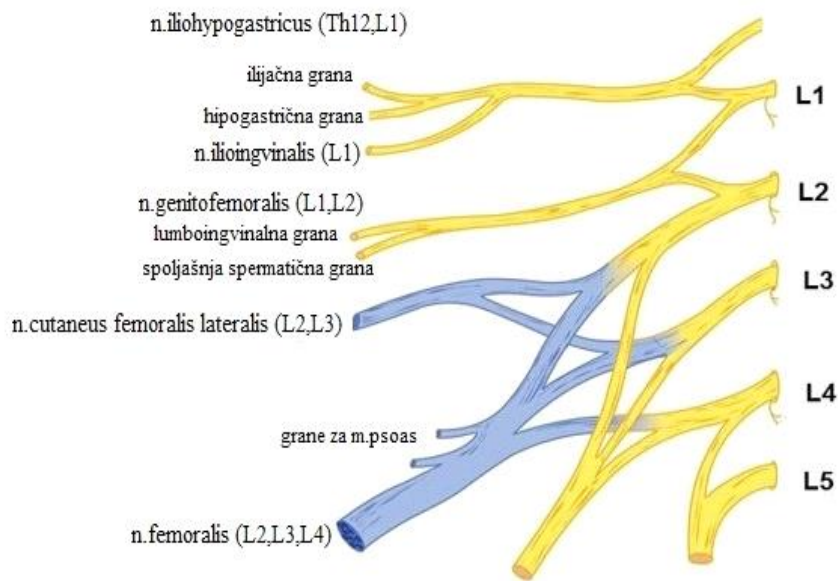
Inervaciji zgloba kolena je kompleksna sa velikim individualnim varijacijama. Periferni nervi za donji ekstremitet potiču od lumbalnog i sakralnog pleksusa (67,68).

1.3.1 Lumbalni pleksus

Lumbalni pleksus se nalazi u lumbalnoj regiji, unutar m.psoas major-a i ispred poprečnih nastavaka lumbalnih pršljenova. Nastaje od ventralnih grana prva tri lumbalna nerva, a često u njegovom formiranju učestvuje i četvrti lumbalni nerv, kao i dvanaesti torakalni (Slika 17). Od processusa transversusa do ingvinalnog ligamenta, nalazi se u kompartmentu koga formiraju mm. quadratus lumborum i m. psoas major, formirajući šest nerava za donji ekstremitet:

- N. iliohypogastricus (Th12, L1),
- N. ilioinguinalis (L1),
- N. genitofemoralis (L1, L2),
- N. cutaneus femoralis lateralis (L2, L3),
- N. femoralis (L2, L3, L4),
- N. obturatorius (L2, L3, L4) (68,69).

Lumbalnim pleksusom obezbeđena je inervacija 3/4 natkolenice i 1/4 potkolenice.

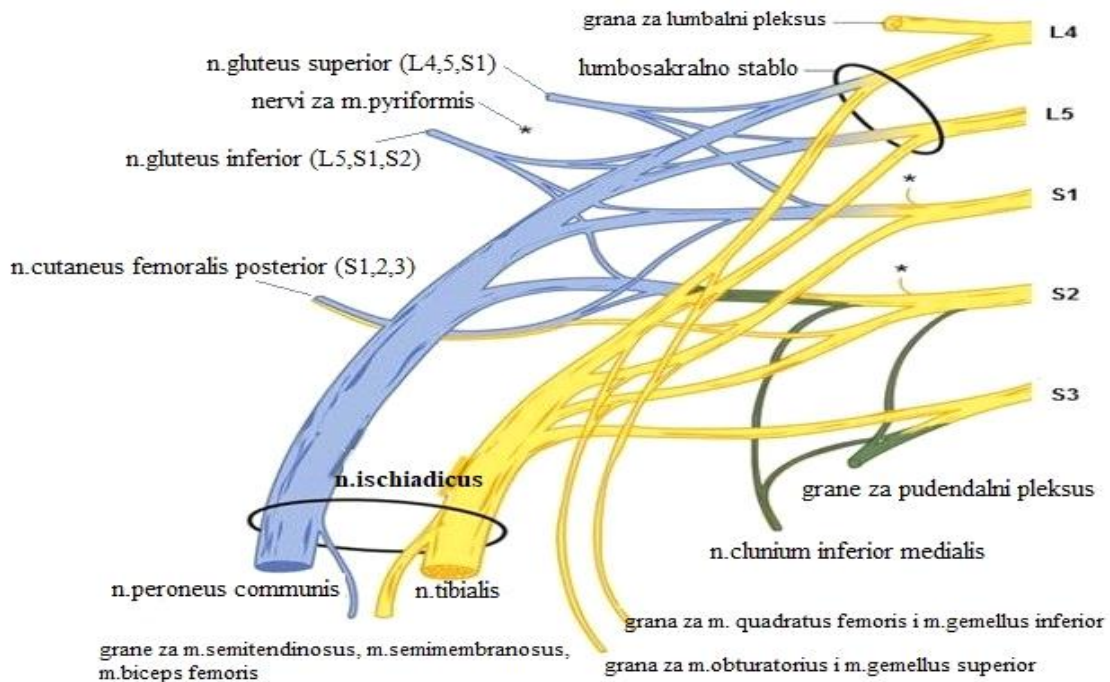


Slika 17. Lumbalni pleksus (preuzeto https://etc.usf.edu/clipart/54000/54083/54083_plexus.htm)

1.3.2. Sakralni pleksus

Sakralni pleksus se nalazi na površini zadnjeg zida karlice. Formira se od prednjih grana sakralnih nerava S1, S2, S3 i S4 i lumbalnih nerava L4 i L5 (lumbosakralni trup). Ovi se dele na nekoliko nerava koje se kombinuju formirajući nekoliko perifernih nerava (Slika 18). Ovi nervi obezbeđuju inervaciju karlice kao i donjeg ekstremiteta (1/4 natkolenice i 3/4 potkolenice):

- N. pudendus (S2-S4)
- N. gluteus superior (L4-S1)
- N. gluteus inferior (L5-S2)
- N. cutaneus femoris posterior
- Nervi za obturatorius internus (L5-S2)
- N. ischiadicus (L4-S1)
- Nervi za m. quadratus femoris
- Nervi za m. piriformis



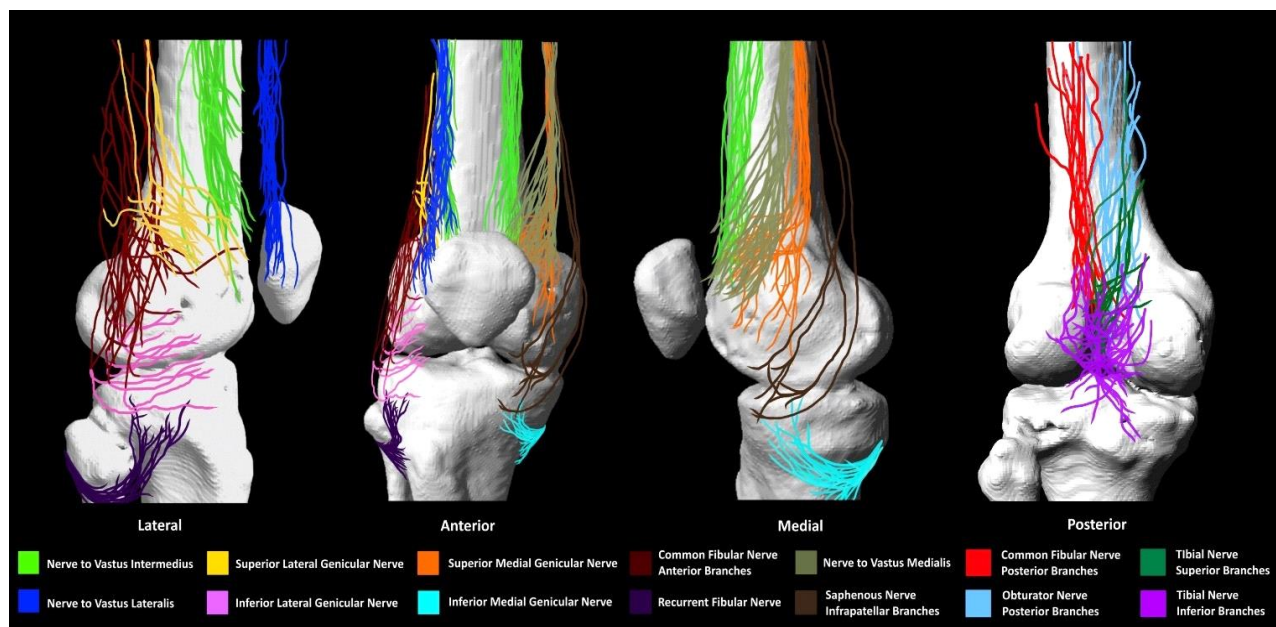
Slika 18. Sakralni pleksus (preuzeto sa https://ranzcrpart1.fandom.com/wiki/Nerves:Pelvis: Sacral_plexus)

N. ischiadicus napušta karlicu kroz foramen ischiadicum majus, duboko do m. piriformis-a i m. gluteus maximus-a, i ulazi u zadnji deo butine. Nastaje od L4, L5, S1–S3 i kao najveći nerv donjeg ekstremiteta, širine 2 cm, napušta karlicu zajedno sa zadnjim kutanim nervom natkolenice (n.cutaneus femoralis posterior). N. ischiadicus se sastoji od dva nerva u zajedničkom omotaču, koji se na 4–10 cm proksimalno od poplitealne jame razdvajaju formirajući n. tibialis, koji je postavljen napred i medijalno i n. peroneus communis lateralno i pozadi. Međutim njihovo razdvajanje može nastati mnogo proksimalnije na nivou natkolenice. Takođe n. ischiadicus daje grane za m. semitendinosus, m. semimebranosus, m. biceps femoris, m. adductor magnus i zglobne grane do kuka (67–69).

N. peroneus communis je završna lateralna grana n. ischiadicus-a u čijem formiranju učestvuju koreni L4, L5, S1 i S2. Prolazi sa posterolateralne strane kolena savijajući se napred duboko do tetive m. bicepsa femoris-a, posteriorno od glave fibule praveći krivinu oko vrata fibule. Prolazi duboko do m. peroneus longus-a i deli se na n. peroneus superficialis i n. peroneus profundus. Kod 10% bolesnika, odvajanje može biti proksimalno, pri čemu se mora uzeti u obzir tokom hirurškog pristupa posterolateralnom delu kolena (67,69).

1.3.3. Senzorna inervacija kože kolena

Inervacija kože kolena je kompleksna i u njoj učestvuje više nerava čije grane obrazuju mrežicu. Tako je prednji deo kolena inervisan od strane n. cutaneus femoris anterior-a. Inervaciju za prednje-unutrašnju stranu daju n. saphenus, n. infrapatellaris i n. obturatorius (sa manje od 40% slučajeva) (68,69). Lateralni deo kolena inervisan je od strane n. cutaneus femoris lateralis-a i n.peroneus communis-a. U inervaciji zadnjeg dela kolena učestuje n. cutaneus femoris posterior sa n. saphenus-om (zadnje-medijalni deo) i n. peroneus communis (zadnje-spoljašnji deo kolena) (68,69) (Slika 19).



Slika 19. Inervacija kolena (preuzeto sa <https://twitter.com/DrPhilipPeng/status/1094441487817793536/photo/1>)

1.3.4. Duboka senzorna inervacija kolena

Duboku senzornu inervaciju kolena koja uključuje inervaciju ligamenata, kapsule i sinovije obezbeđuju četiri nerva i to: n. femoralis (odnosno n. saphenus), n. obturatorius, n. tibialis i n. peroneus communis (67,68).

Polja inervacije nerava:

- N. saphenus – suprapatelarni recesus, patela, anteromedijalni i anterolateralni deo kapsule
- N. tibialis - zglobna kapsula, infrapatelarni masni jastučić, proksimalni tibiofibularni zglob
- N. peroneus communis - anterolateralna kapsula, infrapatelarni masni jastučić, tibiofibularni zglob
- N. obturatorius - gornji deo posteromedijalne kapsule, anteromedijalna kapsula

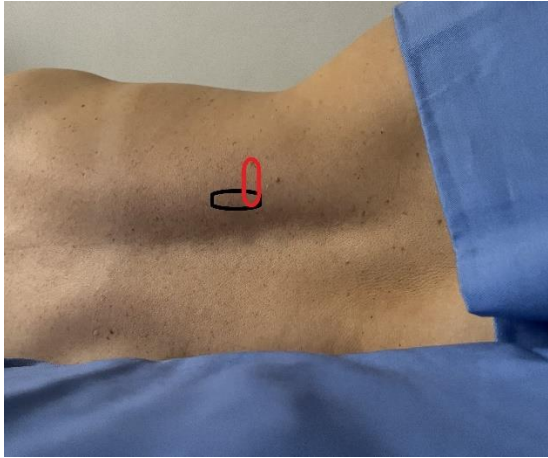
Zadnji deo kapsule kolena uglavnom je inervisan od strane grana n. obturatorius-a i n. tibialis-a a mnogo manje n. ischiadicus-om i n. peroneus communis-om (67,68) (Slika 19).

1.3.5. Blokovi perifernih nerava za donji ekstremitet

Blokovi perifernih nerava donjih ekstremiteta imaju manju popularnost od blokova za gornji ekstremitet iz više razloga. Tehnički, njihovo izvođenje je znatno teže, a primena centralne sprovodne anestezije, koja se mnogo duže i šire koristi u anesteziološkoj praksi, daje veći komfor bolesniku a i medicinskom timu. Zbog svega navedenog njihova primena danas je uglavnom u okviru postoperativne analgezije (64,70,71).

Lumbalni paravertebralni blok dovodi do bloka n. femoralis-a, n. femoralis cutaneus lateralis-a i n. obturatorius-a. U kombinaciji sa blokom n. ischiadicus-a može se koristiti kao jedina tehnika kod operacija kuka ili donjeg ekstremiteta.

Prilikom izvođenja ovog bloka koristi se konveksna ultrazvučna sonda jer su strukture od interesa na većoj dubini od 6 cm. Bolesnik se postavlja u lateralni položaj, a konveksna sonda longitudinalno u odnosu na kičmeni stub 4 cm parasagitalno, na nivou L2-L4. Nakon identifikacije transverzalnih nastavaka, uz pomoć nervnog stimulatora dobija se motorni odgovor m. quadriceps femoris-a a zatim se aplikuje 20-30 ml lokalnog anestetika. Pravac igle bi trebao da bude od medijalnog ka lateralnom kako bi se izbeglo epiduralno / subarahnoidalno davanje. Povreda bubrega, krvarenje kao i formiranje hematoma su mogući nakon ovog bloka (Slika 20 i 21) (70,71).



Slika 20. Položaj bolesnika i ultrazvučne sonde (parasagitalni-crno i transverzalni položaj-crveno) za lumbalni blok



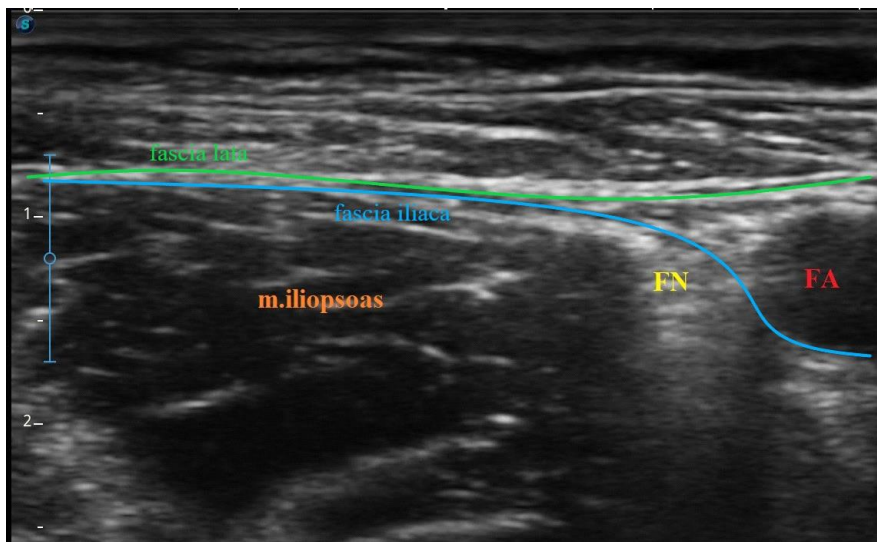
Slika 21. Blok plexus-a lumbalis-a

Perivaskularni „3 u 1” blok (Fascia iliaca blok) predstavlja siguran blok kojim se obezbeđuje brzo, efikasno ublažavanje bolova i smanjenje potreba za opioidnim analgeticima nakon preloma vrata butne kosti. Kao i lumbalni blok dovodi do bloka sva tri nerva: n. femoralis-a, n. femoralis cutaneus lateralis-a i n. obturatorius-a. Blok n. obturatorius-a smatra se da nastaje kao posledica bloka lumbalnog plexusa usled proksimalnog širenja lokalnog anestetika. Prilikom izvođenja bloka, bolesnik se nalazi u ležećem položaju a linearna ultrazvučna sonda se postavlja na lateralnu trećinu lig. inguinale i identifikuje fascia illiaca. Igla se postavlja 2 cm distalno od ingvinalnog ligamenta od lateralno put medijalno pod uglom od 30 stepeni. Prati se davanje i širenje 30 ml lokalnog anestetika kranijalno koji se ultrazvučno prikazuje kao ekspanirajuće

hipoehogeno područje unutar fascijalnog prostora koji okružuje nervni omotač n. femoralis-a (71,72) (Slika 22 i 23).



Slika 22. Položaj bolesnika i ultrazvučne sonde (crno) Fascia iliaca blok



Slika 23. Fascia iliaca blok. FN - n. femoralis; FA - a. femoralis

Blok femoralnog nerva dovodi do anestezije prednjeg i srednjeg dela butine uključujući i koleno, kao i medijalnog dela potkolenice i stopala. Prilikom izvođenja bloka bolesnik se nalazi u ležećem položaju sa nogom blago u abdukciji. Linearna ultrazvučna sonda se postavlja transverzalno ispod ingvinalnog ligamenta i identifikuje femoralna arterija i vena. Femoralni nerv se nalazi lateralno od arterije i vizualizuje kao hiperehogena trouglasta struktura na dubini od 2-4 cm. Motorni blok se postiže davanjem 10–20 ml lokalnog anestetika (Slika 24 i 25) (70,71,73).

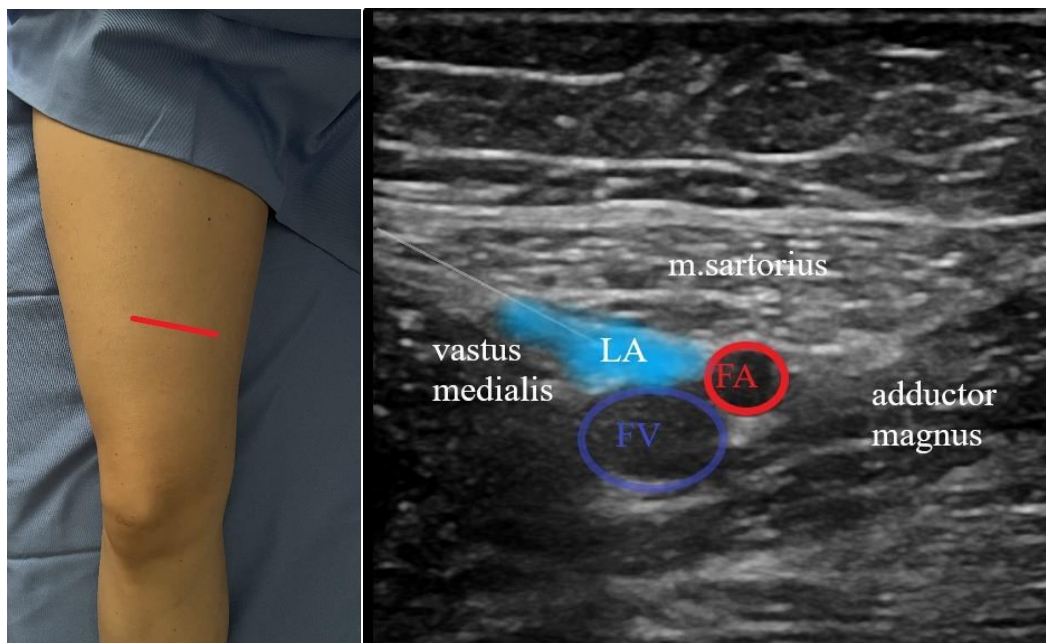


Slika 24. Položaj bolesnikai ultrazvučne sonde (crno)pri femoralnom bloku



Slika 25. Femoralni nervni blok; FN - n. femoralis; FA - a. femoralis; FV - v. femoralis

Blok aduktor kanala (eng. Adductor canal block-ACB) je tip senzornog bloka koji se postiže blokadom n. saphenus-a, završne grane n. femoralis-a, u srednjoj trećini natkolenice. Ovaj kanal obrazuju odozgo m. sartorius, a zidove lateralno m. vastus medialis i medijalno m. adductor longus ili m. adductor magnus. Najčešće se koristi linearna ultrazvučna sonda, koja se postavlja transverzalno u odnosu na pravac pružanja kanala na srednjoj trećini natkolenice. Ukoliko se a. femoralis ne vizualizuje na dubini do 6 cm neophodno je koristiti konveksnu sondu. N. saphenus se vidi kao hiperehogena struktura ispred arterije. Blok se postiže davanjem 10-15 ml lokalnog anestetika (Slika 26) (65,70,71).

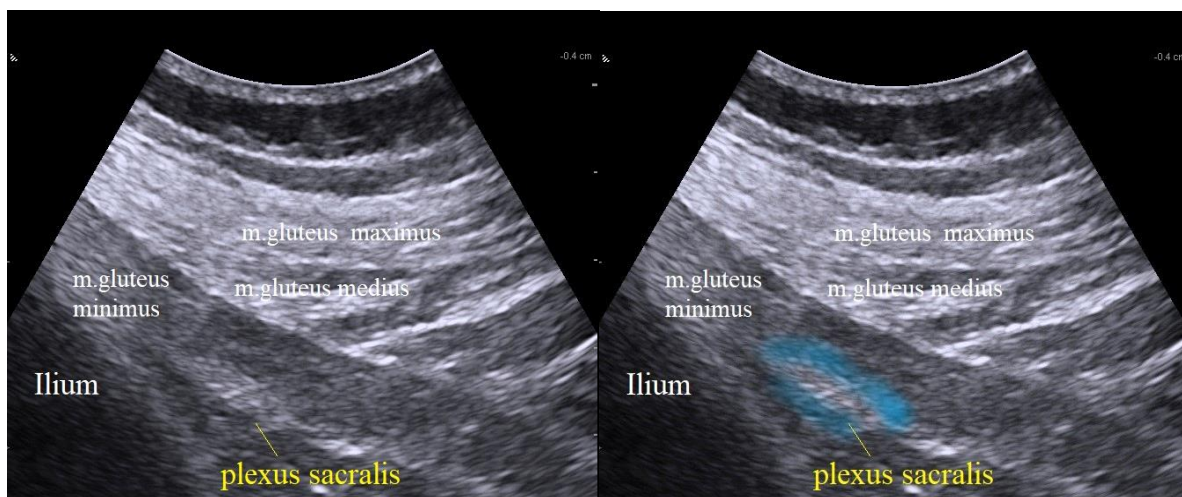


Slika 62. Aduktor kanal blok; pozicija sonde-crveno, FA - a. femoralis; FV - v. femoralis; LA - lokalni anestetik

Parasakralni blok predstavlja najproksimalniji blok n. ischiadicusu, kojim se istovremeno obezbeđuje i blok n. cutaneus femoralis posterior-a koji inerviše zadnju stranu natkolenice i perineum. Bolesnik se postavlja u bočni položaj pri čemu je noga koja se blokira gore savijena u kuku i kolenu pod uglom od 90°, donja noga je ispružena. Nakon dezinfekcije kože i obezbeđivanja sterilnih uslova rada ultrazvučna konveksna sonda se postavlja u aksijalnu ravan 8 cm bočno od spinae iliacae posterior superior kako bi se identifikovala zadnja granica ischium-a koja se prikazuje kao hiperehogena linija. Ukoliko se ne prikazuje, sonda se pomera kranijalno da bi se vizualizovalo krilo ilijačne kosti a zatim usmerava kaudalno i prati kontinuitet. Na mestu prekida kontinuiteta (foramen ischiadicum majus), sakralni plexus leži ispod piriformnog mišića. Nervnim stimulatorom neophodna je potvrda motornog odgovora najčešće na dubini od 5-7 cm i to plantarna fleksija (n. tibialis), dorzifleksija (n. peroneus communis), kao i motorni odgovor mišića natkolenice. Blok se postiže davanjem 20 ml lokalnog anestetika (Slika 27 i 28) (70,71,74).



Slika 27. Položaj bolesnika za parasakralni blok i ultrazvučne sonde (crno)

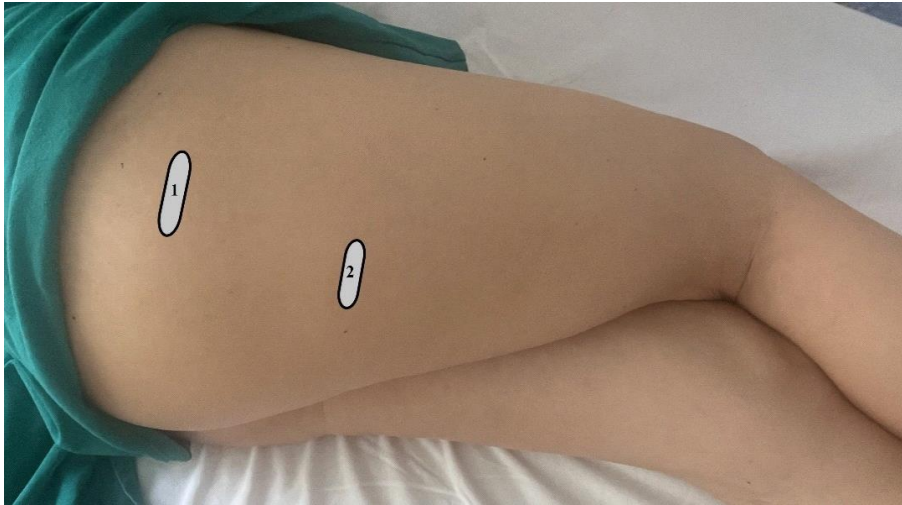


Slika 28. Parasakralni blok

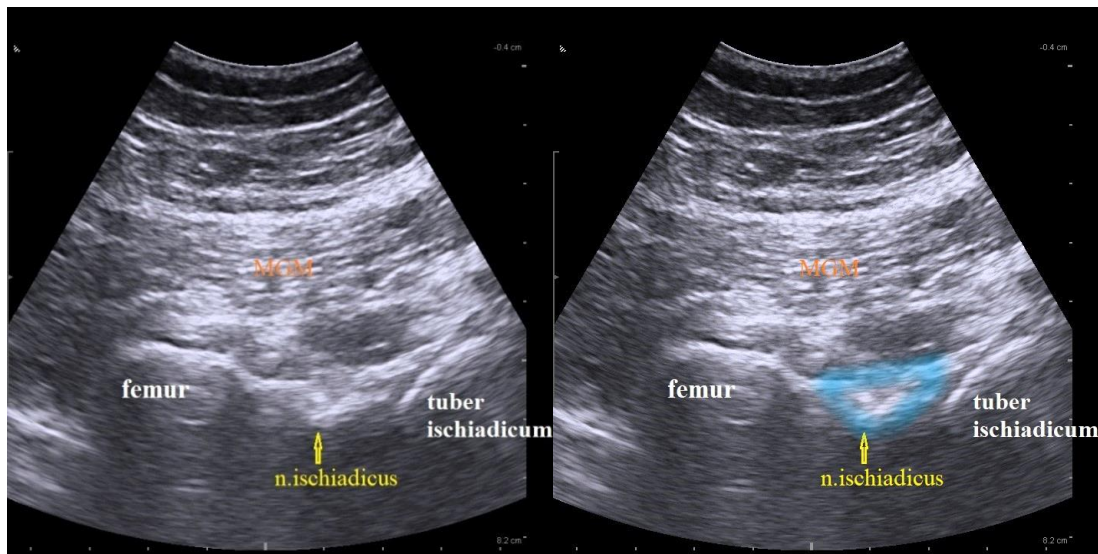
Blok n. ischiadicus-a može se izvesti prednjim ili zadnjim pristupom (transglutealno ili infraglutealno), a takođe i u predelu poplitealne jame, uz već pomenuti parasakralni blok, kojim se blokiraju istovremeno i drugi nervi. Istovremenom blokadom n. ischiadicus-a i n. saphenus-a ili n. femoralis-a postižu se adekvatni uslovi za hirurške procedure ispod kolena koje ne zahtevaju postavljanje poveske (70,71).

Blok n. ischiadicus-a transglutealnim pristupom se izvodi postavljanjem bolesnika u lateralni položaj, sa nogom koja se blokira prema gore, savijenom u kolenu, sa ispruženom donjom nogom. Neophodna je identifikacija velikog trohantera i tuber ischiadicum-a kao dve hiperehogene strukture. Nakon dezinfekcije kože, konveksna ultrazvučna sonda se postavlja nekoliko centimetara ispod linije koja povezuje ove dve strukture. N. ischiadicus se vizualizuje

najčešće kao ovalna ili trouglasta hiperehogena formacija čija blokada se postiže davanjem 20 ml lokalnog anestetika (Slika 29 i 30) (70,71).

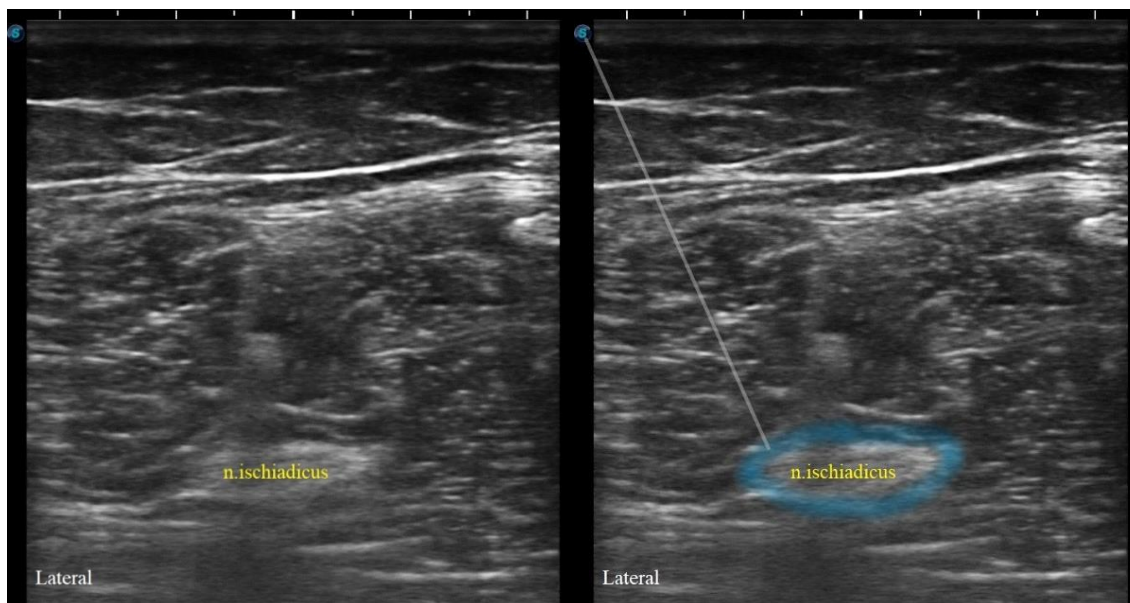


Slika 29. Položaj bolesnika i ultrazvučne sonde - blok n. ischiadicus-a. 1 - transglutealni pristup; 2 - infraglutealni pristup



Slika 30. Blok n. ischiadicus-a transglutealni pristup. MGM - m. gluteus maximus

Infraglutealni pristup bloka n. ischiadicus-a danas se mnogo češće izvodi u odnosu na transglutealni zbog lakše vizualizacije. Bolesnik se takođe postavlja u bočni položaj, sa nogom koja se blokira savijenom u kuku i kolenu. Zbog mnogo površnije postavljene struktura koristi se linearna ultrazvučna sonda. Nerv se prikazuje između glave m. biceps femoris-a i m. adductor magnus-a kao ovalna hiperehogena struktura. Daje se 15-20 ml lokalnog anestetika i postiže motorni blok (Slika 29 i 31) (65,70,71).

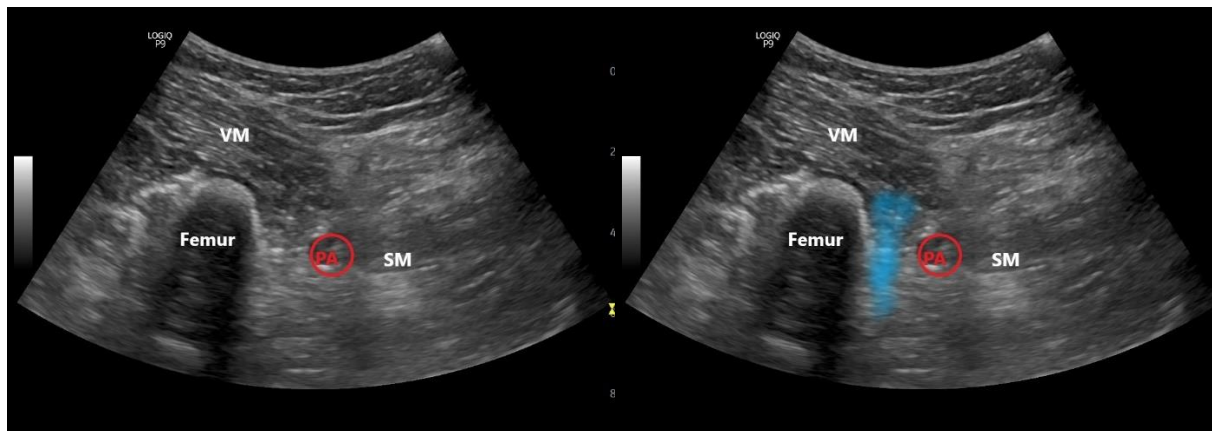


Slika 31. Blok n.ischiadicus-a infraglutealni pristup

IPACK blok (eng. Infiltration in the space between the Popliteal Artery and the Capsule of posterior Knee) podrazumeva infiltraciju lokalnog anestetika između poplitealne arterije i zadnje kapsule kolena. Blok se izvodi u cilju analgezije u zadnjem delu kolena nakon TKA blokiranjem zglobnih grana tibijalnog, zajedničkog peronealnog i opturatornog nerva u poplitealnom regionu. Za razliku od LIA, ovaj blok ima prednost jer vođen ultrazvukom omogućava vizualizaciju poplitealne arterije. Tokom LIA pri infiltraciji zadnje kapsule može doći do slučajne punkcije poplitealne arterije i blokade ishijadičnog nerva. IPACK blok se izvodi postavljanjem bolesnika u ležeći položaj sa nogom podignutom i fleksiranom u kolenu (Slika 32). Konveksna ultrazvučna sonda (2-5 MHz) postavlja se na medijalnu stranu butine na 2-3 cm iznad patele gde je neophodna vizualizacija distalne femoralne osovine i poplitealne arterije. Tehnikom „in plane” igla se usmerava od anteromedijalnog aspekta kolena, prema prostoru između poplitealne arterije i butne kosti i daje 15-20 mL lokalnog anestetika (Slika 33) (71,75).



Slika 32. Položaj bolesnika i ultrazvučne sonde pri IPACK bloku.



Slika 33. IPACK blok; PA- a.poplitealis; Vm- m.vastus medialis; SM- m.semimembranosus

1.4. Hronični posthirurški bol

Hronični posthirurški bol (eng. Chronic Post-Surgical Pain – CPSP) je česta komplikacija hirurških intervencija koja značajno utiče na kvalitet života bolesnika povećavajući dodatno ekonomska i zdravstvena opterećenja nakon operacije (76). Njegova incidencija zavisi od vrste operacije i razlikuje se u odnosu na tip hirurgije, ali 20-30% bolesnika imaju bol 6-12 meseci nakon operacije (77,78). Hronične bolesti, promenjen načina života i produženi životni vek doprinose povećanju broja hirurških intervencija koje se izvode širom sveta, a posebno u ortopedskoj hirurgiji (76). Nastanak CPSP-a posle TKA ima trostruko veći rizik u poređenju sa drugim operacijama, a prevalenca je takođe veća i u odnosu na totalnu artroplastiku kuka (2,79). Prevencija i lečenje CPSP posle TKA od presudnog su značaja ne samo zbog uticaja na kvalitet života i nezadovoljstvo bolesnika, veći što CPSP postaje jedan od razloga za revizionu hirurgiju (25,80).

1.4.1. Definicija hroničnog posthirurškog bola

Prema jedanaestoj reviziji Međunarodne klasifikacije bolesti (MKB-11) hronični posthirurški bol se definiše kao:

- Bol koji se javlja ili pojačava nakon hirurškog zahvata ili povrede tkiva.
- Bol koji perzistira i nakon procesa zarastanja, preko tri meseca od događaja koji ga je izazvao.
- Lokalizacija: ili na hirurškoj/oblasti povrede, ili projektovan na inervaciono područje nerva u ovoj oblasti, ili vezano za dermatom ili Headovu zonu (posle operacije ili povrede dubokog somatskog i visceralnog tkiva).
- Drugi uzroci bola (npr. postojeća bolna stanja, infekcija, malignitet) su isključeni.

- Hronični posthirurški bol često može pokazati karakteristike neuropatskog bola.
- Razlikuje se trauma tkiva koja nastaje kontrolisanom procedurom pružanja zdravstvene zaštite (hirurgija) i oblici nekontrolisanog slučajnog oštećenja tkiva (druge traume) (78).

1.4.2 Mehanizmi i karakteristike hroničnog posthirurškog bola

Mehanizmi CPSP-a su složeni i nisu dovoljno jasni. U osnovi patofizioloških mehanizama su promene koje dovode do periferne (na mestu operacije) i centralne (spinalne i supraspinalne) senzitivizacije (22,80). Hirurška incizija pokreće višestruke mehanizme u razvoju akutnog postoperativnog bola i može izazvati trajne promene u nociceptivnim putevima. Bol nakon operacije može biti posledica zapaljenskog odgovora, izolovane povrede nerva ili kombinacije (22,80). Jasno je da intenzitet bola koji proizvodi povreda tkiva povezan sa dve komponente. Prvi je direktno vezan za intenzitet nociceptivnih inputa koji proističu usled reza (9). Drugi je mehanizam periferne i centralne senzitivizacije koji pojačavaju postincizioni osećaj bola za dati nociceptivni ulazni nivo (22).

1.4.2.1 Periferna senzitivizacija

Nakon reza kože i mišića, dolazi do nekoliko promena u ekspresiji gena u primarnom aferentnom senzornom neuronu ganglija dorzalnog korena, koji su vremenski zavisni i traju dugo nakon incizije. Ovi faktori određuju aktivaciju i uticaj nociceptora na remodeliranje tkiva, zarastanje rana, reinervaciju i imuni odgovor u zavisnosti od tkiva (22,80). Tako ekspresija gena artemina i nervnog faktora rasta je povećana i na zarezanoj koži i na mišićima ali i na Švanovim ćelijama i aksonima. Razvoj lokalnog faktora rasta nerava važan je za razvoj preosetljivosti na bol, čineći rast nerava jednim od kritičnih faktora u pokretanju perifernih senzibilizacija koja dovodi do naknadnog postincizionog upornog bola. Faktor rasta nerva, preko njegovog receptora tropomiozina receptora kinaze A, pokazalo se da aktivira mitogen-aktiviran protein kinaza p38 u ganglijama dorzalnog korena. Pored faktora rasta nerava, lokalni citokini, od kojih su najvažniji interleukin 1b i hemokin (C-Ks-C motiv) ligand 1, takođe su uključeni u patofiziologiju bola nakon incizije. Periferna senzitivizacija takođe uključuje promene u ekspresiji jonotropnih kanala u senzornim neuronima. Pored toga, protein serin–treonin kinaza, mehanička meta rapamicina koja se nalazi u dorzalnim korenima, umešan je u održavanje toplote i hiperalgezije tri dana nakon reza (22). Sve zajedno, periferne promene mogu olakšati trajnu aktivaciju primarnih aferentnih neurona koji stvaraju primarnu hiperalgeziiju i dovode do naknadnih neuroplastičnih promena koje podržavaju razvoj centralne senzitivizacije (22).

1.4.2.2. Centralna senzitivizacija

Centralna senzitivizacija uključuje promene u povezivanju moždane mreže i silaznu modulaciju bola, i predstavlja vrstu dugoročne adaptivne neuroplastičnosti koja pojačava signalizaciju bola (22,25). Centralna senzitivizacija je uglavnom odgovorna za sekundarnu hiperalgeziiju, koja se definiše kao pojačan bol ili osetljivost izvan područja povrede. Glutamat preko Ca^{2+} propustljivog α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolpropionska kiselina/kainatnog receptora učestvuje u razvoj bolne preosetljivosti nakon hirurškog reza. Takođe, N-metil-D-aspartat (NMDA) receptori igraju značajnu ulogu u formiranju dugotrajne osetljivosti na bol (25). Neurotrofni faktor koji potiče iz mozga povećan je u dorzalnom rogu kičmene moždine i igra

ključnu ulogu u mehaničkoj alodiniji nakon incizije (10). Njegovo povećanje zajedno sa aktivacijom α -amino-3-hidroksi-5-metila i 4-izoksazolpropionske kiseline/kainata za aktivaciju ekstracelularnih signalno regulisanih kinaza 1 i 2 odgovorni su za preosetljivost na bol izazvanu rezom (25). Zanimljivo, pored implikacije neuronskih mehanizama, neke studije ukazuju na važnost glijalne signalizacije u nociceptivnoj senzibilizaciji kičme nakon plantarne incizije. Glijalna signalizacija, posebno aktivacija mikroglije, je povezana sa hemokinskim ligandom 2 (25).

1.4.2.3. Modulacija senzitivacije

Senzitivacija bilo periferna ili centralna može biti modulirana različitim klinički relevantnim faktorima. Primena visokih doza opioida pre svega fentanila proizvodi analgeziju kako se očekivalo ali preuveličava postoperativnu preosetljivost na bol (25). Slični rezultati su dobijeni nakon primene remifentanila. Ovaj fenomen se naziva *opioidnom hiperalgezijom*. Nekoliko studija na životinjama naglašava potencijal uloga visokih doza opioida u preuveličavanju postoperativnog bola (25). Opioidna hiperalgezija zavisila je od doze i vremena izlaganja. Takođe terapija morfijumom dramatično produžava naknadnu preosetljivost na bol izazvanu rezom. Mehanizmi neuroplastičnih promena izazvanih akutnom ili kontinuiranom primenom opioida od nedavno su poznati. Promene uključuju NMDA receptore kao i aktivaciju glijalnih ćelija kao i povećanje p38 i kinaze regulisane ekstracelularnim signalom u dorzalnim rogovima kičmene moždine (25).

Periincizijski stres može uticati na centralnu osetljivost na bol. Ovo je povezano sa aktivnošću osovine hipotalamus-hipofiza-nadbubrežne žlezde. Blokiranjem glukokortikoidnih receptora kičmene moždine ili uklanjanjem nadbubrežnih žlezda u potpunosti se sprečava efekat periincizijskog stresa na preosetljivost na bol izazvanu rezom (25). Smatra se stres reguliše α -amino-3-hidroksi-5-metil fosforilaciju receptora 4-izoksazolpropionske kiseline/kainata. Složeni mehanizmi izazvani hirurškim rezom leže u osnovi razvoja akutnog postoperativnog bola što zauzvrat može proizvesti trajne promene u nociceptivnom putevima. Periferne promene mogu biti transkripciona i posttranslaciona promena koje se javljaju u primarnim senzornim neuronima u dorzalnom korenu ganglija, koji su promovisani aktivacijom neurotrofina kao što je tropomiozin receptor kinaza A. Njena aktivacija dovodi do oslobađanja glutamata u dorzalnom rogu kičmene moždine čime se postiže dugotrajna aktivnost sekundarnih aferentnih neurona odgovornih za tzv. centralnu senzitivaciju. Centralna senzitivacija je veoma zavisna od aktivacije α -amino-3-hidroksi-5-metil-4 receptora izo-ksazol-propionske kiseline/kainata, na koju utiču opiodi i stres doprinoseći razvoju upornog postoperativnog bola. Povreda tkiva aktivira i sisteme za inhibiciju bola radi ograničavanja intenziteta i trajanja bola. Ovi sistemi se aktiviraju progresivno nakon povrede i ogledaju se u povećanoj ekspresiji proopiomelanokortina u koži i receptora koji kodiraju m - opioidne receptore (Oprm1), a ostaju povišeni do tri dana (25). Takođe, opioidna aktivnost se odvija i u centralnom nervnom sistemu (25).

1.4.3. Klinički simptomi povezani sa hroničnim posthirurškim bolom

Bolesnici koji razvijaju CPSP često prijavljuju kliničke simptome kao što su:

- Hiperalgezija (pojačana bolna senzacija uzrokovana štetnim stimulusom)
- Alodinija (bolna senzacija uzrokovana obično nebolnim stimulusom)

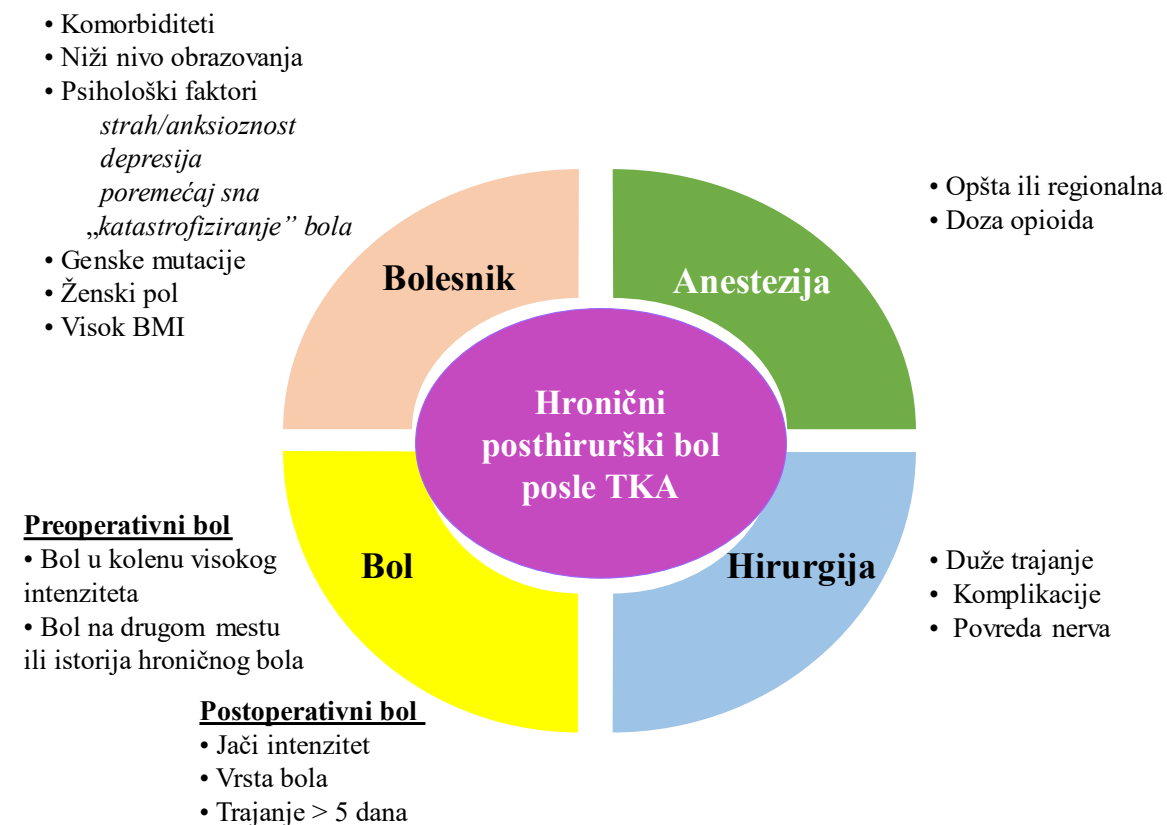
- Dizestezija (neprijatna percepcija dodira ili peckanje) koja ukazuje na oštećenje nerava i centralnu senzitivizaciju vrlo rano posle operacije (81).

Visceralni, inflamatorni i neuroplastični bol mogu biti u osnovi nastanka CPSP-a posle TKA, dok je neuropatski bol manje verovatan. Bolesnici sa neuropatskim CPSP-om, imaju hiperalgeziju rano nakon operacije i prijavljuju intenzivniji bol i veća ograničenja u obavljanju dnevnih aktivnosti (25,81).

1.4.4. Faktori rizika za hronični posthirurški bol

Rana identifikacija faktora rizika za CPSP nakon TKA je važna za usmeravanje razvoja strategija preventivnog lečenja koje takođe mogu poboljšati posthirurške ishode (80,82).

CPSP je složen i progresivan proces uzrokovan mnoštvom različitih prisutnih faktora preoperativno, intraoperativno i postoperativno. Ovi faktori rizika mogu se podeliti u nekoliko grupa i to: vezani za bolesnika, hirurgiju i anesteziju, bol i mogu biti biološki, psihosocijalni ili hirurški (Grafikon 1) (80,82–84).



Grafikon 1. Faktori rizika za nastanak CPSP

Faktori rizika koji su se pokazali da imaju najveći značaj u nastanku CPSP posle TKA su preoperativni intenzitet bola, narušeno mentalno zdravlje, komorbiditeti i „katastrofiziranje” bola (85). Preoperativno prisustvo bola u zoni hirurģije je povezano sa značajnim bolom postoperativno (86–89). Hronični bol na drugim mestima u telu, takođe doprinosi dugotrajnom bolu postoperativno (90). Utvrđeno je da depresija i anksioznost predviđaju lošiji dugoročni ishod bola nakon operacije (91). Štaviše, „katastrofiziranje” bola, definisano je kao preterana negativna orijentacija prema stvarnim ili očekivanim iskustvima bola i identifikovana je kao jak faktor rizika za hronični bol posle TKA (92). Prisustvo većeg broja komorbiditeta takođe je povezano sa većim bolom nakon TKA, ali bez jasnog izdvajanja specifičnog komorbiditeta kao faktorarizika.

Faktorima rizika vezani za bolesnika se mogu smatrati biološki, psihološki i socioekonomski faktori. Nekoliko pojedinačnih genskih mutacija je identifikovano kao mogući faktor rizika za povećanje osetljivosti, ali bez jake prediktivne vrednosti za CPSP. Biološke karakteristike obično uključuju starost i pol, gde su mlađe odrasle osobe i bolesnici ženskog pola skloniji razvoju CPSP-a (84-88). Takođe, bolesnici sa povećanim BMI i upornim komorbiditetima su u većem riziku(84–88,91). U psihološke faktore koji bi mogli imati veći uticaj na razvoj CPSP-a spadaju depresija, poremećaji spavanja, strah od operacije, anksioznost i tendencija preterivanja ishoda operacije. Socioekonomski faktori obično uključuju niži nivo obrazovanja, bračni status, gde su neoženjeni bolesnici pod većim rizikom, pušenje i nezaposlenost. Povećan nivo stresa i kognitivne funkcije kao što su pažnja, vizuelna sećanja i izvršna funkcija su takođe povezani sa većim rizikom od razvoja CPSP (84–86,88,91).

Hirurški faktori rizika za CPSP su vrsta i trajanje intervencije, komplikacije u toku postupka, broj ranijih operacija, moguće komplikacije tokom zahvata i vrste povrede tkiva koje nastaju tokom operacije. Bolesnici koji se podvrgavaju abdominalnoj, ortopedskoj i torakalnoj hirurģiji imaju povećan rizik od razvoja CPSP-a. Laparoskopski pristup može smanjiti rizik i kod operacija hernije ili holecistektomije, ali ne i nakon gastrointestinalnih operacija ili nefrektomije (87,89,91).

Postoperativno, prisustvo i intenzitet akutnog bola, praćen razvojem hiperalģije i alodinije na mestu operacije, jedan je od najvažnijih faktora za razvoj CPSP-a. Bolesnici na hroničnoj opioidnoj terapiji zahtevaju veće doze opioida u postoperativnom toku, što takođe može biti jedan od faktora precipitacije CPSP-a (92,93). Kod 48% bolesnika koji su primali opioidnu terapiju pre torakotomije, pojavio se hronični posthirurški bol u poređenju sa 5% bolesnika koji nisu primali opioide preoperativno (92,93). Nekoliko studija je takođe ukazalo na značaj povećane upotrebe opioida intraoperativno. Visoke doze opioida mogu dovesti do aktivacije NMDA receptora, a samim tim i do nastanka akutne hiperalģije i povećane upotrebe opioida u postoperativnom periodu, što dovodi do razvoja CPSP-a. Povećana incidenca hroničnog bola godinu dana nakon operacije na srcu i posle torakalne hirurģije je bila kod bolesnika koji su intraoperativno primali visoke doze remifentanila (22,25,85,86,88,89). Funkcija imunog sistema takođe može igrati važnu ulogu u etiologiji CPSP-a. Pokazana je korelacija između inflamacije, imunološkog odgovora i parametara kliničkog oporavka. Informatorni odgovor prouzrokovan aktivacijom monocita je povezan sa lošijim ishodima bolesnika, što može dovesti do komplikacija koje mogu rezultirati hroničnim postoperativnim bolom(22,25).

1.4.5. Prevencija hroničnog posthirurškog bola

Strategije preventivnog lečenja usmerene su na rano identifikovanje bolesnika sa rizikom od razvoja CPSP-a. Razvijeni su različiti modeli/alati rizika za predviđanje individualnog rizika (92). Meretoja i sar. su 2017. godine izdvojili preoperativni bol u operativnoj regiji, visok BMI, disekciju aksilarnih limfnih čvorova i intenzivan bol na mestu operacije sedmog postoperativnog dana kao prediktivne faktore rizika kod operacija karcinoma dojke (94). Montes i sar. su u 2020. godini istražili više od 30 potencijalnih faktora rizika u četiri različite hirurške procedure (operacija ingvinalne kile, abdominalna ili vaginalna histerektomija i torakotomija). Oni su izdvojili šest faktora koji obuhvataju vrstu postupka, godine bolesnika, fizičko stanje, psihičko stanje, preoperativni bol u hirurškom polju i preoperativni bol u drugim oblastima (95). Važno je napomenuti da faktori rizika za CPSP nisu nezavisni već deluju kumulativno, a neophodna je individualna prevencija CPSP-a (80). Predviđanje akutnog ili hroničnog posthirurškog bola na osnovu individualnog somatosenzornog profila bolesnika pre operacije se može uraditi korišćenjem kvantitativnog senzornog testiranja (KST). KST može biti veoma korisno, u velikoj meri može proceniti status perifernog i centralnog nervnog sistema i stoga služi kao prediktivno sredstvo u prevenciji CPSP-a(80). Obećavajući početni rezultati KST stvaraju potrebu za dalja klinička ispitivanja i potvrde.

Različite nefarmakološke i farmakološke strategije sprečavanja pojave postoperativnog bola su bile predmet istraživanja ali se samo nekoliko od njih i primenjuju (84–86,89). Bolesnicima visokog rizika od razvoja hroničnog bola se savetuje da izbegavaju hirurško lečenje, posebno u elektivnim zahvatima, ukoliko postoji mogućnost nekih alternativnih metoda lečenja. Sa hirurške tačke gledišta, poželjno je izbegavati opsežnu hiruršku traumu tkiva i pribegavati minimalno invazivnim procedurama. Prevencijom pojave akutnog postoperativnog bola, omogućava se rana rehabilitacija bolesnika ismanjuje mogućnost periferne i centralne senzitivizacije (84–86,88,89,91).

Brojne *farmakološke strategije* za različite lekove u preventivnoj strategiji razvoja CPSP-a bile su predmet istraživanja ali bez potvrde kliničke značajnosti u nedavno objavljenoj meta-analizi (89). Kao razlog ovakvih zaključaka navode se različiti metodološki nedostaci studija uključenih u meta-analizu. Takođe, studije koje su istraživale preventivne efekte regionalne anestezije na CPSP imaju iste nedostatke koji se ogledaju u uključivanju bolesnika i koji nisu u riziku za CPSP, kratak tok lečenja i bez standardizacije terapije. Nervni blokovi, kao vrsta anestezije, smanjuju prenos nociceptivnih stimulusa na centralni nervni sistem a lokalno smanjuju inflamatorni odgovor. Dakle, dovode do smanjene potrošnje opioida i rizika od opioidne hiperalgezije. Međutim, o korisnim efektima epiduralne anestezije, blokovima perifernih nerava i infiltraciji rane se još uvek raspravlja zbog ograničenog broja studija (84–89). Istraživanja su pokazala da epiduralna anestezija može biti efikasna samo kada se koristi intraoperativno i postoperativno bez podataka o tome koliko dugo treba da se koristi da bi imala uticaj na razvoj CPSP-a. Što se tiče bloka perifernih nerava kao i lokalne infiltracije na mestu operacije, još uvek je nemoguće doneti konačan zaključak o tome da li ove metode imaju efekat u prevenciji CPSP-a (84–86,88,89)

Ketamin svojim dejstvom na NMDA receptore može smanjiti potrošnju opioidnih analgetika intraoperativno i intenzitet akutnog postoperativnog bola. Može se koristiti i kod bolesnika u preoperativnom periodu koji su na visokim dozama opioidnih analgetika. Uloga ketamina u prevenciji CPSP-a još uvek nije poznata. U poslednjem sistematskom pregledu autori su zaključili da trenutno nema dovoljno dokaza u literaturi koji bi podržali tvrdnju da primena ketamina zaista smanjuje rizik od hroničnog postoperativnog bola (84,85,88,96).

Azot oksid i deksmetorfan zbog svog dejstva na NMDA receptore, koriste se za smanjenje akutnog bola. Međutim, trenutno nema podataka o njihovoj mogućoj ulozi u prevenciji hroničnog postoperativnog bola (84–86,88,89).

Povećanje upotrebe opioidnih analgetika i preoperativno i intraoperativno može biti faktor rizika za CPSP. Smanjenje potrošnje opioida kombinovanjem sa većim dozama intravenskih anestetika kao što su ketamin i propofol ili tehnikama regionalne anestezije može potencijalno imati preventivni efekat. Tako je pokazano da smanjenje potrošnje opioida za 50% u preoperativnom periodu daje bolje rezultate 6-12 meseci nakon operacije kolena. NSAIL i paracetamola su deo multimodalnog koncepta analgezije i doprinose smanjenju potrošnje opioida (84,88,91,96). Međutim, trenutno nema dokaza o tome da sami lekovi igraju značajnu ulogu u razvoju hroničnog bola (84,88,91,96).

Lidokain je ispitan u prevenciji CPSP-a, ali do sada nema potvrđenih značajnih efekata (97). Uloga gabapentina i pregabalina i njihova efikasnost u lečenju hroničnog neuropatskog bola je već poznata. Blokirajući kalcijumove kanale, oni učestvuju u procesu centralne senzitivacije ali i smanjuju potrošnje opioida kao i intenziteta bola. Međutim njihova upotreba u prevenciji CPSP-a i dalje je predmet istraživanja. U slučaju gabapentina, studije nisu uspele da pokažu smanjenje formiranja CPSP-a kod bolesnika posle amputacije, torakotomije, carskog reza, kardiovaskularne hirurgije ili operacije dojke za 3-6 meseci postoperativno (83,97,98). S druge strane, studije su pokazale da pregabalin može smanjiti incidencu CPSP-a kod bolesnika posle kardiovaskularnih operacija, operacija kičme, štitne žlezde i operacije kolena 3 meseca postoperativno, ali ne i 6-12 meseci postoperativno (80,83,98).

Nekoliko studija je ispitivalo efekte $\alpha 2$ agonista, kao što su klonidin i deksmedetomidin, ali nisu pružile dokaze o tome da li ovi lekovi utiču na prevenciju CPSP-a (83,98).

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

1. Proceniti postoperativnu analgetsku efikasnost primene bloka aduktor kanala i IPACK bloka nakon ugradnje totalne proteze kolena.
2. Proceniti postoperativnu jačinu bola u periodu mirovanja i tokom obavljanja aktivnosti.
3. Ispitati efikasnost primenjene kombinacije bloka na prevenciju pojave hroničnog bola.
4. Ispitati funkcionalni status bolesnika i subjektivno zadovoljstvo dve godine posle operativnog lečenja.

3. MATERIJAL I METODE

3.1. Dizajn studije

Studija je dizajnirana kao retrospektivno-prospektivna (od 2017. do 2021.; od 2021. do maja 2023.) i uključivala bolesnike kod kojih je zbog osteoartritisa kolena ugrađena totalna proteza kolena na Klinici za ortopedsku hirurgiju i traumatologiju, Univerzitetskog kliničkog centra Srbije.

3.2. Kriterijumi

U studiju su uključeni bolesnici sa potpunom medicinskom dokumentacijom vezanom za istraživanje, koji su praćeni tokom perioda od dve godine posle ugradnje totalne proteze kolena, uzrasta od 40-90 godina, ASA statusa I-III, tip implanta (NexGen[®] Complete Knee Solution, Zimmer Biomet, Indiana, USA), koji su pisali i čitali srpski jezik. Bolesnici koji su imali alergije na primenjene lekove, upotrebu opioidnih analgetika u prethodnih 30 dana, inhibitora monoamino-oksidadze (MAO) u prethodne dve nedelje, renalnu insuficijenciju (glomerularna filtracija manja od 30ml/min/1,73m²), hepatičnu insuficijenciju (Child Pugh score 7-15), tešku hroničnu opstruktivnu bolest pluća, gastropareza, psihička, emocionalna ili neurološka stanja koja mogu ugroziti postoperativnu rehabilitaciju i praćenje bolesnika (zloupotreba lekova ili alkohola, mentalne bolesti, neurološke bolesti- Parkinsonova bolest, multipla skleroza itd.) su isključeni iz studije.

Bolesnici su podeljeni u dve grupe u zavisnosti od toga da li su u postoperativnom periodu dobili kombinaciju dva periferna nervna bloka, blok aduktor kanala i IPACK blok ili ne.

Kod svih bolesnika uključenih u istraživanje zabeleženi su demografski podaci: pol, starost, indeks telesne mase (body mass index - BMI), komorbiditeti, preoperativno prisustvo i intenzitet bola u operativnom regionu ili nekom drugom delu tela.

3.3. Intervencija

Svi bolesnici podvrgnuti su ugradnji totalne cementne proteze kolena istog tipa, u uslovima blede staze, koji su obezbeđeni korišćenjem poveske („tourniquet”). Poveska se postavljala na proksimalnoj trećini natkolenice i naduvala na 300mm Hg. Hirurška tehnika nije uključivala ugradnju patelarne komponente. Operativno lečenje izvođeno je u uslovima spinalne osim u slučaju odbijanja bolesnika ili kontraindikacija za njeno izvođenje u uslovima opšte endotrahealne anestezije. Spinalna anestezija se izvodila postavljanjem bolesnika u sedeći položaj, gde se nakon identifikacije L3-L4 intervertebralnog nivoa, u sterilnim uslovima, u subarahnoidalni prostor, medijalnim pristupom ubrizgavalo do 3 ml 0,5% levobupivakaina/bupivakaina. Indukcija opšte endotrahealne anestezije vršena je intravenskom primenom midazolama 0,05 mg/kg, fentanila 2 µg/kg, propofola 1,5–2,0 mg/kg a kao mišićni relaksant koristio se cisatrakurijum 0,2 mg/kg ili rokuronijum 0,6 mg/kg. Anestezija se održavala inhalacijom pare sevoflurana u smeši gasova O₂/vazduh postizanjem minimalne alveolarne koncentracije 1 uz bolus doze fentanila i cisatrakurijuma/rokuronijuma. Nakon završenog operativnog lečenja kod jedne grupe bolesnika primenjena su dva periferna nervna bloka vođena ultrazvukom (BK medical, Flex focus 400 Anestesia), ACB i IPACK blok.

ACB se izvodio postavljanjem linearne ultrazvučne sonde (10-12 MHz) na sredinu natkolenice bolesnika koji leži. In-plane tehnikom se u kanal ubrizga 15 ml 0,33% levobupivakaina (10 ml 0,5% levobupivakaina + 5 ml 0,9% natrijum hlorida), pomoću igle 22 G, dužine 50 mm (Stimuplex®, B Braun Medical) lateralno od femoralne arterije, na sredini aduktor kanala ispod m. sartorius-a.

IPACK blok se izvodio takođe postavljanjem bolesnika u ležeći položaj sa nogom fleksiranom u kolenu. Konveksna ultrazvučna sonda (2-5 MHz) postavlja se na medijalnu stranu butine na dva poprečna prsta iznad patele. Nakon vizualizacije femoralne osovine, poplitealne arterije i zadnjeg prostora femoralne osovine ubrizga se 15 ml 0,33% levobupivakaina (10 ml 0,5% levobupivakaina + 5 ml 0,9% natrijum hlorida) pomoću igle G22, dužine 100 mm (Stimuplex®, B Braun Medical).

3.3.1. Postoperativna analgezija

Standardni klinički postoperativni analgetski režim uključivao je neopioidne analgetike (paracetamol 1 g iv. svakih osam sati i ketorolak 30 mg iv. svakih osam sati) za obe grupe i opioidne analgetike svakih šest sati (tramadol 100 mg iv, morfijum 4-6 mg iv/im/sc, tapentadol 50-100 mg per os) za drugu grupu. Izbor opioidnog analgetika zavisio je od afiniteta anesteziologa. Intenzitet bola je meren 1h, 2h, 3h, 4h, 6h, 8h, 12h, 16h, 20h i 24h postoperativno korišćenjem Numeričke skale ocenjivanja (Numerical Rating Scale - NRS) gde je vrednost 0 predstavljala stanje bez bola a vrednost 10 maksimalno podnošljiv bol. NRS je trebalo da bude manji od tri dok su bolesnici bili u mirovanju, odnosno manji od pet u toku obavljanja aktivnosti, kašlja ili dubokog disanja. Kada rezultati NRS nisu ispunjavali ove standarde, bolesnicima je dodavan intravenski bolus morfijuma kao „rescue” analgetika. Morfijum u dozi od 1 mg davan je svakih 10 minuta do smanjenja intenziteta bola. NRS procena je takođe urađena tokom rane rehabilitacije pet sati nakon operacije. Rana rehabilitacija uključivala je aktivne pokrete operisane noge i punu fleksiju kolena i stopala: I - fleksija stopala; II - delimična fleksija kolena, III - puna fleksija kolena i stopala, IV - podizanje noge u punoj ekstenziji i zadržavanje 10 sekundi.

Tokom naredna 24 sata nakon operacije, bolesnici su dobijali neopioidne analgetike (paracetamol 1 g iv. svakih 12 sati i ketorolak 30 mg iv. svakih 12 sati) za obe grupe i opioidne analgetike na zahtev ako je NRS bio veći od 5. 48h-72h nakon operacije, neopioidni analgetici su se primenjivali na zahtev bolesnika ako je NRS bio do 5 a opioidni ako je bio veći od 5. Doze opioidnih analgetika izražene su u miligramima standardizovane ekvivalentne doze morfina (eng. morphine milligram equivalent - MME).

Svi bolesnici su u cilju prevencije tromboze dubokih vena dobijali niskomolekularni heparin (eng. Low Molecular Weight Heparin - LMWH). Profilaktička ili terapijska doza LMWH, u zavisnosti od potreba bolesnika, a prema vrednostima anti Xa, započinjana je 12 sati pre operacije i nastavljena u narednih 30 dana posle operacije. Kriterijumi za otpust su bili dobro zdravstveno stanje bez secernacije rane i mogućnost savijanja operisanog kolena od 90°. Postojanje mučnine, povraćanja, svraba, pospanosti, odloženog zarastanja rana, drenaže ili otoka, tromboze dubokih vena ali i drugih kardiovaskularnih, neurovaskularnih ili cerebrovaskularnih komplikacija tokom hospitalizacije su zabeleženi.

3.3.2. Procena funkcionalnog oporavka

Funkcionalni oporavak bolesnika procenjivan je na osnovu dva upitnika. KOOS (eng. The Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score) upitnik sadrži 42 pitanja grupisanih u pet različitih grupa: *Simptomi i ukočenost* (sedam pitanja); *Bol* (devet pitanja); *Funkcija, svakodnevni život* (17 pitanja); *Funkcionalne, sportske i rekreativne aktivnosti* (pet pitanja) i *Kvalitet života* (četiri pitanja) koja služe za procenu funkcionalnog oporavka iz pespektive bolesnika (eng. Patients Reported Outcomes – PROs). Svako pitanje ima pet mogućih opcija odgovora: 0 (bez problema) do 4 (ekstremni problemi). Skor se računa kao zbir i transformiše na skalu od 0 do 100, pri čemu nula predstavlja ozbiljne probleme sa kolenom, a 100 bez problema. Vrednosti između 0 i 100 predstavljaju procenat ukupnog mogućeg postignutog rezultata. Podaci su prikupljeni nakon šest meseci, godinu dana i dve godine nakon operacije.

Procena sposobnosti bolesnika da zaborave na veštački ugrađen zglob kolena u obavljanju svakodnevnih aktivnosti procenjivana je na osnovu FJS (eng. Forgotten Joint Score). Svako pitanje se boduje od 1 (nikad) do 5 (uglavnom) u skladu sa izabranim odgovorom. Neobrađeni rezultat se kreće od 12 do 60, koji se zatim linearno transformiše u skalu od 0 do 100, da bi se dobio konačan rezultat (Konačan rezultat = $100 - (((\text{zbir pitanje 1} - \text{pitanje 12}) - 12) / 48 * 100)$). Licenca za FJS dobijena je 6.8.2021. godine i skor je određivan dve godine posle TKA.

Dijagnoza hroničnog posthirurškog bola u operisanom kolenu postavljena je u skladu sa jedanaestom revizijom Međunarodne klasifikacije bolesti (MKB-11). intenzitet CPSP-a je određivan prema NRS dve godine nakon hirurške intervencije.

3.4. Statistička analiza

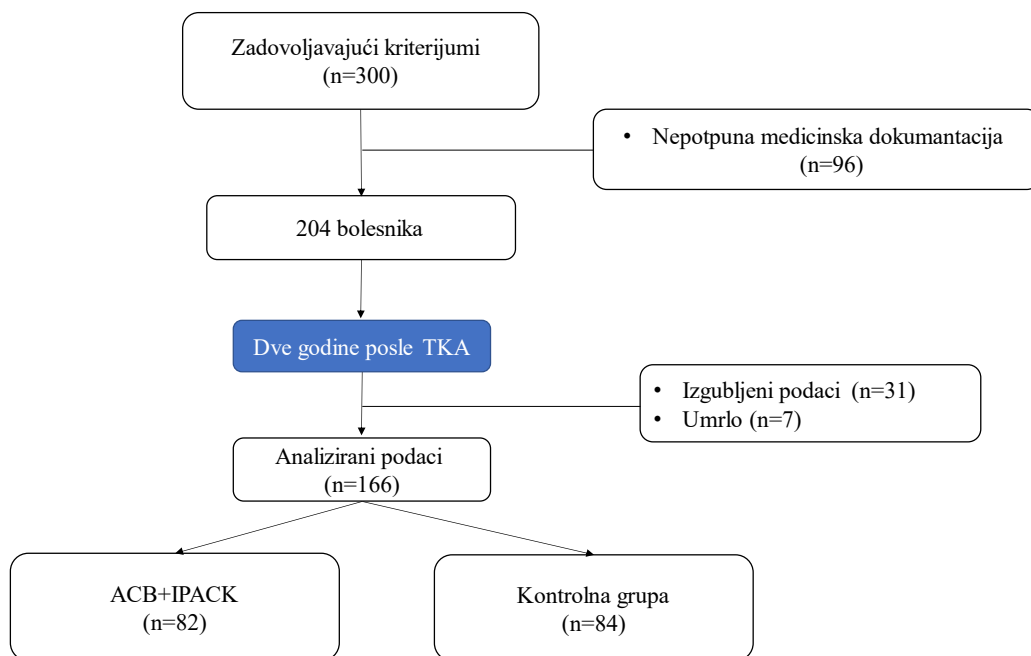
- Za ispitivanje saglasnosti uzoračkih raspodela sa normalnom raspodelom, korišćeni su grafici: Normal Q-Q Plot i Histogram, kao i testovi: Kolmogorov-Smirnov i Shapiro-Wilk.
- Za opis parametara od značaja a u zavisnosti od njihove prirode, korišćene su mere deskriptivne statistike: frekvencije, procenti, srednja vrednost (prosek), medijana, standardna devijacija (SD) i opseg (raspon).
- Za nivo statističke značajnosti usvojena je vrednost $\alpha=0.05$.
- Za testiranje razlika između terapijskih grupa a u zavisnosti od prirode ispitivanih parametara, korišćeni su: Pearson ² test; Fisher exact test; Kruskal Wallis test; Wilcoxon rank sum test.
- Za ispitivanje diskriminacionog potencijala faktora od značaja za prisustvo bola 24 meseca nakon operacije (sa/bez bola) korišćena je ROC kriva (eng. Receiver-Operatin Characteristic) i površina ispod nje (eng. Area Under the ROC Curve - AUC ROC) po DeLong metodi. Za testiranje značajnosti AUC ROC korišćena je logistička regresija i Likelihood ratio test. Za najbolje granične vrednosti ispitivanih faktora usvojene su vrednosti za koje su, na osnovu analize ROC krive, dostignuti maksimumi i senzitivnosti i specifičnosti.

- Analiza podataka je rađena u statističkom softverskom paketu SPSS (IBM SPSS Statistics verzija 21, Chicago, IL, USA) i R version 3.3.2 (2016-10-31) -- "Sincere Pumpkin Patch"; Copyright (C) 2016 The R Foundation for Statistical Computing; Platform: x86_64-w64-mingw32/x64 (64-bit) (dostupno na: www.r-project.org; preuzeto: 21.01.2022.).

4. REZULTATI

4.1. Prikaz rezultata ispitivanja cele grupe bolesnika

U ovoj studiji analizirani su podaci 166 bolesnika posle ugradnje totalne proteze kolena. Originalna kohorta je uključivala 300 bolesnika ali je zbog nepotpune dokumentacije isključeno 96. Tokom 24 meseca posle operacije, 31 bolesnik je izgubljen u praćenju dok je sedmoro umrlo (Grafikon 2).



Grafikon 2. Selekcija bolesnika i studijski tok

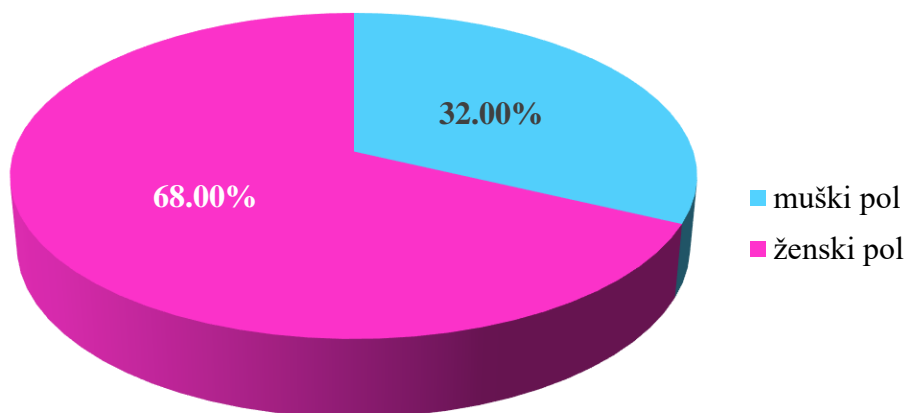
4.1.1. Preoperativne karakteristike bolesnika

Prosečna starost bolesnika u celoj grupi iznosila je 68 godina, najstariji je imao 90 godina a najmlađi 43 (Tabela 1). U tabeli su prikazane antropometrijske karakteristike bolesnika pri čemu je prosečna vrednost BMI bila 27.95 kg/m².

Tabela 1. Starost i antropometrijske karakteristike cele grupe bolesnika

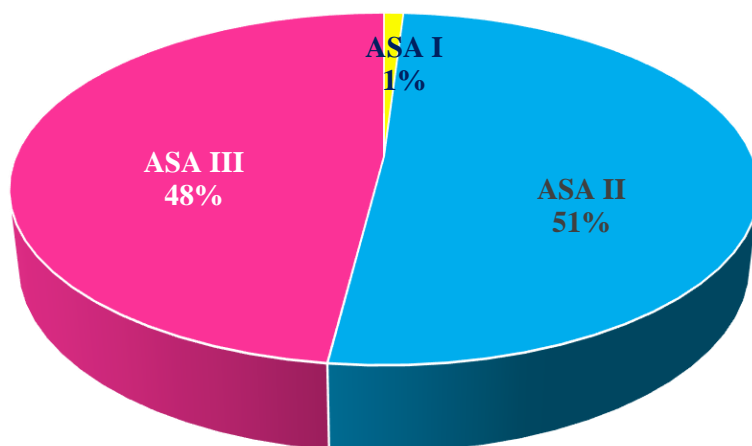
Karakteristike bolesnika	\bar{x}	SD	Med	Min	Max
Starost (godine)	67.82	8.17	68	43	90
TV (cm)	171.6	8.63	171	150	192
TT (kg)	82.63	14.52	83	56	120
BMI (kg/m ²)	27.95	3.65	27.76	20.08	38.77

U ispitivanoj grupi bilo je 112 (68%) osoba ženskog pola, a muškog 54 (32%) (Grafikon 3).



Grafikon 3. Distribucija bolesnika prema polu

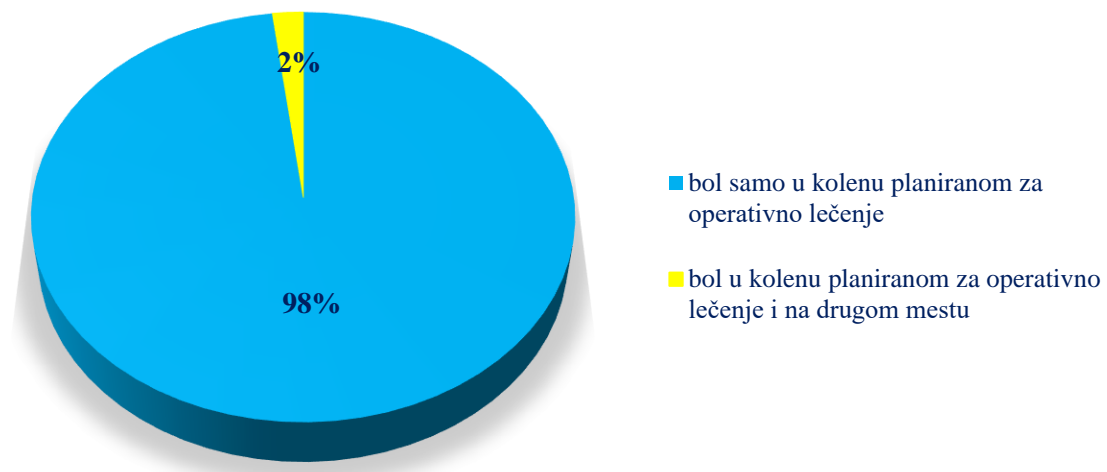
Najveći broj bolesnika 84 (51%) je bio ASA statusa II, dok je 80 (48%) bilo ASA III a samo dva (1%) ASA I (Grafikon 4).



Grafikon 4. ASA status bolesnika

Svi bolesnici navodili su prisustvo bola preoperativno u trajanju dužem od tri meseca. Kod 163 (98%) bolesnika bol je bio samo u planiranom kolenu za operativno lečenje, dok je 3 (2%) imalo

bol u kolenu planiranom za operativno lečenje i na drugoj anatomskoj lokalizaciji pri čemu nije postojala statistički značajna razlika u intenzitetu bola (Tabela 2, Grafikon 5).



Grafikon 5. Distribucija preoperativnog bola

Intenzitet preoperativnog bola je u proseku je iznosio 6.23 na NRS kod bolesnika koji su bol imali samo u kolenu planiranom za operativno lečenje, bez statistički značajne razlike u odnosu na bolesnike koji su imali bol pored kolena i na drugom mestu (Tabela 2).

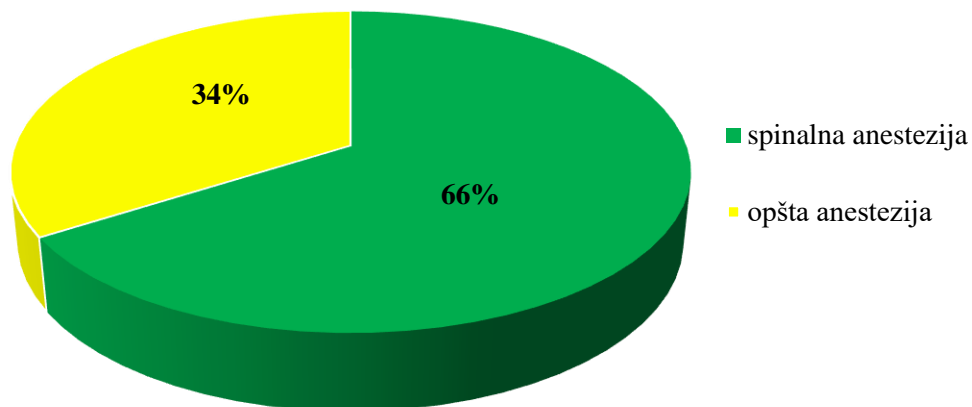
Tabela 2. Intenzitet preoperativnog bola

<i>Bol (≥3 meseca)</i>	\bar{x}	SD	Med	Min	Max	ukupno (n)
bol samo u kolenu planiranom za operativno lečenje (NRS)	6.23	1.16	6	4	8	163
bol u kolenu planiranom za operativno lečenje i na drugom mestu (NRS)	5.67	1.15	5	5	7	3

Wilcoxon-ov test sume rangova = 316, $p = 0.375$

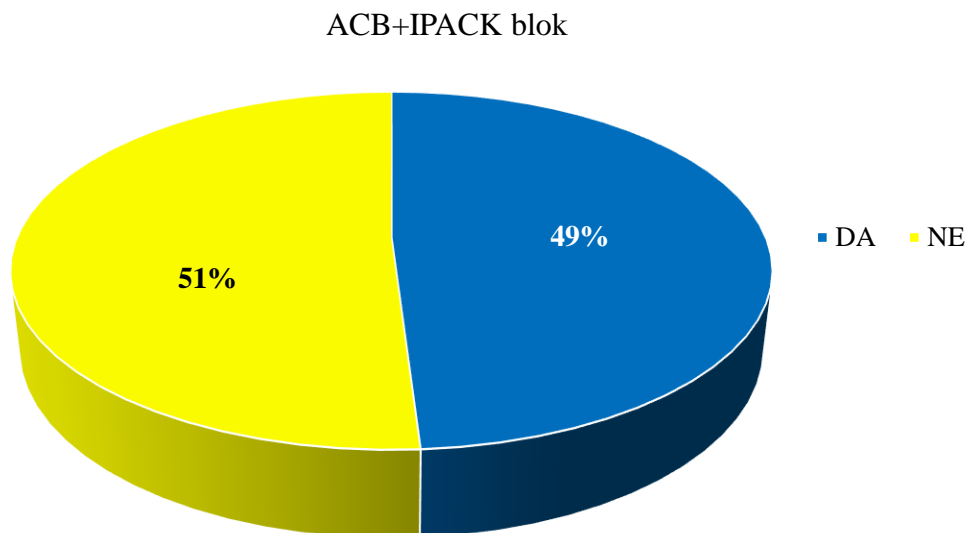
4.1.2. Karakteristike bolesnika u odnosu na intraoperativni tok

Ugradnja totalne proteze kuka je kod 109 (68%) bolesnika urađena u uslovima spinalne anestezije, a kod 57 (34%) u opštoj anesteziji (Grafikon 6).



Grafikon 6. Tip anestezije

Postoperativno 82 (49%) bolesnika je dobilo ACB i IPACK blok (Grafikon 7).



Grafikon 7. ACB i IPACK blok u postoperativnoj analgeziji

4.1.3. Ishodi lečenja posle ugradnje TKA

4.1.3.1. Postoperativni bol u miru i tokom obavljanja aktivnosti, potrošnja opioidnih analgetika

Intenzitet postoperativnog bola u celoj grupi bolesnika u prva 24h prikazan je u tabeli 3. U prvom satu nakon TKA prosečna vrednost bola bila je 2, a maksimalna 7. Maksimalan intenzitet bola 9 ispitanici su imali 4h, 12h i 24 h nakon operacije, dok je 12h postoperativno najviša prosečna vrednost bola bila 3.18.

Tabela 3. Intenzitet postoperativnog bola u mirovanju u različitim vremenskim intervalima

	Bolesnici koji su imali bol, n (%)	Intenzitet bola (NRS)				
		\bar{x}	SD	Median	Min	Max
1h	76 (45.78)	2.22	1.39	2	1	7
2h	124 (74.7)	2.56	1.45	2	1	7
3h	136 (81.93)	2.95	1.92	2	1	8
4h	141 (84.94)	2.99	1.92	3	1	9
6h	133 (80.12)	2.84	1.88	2	1	8
8h	136 (81.93)	3.13	2	3	1	8
12h	133 (80.12)	3.18	2.03	3	1	9
16h	127 (76.51)	2.69	1.68	2	1	8
20h	128 (77.11)	2.55	1.52	2	1	8
24h	112 (67.47)	2.62	1.61	2	1	8
u toku 24h	145 (87.35)	2.48	1.28	2	1	6

Intenzitet postoperativnog bola tokom obavljanja aktivnosti, meren je pet sati nakon operacije. Sa povećanjem fizičkih zahteva operisane noge povećavao se broj bolesnika koji je imao bol. Tako su punu fleksiju kolena i stopala uspeli da urade svi bolesnici uz prosečan bol 5.75. Podizanje noge u punoj ekstenziji i zadržavanje 10 sekundi moglo je da uradi 90 (54%) ispitanika od kojih je 87 (52%) imalo bol prosečnog intenziteta 3 (Tabela 4).

Tabela 4. Intenzitet bola prilikom obavljanja fizičke aktivnosti

Aktivnost-uradili	n(%)	Bolesnici koji su imali bol, n (%)	Intenzitet bola (NRS)				
			\bar{x}	SD	Med	Min	Max
fleksija stopala	166(100)	136(81.93)	2.85	1.86	2	1	8
delimična fleksija kolena	166(100)	140 (84.34)	3.11	1.95	3	1	8
puna fleksija kolena i stopala	166(100)	148(89.16)	5.75	3.84	5.5	1	10
podizanje noge u punoj ekstenziji i zadržavanje 10 sec	90 (54.22)	87(52.41)	3.1	2.27	3	1	10
Bol pri kašlju		60(36.14)	3.57	1.6	3	1	8

Potrebu za opioidnim analgeticima imalo je 103 (62%) ispitanika u prva 24h postoperativno sa prosečnom dozom od 27 mg i maksimalnom od 48 mg. Od 24-48h opioidni analgetik koristilo je

54 u prosečnoj dozi 13.35 mg dok je u periodu od 48-72h bio neophodan kod tri bolesnika (Tabela 5).

Tabela 5. Potrošnja opioidnih analgetika u prva 72h postoperativno

		<i>Potrošnja opioida (mg)</i>				
		\bar{x}	SD	Med	Min	Max
u toku prva 24h	103 (62.05)	26.78	13.3	30	1	48
24-48h	54 (32.5)	13.35	5.09	10	1	20
48h-72h	3 (1.87)	13.33	5.77	10	10	20

4.1.3.2 Funkcionalni testovi posle TKA

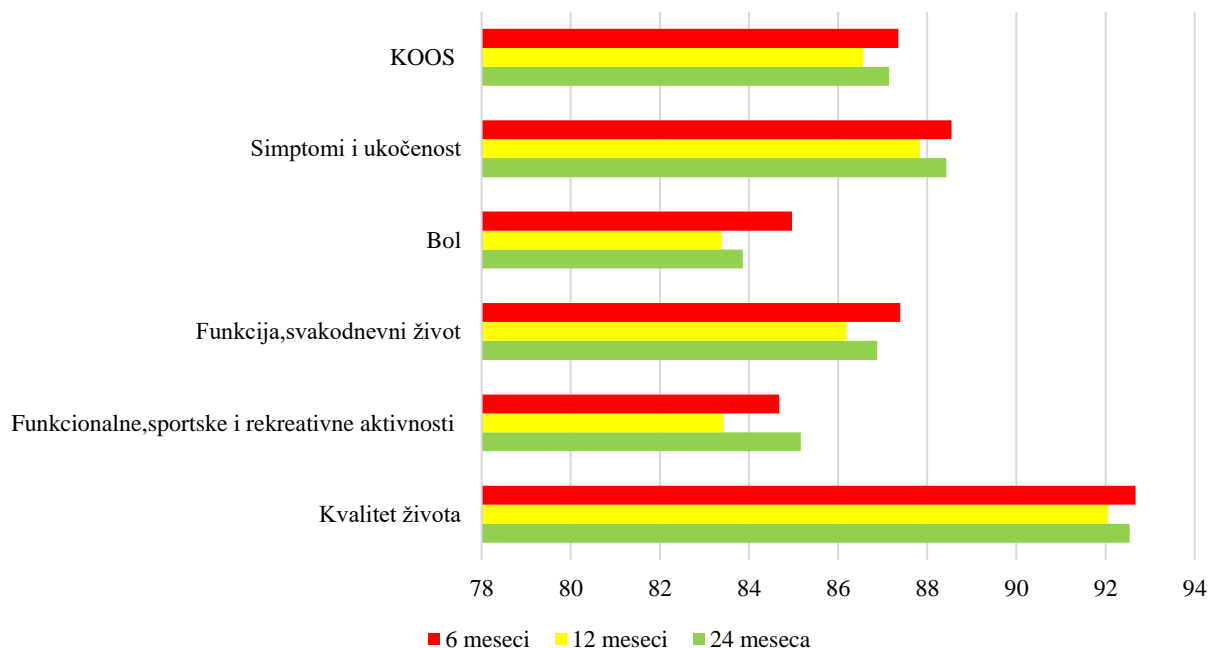
Prosečna vrednost KOOS-a šest meseci posle TKA iznosila je 87.35%, pri čemu je podskala *Bol* imala najnižu vrednost od 84.97%. Dvanaest meseci nakon završene hirurgije takođe je *Bol* 83.37% imao najnižu vrednost. Dve godine nakon hirurgije KOOS je bio 87.14% a, *Bol* 83.86% (Tabela 6).

Tabela 6. KOOS (6, 12 i 24 meseca) i FJS dve godine posle ugradnje totalne proteze kolena

	VremeposleTKA			p
	<i>6 meseci</i>	<i>12 meseci</i>	<i>24 meseca</i>	
KOOS (%)				
\bar{x} (SD)	87.35(13.26)	86.55(12.86)	87.14(12.77)	0.404
Median (min,max)	90(30,100)	90(33,100)	91(38,100)	
Simptomiukočenost(%)				
\bar{x} (SD)	88.54(13.71)	87.84(13.63)	88.43(14.11)	0.315
Median (min,max)	93(25,100)	93(25,100)	93(8,100)	
Bol (%)				
\bar{x} (SD)	84.97(15)	83.37(15.41)	83.86(16.08)	0.67
Median (min,max)	89(25,100)	86(25,100)	89(25,100)	
Funkcija,svakodnevnizivot (%)				
\bar{x} (SD)	87.39(14.29)	86.19(14.1)	86.88(13.76)	0.069
Median (min,max)	91(25,100)	90(25,100)	90(25,100)	
Funkcionalne,sportskeirekreativneaktivnosti (%)				
\bar{x} (SD)	84.67(15.78)	83.43(15.01)	85.16(13.99)	0.065
Median (min,max)	90(25,100)	85(30,100)	90(30,100)	
Kvalitetzivot (%)				
\bar{x} (SD)	92.67(12.31)	92.06(11.74)	92.54(11.54)	0.146
Median (min,max)	100(38,100)	94(38,100)	94(31,100)	

Bonferroni korekcija 0.0167

Vrednosti KOOS-a nisu se statistički značajno razlikovali 6, 12 i 24 meseca posle TKA (6 meseci vs. 12 meseci: $W=6503.5$, $p = 0.204$; 6 meseci vs. 24 meseca $W = 5704.5$, $p = 0.938$; 12 meseci vs. 24 meseca $W = 5132$, $p = 0.378$), kao i njegovih podskala: *Simptomi i ukočenost* (6 meseci vs. 12 meseci: $W = 2657$, $p = 0.309$; 6 meseci vs. 24 meseca $W = 2038.5$, $p = 0.696$; 12 meseci vs. 24 meseca $W=1765$, $p=0.193$), *Kvalitet života* (6 meseci vs. 12 meseci: $W = 1380$, $p = 0.284$; 6 meseci vs. 24 meseca $W = 2205$, $p = 0.795$; 12 meseci vs. 24 meseca $W = 1249$, $p = 0.569$). Tokom perioda od dve godine statistički značajne promene su postojale u podskalama: *Bol* (6 meseci vs. 12 meseci: $W = 4617$, $p = 0.027$; 6 meseci vs. 24 meseca $W = 3731$, $p = 0.269$; 12 meseci vs. 24 meseca $W = 323,2$, $p = 0.658$), *Funkcija, svakodnevni život* (6 meseci vs. 12 meseci: $W = 4422$, $p = 0.038$; 6 meseci vs. 24 meseca $W = 4612$, $p = 0.612$; 12 meseci vs. 24 meseca $W = 3439.5$, $p = 0.277$), *Funkcionalne, sportske i rekreativne aktivnosti* (6 meseci vs. 12 meseci: $W = 3288$, $p = 0.067$; 6 meseci vs. 24 meseci $W = 2742.5$, $p = 0.899$; 12 meseci vs. 24 meseci $W = 1798$, $p = 0.035$) (Grafikon 8).



Grafikon 8. KOOS sa podskalama posle 6, 12 i 24 meseca posle TKA

4.1.3.3. Postoperativne komplikacije dve godine posle TKA

Postoperativne komplikacije kao što su: povraćanje, svrab, infekcija rane, tromboza dubokih vena (iznad i ispod kolena), kao i plućna embolija nisu zabeležene ni kod jednog bolesnika. Mučninu je imalo 24 (15%) bolesnika a 53 (32%) pospanost. Jedan bolesnik je imao pad stopala, dok je secernaciju rane imalo dva bolesnika (1.2%) a urinarnu infekciju pet (3%). U periodu od dve godine posle TKA, nije bilo ponovnih hospitalizacija ali je umrlo je 7 bolesnika. Hronični posthirurški bol postojao je kod 22 (13.25%) bolesnika prosečnog intenziteta 4 (Tabela 7).

Tabela 7. Postoperativne komplikacije

<i>Postoperativne komplikacije</i>	n (%)
<i>Mučnina</i>	24 (14.46)
<i>Pospanost</i>	53 (32)
<i>Pad stopala</i>	1 (0.6)
<i>Secernacijarane</i>	2 (1.2)
<i>Urinarnainfekcija</i>	5 (3.01)
<i>Mortalitet za dve godine</i>	7 (4.22)
<i>Hroničniposthirurškibol</i>	22 (13.25)
\bar{x} (SD)	3.68 (0.57)
med(min,max)	4 (3,5)

4.2. Prikaz rezultata ispitivanja u odnosu na primenjenu kombinaciju perifernih nervnih blokova

4.2.1. Karakteristike bolesnika u odnosu na periferni nervni blok

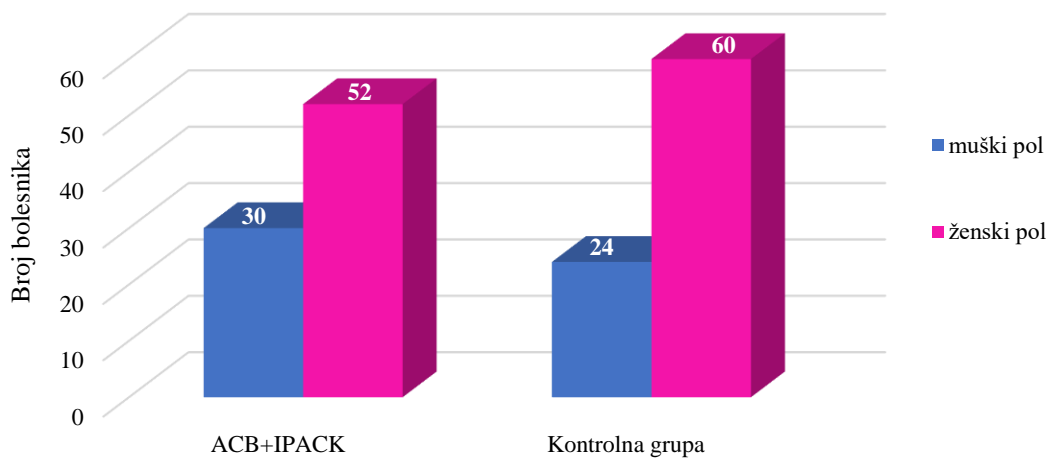
Dve godine nakon operacije grupe se nisu razlikovale u pogledu karakteristika bolesnika – starosti, pola, BMI, ASA statusa (Tabela 8).

Prosečna starost u prvoj grupi bila je 68,5 godina a u drugoj 67 godina. U obe grupe postojao je veći procenat osoba ženskog pola i to u prvoj 63,4%, a u drugoj 71,4% (Tabela 8, Grafikon 9). Najveći broj bolesnika u prvoj grupi je bio ASA statusa II 43 (52,44%), dok u drugoj ASA III 37 (44.05%), bez statistički značajne razlike među grupama (Tabela 8, Grafikon 10).Svi bolesnici naveli su postojanje bola u trajanju dužem od tri meseca pre operacije u kolenu planiranom za operativno lečenje. Dva bolesnika u prvoj grupi i jedan bolesnik u drugoj imali su i bol na drugom zglobnom mestu (Tabela 8).

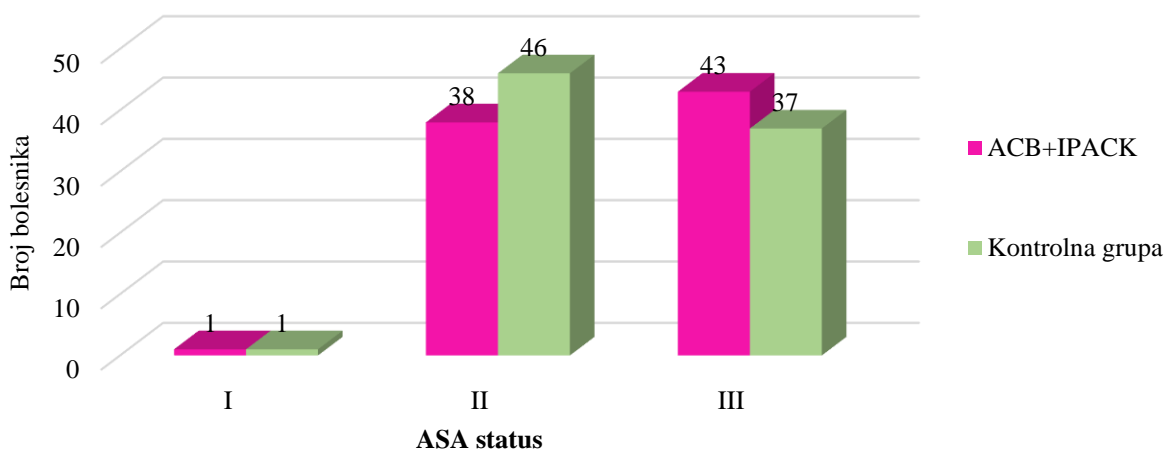
Tabela 8. Karakteristike bolesnika u odnosu na blok

	ACB + IPACK (n=82)	Kontrolnagrupa (n=84)	test	p
	\bar{x} (sd), med (min,max)	\bar{x} (sd), med (min,max)		
Starost (godine)	68.51(8.7),68(50,90)	67.14 (7.62), 67(43,90)	W=3639	0.42
TV (cm)	171.8 (9.08),172 (150,191)	171.3 (8.23),168.5 (152,192)	W=3594	0.63
TT (kg)	84.11 (15.06), 85(60,120)	81.19 (13.91), 80 (56,115)	W=3744	0.33
BMI (kg/m2)	28.32 (3.39), 28.38 (22.23,37.78)	27.59 (3.88),27.47(20.08, 38.77)	W=3937	0.11
Pol, n (%)			$\chi^2_1=1.21$	0.271
muški	30 (36.59)	24 (28.57)		
ženski	52 (63.41)	60 (71.43)		
ASA status, n (%)			$\chi^2_2=1.35$	0.51
I	1 (1.22)	1 (1.19)		
II	38 (46.34)	46 (54.76)		
III	43 (52.44)	37 (44.05)		
Bol (≥ 3 meseca), n(%)	82 (100)	84 (100)		-
u kolenuplaniranom za operativnolečenje	80 (97.56)	83 (98.81)	$\chi^2_1=0.004$	0.98
u kolenuplaniranom za operativnolečenjeinadrugommestu	2 (2.44)	1 (1.19)		
Tip anestezije, n (%)			$\chi^2_1=0.864$	0.35
opšta	31(37.80)	26 (30.95)		
spinalna	51(62.20)	58 (69.05)		

W - Wilcoxon-ov test sume rangova



Grafikon 9. Distribucija pola u odnosu na grupe



Grafikon 10. Prikaz distribucije bolesnika u odnosu na ASA status u odnosu na grupe

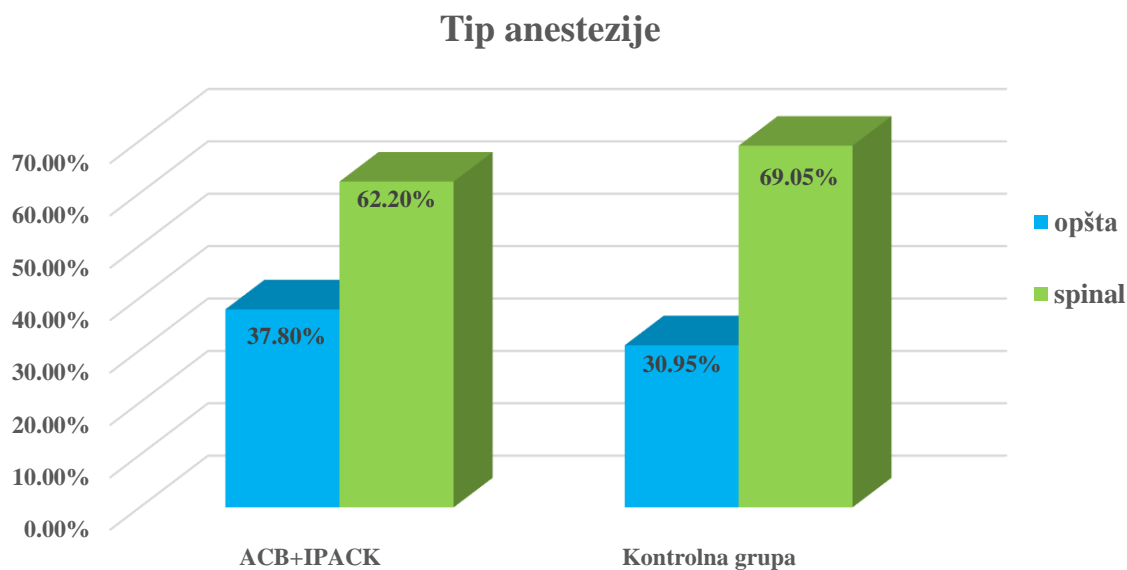
Prosečan intenzitet preoperativnog bola nije se statistički značajno razlikovao između grupa i u proseku je iznosio 6 ($W = 3068$, $p = 0.21$) (Tabela 9).

Tabela 9. Intenzitet preoperativnog bola u odnosu na grupe

<i>Intenzitet bola (≥ 3 meseca), NRS</i>	\bar{x}	SD	Med	Min	Max	ukupno (n)
ACB+IPACK	6.11	1.15	6	4	8	82
Kontrolna grupa	6.33	1.15	6	4	8	84

Wilcoxon-ov test sume rangova-W=3068, p=0.21

Atroplastika kolena je kod 51 (62.2%) bolesnika u prvoj grupi urađena u uslovima spinalne anestezije, a u drugoj kod 58 (69.05%) bez statistički značajne razlike među grupama ($\chi^2_1=0.864$, p=0.35) (Tabela 8, Grafikon 11).



Grafikon 11. Primenjeni tip anestezije u odnosu na prisustvo bloka

4.2.2. Ishodi lečenja u odnosu na periferni nervni blok

4.2.2.1. Postoperativni bol u miru i tokom obavljanja aktivnosti, potrošnja opioidnih analgetika

Jedan sat nakon operacije bol je imalo 50% bolesnika u grupi sa blokom i 41.67% u kontrolnoj bez razlike u intenzitetu bola. Od drugog sata posle operacije statistički značajno veći broj bolesnika je imao bol većeg intenziteta u kontrolnoj grupi. Tako je tokom prva 24h u grupi sa blokom 75 (91.46%) bolesnika imalo bol prosečnog intenziteta 1.5. U kontrolnoj grupi nije bilo bolesnika bez bola u prva 24h i prosečan intenzitet je bio 3. Najveći broj bolesnika je imao bol u 8h i 12h posle TKA, uz maksimalno izmeren intenzitet bola 9 (Tabela 10).

Tabela 10. Intenzitet postoperativnog bola u prva 24h

Vreme	Bolesnici koji suimalibol, n (%)				Intenzitet bola (NRS), \bar{x} (sd), med (min,max)			
	ACB+IPACK (n=82)	Kontrolnag rupa (n=84)	test	p	ACB+IPACK (n=82)	Kontrolnagrupa (n=84)	test	p
1h	41 (50)	35 (41.67)	$\chi^2 = 1.161$	0.281	2.34 (1.77), 1(1,7)	2.09 (0.74),2(1,4)	W=649.5	0.461
2h	44 (53.66)	80 (95.24)	$\chi^2 = 35.79$	<0.001	2.07 (1.23), 2(1,5)	2.84 (1.5),3(1,7)	W=1224.5	0.004*
3h	52 (63.41)	84 (100)	$\chi^2 = 35.08$	<0.001	2 (1.41),2(1,7)	3.54 (1.96),3(1,8)	W=1083.5	<0.001
4h	59 (71.95)	82 (97.62)	$\chi^2 = 19.41$	<0.001	1.92 (1.25), 2(1,6)	3.77 (1.95),3(1,9)	W=910.5	<0.001
6h	53 (64.63)	80 (95.24)	$\chi^2 = 22.52$	<0.001	1.53 (0.67),1(1,4)	3.71 (1.92),3.5(1,8)	W=603	<0.001
8h	54 (65.85)	82 (97.62)	$\chi^2 = 26.173$	<0.001	1.78 (1.14), 1(1,7)	4.02 (1.94),4(1,8)	W=681.5	<0.001
12h	52 (63.41)	81 (96.43)	$\chi^2 = 26.359$	<0.001	1.9 (1.5), 1(1,8)	4 (1.91),4(1,9)	W=708.5	<0.001
16h	45 (54.88)	82 (97.62)	$\chi^2 = 39.83$	<0.001	1.51 (0.79), 1(1,5)	3.34 (1.69),3(1,8)	W=532.5	<0.001
20h	47 (57.32)	81 (96.43)	$\chi^2 = 33.78$	<0.001	1.51 (0.59), 1(1,3)	3.15 (1.57),3(1,8)	W=579	<0.001
24h	47 (57.32)	65 (77.38)	$\chi^2 = 6.724$	0.009*	1.53 (0.65),1(1,3)	3.4 (1.64),3(1,8)	W=388.5	<0.001
u toku 24h	75 (91.46)	84 (100)	$\chi^2 = 5.522$	0.019*	1.48 (0.59),1(1,3)	3.21 (1.13),3(1,6)	W=516.5	<0.001

*p < 0.05; W - Wilcoxon-ov test sume rangova

Takođe, prilikom obavljanja fizičke aktivnosti znatno manji broj bolesnika u grupi sa blokom je imalo bol, pri čemu je taj bol bio manjeg intenziteta u odnosu na kontrolnu grupu. Prilikom fleksije stopala 56 (68.3%) bolesnika u grupi sa blokom je osetilo bol prosečnog intenziteta 1.55. Statistički značajno veći broj bolesnika i to njih 80 (95.2%) u kontrolnoj grupi je imalo bol prosečnog intenziteta 3.75. Tako su svi bolesnici u grupi sa blokom mogli da podignu operisanu nogu u punoj ekstenziji i zadže 10 sekundi. U kontrolnoj grupi samo osam bolesnika je izvelo ovu aktivnost uz značajno veći intenzitet bola (Tabela 11).

Tabela 11. Intenzitet bola tokom aktivnosti

Karakteristike	Bolesnici koji su imali bol, n (%)				Intenzitet bola (NRS), \bar{x} (sd), med (min,max)			
	ACB+IPACK (n=82)	Kontrolna grupa (n=84)	test	p	ACB+IPACK (n=82)	Kontrolna grupa (n=84)	test	p
<i>Bol tokom aktivnosti</i>								
fleksija stopala	56 (68.3)	80 (95.2)	$\chi^2=18.57$	<0.001	1.55 (0.69),1(1,4)	3.75 (1.89),3.5(1,8)	W=605	<0.001
delimična fleksija kolena	58 (70.7)	82 (97.6)	$\chi^2=20.72$	<0.001	1.57 (0.7),1(1,4)	4.2 (1.82),4(1,8)	W=336	<0.001
puna fleksija kolena i stopala	64 (78.05)	84 (100)	$\chi^2=18.47$	<0.001	1.78 (0.88),1(0,4)	8.77 (2.03),10 (2,10)	W=40	<0.001
podizanje noge u punoj ekstenziji i zadržavanje 10 sek.	uradili, n (%) 82 (100)	8 (9.52)	$\chi^2=133.22$	<0.001	2.54 (1.16),2(1,6)	8.62 (3.11),10(1,10)	W=72	<0.001
<i>Bol tokom kašlja</i>	5 (6.1)	55 (65.48)	$\chi^2=63.39$	<0.001	1.6 (0.55), 2(1,2)	3.75 (1.54),3(1,8)	W=19	0.0012*

*p < 0.05

U potrošnji opioidnih analgetika tokom prva 24h postoperativno, postojala je statistički značajna razlika ne samo u broju bolesnika kojoj je ovaj analgetik bio neophodan nego i po primenjenoj dozi. Tako je 23.17% ispitanika u grupi sa blokom koristilo opioidni analgetik u prosečnoj dozi od 9.74 mg, dok je u kontrolnoj grupi svima bio neophodan u prosečnoj dozi od 30.63 mg. Od 24h-48h postoperativno u grupi sa blokom opioidni analgetik je koristilo 15.85% u prosečnoj dozi od 11.62 mg a u kontrolnoj 48.81% u dozi od 13.9 mg. Grupe se nisu razlikovale po broju bolesnika i potrošnji opioida u periodu od 48-72h postoperativno (Tabela 12).

Tabela 12. Potrošnja opioidnih analgetika u prva 72h

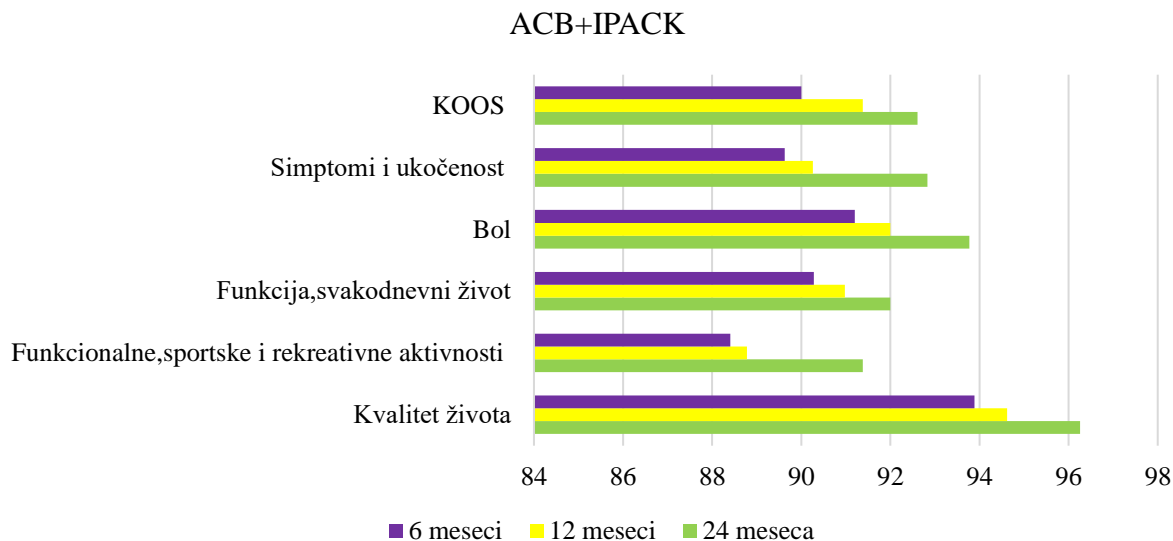
Vreme	Bolesnici kojima je trebao opioid, n (%)				Doze opioida (mg), \bar{x} (sd), med (min,max)			
	ACB+IPACK (n=82)	Kontrolna grupa (n=84)	test	p	ACB+IPACK (n=82)	Kontrolna grupa (n=84)	test	p
u toku prva 24h	19 (23.17)	84 (100)	$\chi^2=100.77$	< 0.001	9.74 (3.87), 10(1,20)	30.63 (11.52), 30(6,48)	W=136	<0.001
24-48h	13 (15.85)	41 (48.81)	$\chi^2=19.06$	<0.001	11.62 (5.38), 10(1,20)	13.9 (4.94),10(10,20)	W=211	0.189
48h-72h	2(2.44)	1(1.19)	$\chi^2=0.0004$	0.983	10 (0), 10(10,10)	20 (0), 20(20,20)	-	-

4.2.2.2. Funkcionalni testovi u odnosu na periferni nervni blok

Šest meseci posle TKA, KOOS je u grupi sa blokom bio prosečne vrednosti 90%, a u kontrolnoj 84.76%. Statistički značajna razlika se između grupa održavala i posle 12 i 24 meseca. Takođe razlike su postojale u svim podskalama KOOS-a tokom ovih vremenskih perioda. Šest meseci nakon hirurgije, najnižu vrednost u grupi sa blokom imali su *Simptomi i ukočenost* 89.63% i *Funkcionalne, sportske i rekreativne aktivnosti* 88.41%, a u kontrolnoj *Bol* 78.89%. Takođe 12 meseci posle hirurgije u grupi sa blokom najnižu vrednost imali su *Simptomi i ukočenost* 90.26% i *Funkcionalne, sportske i rekreativne aktivnosti* 88.78%, a u kontrolnoj *Bol* 74.95%. Dve godine

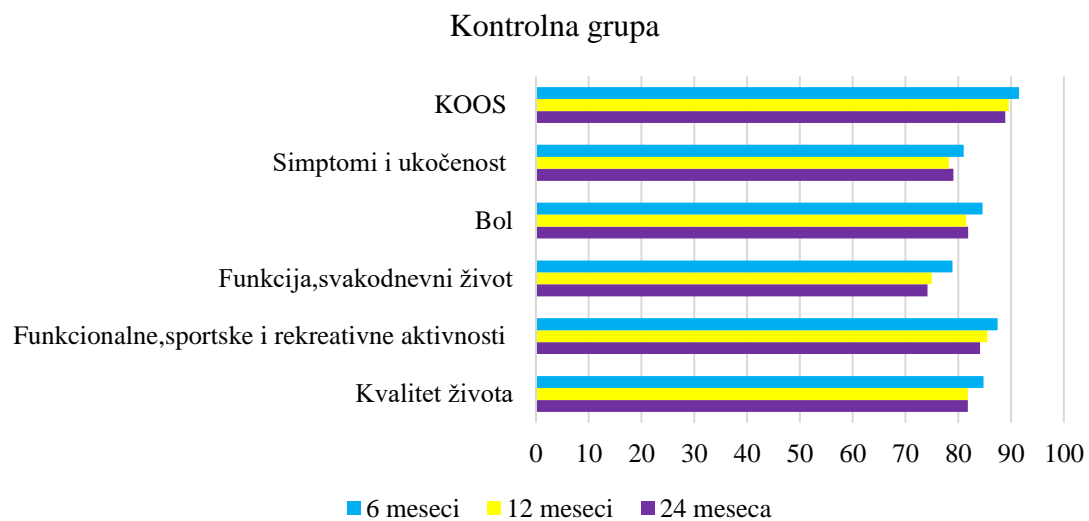
nakon TKA bolesnici grupe sa blokom imali su *Funkcionalne, sportske i rekreativne aktivnosti* 91.38% a u kontrolnoj grupi *Bol* 74.19% (Tabela 13).

Tokom perioda od dve godine u grupi sa blokom došlo je do promene vrednosti KOOS-a kao i njegovih podskala. Tako je postojala statistički značajna razlika između vrednosti KOOS-a od 6 meseca i 12 meseca postoperativno ($W = 766$; $p = 0.0082$) kao i 6 meseca i 24 meseca ($W = 522.5$; $p = 0.00019$). Međutim razlika nije postojala 12 meseci i 24 meseca postoperativno. U istim vremenskim periodima postojale su značajne razlike i u *Simptomi i ukočenost* (6 vs. 12 meseci $W = 248$; $p = 0.00046$; 12 vs. 24 meseca $W = 144.5$; $p = 0.0017$), *Bol* (6 vs. 24 meseca $W = 271$; $p = 0.0019$), *Funkcionalne sportske i rekreativne aktivnosti* (6 vs. 24 meseca $W = 209$; $p = 0.0022$; 12 vs. 24 $W = 253$; $p = 0.007$), *Kvalitet života* (6 vs. 24 meseca $W = 131$; $p = 0.0062$) (Grafikon 12).



Grafikon 12. ACB + IPACK - vrednosti KOOS-a i podskala tokom 6, 12 i 24 meseca

U kontrolnoj grupi je takođe došlo do promena u vrednostima KOOS-a (6 vs. 12 meseci $W = 2533$, $p = 0.0003$; 6 vs. 24 meseca $W = 2400.5$; $p = 0.006$) i njegovim podskalama *Simptomi i ukočenost* (6 vs. 24 meseci; $W = 703$; $p = 0.015$), *Bol* (6 vs. 12 meseci $W = 1811.5$, $p = 0.00086$; 6 vs. 24 meseca $W = 1695$; $p = 0.0014$), *Funkcija, svakodnevni život* (6 vs. 12 meseci $W = 1673.5$; $p = 0.0008$), *Funkcionalne sportske i rekreativne aktivnosti* (6 vs. 12 meseci $W = 1387$; $p = 0.0086$), *Kvalitet života* (6 vs. 12 meseci $W = 567$; $p = 0.0095$) (Grafikon 13).



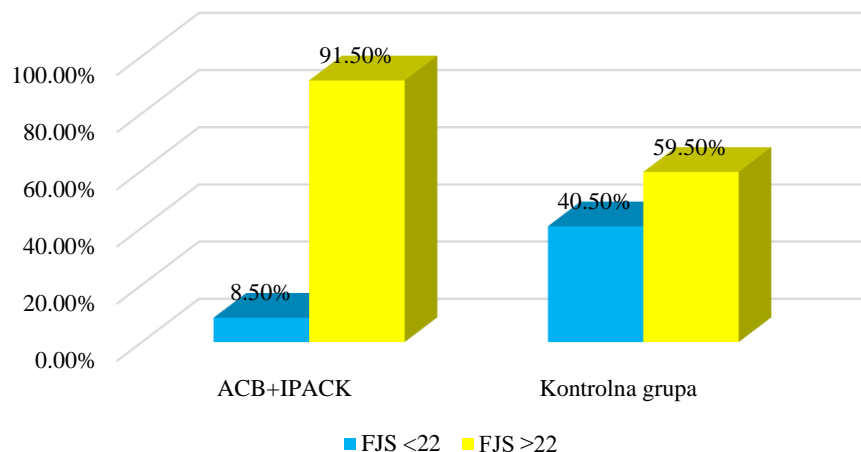
Grafikon 13. Kontrolna grupa - vrednosti KOOS-a i podskala tokom 6,12 i 24 meseca

FJS dve godine posle TKA statistički se značajno razlikovao između grupa. Grupa sa blokom imala je prosečne vrednosti 92.52% a kontrolna 78.72% ($p < 0.001$). Takođe značajna razlika je postojala ako se njegove vrednosti uzmu do 22 (Tabela 13, Grafikon 14).

Tabela 13. KOOS i FJS 6, 12 i 24 meseca posle TKA

VremeposleTKA		ACB + IPACK (n=82)	Kontrolnagrupa (n=84)	test	p
		$\bar{x}(sd)$, med (min,max)	$\bar{x}(sd)$, med (min,max)		
6 meseci					
KOOS (%)		90 (11.63), 92 (40,100)	84.76 (14.27), 90 (30, 100)	W= 4420	0.0015*
Simptomiukočenost (%)		89.63 (13.73), 93 (25,100)	87.46 (13.69), 93 (32,100)	W=3827	0.2101
Bol(%)		91.2 (11.21), 94 (28,100)	78.89 (15.77), 83 (25,100)	W=5455	<0.001
Funkcija,svakodnevnizivot (%)		90.28 (11.75), 92 (35,100)	84.57 (15.96), 90 (25,100)	W=4272	0.0072*
Funkcionalne,sportskeirekreativneaktivnosti (%)		88.41 (13.81), 90 (35,100)	81.01 (16.79), 85 (25,100)	W=4566	<0.001
Kvalitetzivot (%)		93.89 (11.51), 100 (44,100)	91.49 (13), 94 (38,100)	W=3948.5	0.0753
12 meseci					
KOOS (%)		91.38 (11.52), 93 (38,100)	81.83 (12.4), 85 (33,100)	W= 5693	<0.001
Simptomiukočenost (%)		90.26 (13.49), 93 (25,100)	85.48 (13.43), 89 (43,100)	W=4457	<0.001
Bol (%)		92 (11.44), 94 (28,100)	74.95 (14.11), 78 (25,100)	W=6204	<0.001
Funkcija,svakodnevnizivot (%)		90.98 (12.37), 93 (35,100)	81.51 (14.17), 85 (25,100)	W=5379.5	<0.001
Funkcionalne,sportskeirekreativneaktivnosti (%)		88.78 (14.26), 90 (35,100)	78.21 (13.92), 80 (30,100)	W=5352.5	<0.001
Kvalitetzivot (%)		94.62 (10.48), 100 (44,100)	89.56 (12.4), 94 (38,100)	W=4682.5	<0.001
24 meseca					
KOOS (%)		92.61 (10.85),94.5 (38, 100)	81.81(12.28), 83.5 (38, 100)	W=5752.5	<0.001
Simptomiukočenost (%)		92.83 (12.14), 96 (25,100)	84.13 (14.63), 89 (8,100)	W=5219	<0.001
Bol(%)		93.77 (10.19), 97 (28,100)	74.19 (14.87), 78 (25,100)	W=6385.5	<0.001
Funkcija,svakodnevnizivot (%)		92 (11.46), 94 (35,100)	81.88 (14.05), 85 (25,100)	W=5340	<0.001
Funkcionalne,sportskeirekreativneaktivnosti (%)		91.38 (11.87), 95 (35,100)	79.1 (13.27), 80 (30,100)	W=5576.5	<0.001
Kvalitetzivot (%)		96.26 (10.23), 100 (31,100)	88.9 (11.65), 91 (44,100)	W= 5229	<0.001
FJS (%)		92.52 (12.43), 95.83 (33.33,100)	78.72 (13.94), 81.25 (29.17, 97.92)	W= 5951.5	<0.001
FJS	≥ 22 n (%)	75 (91.5)	50 (59.5)	$\chi^2_1=21.075$	<0.001
	<22 n (%)	7 (8.5)	34 (40.5)		

W - Wilcoxon-ov test sume rangova; Bonferroni korekcija 0.0167



Grafikon 14. Vrednosti FJS-a u odnosu na primenjene blokove

4.2.2.3. Postoperativne komplikacije dve godine posle TKA u odnosu na prisustvo bloka

Mučnina kao postoperativna komplikacija bila je prisutna kod 24 (28.6%) bolesnika u kontrolnoj grupi, a u grupi sa blokom nije zabeležena ($p < 0.001$). Pospanost je imalo 49 (58.33%) bolesnika u kontrolnoj grupi, a u grupi sa blokom nijedan bolesnik nije imao ovu komplikaciju. Secernaciju rane imao je po jedan bolesnik u obe grupe ($p = 0.986$), i pad stopala 1 bolesnik u grupi sa blokom. Grupe se nisu razlikovale po broju bolesnika sa urinarnim infekcijama. Tokom perioda od dve godine umrlo je 7 bolesnika i to u kontrolnoj 4 a u grupi sa blokom 3 ($p = 0.724$). Između grupa postojala je statistički značajna razlika u CPSP dve godine posle TKA ($p = 0.007$). CPSP bio je prisutan kod 5 bolesnika sa blokom i 17 bolesnika u kontrolnoj grupi. Grupe se nisu razlikovale u intenzitetu CPSP (Tabela 14).

Tabela 14. Postoperativne komplikacije u odnosu na primenjeni blok

<i>Karakteristike</i>	ACB+IPACK (n=82)	Kontrolnagrupa (n=84)	p
<i>Postoperativnekomplikacije</i>			
<i>Mučnina, n(%)</i>	0 (0)	24 (28.6)	<0.001 ^a
<i>Pospanost, n(%)</i>	4 (4.88)	49 (58.33)	<0.001 ^b
<i>Pad stopala, n(%)</i>	1 (1.22)	0 (0)	0.307 ^c
<i>Secernacijarane, n(%)</i>	1 (1.22)	1 (1.19)	0.986 ^d
<i>Urinarnainfekcija, n (%)</i>	2 (2.44)	3 (3.57)	0.669 ^e
<i>Karakteristikedvegodineposlehirurgije</i>			
<i>Mortalitet za dvegodine, n(%)</i>	3 (3.66)	4 (4.76)	0.724 ^f
<i>Hroničniposthirurškibol</i>			
Da, n(%)	5 (6.1)	17 (20.24)	0.007 ^{*g}
Intenzitet bola, NRS			
\bar{x} (SD)	3.8 (0.45)	3.65 (0.61)	0.556 ^h
med(min,max)	4 (3-4)	4 (3-5)	

a- χ^2_1 test = 27.39; b- χ^2_1 test = 54.554; c- χ^2_1 test = 1.043; d- χ^2_1 test = 0.0003; e- χ^2_1 test = 0.182; f- χ^2_1 test = 0.125; g - χ^2_1 test = 7.217; h - Wilcoxon-ov test sume rangova = 49.5.

4.3. Prikaz rezultata bolesnika u odnosu na prisustvo hroničnog posthirurškog bola dve godine posle ugradnje totalne proteze kolena

4.3.1. Preoperativne karakteristike bolesnika u odnosu na prisustvo hroničnog posthirurškog bola

Dve godine posle ugradnje totalne proteze kolena od 22 bolesnika koji su imali CPSP 82% su bile osobe ženskog pola, prosečne starosti 70 godina i BMI 27.4 kg/m². Između bolesnika sa i bez CPSP nije postojala razlika po starosti, polu, antropometrijskim karakteristikama i ASA statusu.

Kod svih bolesnika sa CPSP-om, bol je preoperativno postojao samo u kolenu planiranom za operativno lečenje. Intenzitet preoperativnog bola kod bolesnika sa CPSP-om je bio statistički značajno veći u odnosu na bolesnike koji ga nisu imali dve godine posle TKA (Tabela 15).

Tabela 15. Karakteristike bolesnika u odnosu na prisustvo CPSP

Karakteristike	cela grupa	CPSP		p
		Ne	Da	
Pol, n (%)				
muški	54 (32.5%)	50 (34.7%)	4 (18.2%)	0.194
ženski	112 (67.5%)	94 (65.3%)	18 (81.8%)	
Starost (godine)				
\bar{x} (SD)	67.8 (8.2)	67.5 (8.3)	70.1 (6.9)	0.116
Median (min, max)	68 (43,90)	68 (43,90)	70.5 (56,90)	
Težina(kg)				
\bar{x} (SD)	82.6 (14.5)	83.2 (14.6)	78.9 (13.4)	0.206
Median (min,max)	83 (56,120)	85 (56,120)	76 (59,100)	
Visina (m)				
\bar{x} (SD)	171.6 (8.6)	171.9 (8.8)	169.2 (7.5)	0.167
Median (min,max)	171 (150,192)	171 (150,192)	167.5 (156,186)	
BMI (kg/m²)				
\bar{x} (SD)	28.0 (3.7)	28.0 (3.7)	27.4 (3.1)	0.582
Median (min,max)	27.8 (20.1,38.8)	27.8 (20.1,38.8)	27.6 (20.4,34.3)	
ASA, n(%)				
I	2 (1.2)	1 (0.69)	1 (4.55)	0.33
II	84 (50.6)	73 (50.69)	11 (50)	
III	80 (48.2)	70 (48.61)	10 (45.45)	
Bol (≥ 3 meseca), n(%)				
u kolenu planiranom za operativno lečenje	163 (98.2)	141 (97.9)	22 (100)	1
u kolenu planiranom za operativno lečenje i na drugom mestu	3 (1.81)	3 (2.08)	0 (100)	
Intenzitet preoperativnog bola (NRS)				
\bar{x} (SD)	6.22(1.16)	6.14(1.15)	6.77(1.07)	0.018 ^{*a}
Median (min,max)	6(4,8)	6(4,8)	7(5,8)	

*p < 0.05; a - Wilcoxon-ov test sume rangova = 101.5

4.3.2. Karakteristike bolesnika u odnosu na intraoperativni tok

Bolesnici sa i bez CPSP-a nisu se razlikovali po tipu anestezije. Tako je kod 64.6% bez CPSP-a i 72.7% bolesnika sa CPSP-om, ugradnja TKA urađena u regionalnoj anesteziji. U postoperativnom periodu, statistički značajno manji broj bolesnika koji su u postoperativnom toku dobili ACB i IPACK blok imali su CPSP dve godine posle TKA (p = 0.007) (Tabela 16).

Tabela 16. Tip anestezije i prisustvo bloka kod bolesnika sa i bez CPSP

Karakteristike	Cela grupa	CPSP		
		Ne	Da	p
<i>Tip anestezije, n(%)</i>				
opšta	57 (34.3)	51 (35.4)	6 (27.3)	0.454
spinal	109 (65.7)	93 (64.6)	16 (72.7)	
<i>ACB +IPACK block, n(%)</i>				
ne	84 (50.6)	67 (46.53%)	17 (77.3%)	0.007^{*a}
da	82 (49.4)	77 (53.5%)	5 (22.7%)	

*p<0,05; a- χ^2_1 test = 7.22

4.3.3. Ishodi lečenja u odnosu na prisustvo hroničnog posthirurškog bola

4.3.3.1. Postoperativni bol u miru i tokom obavljanja aktivnosti, potrošnja opioidnih analgetika

Bolesnici sa CPSP-om imali su veći prosečan intenzitet bola u miru i to 2.9 a oni bez CPSP-a 2. Takođe kod ovih bolesnika i izvođenje pokreta je bilo praćeno većim intenzitetom bola. Prosečna potrošnja opioida kod bolesnika sa i bez CPSP-a u prva 24h postoperativno se značajno statistički razlikovala (Tabela 17).

Tabela 17. Intenzitet bola u miru i tokom izvođenja aktivnih pokreta i potrošnja opioida u odnosu na prisustvo CPSP-a.

Karakteristike	Cela grupa	CPSP		
		Ne	Da	p
<i>Bol pri mirovanju (NRS)</i>				
\bar{x} (SD)	2.1 (1.4)	2.0 (1.4)	2.9 (1.2)	0.002^a
Median (min,max)	2.1 (0-5.6)	1.9 (0-5.6)	3.0 (1.1-5.6)	
<i>Bol pri fleksiji kolena (NRS)</i>				
\bar{x} (SD)	2.3 (2.0)	2.23 (2.0)	3 (1.9)	0.043^b
Median (min,max)	2 (0-8)	2 (0- 8)	3 (0- 8)	
<i>Bol pri parcijalnoj fleksiji kolena (NRS)</i>				
\bar{x} (SD)	2.62 (2.12)	2.52 (2.15)	3.27 (1.83)	0.038^c
Median (min,max)	2 (0-8)	2 (0-8)	3.5 (0-8)	
<i>Bol pri punoj fleksiji kolena i stopala(NRS)</i>				
\bar{x} (SD)	5.13 (4.0)	4.88 (4.0)	6.73 (3.7)	0.037^d
Median (min,max)	4 (0-10)	3 (0-10)	8.5 (1-10)	
<i>Potrošnja opioida u prva 24h postoperativno (mg)</i>				
\bar{x} (SD)	16.6 (16.7),	15.5 (16.5)	23.8 (16.4)	0.022^e
Median (min,max)	10 (0-48)	10 (0-48)	29 (0-42)	
<i>Ukupno, n(%)</i>	166 (100%)	144 (86.75)	22 (13.25)	-

W-Wilcoxon-ov test; a - W = 932.5; b - W = 1165.5; c - W = 1153.5; d - W = 1155; e - W = 1120.5

4.3.3.2. Funkcionalni testovi u odnosu na prisustvo hroničnog posthirurškog bola

Šest meseci posle operacije vrednosti KOOS-a kao i njegovih podskala su se značajno razlikovale između grupa. Tako je prosečna vrednost KOOS-a kod bolesnika bez CPSP-a 90.82%, dok je najmanju vrednost imao *Bol* 88.53%, dok je u grupi sa CPSP-om KOOS bio 64.64%, *Bol* 61.64% a *Funkcionalne, sportske i rekreativne aktivnosti* 58.86% (Tabela 18).

Tabela 18. Vrednosti KOOS-a i njegovih podskala šest meseci posle TKA kod bolesnika sa i bez CPSP-a.

6 meseci posle TKA-a	Cela grupa	CPSP		
		Ne	Da	p
KOOS (%)				
\bar{x} (SD)	87.35 (13.26)	90.82 (7.18)	64.64 (20.18)	<0.001 ^a
Median (min,max)	90 (30- 100)	91 (60-100)	63 (30-95)	
Simptomi i ukočenost (%)				
\bar{x} (SD)	88.54 (13.71)	92.22 (6.92)	64.45 (21.24)	<0.001 ^b
Median (min,max)	93 (25- 100)	93 (68-100)	64 (25- 100)	
Bol (%)				
\bar{x} (SD)	84.97 (15)	88.53(9.98)	61.64 (20.76)	<0.001 ^c
Median (min,max)	89 (25- 100)	89 (50-100)	58 (25- 92)	
Funkcija,svakodnevni život (%)				
\bar{x} (SD)	87.39 (14.29)	90.88 (8.16)	64.59 (22.87)	<0.001 ^d
Median (min,max)	91 (25- 100)	91 (50-100)	54.5 (25- 100)	
Funkcionalne,sportske i rekreativne aktivnosti (%)				
\bar{x} (SD)	84.67 (15.78)	88.61 (9.62)	58.86 (22.88)	<0.001 ^e
Median (min,max)	90 (25- 100)	90 (50-100)	55 (25- 95)	
Kvalitet života (%)				
\bar{x} (SD)	92.67 (12.31)	95.49 (6.81)	74.23 (21.52)	<0.001 ^f
Median (min,max)	100 (38- 100)	100 (75-100)	75 (38- 100)	

Willkoksonov test sume rangova: a- W= 2796 ; b-W= 2809 ; c- W= 2768.5 ; d-W= 2578 ; e-W= 2798; f-W= 2514.

Takođe grupe su se razlikovale i nakon godinu dana od TKA u vrednostima KOOS-a. Prosečna vrednost KOOS-a u grupi bolesnika sa CPSP-om je bila 63.18%, a najnižu vrednost je imala

podskala *Bol* 58.36%. Bolesnici bez CPSP-a imali su vrednost KOOS-a 90.12% a najnižu vrednost je takođe imao *Bol* 87.19% (Tabela 19).

Tabela 19. Vrednosti KOOS-a i njegovih podskala godinu dana posle TKA kod bolesnika sa i bez CPSP-a.

12 meseci posle TKA-a	Cela grupa	CPSP		
		Ne	Da	p
KOOS (%)				
\bar{x} (SD)	86.55 (12.86),	90.12 (7.2),	63.18 (16.95),	<0.001 ^a
Median (min,max)	90 (33- 100)	91 (58-100)	65.5 (33-86)	
Simptomi i ukočenost (%)				
\bar{x} (SD)	87.84 (13.63),	91.34 (8.1),	64.91 (19.47),	<0.001 ^b
Median (min,max)	93 (25- 100)	93 (54-100)	67.5 (25-100)	
Bol (%)				
\bar{x} (SD)	83.37 (15.41),	87.19 (10.54),	58.36 (18.8),	<0.001 ^c
Median (min,max)	86 (25- 100)	89 (50-100)	61 (25-86)	
Funkcija,svakodnevni život (%)				
\bar{x} (SD)	86.2 (14.1)	89.8 (8.5)	62.8 (20.24)	<0.001 ^d
Median (min,max)	90 (25- 100)	91 (44-100)	66.5 (25-91)	
Funkcionalne,sportske i rekreativne aktivnosti (%)				
\bar{x} (SD)	83.43 (15.01),	87.26 (10.1),	58.41 (17.89),	<0.001 ^e
Median (min,max)	85 (30- 100)	90 (35-100)	55 (30-85)	
Kvalitet života (%)				
\bar{x} (SD)	92.06 (11.74),	95.25 (6.29),	71.18 (16.92),	<0.001 ^f
Median (min,max)	94 (38- 100)	100 (69-100)	75 (38-94)	

Willkoksonov test sume rangova: a- W= 3040 ; b-W= 2827 ; c- W= 2941.5; d-W= 2867.5; e-W= 2934; f-W= 2937.

Dve godine posle TKA prosečna vrednost KOOS-a u grupi bolesnika sa CPSP-om je bila 61.45%, a najnižu vrednost je imala podskala *Bol* 56.18%. Bolesnici bez CPSP-a imali su vrednost KOOS-a 90.12% a najniža vrednost je bila takođe *Bol* 87.19% (Tabela 20).

Tabela 20. Vrednosti KOOS-a i njegovih podskala dve godine posle TKA kod bolesnika sa i bez CPSP-a.

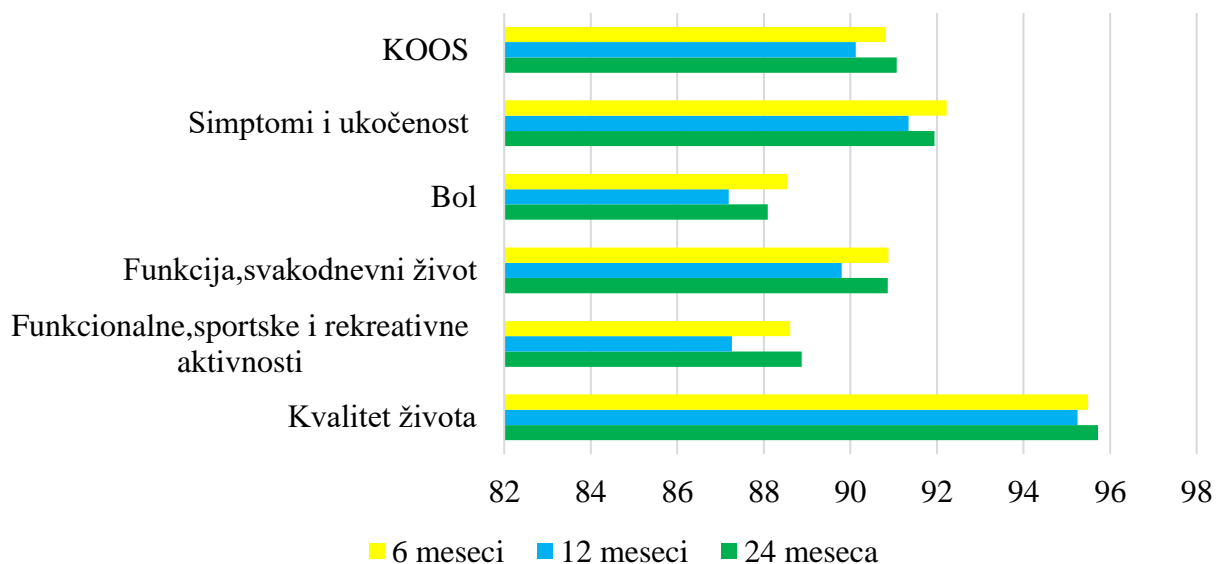
24 mesecaposleTKA-a	Cela grupa	CPSP		
		Ne	Da	p
KOOS (%)				
\bar{x} (SD)	87.14(12.77)	91.07 (6.8)	61.45 (13.08),	<0.001a
Median (min,max)	91(38-100)	92 (76-100)	67.5 (38-75)	
Simptomiukočenost (%)				
\bar{x} (SD)	88.43 (14.11)	91.94 (9.86),	65.41(16.21),	<0.001b
Median (min,max)	93 (8- 100)	93 (8-100)	71.5 (25-89)	
Bol (%)				
\bar{x} (SD)	83.86 (16.08),	88.09(10.66),	56.18 (18.24),	<0.001c
Median (min,max)	89 (25- 100)	92 (56-100)	58.5 (25-94)	
Funkcija,svakodnevnizivot (%)				
\bar{x} (SD)	86.88 (13.76)	90.86 (7.74)	60.82 (16.12)	<0.001d
Median (min,max)	90 (25- 100)	93 (71-100)	64 (25-88)	
Funkcionalne,sportskeirekreativneaktivnosti (%)				
\bar{x} (SD)	85.16 (13.99),	88.87 (9.04),	60.91 (16.45)	<0.001e
Median (min,max)	90 (30- 100)	90 (70-100)	65 (30-95)	
Kvalitetzivot (%)				
\bar{x} (SD)	92.54 (11.54),	95.72 (5.97),	71.73 (16.78)	<0.001f
Median (min,max)	94 (31- 100)	100 (75-100)	75 (31-94)	
FJS (%)				
\bar{x} (SD)	85.54(14.88)	89.88(8.91)	57.1(14.94)	<0.001g
Median (min,max)	89.58(29.17-100)	91.67(62.5-100)	60.42(29.17-79.17)	

Wilcoxon-ov test sume rangova: a - $W = 3168$; b - $W = 3035.5$; c - $W = 29964$; d - $W = 3079$; e - $W = 2989.5$; f - $W = 3012$; g - $W = 3104.5$.

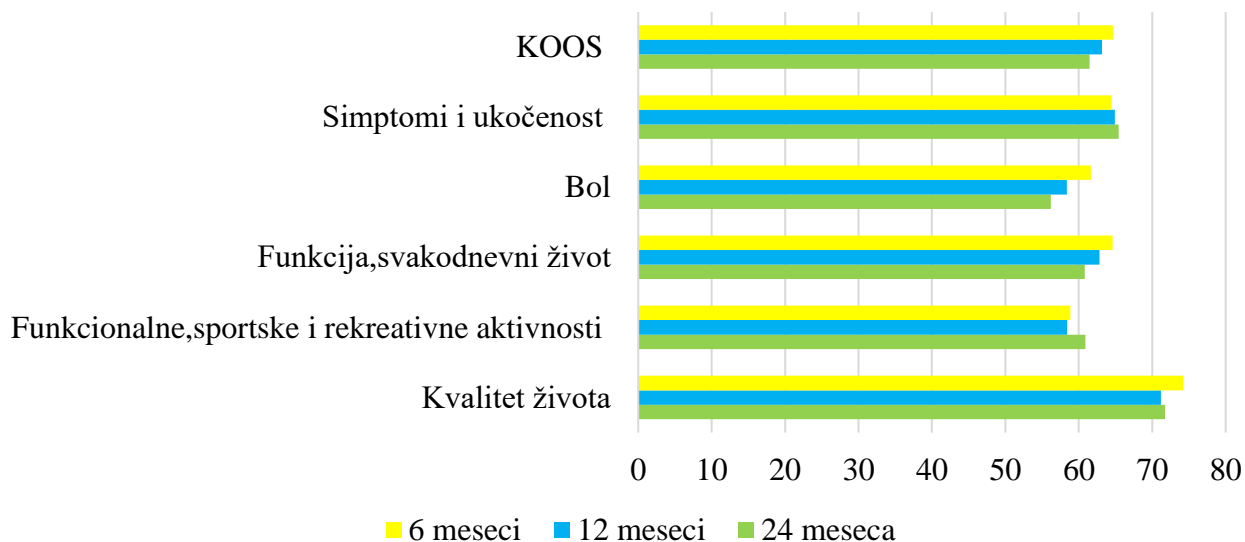
Vrednosti KOOS-a kod bolesnika bez CPSP-a nisu se statistički značajno razlikovale 6, 12 i 24 meseca posle TKA (6 vs. 12 meseci: $W = 4923$, $p = 0.293$; 6 vs. 24 meseca $W = 3961$, $p = 0.692$; 12 vs. 24 meseca $W = 3542.5$, $p = 0.163$), kao i njegovih podskala: *Simptomi i ukočenost*(6 vs. 12 meseci: $W = 2065.5$, $p = 0.206$; 6 vs. 24 meseca $W = 1387$, $p = 0.561$; 12 vs. 24 meseca $W = 1287$, $p = 0.205$), *Bol* (6 vs. 12 meseci: $W = 3208$, $p = 0.052$; 6 vs. 24 meseca $W = 2410$, $p = 0.063$; 12 vs. 24 meseca $W = 2210.5$, $p = 0.356$), *Funkcija, svakodnevni život* (6 vs. 12 meseci: $W = 3320$, $p = 0.056$; 6 vs. 24 meseca $W = 3129$, $p=0.92$; 12mes vs 24 mes $W=3254.5$, $p = 0.096$), *Kvalitet života* (6 vs. 12 meseci: $W = 938$, $p = 0.503$; 6 vs. 24 meseca $W = 1294.5$, $p = 0.913$; 12 vs. 24 meseca $W = 822$, $p = 0.483$) dok je u prvih šest meseci postojala statistički značajna promena u *Funkcionalne, sportske i rekreativne aktivnosti* (6 vs. 12 meseci: $W = 938$, $p = 0.043$; 6 vs. 24 meseca $W=1967$, $p = 0.969$; 12 vs. 24 meseca $W = 1210$, $p = 0.067$) (Grafikon 15).

Kod bolesnika sa CPSP-om vrednosti KOOS-a i njegovih podskala nisu se statistički značajno razlikovale 6, 12 i 24 meseca posle TKA (6 vs. 12 meseci: $W = 109$, $p = 0.587$; 6 vs. 24 meseca $W = 155$, $p = 0.363$; 12 vs. 24 meseca $W=143$, $p=0.348$), kao i njegovih podskala: *Simptomi i*

ukočenost (6 vs. 12 meseci: $W = 44$, $p = 0.944$; 6 vs. 24 meseca $W = 56.5$, $p = 0.864$; 12 vs. 24 meseca $W = 40$, $p = 0.725$), *Bol* (6 vs. 12 meseci: $W = 133.5$, $p = 0.295$; 6 vs. 24 meseca $W = 143.5$, $p = 0.155$; 12 vs. 24 meseca $W = 95.5$, $p = 0.381$), *Funkcija, svakodnevi život* (6 vs. 12 mes: $W = 82$, $p = 0.484$; 6 vs. 24 meseca $W = 129.5$, $p = 0.369$; 12 vs. 24 meseca $W = 93.5$, $p = 0.434$), *Funkcionalne, sportske i rekreativne aktivnosti* (6 vs. 12 meseci: $W = 39$, $p = 1$; 6 vs. 24 meseca $W = 65.5$, $p = 0.617$; 12 vs. 24 meseca $W = 61.5$, $p = 0.299$), *Kvalitet života* (6 vs. 12 meseci: $W = 45$, $p = 0.304$; 6 vs. 24 meseca $W = 122.5$, $p = 0.523$; 12 vs. 24 meseca $W = 45.5$, $p = 1$) (Grafikon 16).



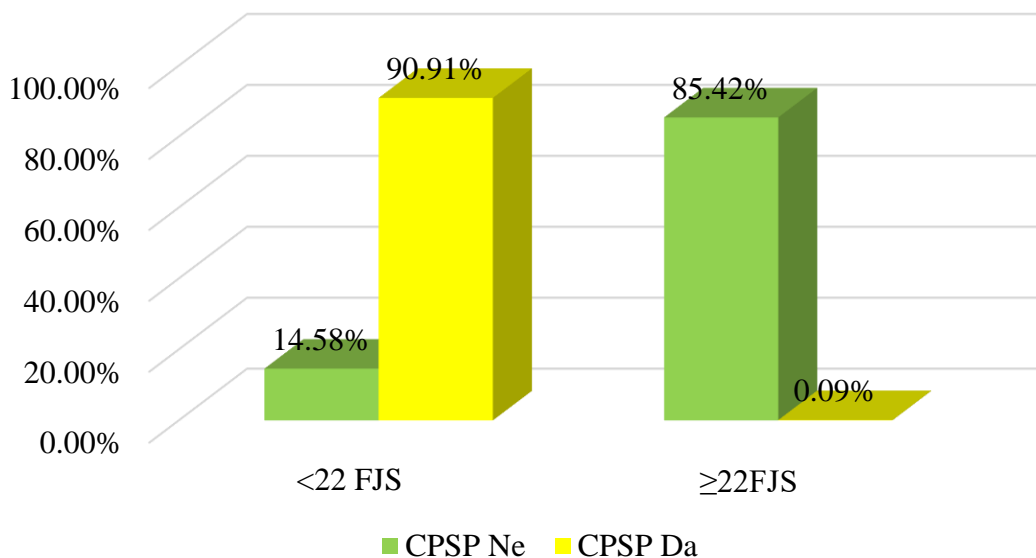
Grafikon 15. Vrednosti KOOS-a i njegovih podskala tokom različitih vremenskih perioda kod bolesnika bez CPSP-a



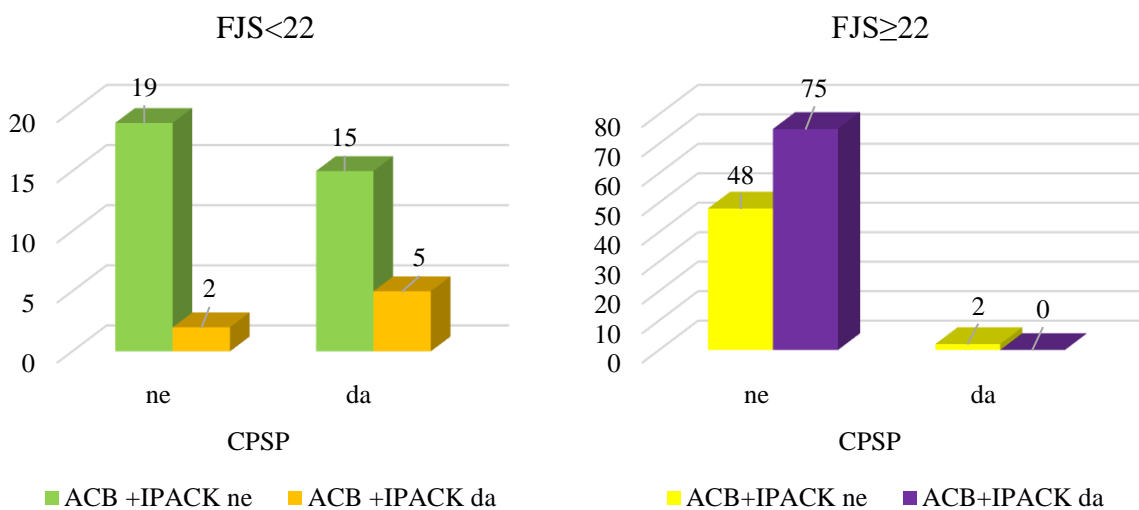
Grafikom 16. Vrednosti KOOS-a i njegovih podskala tokom različitih vremenskih perioda kod bolesnika sa CPSP-om

FJS se statistički značajno razlikovao između bolesnika bez CPSP-a (89.88%) i sa (57.1%) ($W = 3104.5$, $p < 0.001$) (Tabela). Ukoliko se vrednosti FJS uzmu do 22 i ≥ 22 takođe postoji značajna razlika između bolesnika sa i bez CPSP-a ($\chi^2=55.745$, $p<0.001$). 90.91% bolesnika sa CPSP-om imalo je FJS <22 (Grafikon 17).

Međutim, razlika između grupa ne postoji poredeći prisustvo bloka i CPSP-a kod bolesnika kod kojih je FJS bio ≥ 22 ($\chi^2 = 1.037$, $p = 0.308$) i manji od 22 ($\chi^2 = 0.812$, $p = 0.367$). Samo dva bolesnika (2.38%) bez bloka sa FJS ≥ 22 je imalo CPSP, a sa blokom nijedan. 15 (17.85%) bolesnika bez bloka sa FJS <22 i 5 (6.1%) sa blokom je imalo CPSP (Grafikon 18).



Grafikon 17. CPSP u zavisnosti od vrednosti FJS dve godine posle TKA



Grafikon 18. FJS <22 i ≥ 22 u odnosu na ACB + IPACK i CPSP

4.3.4. Faktori rizika za CPSP

Kao potencijalni faktori od značaja za prisustvo bola 24 meseca nakon operacije (sa/bez bola) bili su: preoperativni intenzitet bola, bol pri mirovanju i tokom aktivnosti, kao i potrošnja opioidnih analgetika u prva 24h postoperativno; kao i KOOS sa podskalama šest i dvanaest meseci posle TKA (Tabela 21).

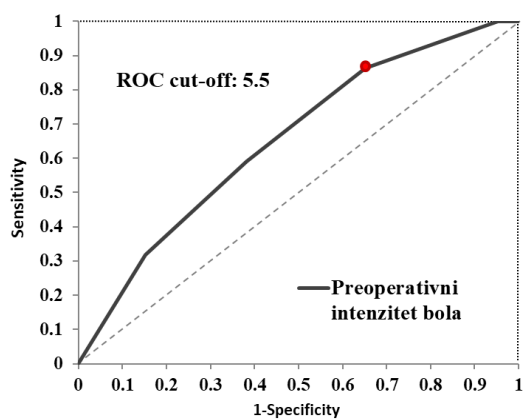
Tabela 21. Potencijalni faktori od značaja za CPSP - površina ispod ROC krive i granične vrednosti.

Karakteristike	površina ispod ROC krive		ROC cut-off vrednosti ^c		
	AUC ROC ^a (95%CI)	Likelihood ratio test ^b	Cut-off vrednosti	Senzitivnost (95% CI)	Specifičnost (95 % CI)
Preoperativno					
Intenzitet bola (NRS)	65.23(53.72-76.74)	0.0155*	5.5	34.72(27.08-43.06)	86.36(72.73-100)
Tokom prva 24h postoperativno					
Bol pri mirovanju (NRS)	70.57 (60.74-80.39)	0.002*	2.35	72.73 (54.55-90.91)	61.81 (54.17-70.14)
Bol pri fleksiji stopala (NRS)	63.21 (51.3-75.12)	0.105	-	-	-
Bol pri parcijalnoj flesiji kolena (NRS)	63.59 (52.16-75.02)	0.131	-	-	-
Bol pri punoj fleksiji kolena i stopala (NRS)	63.54 (52.24-74.84)	0.045*	2.5	81.82 (63.64-95.45)	47.22 (39.58-55.56)
Potrošnja opioida u prva 24h postop(mg)	64.63 (52.82-76.44)	0.032*	8	81.82 (63.64-95.45)	43.75 (35.42-52.08)
Šest meseci posle hirurgije					
KOOS (%)	88.26 (79.77-96.75)	<0.001	78	68.18 (50-86.36)	95.83 (92.36-98.61)
simptomi i ukočenost (%)	88.67 (79.08-98.26)	<0.001	80.5	77.27 (59.09-90.91)	93.75 (89.58-97.22)
bol (%)	87.39 (79.3-95.48)	<0.001	76.5	68.18 (50-86.36)	90.97 (86.11-95.83)
funkcija, svakodnevni život (%) funkcionalne, sportske i	81.38 (69.26-93.49)	<0.001	71.5	63.64 (45.45-81.82)	97.92 (95.14-100)
rekreativne aktivnosti (%)	88.32 (79.93-96.71)	<0.001	82.5	81.82 (63.64-95.45)	78.47 (71.51-85.42)
kvalitet života (%)	79.36 (66.92-91.79)	<0.001	78	59.09 (36.36-77.27)	95.14 (90.97-97.92)
12 meseci posle hirurgije					
KOOS (%)	95.96 (92.73-99.19)	<0.001	80.5	90.91 (77.27-100)	88.89 (83.33-93.75)
simptomi i ukočenost (%)	89.24 (79.93-98.55)	<0.001	77	81.82 (63.64-95.45)	93.06 (88.89-97.22)
bol (%)	92.85 (87.79-97.91)	<0.001	82	95.45 (86.36-100)	75.69 (68.75-82.64)
funkcija, svakodnevni život (%) funkcionalne, sportske i	90.51 (83.97-97.06)	<0.001	77	77.27 (59.09-91.02)	92.36 (88.19-96.53)
rekreativne aktivnosti (%)	92.61 (87.71-97.52)	<0.001	82.5	95.45 (86.36-100)	71.53 (63.89-78.47)
kvalitet života (%)	92.71 (87.43-97.99)	<0.001	81.5	72.73 (54.55-90.91)	95.83 (92.36-98.61)

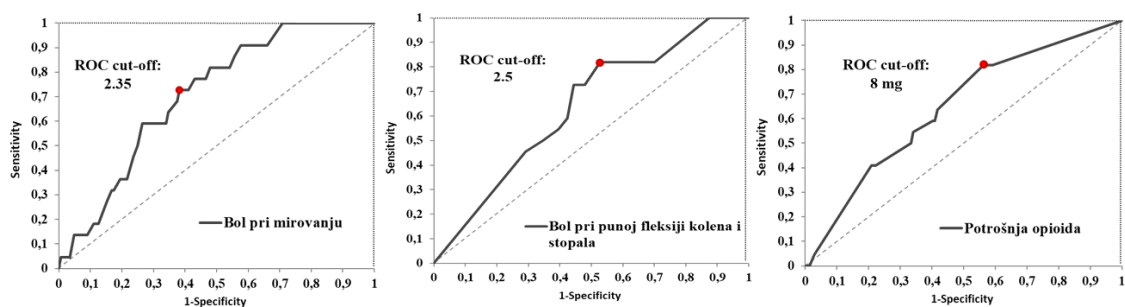
p < 0.05; a - Area Under the ROC curve (DeLong's method); b - Likelihood ratio test for AUC ROC; c - Value with maximum sensitivity and specificity

Granične vrednosti ispitivanih faktora za prisustvo CPSP-a dve godine posle TKA bili su: intenzitet preoperativnog bola na NRS skali veći od 5.5, bol pri mirovanju 2.35, bol pri punoj fleksiji kolena i stopala intenziteta većeg od 2.5 kao i potrošnja opioidnih analgetika veća od 8

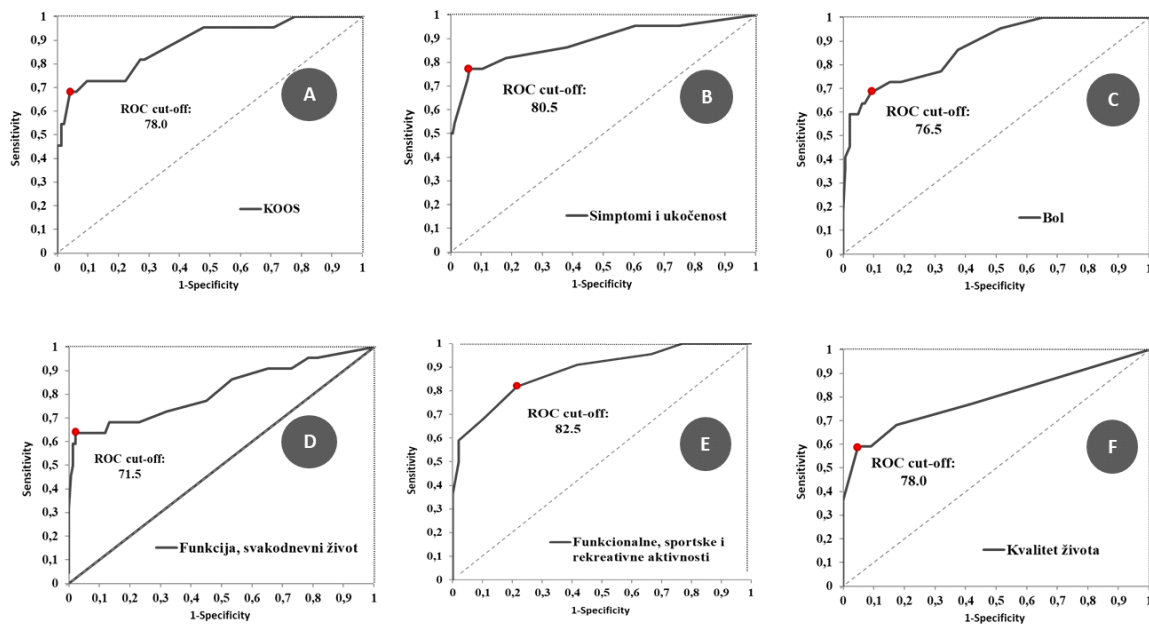
mg i vrednosti KOOS-a šest meseci posle TKA od 78% i dvanaest meseci 80.5% (Grafikon 19-22).



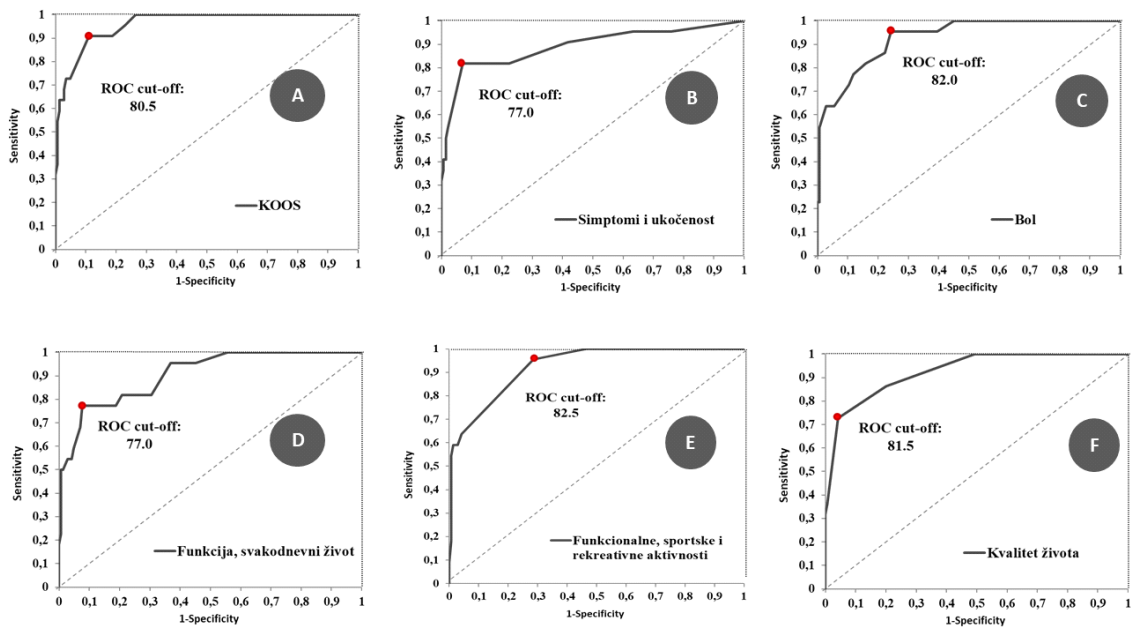
Grafikon 19. ROC kriva preoperativnog intenziteta bola



Grafikon 20. ROC krive faktora u prva 24h postoperativno



Grafikon 21. ROC krive parametara šest meseci posle TKA. A - KOOS; B - simptomi i ukočenost; C - bol; D - funkcija, svakodnevni život; E - funkcionalne, sportske i rekreativne aktivnosti; F - kvalitet života.



Grafikon 22. ROC krive parametara dvanaest meseci posle TKA. A - KOOS; B - simptomi i ukočenost; C - bol; D - funkcija, svakodnevni život; E - funkcionalne, sportske i rekreativne aktivnosti; F - kvalitet života.

5. DISKUSIJA

U mnogim delovima sveta nastavlja se trend starenja opšte populacije uz produženje životnog veka, dovodeći do eksponencijalnog porasta hroničnih degenerativnih bolesti kod starijih osoba, uključujući osteoartritis. Ove promene uslovile su promene globalnog trenda povećavajući broj bolesnika za ugradnju veštačkih zglobova (99). Skoro 30% pojedinaca starijih od 45 godina ima radiografske dokaze o OA kolena, a polovina ima simptome (100). Bolesnici sa OA obično imaju bol i ukočenost u zahvaćenom zglobu/zglobovima kao rezultat patoloških promena u hrskavici, kosti, sinoviji, ligamentima, mišićima i periartikularnoj masti. Ove promene najčešće nastaju u zglobovima ruke, kolena, kuka i stopala. Bol je povezan inicijalno za aktivnost ali vremenom može postati manje predvidljiv (101). Faktori rizika uključuju starost, ženski pol, gojaznost, genetsku predispoziciju i velike povrede zglobova (100). U našoj studiji prosečna starost cele grupe ispitanika je bila 68 godina, od kojih je 68% osoba ženskog pola sa bolom u kolenu prosečnog intenziteta 6. Pored bola u kolenu 2% ispitanika je imalo bol i na drugom mestu. Kada konzervativni tretmani, kao što su fizikalna terapija, NSAIL, intraartikularni steroidi, injekcije hijaluronske kiseline i periartikularne infiltracije genikularnih nerava, ne daju rezultate, predlaže se operativno lečenje koje ima za cilj smanjenje bola, minimiziranje invaliditeta i poboljšanje kvaliteta života (102). Tretman bi trebalo individualizovati u skladu sa funkcionalnim stanjem bolesnika, težinom bolesti i prirodom osnovne bolesti. Preporukom međunarodnog konsenzusa o ishodima vezanim za anesteziju posle hirurgije (eng. *The International Consensus on Anesthesia - Related Outcomes after Surgery*) objavljenim 2019.godine, neuroaksijalna anestezija se preporučuje kao anesteziološka tehnika izbora za bolesnike koji se podvrgavaju totalnoj artroplastici kuka i kolena (103). Implementacija ovih preporuka predstavljala je značajnu promenu u svakodnevnoj praksi za mnoge anesteziologe, pokazujući da je neuroaksijalna anestezija i dalje nedovoljno iskorišćena (104). U poređenju sa opštom, regionalna anestezija je bila povezana sa manje komplikacija ili bez razlike u komplikacijama nakon TKA (103). Tako je posle regionalne anestezije postojao niži rizik za nastanak tromboembolijskih komplikacija i potrebe za transfuzijom krvi, kao i nastankom infekcije. Štaviše, niži rizik za akutnu bubrežnu i respiratornu insuficijenciju imali su bolesnici koji su primili regionalnu anesteziju (103). Takođe ovaj tip anestezije bio je povezan i sa manjim brojem prijema u jednicu intenzivnog lečenja kao i stope ponovnih prijema i kraćeg trajanja bolničkog lečenja (103). Međutim značajne razlike između ova dva tipa anestezije nisu pokazane kada je u pitanju smrtni ishod, moždani udar ili druge komplikacije CNS-a, kao i kardiološke i gastrointestinalne komplikacije (103). Dodatni faktori koji mogu uticati na ishod su i upotreba proceduralne sedacije i njena dubina. Odbijanje bolesnika, koagulopatija ali i postojanje komorbiditeta predstavljaju razloge izbora opšte anestezije (103). Tip anestezije treba da bude u skladu sa zahtevom bolesnika, individualno prilagođen, uzimajući u obzir komorbiditete i stepen njihove optimizacije (105,106). U našoj grupi 66% ispitanika je dobilo spinalnu anesteziju, a 34% opštu anesteziju. Visok procenat izbora opšte anestezije se može objasniti ne samo odbijanjem bolesnika regionalne anestezije već i postojanjem komorbiditeta, 48% je bilo ASA statusa III.

Ugradnja totalne proteze kolena praćena je izuzetno jakim bolom naročito u prva 24h postoperativno i tokom izvođenja aktivnih pokreta. Prepoznajući značaj kontrole bola ne samo intraoperativno već i postoperativno, a u cilju prevencije pojave hroničnog bola, kod ovih bolesnika se još uvek traga za pravim rešenjem (107). Izbor terapijskih modaliteta u postoperativnoj kontroli bola bi imao za cilj da bude što selektivniji, bliže operativnom mestu, da obezbedi adekvatnu analgeziju u odsustvu mišićne slabosti, a u cilju rane rehabilitacije. Različiti

terapijski modaliteti, farmakološki i/ili nefarmakološki primenjeni preoperativno, intraoperativno ili postoperativno poboljšali su iskustvo bolesnika nakon artroplastika kolena (35,107,108). Tako je analgetska efikasnost paracetamola primenjenog oralno ili intravenski procenjivana u velikom broju studija, različitog dizajna (35,109). Pokazano je da njegova primena nije povezana sa neželjenim efektima i da se može započeti preoperativno, nastaviti intraoperativno i postoperativno (35). Nedavno objavljeno istraživanje pokazalo je veću analgetsku efikasnost kombinacije paracetamola u kombinaciji sa ibuprofenom u odnosu na njihovu primenu pojedinačno posle TKA (109). Takođe u kombinaciji sa NSAIL dovodi do smanjenja potrošnje opioida (35). NSAIL deo su standardnog analgetskog tretmana nakon artroplastika kolena zahvaljujući istovremenim ispoljavanjem antiinflamatornog i analgetskog dejstva, ali i povećavaju rizik od perioperativnog krvarenja i simptoma digestivnog trakta. Selektivni inhibitori ciklooksigenaze 2 (COX-2) ne samo da sprečavaju upalu i ispoljavaju analgetičke i antipiretičke efekte, već štite i gastrointestinalnu sluzokožu i široko se koriste u postoperativnoj analgeziji posle ortopedskih operacija (35). Jiang i saradnici, su u meta-analizi pokazali visoku efikasnost i bezbednost COX-2 inhibitora za kontrolu postoperativnog bola nakon TKA (110). Njihovom primenom značajno se smanjuje intenzitet postoperativnog bola u mirovanju i tokom pokreta ali i potrošnja opioida tri dana nakon operacije kao i pojava mučnine, povraćanja i groznice (110).

Perioperativna primena ketamina, u poređenju sa placebom, smanjuje intenzitet bola i potrošnju opioida posle totalne artroplastike kolena (111,112). Međutim velika varijabilnost postoji u preporučenoj analgetskoj efikasnoj dozi - početna od 0,05 do 1mg/kg bolusa, nakon čega sledi infuzija od 1 do 16,7 mg/kg/min tokom i posle operacije (111,112). Tako se danas ketamin, intraoperativno i/ili postoperativno, ne preporučuje kao standardna terapija zbog nedostatka dokaza kada se koristi osnovni režim analgezije (paracetamol, NSAIL/COX-2 inhibitori i LIA) (35). Slično, intraoperativna sedacija sa niskom dozom iv. deksmedetomidina (bolus doza od 0,1 do 1 mg/kg praćena kontinuiranom infuzijom od 0,1 do 0,7 mg/kg – 1 h) pokazala se da uspešno smanjuje bol, postoperativnu mučninu i povraćanje (POMP) i delirijum u poređenju sa placebom posle totalne artroplastike kolena (111,113). Međutim, upotreba deksmedetomidina za sedaciju tokom spinalne anestezije potencira efekat bradikardije i hipotenzije. Ograničeni i suprostavljeni dokazi o upotrebi deksmedetomidina doprineli su da se on danas ne preporučuje kod artroplastika kolena (35). Deksametazon je još jedan od lekova koji se zahvaljujući analgetskim svojstvima pored antiemetičkog efekta primenjuje u različitim hirurzijama uključujući i artroplastike (35,111). Kod artroplastika kolena i jedna perioperativna iv. doza (veća od 0,1 mg/kg) može da smanji potrošnju opioida i ublaži bol, a druga doza od 10 mg nakon operacije može dodatno poboljšati POMP, opseg pokreta i zadovoljstvo bolesnika (114). Iako optimalna doza i interval doziranja ostaju nepoznati, perioperativni iv. deksametazon (ukupno manje od 20 mg) značajno smanjuje ukupnu potrošnju opioida i postoperativni bol nakon totalne artroplastike kolena (115). Štaviše, perioperativna primena deksametazona ograničena na jednu ili dve doze ne dovodi do povećanja infekcije ili pojave i održavanja hiperglikemije (115).

Primena intratekalnog morfina se pokazala kao bolja u odnosu na placebo kod artroplastika kuka a u nedavno objavljenoj meta-analizi, AbdelQadir i sar. pokazano je da smanjuje intenzitet bola 4h i 24h posle operacije ali bez efekta na ukupnu potrošnju opioida (116). Svrab bio jedini neželjeni efekat ovakve primene morfina (116). Takođe slični rezultati su dobijeni poređenjem intratekalnog morfina sa FNB i LIA pri čemu je doza intratekalnog morfina varirala između 100 i 300 µg (117,118). Intratekalna primena morfina u analgetskoj efikasnosti nije superiornija u

odnosu na regionalne tehnike (periferne nervne blokove i LIA) (117,118). Ovakva primena morfina povezuje se i sa ponovnim („rebound”) efektom povećanjem postoperativne potrošnje opioida od 18h do 24h postoperativno (119). Iako je 100µg intratekalnog morfina bezbedno po pitanju respiratorne depresije, njegova upotreba je povezana sa POMP, svrabom i retencijom urina. Ovi neželjeni efekti mogu odložiti kretanje, započinjanje oralnog unosa i uticati na zadovoljstvo bolesnika (105,120). S obzirom na to da se dovoljna analgetska efikasnost bez navedenih neželjenih efekata može postići kombinacijom paracetamola, NSAID, deksametazona i LIA, upotreba intratekalnog morfina ostaje kontroverzna. Intratekalno davanje morfina u malim dozama (100 µg) može se uzeti u obzir samo kod hospitalizovanih bolesnika kada se operacija izvodi u spinalnoj anesteziji, a ne u ambulantnim uslovima (35).

Gabapentinoidi takođe mogu uticati na smanjenje postoperativnog bola i potrošnju opioida. Međutim, analizom objavljenih rezultata veliki nedostaci ograničavaju njihovu primenu perioperativno nakon TKA (35). Zabrinutost postoji vezano za potencijalno štetne efekte gabapentinoida, kao što su sedacija, vrtoglavica i poremećaji vida koji bi mogli da ometaju ranu aktivaciju bolesnika. Ovi neželjeni efekti se pojačavaju u kombinaciji sa istovremenom primenom opioida koji su neophodni posle TKA, uprkos primeni neopioidnih analgetika (121,122).

Epiduralna analgezija zahvaljujući efikasnom ublažavanju bolova nekada se smatrala standardom u postoperativnoj kontroli bola nakon TKA. Ona se postiže primenom lokalnog anestetika sa ili bez lipofilnog opioida (najčešće fentanila ili sufentanila) i/ili epinefrina ili klonidina (35). U poređenju sa perifernim nervnim blokovima, klinički značajne razlike u smanjenju intenziteta bola u prvih 48h postoperativno nisu pokazane ali je epiduralna analgezija imala značajno veći rizik od POMP, hipotenzije i retencije urina (123). Takođe u poređenju sa LIA rezultati istraživanja govore o ekvivalentnoj ili većoj analgetskoj efikasnosti ali i povećanom incidencom POMP, produženju bolničkog lečenja i odloženoj ranoj mobilizaciji (35,123,124). Stoga se intraoperativna i postoperativna epiduralna analgezija, uprkos dobrim analgetskim efektima ne preporučuje zbog potencijalnih neželjenih efekata (smanjena pokretljivost, hipotenzija, retencija urina) koji onemogućavaju ranu rehabilitaciju (35,123,124).

LIA, prvi put je opisana 2008. godine od strane Kera i Kohana i od tada pa do danas je pokazana njena efikasnost u pogledu analgezije ali i smanjenja potrošnje opioida omogućavajući ranu mobilizaciju bolesnika (35,125). Ekspertska grupa NICE (eng. National Institute for Health and Clinical Excellence) 2020. godine, prikazala je dokaze o najboljim tehnikama anestezije i analgezije kod artroplastika kolena uključujući i troškove povezane sa ovom procedurom. Preporučena je upotreba LIA i perifernih nervnih blokova kod ove hirurgije (126). Tako se LIA smatrala isplativijom, dok su nervni blokovi bili isplativi samo ako su izvođeni od strane iskusnog anesteziologa (126). LIA predstavlja efikasnu, jednostavnu i minimalno invazivnu tehniku, koju treba smatrati „osnovnom” analgezijom u kombinaciji sa paracetamolom i NSAID/COX-2-specifičnim inhibitorima. Treba napomenuti da dodatna analgetska efikasnost LIA nije poboljšana uključivanjem infiltracije zadnje kapsule kolena imajući u vidu rizik od intravaskularnog davanja ili neurološke povrede (127). LIA uključuje koktel koji se sastoji od lokalnog anestetika (obično bupivakaina ili ropivakaina) i jednog ili više lekova, kao što su adrenalin, ketorolak, klonidin, glukokortikoidi i morfin. Dodatak ketorolaka, koji je bio deo prvobitne mešavine Kera i Kohana, smatralo se da obezbeđuje dodatno smanjenje ranog postoperativnog bola, pored NSAID i paracetamola (128,129). Međutim pored istovremene

primene sistemske doze NSAID njegovo mesto u LIA je diskutabilno (130). Takođe upitna je i primena adrenalina u LIA (131). Dodavanje glukokortikoida lokalnoj anestetičkoj smeši je takođe proučavano bez definitivnog zaključka i bez direktnog poređenja sa sistemskom primenom leka (132,133). Lipozomalni bupivakain u okviru LIA nije pokazao prednosti u odnosu na obični bupivakain u pogledu analgetske efikasnosti, funkcionalnih ispada i bezbednosti (134,135). Rizik od sistemske toksičnosti lokalnih anestetika sa LIA je procenjivan u nekoliko studija. Ove studije su koristile visoke doze ropivakaina (300 do 400 mg), kada je postignuta koncentracija u plazmi ropivakaina u rasponu od 0,37 do 1,35 µg/ml što je niže od granične koncentracije toksičnosti od 1,5µg/ml (136). LIA je omogućila raniji funkcionalni oporavak, veći opseg pokreta kao i kraći vremenski period do podizanja noge u potpunoj ekstenziji i fleksiju kolena, međutim kontroverzni su podaci o uticaju na dužinu bolničkog lečenja (35). U poređenju sa kontrolnom grupom, tehnika kontinuirane LIA plasiranjem katetera je bila povezana sa smanjenim bolom i potrebama za opioidima do 72h postoperativno, međutim postojala je zabrinutost zbog mogućnosti nastanka infekcije (35). Tako da se periartikularna LIA preporučuje, a kontinuirana ne zbog nedovoljno dokazane koristi zbog potencijalne infekcije. S druge strane optimalno mesto i zapremina za periartikularnu primenu lekova ostaju nejasni zbog heterogenosti podataka(35). Periferni nervni blokovi su deo multimodalnog koncepta analgezije nakon TKA već duži niz godina, imajući za cilj ne samo ublažavanje postoperativnog bola već i poboljšanje funkcionalne pokretljivosti. Pored patnje i nelagodnosti, jak postoperativni bol koji se ne ublažava, odlaže rehabilitaciju i produžava period boravka u bolnici i može dovesti do nastanka hroničnog postoperativnog bola (137). FNB se široko koristio za kontrolu postoperativnog bola i smanjenje potrošnje opioida posle ove hirurgije iako je njime postignuta analgezija samo anteromedijalnog dela kolena (137,138). Njime se postiže slična analgetska efikasnost kao primenom intratekalnog morfina, epiduralne analgezije, ACB i LIA (35). FNB pokazuje manje neželjenih efekata od intratekalnog morfina i epiduralne analgezije (35). Međutim slabost m. quadriceps femoralis-a koja nastaje nakon ovog bloka otežava ranu mobilizaciju ovih bolesnika (137). Takođe kontinuiranim blokom n. femoralis-a posle TKA povećan je rizik od padova (139). Stoga se u kliničku praksu uvodi ACB kojim se postiže sličan analgetski efekat, smanjuje bol u mirovanju (92% uspeha) i tokom aktivne fleksije (22% uspeha) uz očuvanu snagu m. quadriceps-a (140). Nedavna meta-analiza je pokazala ekvivalentan analgetski efekat ACB i FNB posle TKA (141). Lim i saradnici su takođe pokazali da se perioperativna potrošnja opioida kao i postoperativni bol u 1, 24 i 48 sati postoperativno nisu razlikovali između ova dva tipa bloka (142). Očuvanost snage m. quadriceps femoralis-a tokom ACB, objašnjava se ranijim odvajanjem motornih grana n. femoralis-a (143). Jaeger i sar. kao i Kwofie i sar. pokazali su očuvanost motorne snage kvadricepsa sa ACB za razliku od FNB (144,145). Prilikom izvođenja kontinuiranog ACB, snaga kvadricepsa bila je 52% od osnovne vrednosti i 18% samo sa kontinuiranim FNB (146). Po pitanju rizika od pada između ova dva tipa bloka dobijeni su različiti rezultati. Tako nedavna meta analiza nije pokazala značajnu razliku (141). Međutim, Kwofi i saradnici koristeći Bergovu skalu ravnoteže, pokazali su veću slabost mišića kvadricepsa i rizik od pada nakon primene FNB (145). Elkassabani i sar. su koristili Tinettijsku skalu za hod i ravnotežu i dobili veću učestalost pada u FNB grupi nakon 48h (147).

Kompleksnosti izvođenja ACB doprinose značajne razlike u pogledu objašnjenja neuronskih struktura u samom aduktor kanalu kao i „idealno" mesto za primenu anestetika. Neophodna je istovremena blokada i n. saphenus-a i nerava za m.vastus medialis. Davanjem velike količine lokalnog anestetika u proksimalnom delu aduktor kanala dolazi do neželjene mišićne slabosti

usled širenja anestetika na n. femoralis. Distalno širenje anestetika u poplitealnu jamu blokira grane ishijadičnog nerva što dovodi do mišićne slabosti stopala i potkolenice (143). Raddaoui i sar. su poredili širenje različitih volumena (20 mL naspram 40 mL) 0,375% ropivakaina unutar poplitealne jame. Pokazali su da je širenje nezavisno od zapremine i da postoji visoka stopa potpune senzorne blokade i na peronealnom i na tibijalnom nervu (148). Primena lokalnog anestetika u količini od 15-20 ml u srednjoj trećini aduktor kanala značajno doprinosi postoperativnoj analgeziji i ranoj rehabilitaciji (143,149). Istovremenom primenom bloka aduktor kanala i lokalne infiltrativne analgezije, obezbeđuje se bolji rezultat u odnosu na kontinuirani femoralni nervni blok (150). Međutim ACB ne dovodi do analgezije u zadnjem delu kolena zbog čega je nedavno predložena nova tehnika vođena ultrazvukom. Ovom tehnikom, se u prostor između poplitealne arterije i zadnje kapsule kolena (IPACK) ubrizgava lokalni anestetik. IPACK blokom postiže se adekvatna analgezija zadnjeg dela kolena bez postojanja mišićne slabosti (151). Guo i sar. u meta-analizi, koja je uključivala 14 randomizovanih kliničkih studija pokazali su da kombinacija ACB i IPACK bloka obezbeđuje: niži intenzitet bola i tokom mirovanja i fizičke aktivnosti u neposrednom postoperativnom periodu bez uticaja na motornu snagu kvadricepsa; smanjuje ukupnu potrošnju opioida kao i dužinu bolničkog lečenja (152). Et i sar. u randomizovanom istraživanju poredili su efikasnost tri anlagetska režima: samo ACB, ACB + IPACK i LIA + ACB. Pokazali su da se dodavanjem IPACK bloka ACB-u postiže poboljšanje postoperativne analgezije, smanjuje potrošnja opioida, poboljšava funkcionalnost i smanjuje dužina boravka u bolnici (153). Međutim prilikom izvođenja IPACK bloka takođe može doći do širenja lokalnog anestetika u poplitealnu jamu. Niesen i sar. u studiji na kadaverima su pokazali da je širenje lokalnog anestetika bilo bez zahvatanja proksimalnog ishijadičnog nerva. Takođe su sugerisali da ubrizgani rastvor zahvata tibijalni nerv u većem stepenu u poređenju sa zajedničkim peronealnim nervom, ali oba nerva mogu potencijalno biti izložena prilikom IPACK bloka (75). U našem istraživanju kao postoperativnu komplikaciju jedan bolesnik je imao pad stopala u grupi sa blokom. Iako anatomske varijacije treba uzeti u obzir, pad stopala mogao je biti uzrokovan distalnim širenjem lokalnog anestetika nakon ACB ili širenjem prema terminalnim granama ishijadičnog nerva nakon IPACK bloka ili njihovom kombinacijom.

Interpretacija klinički značajnih rezultata u proceni intenziteta bola još uvek je bez standarda u istraživanjima, zbog čega je uveden pojam minimalno klinički značajne razlike (eng. minimal clinically important differences - MCID). MCID za smanjenje postoperativne potrošnje opioida uzimane su različite doze MME od 2,5 do 10 mg. Dok se MCID razlikovala između studija i za intenzitet bola ne samo u mirovanju nego i tokom aktivnosti (154). Laigaard i sar. u meta-analizi koja je uključila 570 istraživanja pokušali su da odrede MCID za intenzitet bola posle artroplastika kuka i kolena. Tako je kao MCID smatrano 10 mg iv. MME ili za 40% promena u potrošnji opioida, a u intenzitetu bola za 1.5-1.8 na VAS skali ili za 30% (154). Međutim ove vrednosti se mogu tumačiti i kao klinički značajne razlike, minimalni efekat veličine od interesa ili možda minimalne bitne razlike (eng. minimal important differences - MID). Ove razlike su važne pri projektovanju, odnosno tumačenje rezultata kliničkih ispitivanja (155–158). Tako je MCID definisan za bolesnike nakon spinalne hirurgije (1.2 za bol u leđima i 1.6 za bol u nogama) i za bolesnike koji se javljaju zbog akutnog bola (1.2-1.3) (159–161). Međutim zbog nepostojanja jasnih preporuka nakon artroplastike kolena preporučuje se primena MCID od 1 na VAS skali. Razlog leži u činjenici da se postavljanjem previsokog praga zanemaruju terapijski postupci koji dovode do manjih ali klinički značajnih poboljšanja (162). Takođe primena multimodalnog koncepta analgezije omogućava većini bolesnika da imaju nizak rizik od

umerenog ili jakog bola. Tako se primena „rescue” opioida za manje smanjenje intenziteta bola napušta, što dovodi do pojave da bolesnici sa većim intenzitetom bola imaju bolji efekat lečenja. Nedavno objavljeni međunarodni, zasnovani na konsenzusu, vodiči baziraju se na ishodima koje procenjuju bolesnici u kliničkim istraživanjima (163). Oni uključuju kriterijume za definisanje kliničkog značaja izabrane veličine efekta bilo kog ishoda koji je prijavio bolesnik, što predstavlja klinički značajnu razliku i ne mora biti MCID (162). Potreba za postoperativnom upotrebom opioida može se posmatrati kao indirektna mera ukupnog opterećenja bola za ispitivani period. Mada i drugi faktori, kao što je smanjenje neželjenih efekata povezanih sa opioidima, takođe mogu uticati na njihovu potrošnju (154). U dostupnoj literaturi do sada nisu rađene studije koje su istraživale MCID smanjenja potrošnje opioida postoperativno. Važna oblast za buduća istraživanja su značajni terapijski vidovi iz perspektive bolesnika, kojima se i smanjuje potrošnja opioida (154). Naše istraživanje je takođe pokazalo da kombinacija dva periferna nervna bloka obezbeđuje adekvatnu analgeziju u neposrednom postoperativnom periodu. Tako je u grupi sa blokom prosečan bol tokom mirovanja u prvih 24h bio 1.5 NRS pri čemu je samo 23.17% koristilo opioidni analgetik u prosečnoj dozi od 9.74 mg. U kontrolnoj grupi prosečan intenzitet bola u mirovanju je bio 3 NRS uz prosečnu potrošnju opioida od 30.63 mg. Prilikom obavljanja fizičke aktivnosti svi bolesnici sa blokom mogli su da urade podizanje noge u punu ekstenziju i zadržavanje 10 sekundi uz prosečan bol 2.54, dok je u kontrolnoj grupi samo 8 bolesnika i imali su bol 8.62. Ovom razlikom u opioidnoj potrošnji može se objasniti veća učestalost mučnine i pospanosti u postoperativnom periodu. Mučnina je bila prisutna kod 24 (28.6%) bolesnika bez bloka, a pospanost kod 4 (4.88%) bolesnika sa blokom i 49 (58.33%) bez bloka. U periodu od 24h-48h postoperativno u grupi sa blokom opioidni analgetik koristilo je 15.85% bolesnika u prosečnoj dozi od 11.62 mg, a u kontrolnoj 48.81% u dozi od 13.9 mg. Razlika u potrošnji opioida između grupa nije postojala od 48h-72h postoperativno.

Za procenu efikasnosti elektivnih ortopedskih procedura, a poštujući važan pristup usredsređen na bolesnika, koriste se mere ishoda koje izveštavaju bolesnici (PROs). Međutim, smisljena upotreba PROs-a za procenu pružanja nege i/ili kvaliteta nege zahteva validirane metodologije za merenje promena u rezultatima PROs-a i, na osnovu toga, razumevanje koliko promena tokom vremena treba očekivati i, što je najvažnije, koliko je promena bitna bolesnicima (164). Međutim ove mere još nisu jasno definisane u našoj stručnoj zajednici. Različite metode se mogu koristiti za izračunavanje značajne promene u PROs rezultatima, kao što su minimalna detektabilna promena (eng. minimal detectable change - MDC), MCID i značajna klinička korist (164–166). MDC je minimalna količina promene u PROs skor koji je potreban da bi se označila prava promena zdravlja date varijabilnosti koja je rezultat greške merenja svojstvene datom PROs (167). MCID, koji se takođe ponekad naziva „minimalno klinički važno poboljšanje”, odražava minimalnu promenu u PROs rezultatima koju bolesnici mogu da percipiraju kao promenu u svom zdravlju (166,167). Značajna klinička korist je donja granica za definisanje optimalne koristi za bolesnika (164,167). Iako su definicije jasne, izbori metodologije mogu dovesti do velike varijabilnosti u procenjenim vrednostima. Ova varijabilnost predstavlja kritičan izazov, jer ove vrednosti nose važne kliničke implikacije; promene u rezultatima bolesnika koje su niže od MDC-a treba smatrati irelevantnim. Promene u rezultatima bolesnika koje su niže od MCID impliciraju neuspeh u lečenju. Promene u rezultatima bolesnika koje padaju između MCID i značajne kliničke koristi predstavljaju promene koje se mogu kretati između primetne i značajne, ali manje od suštinske (u zavisnosti od toga kako je MCID usidren u anketama na kojima se zasniva) (164). Samo rezultate koji prevazilaze značajnu kliničku korist treba smatrati potpuno uspešnim. Korišćenje PROs-a za informisanje odluka o nezi, određivanje prikladnosti terapijskih

izbora i procenu kvaliteta zdravstvene zaštite u ortopediji zahteva razumevanje koji su proračuni zapravo najpouzdaniji i najbolje odražavaju istinsko poboljšanje (164). Prethodne studije su pokušavale da utvrde MCID, MCD i/ili značajnu kliničku korist za KOOS, ali njihove kohorte nisu bile velike, a nalazi u ovim studijama bili su neskladni (168–170). MDC i MCID se u velikoj meri razlikuju na osnovu pretpostavki i korišćenih metoda. Neophodno je postizanje konsenzusa o definisanju standarda za značajnost poboljšanja kako bi se maksimizirala korisnost ovih PROs-a za procenu kliničke nege ili merenja učinka. Lyman i sar. su dobili da je značajna klinička korist za KOOS bila 20. Kao što se i očekivalo, značajno klinička korist je premašila MDC na svim stepenima sigurnosti (80%-95%) izuzev podskale *Funkcija, svakodnevni život* gde je bila otprilike ekvivalentna ROC MCID-u (164). U našem istraživanju vrednosti KOOS-a i njegovih podskala statistički su se značajno razlikovale između grupa sa i bez bloka. Takođe razlika je postojala i u okviru grupa tokom perioda od dve godine. U prvih šest meseci posle TKA kod bolesnika u grupi bez bloka, KOOS je bio niži na račun podskale *Bol* koja je uticala na funkcionisanje u svakodnevnom životu i na kvalitet života. Već narednih šest meseci i nakon dve godine posle hirurgije sve podskale KOOS-a imale su značajno niže vrednosti. Ukoliko se grupe sagledaju u odnosu na prisustvo CPSP-a dve godine posle TKA, razlika u vrednostima KOOS-a je bila značajno veća. Tako je KOOS dve godine posle operacije u grupi bolesnika sa CPSP bio 61.45%, a najnižu vrednost je imala podskala *Bol* 56.18%. Bolesnici bez CPSP imali su vrednost KOOS-a 90.12% a najniža vrednost imala je *Bol* 87.19% ($p < 0.001$).

FJS predstavlja noviji i osetljiviji skor, koji registruje razlike u funkcionisanju aktivnijih bolesnika posle TKA. Prisustvo veštačkog zgloba se uvek zaboravlja dok se ne pojave jake senzacije bola, blage ukočenosti, osećaja disfunkcije ili bilo kakve nelagodnosti (171). FJS je razvijen da proceni ishode artroplastike kuka i kolena procenom bolesnikove svesti o veštačkom zglobo tokom dvanaest aktivnosti u svakodnevnom životu. FJS se zasniva na pretpostavci da je krajnji cilj zamene zgloba kada bolesnik „zaboravi“ veštački zglob, odnosno doživljava ga kao prirodni zglob (172). Posebnu grupu bolesnika kada je ortopedska hirurgija u pitanju su gojazni bolesnici čiji broj se jako povećava na godišnjem nivou. Takođe cilj je da se PROs upitnicima obezbedi tačna i visoka senzitivnost kod bolesnika sa prekomernom telesnom težinom i gojaznih. Međutim rezultati studija kod ove grupe bolesnika su kontradiktorni (173). Tako su Chen JY i sar. pokazali da je FJS u stanju da tačno odražava ishod bolesnika koji su podvrgnuti konzervativnom ili operativnom lečenju kolena, bez obzira na BMI (174). Takođe pitanje primene FJS i adekvatnog odgovora u postoperativnom periodu predmet je mnogih istraživanja. Pokazano je da je FJS reagovao dobro nakon 6 meseci i 12 meseci (175). Međutim danas se njegova primena preporučuje jednu do dve godine nakon operacije kao i da se ne koristi za poređenje dve različite hirurške tehnike (173,176). MCID, MDC i prag stanja simptoma prihvatljivog za bolesnika za FJS posle TKA, bile su predmet istraživanja Clement i sar. Oni su pokazali u svom istraživanju da je postoperativni FJS od 22 ili više bio prediktivan za postizanje stanja prihvatljivog za bolesnika (177). Naša studija je pokazala da je grupa sa ACB i IPACK blokovima imala 91,5% bolesnika sa FJS ≥ 22 , dok je u grupi bez blokova bilo 59,5% ($p < 0,001$). CPSP bio je prisutan kod 90.91% bolesnika sa FJS manjim od 22.

Iako TKA znatno poboljšava prognozu bolesnika, omogućavajući oslobađanje od bola i obezbeđujući ponovno uspostavljanje funkcionalnosti zgloba kolena, kod jednog broja bolesnika postoji CPSP umerenog do jakog intenziteta. Na osnovu trenutno dostupnih dokaza, CPSP se javlja kod 10-20% bolesnika posle TKA (77,78,87). CPSP predstavlja ogroman klinički izazov sa velikim ekonomskim ali i zdravstvenim posledicama i za bolesnike i za društvo (178).

Odustajanje od operativnog lečenja kod bolesnika sa visokim rizikom od CPSP-a, kao što su bolesnici sa anksioznošću ili depresijom, može biti poželjno ali zbog nedostatka alternativnih tretmana lečenja teško je izvodljivo u kliničkoj praksi. S druge strane izbegavanje oštećenja kolateralnog tkiva tokom same hirurģije je najočiglednija preventivna mera ali je teško postići tokom artroplastike kolena (178). Takođe visok nivo bola u neposrednoj postoperativnoj fazi ograničava rehabilitaciju i povezan je sa CPSP-om kao rezultat centralne senzitivacije ili periferne inflamacije (179). Centralna senzitivacija je disfunkcija centralnog nervnog sistema tipično izazvana prethodnim bolnim nadražajem, koji izazivaju pojačan osećaj bola i percepciju taktilnih stimulusa kao bolnih (42). Njen doprinos nastanku hroničnog bola je jasno utvrđen, uključujući i hronični postoperativni bol, zbog čega je predložen koncept multimodalne analgezije kao i fizioterapije i psihološke intervencije kojima se može sprečiti razvoj hroničnog bola (42). Preoperativni bol većeg intenziteta je povezan sa lošijim dugoročnim ishodima i predstavlja faktor rizika za nastanak CPSP-a 6 meseci do 5 godina posle TKA (91,95). U našoj studiji je takođe pokazano da preoperativni intenzitet bola (cut off:5.5 NRS) predstavlja faktor rizika za nastanak CPSP dve godine posle TKA. Bol usled artritisa povezan je sa pojačanim vremenskim sumiranjem, što je pokazatelj preoperativne centralne senzitivacije. Vremenska sumacija je pojava u kojoj ponavljani i jednakog intenziteta štetni stimulansi na određenoj frekvenciji izazivaju povećanje doživljenog bola (82). Rice i sar. su pokazali da vremensko sumiranje nije bilo prediktor CPSP-a za 12 meseci, ali je ostalo kao prediktor za 6 meseci posle TKA. Takođe i druge studije su potvrdile da su viši nivoi preoperativne vremenske sumacije povezani sa većim CPSP-om i manjim oslobađanjem od bola posle operativnog lečenja (180). Ovim se zapravo naglašava važnost optimalnog upravljanja strategijama kojima se utiče na bol uključujući i vreme hirurģke intervencije. Međutim, za izbor optimalnog vremena za operativno lečenje bolesnika sa artritismom ne postoje jasne preporuke. Treba uzeti u obzir da za neke bolesnike, efikasan konzervativni tretman (npr. optimizacija analgetika, kontrola težine i vežbanje) može uspešno odložiti operaciju. Međutim, kako se intenzitet bola tipično pogoršava sa progresijom artritisa, produženo odlaganje artroplastike takođe može biti faktor rizika za CPSP (77,168). Dakle, neki bolesnici mogu imati koristi od ranije hirurģke intervencije ili upotrebe analgetika centralnog delovanja (npr. serotonin inhibitori ponovnog preuzimanja noradrenalina; blokatori NMDA) (82). Očekivani bol i njegov značaj kao prediktora CPSP-a posle TKA je nedovoljno ispitan, ali se jasno dovodi u vezu sa samoeфикасноšću i i dispozicionim razlikama u pesimizmu/optimizmu (82,181). Bolesnici koji su pesimisti imaju dvostruko veću verovatnoću da će se razviti umereno do jak CPSP posle TKA (82). Potencijalni značaj anksioznosti je potkrepljen takođe prethodnim istraživanjima, pri čemu je anksioznost nezavisni prediktor CPSP-a 6 meseci i 1 godine posle TKA (82,91,178). Iako su karakteristike osobina po definiciji postojanije, nisu nepromenljive, nekoliko studija u različitim populacijama pokazalo je da se anksioznost kao osobina može modifikovati odgovarajućom kognitivno bihevioralnom terapijom (82,182). Dakle, kognitivne bihevioralne intervencije u perioperativnom periodu usmerene su na smanjenje vrednosti osećaja pretnje od operacije i od postoperativnog bola, poboljšanje strategije suočavanja bolesnika, povećanje samoeфикасноsti koje mogu pomoći da se smanji rizik od CPSP-a posle TKA (82,178,181). Štaviše, postoje dokazi da se anksiolitikom može umanjiti perioperativna anksioznost i smanjiti akutni bol ali su nejasni njegovi efekti na pojavu CPSP-a (82,183). Nekoliko kliničkih studija pokazalo je da su san i bol blisko povezani i da su poremećaji spavanja moćni i pouzdani prediktori bola (91,184). Kao mogući mehanizmi između preoperativnih poremećaja spavanja i CPSP-a, navode se oštećenje silazne inhibicije bola, dodatno aktiviranje ascedentnih puteva i zapaljenski faktori (91,185). Nedavno,

prospektivna studija je pokazala da su preoperativni poremećaji sna bili značajno povezani sa CPSP-om, funkcionalnim oporavkom i konzumacijom analgetika nakon TKA. Poboljšanje kvaliteta sna pre operacije je efikasna mera u ublažavanju takvih simptoma (186). Uprkos identifikovanju velikog broja faktora rizika, za sada nisu dobijeni modeli sa visokom prediktivnom vrednošću za CPSP. Rice i sar. su merili preoperativne faktore rizika za CPSP (82). Međutim, ovakav pristup je bio ograničen činjenicom da su bolesnici bili izloženi i drugim važnim faktorima rizika za CPSP u perioperativnom periodu (npr. intraoperativno oštećenje nerva; hiperalgezija izazvana opioidima) koji imaju uticaja na njihov dugoročni ishod bola. U vezi sa ovim, važan nalaz ove studije bio je i procenat bolesnika sa verovatnim neuropatskim bolom koji se sa 6% pre operacije povećao na ~25% posle 6 i 12 meseci praćenja, od kojih je 55-60% imalo umeren do jak bol ispunjavajući kriterijume neuropatskog bola. Ovi nalazi govore u prilog da značajan deo CPSP-a posle TKA proizilazi iz, ili pogoršava sama operacija verovatno kao rezultat intraoperativne povrede nerva i/ili neuroinflamacije (187,188). Međutim svako nervno oštećenje izazvano bilo kojim hirurškim zahvatom neće izazvati CPSP ali veće oštećenje nerava povećava rizik od razvoja umerenog do jakog neuropatskog bola (42,82,188). Strategije kojima se minimizira povreda i upala nerva kao što su alternativni hirurški pristup, primena glukokortikoida, minimalno invazivna hirurgija, ili skraćeno vreme trajanja tourniqueta trebalo bi da budu predmet budućih studija kako se uvideo stepen i značaj smanjenja incidence CPSP (82,178). Akutni postoperativni bol je prediktor CPSP-a (92,189). On se uvek javlja nakon operativnog lečenja ali se njegov intenzitet može kontrolisati i olakšati u prvih nedelju dana utičući tako znatno na perioperativni oporavak (87,91). Nekontrolisani akutni postoperativni bol može izazvati fundamentalne promene u neuronskim fenotipovima i u moždanim putevima. Ove promene mogu promeniti senzorne, emocionalne i centre aktivnosti mozga i ometati delovanje tradicionalnih lekova protiv bolova, transformišući akutni bol u hronični bol (42,87,188). Intenzitet akutnog postoperativnog bola, u mirovanju i tokom izvođenja pokreta je važan faktor rizika za CPSP. Neke studije ističu i značaj trajanja intenzivnog postoperativnog bola (82,190–192). Naša studija je pokazala da je intenzitet postoperativnog bola prediktor CPSP-a ukoliko je tokom mirovanja veći od 2.35 NRS i tokom obavljanja aktivnosti veći od 2.5 NRS.

Preoperativna potrošnja opioida uključujući hroničnu upotrebu opioida je faktor rizika za CPSP (80). Potencijalni mehanizmi uključuju indukciju tolerancije na opioide, promene u centralnom sistemu nagrađivanja, olakšanu centralnu senzitivaciju i izmenjenu silaznu inhibiciju (190). Dodatno, aktivacija NMDA receptora i mikroglije/glije su molekularni mehanizmi kojima se mogu objasniti efekti ketamina kod bolesnika sa preoperativnim hroničnim bolom. Smanjenje preoperativne potrošnje opioida za više od 50% pokazalo se da poboljšava rezultate 6-12 meseci nakon TKA (83). Visoka intraoperativna doza remifentanila povezuje se sa većom incidencom CPSP-a, ali u poređenju sa anestezijom zasnovanom na sevofluranu, totalnom intravenskom anestezijom sa propofolom i nižim dozama remifentanila dovodi do smanjenja incidencije CPSP-a (193). Naša studija je pokazala da postoperativna potrošnja opioida veća od 8 mg predstavlja prediktor CPSP-a. Smanjenje upotrebe opioida korišćenjem multimodalne analgezije, tehnika regionalne analgezije ili korišćenjem ketamina potencijalno smanjuje incidencu CPSP-a (80). Bolesnici koji imaju prisutan preoperativno hronični bol, posebno na hirurškom mestu, imaju povećan rizik od razvoja CPSP-a (80,91,95). Već postojeća hronična bolna stanja (npr. fibromijalgija, migrena, bol u donjem delu leđa) povećavaju rizik od CPSP (80,83). Koegzistirajući psihosocijalni faktori rizika, komorbiditeti i dugotrajna upotreba opioida, doprinose visokoj incidenci CPSP-a kod ovih bolesnika (80,190). Perioperativna regionalna anestezija smanjuje rizik od CPSP-a u većini do sada proučavanih vrsta hirurgije (194).

Blokiranjem nociceptivnog prenosa u centralni nervni sistem, procesi centralne senzitivacije mogu se smanjiti ukoliko se ne spreče. Epiduralna analgezija smanjuje incidencu CPSP-a kod bolesnika koji se podvrgavaju torakotomiji (194). Takođe u hirurgiji raka dojke paravertebralni blokovi mogu smanjiti incidencu CPSP-a i mogu uticati na razvoj neuropatskog bola nakon ove hirurgije (80,194). Kontinuirana infiltracija rane smanjuje hronični bol posle carskog reza i vađenja koštanih transplantata iz ilijačnog grebena. Međutim, nivo dokaza u većini studija je nizak, procenjujući samo jednokratne procedure iako njihova duža primena može povećati efektivnost (80,194). U nedavno objavljenoj meta-analizi Allen i sar. koja je uključivala 11862 bolesnika od kojih je 2628 (22%) imalo CPSP. Analiza je uključivala različite hirurgije. Međutim, nije postojala dostupnost podataka u studijama vezano za faktore kao što su psihološki i socijalni, za koje postoji jasna veza sa razvojem CPSP-a (prethodna upotreba opioida, postojeći hronični bol, katastrofiziranje bola) (195). Naša studija je pokazala da je 6.1% bolesnika u grupi sa blokom imalo CPSP dve godine posle TKA i 20.24% u grupi bez bloka.

Venska tromboembolija (VTE), kao komplikacija posle TKA produžava bolničko lečenje, potencijalno pogoršavajući ishod lečenja i može dovesti i do smrtnog ishoda povećavajući ukupne troškove. U poređenju sa drugim velikim operacijama, incidenca VTE je veća posle elektivnih artroplastika kuka i kolena, zbog čega se farmakološka profilaksa za VTE u velikoj meri smatra neophodnim u ovim procedurama (196). S obzirom na značajno opterećenje VTE kod bolesnika posle TKA, uloženi su znatni naponi usmereni ka prevenciji i očekivali bismo da se stopa VTE vremenom smanjivala. Danas su na raspolaganju brojna sredstva nefarmakološke i farmakološke profilakse VTE, zbog čega je neophodno razumevanje ali i postojanje jasnih vodiča pri izboru (197). Faktori rizika za VTE su venska staza, povreda endotela i hiperkoagulabilno stanje, od kojih su dva ili više generalno neophodna za razvoj VTE (198). Venska staza se javlja i tokom operacije, zbog upotrebe tourniqueta i intraoperativne imobilizacije, ali i nakon operacije, kada su bolesnici manje pokretni u postoperativnom periodu. Produžena nepokretnost je faktor rizika za razvoj VTE (197,198). Povreda endotela je neizbežna u hirurgiji kao rezultat disekcije tkiva i manipulacije. Korelacija postoji između obima venske povrede i stope VTE. Iako neizbežna, povreda endotela može se minimizirati pravilnim hirurškim tehnikama ili primenom minimalno invazivnih tehnika (197,198). Lokalni i sistemski inflamatorni odgovori izazvani povredom tkiva tokom operacije dovode do hiperkoagulabilnog stanja. Tako je posle operacije povišen nivo protrombogenih molekula kao npr. IL-6, C-reaktivnog proteina (CRP) i faktora nekroze tumora alfa (TNF- α). Povredom ćelije oslobađaju se nukleinske kiseline i histoni. Sve zajedno dovodi do oslobađanja tkivnog faktora i trombina, aktiviranja neutrofila i trombocita kao i koagulacione kaskade i posledične tromboze (197,198). Pored toga, neki bolesnici mogu imati hiperreaktivnost trombocita, što dodatno povećava njihov rizik (199). Staza takođe doprinosi hiperkoagulabilnosti povećanjem koncentracije protrombotičkih faktora na mestu povrede (199). Upotrebom polimetilmetakrilatnog cementa dodatno se pogoršava stanje hiperkoagulacije u ortopedskoj hirurgiji aktiviranjem koagulacione kaskade metilmetakrilatnim monomerima (198,199). Stoga je važnost nefarmakološke i farmakološke profilakse posle ortopedske hirurgije evidentna. Stopa tromboze dubokih venaposle artroplastike kuka bez farmakološke profilakse je čak 50% (196). TKA ima veći trombogeni potencijal u odnosu na artroplastiku kuka, međutim, postoje dokazi da je stopa DVT nakon TKA opala tokom protekle dve decenije dok je stopa plućne embolije (PE) ostala nepromenjena (197,198). Dua i sar. su pokazali da je posle TKA stopa DVT smanjena sa 0,86% u 2001. godini, na 0.45% u 2011. godini (200). A Shahi i sar. da je u periodu od 2002. do 2011. godine u bolničkim uslovima VTE bila 1.03% (DVT 0.62% i PE 0.46%) (201). Dalje smanjenje

stope VTE se nastavilo. U istraživanju Warren-a i sar. objavljenom 2020. godine, 30-dnevna stopa VTE bila je od 1,4% (stopa DVT od 0,9%, PE od 0,6%) u periodu od 2008. do 2016. godine (202). Već niske stope VTE, bez dramatičnih nedavnih promena doprinele su potrazi za najuspešnijom strategijom za dalje smanjenje stope VTE bez povećanja rizika od neželjenih događaja kao što je krvarenje (197,198). Incidenca postoperativnog krvarenja je približno tri puta veća od stope VTE zbog čega se savetuje posebna opreznost sa agresivnom upotrebom antikoagulansa u profilaksi VTE (186,187). Neophodno je individualno prilagoditi profilaksu u skladu sa karakteristikama bolesnika ali i zahtevima hirurgije, i nastaviti njenu primenu postoperativno. Strategije koje imaju za cilj dalje smanjenje stope VTE posle TKA, podrazumevaju intervencije usmerene na poboljšanje pridržavanja preporuka od strane i lekara i bolesnika. Takođe još uvek se traga za efikasnim i sigurnim farmakološkim lekom koji dobro funkcioniše u kombinaciji sa drugim sredstvima a dovodi do minimalnog rizika od krvarenja. Rizik od krvarenja danas predstavlja važnu meru bezbednosti kojom se ocenjuje prikladnost različitih hemoprofilaktičkih agenasa s obzirom na relativno niske stope VTE nakon artroplastika. Tako se Aspirin smatra odgovarajućim profilaktičkim agensom prve linije za bolesnike niskog rizika posle TKA (16,203,204). Tokom protekle decenije, došlo je do značajnog iskustva sa upotrebom Aspirina ukazujući na sličnu efikasnost kao i drugi farmakološki agensi kod odabranih bolesnika (203). Važno je da Aspirin ima potencijal da bude sigurniji agens sa manjim rizikom od krvarenja ali i dodatne prednosti, kao što je smanjenje stope infarkta miokarda (16,203). S obzirom da incidenca postoperativnog krvarenja premašuje rizik kod VTE, važno je pronaći efikasan multimodalni pristup (uključujući farmakološke agense) prilagođen individualnim potrebama bolesnika koji minimiziraju rizik od krvarenja i poboljšati pridržavanje bolesnika farmakološkim režimima i pridržavanje lekara prema smernicama za profilaksu VTE (16,203). U našoj studiji bolesnicima je započinjana profilaksa LMWH dan pre operacije, koja je bila individualno prilagođena (određivanjem vrednosti antiXa) i nastavljena 30 dana postoperativno.

6. ZAKLJUČCI

Analizom podataka bolesnika posle artroplastike kolena, kod kojih je primenjena kombinacija perifernih nervnih blokova (sa i bez bloka), došli smo do sledećih zaključaka:

- Kombinacijom ACB i IPACK bloka posle artroplastike kolena obezbeđena je adekvatna analgezija tokom mirovanja. Tako je u grupi sa blokom, u prva 24h postoperativno, 91.46% bolesnika imalo bol prosečnog intenziteta 1.5 NRS, a u kontrolnoj grupi nije bilo bolesnika bez bola i prosečan intenzitet je bio 3 NRS.
- Kombinacijom ACB i IPACK bloka posle artroplastike kolena obezbeđena je adekvatna analgezija prilikom obavljanja fizičke aktivnosti. Prilikom fleksije stopala 56 (68.3%) bolesnika u grupi sa blokom je osetilo bol prosečnog intenziteta 1.55, a u kontrolnoj njih 80 (95.2%) je imalo bol prosečnog intenziteta 3.75. Tako su svi bolesnici u grupi sa blokom mogli da podignu operisanu nogu u punoj ekstenziji i zadrže 10 sekundi. U kontrolnoj grupi samo osam bolesnika je izvelo ovu aktivnost pri čemu je intenzitet bola bio 8.62.
- Kombinacijom perifernih blokova posle artroplastike kolena doprinosi se značajnom smanjenju potrošnje opioida. Razlika između grupa postoji ne samo u broju bolesnika kojima je bio potreban opioidni analgetik nego i u primenjenoj dozi. 23.17% bolesnika u grupi sa blokom koristilo opioidni analgetik u prosečnoj dozi od od 9.74 mg, dok je u kontrolnoj grupi svima bio neophodan u prosečnoj dozi od 30.63 mg. Od 24h - 48h postoperativno u grupi sa blokom opioidni analgetik je koristilo 15.85% u prosečnoj dozi od 11.62 mg a u kontrolnoj 48.81% u dozi od 13.9 mg.
- Vrednosti funkcionalnih testova, KOOS-a i njegovih podskala, kao i FJS-a značajno su bile više kod bolesnika koji su u postoperativnom periodu dobili kombinaciju perifernih blokova.
- Veći broj postoperativnih komplikacija kao što su mučnina i pospanost bile su u kontrolnoj grupi. Mučninu nije imao nijedan bolesnik u grupi sa blokom, dok je 28.6% bolesnika imalo u kontrolnoj grupi. Pospanost je bila prisutna kod 5% u grupi sa blokom i kod 58.33% bolesnika u kontrolnoj grupi.

- Primena ACB i IPACK bloka smanjuje incidencu CPSP. 20.24% bolesnika u kontrolnoj grupi i 6.1% u grupi sa blokom imalo je CPSP dve godine posle TKA.
- Bolesnici sa CPSP imali su veći intenzitet bola ne samo tokom mirovanja već i obavljanja fizičke aktivnosti, značajnu veću potrošnju opioidnih analgetika i niži skor funkcionalnih testova.
- Faktori od značaja za prisustvo CPSP-a dve godine posle artroplastike kolena su: preoperativni intenzitet bola, bol pri mirovanju i tokom aktivnosti, kao i potrošnja opioidnih analgetika u prva 24h postoperativno; kao i KOOS sa podskalama šest i dvanaest meseci posle TKA.
- Granične vrednosti ispitivanih faktora za prisustvo CPSP-a dve godine posle TKA bili su: intenzitet preoperativnog bola na NRS skali veći od 5.5, bol pri mirovanju 2.35, bol pri punoj fleksiji kolena i stopala intenziteta većeg od 2.5 kao i potrošnja opioidnih analgetika veća od 8 mg i vrednosti KOOS-a šest meseci posle TKA od 78% i dvanaest meseci od 80.5%.

7. LITERATURA

1. Skou ST, Roos EM, Laursen MB, Rathleff MS, Arendt-Nielsen L, Rasmussen S, et al. Total knee replacement and non-surgical treatment of knee osteoarthritis: 2-year outcome from two parallel randomized controlled trials. *Osteoarthritis Cartilage*. 2018 Sep;26(9):1170–80.
2. Kurtz S, Ong K, Lau E, Mowat F, Halpern M. Projections of primary and revision hip and knee arthroplasty in the United States from 2005 to 2030. *J Bone Joint Surg Am*. 2007 Apr;89(4):780–5.
3. Patel NG, Waterson HB, Phillips JRA, Toms AD. 50 years of total knee arthroplasty. *Bone Jt* 360. 2019 Jun;8(3):3–7.
4. Dall'Oca C, Ricci M, Vecchini E, Giannini N, Lamberti D, Tromponi C, et al. Evolution of TKA design. *Acta Bio-Medica Atenei Parm*. 2017 Jun 7;88(2S):17–31.
5. Meyer JJ, Obmann MM, Gießler M, Schuldis D, Brückner AK, Strohm PC, et al. Interprofessional approach for teaching functional knee joint anatomy. *Ann Anat Anat Anz Off Organ Anat Ges*. 2017 Mar;210:155–9.
6. LaPrade MD, Kennedy MI, Wijdicks CA, LaPrade RF. Anatomy and biomechanics of the medial side of the knee and their surgical implications. *Sports Med Arthrosc Rev*. 2015 Jun;23(2):63–70.
7. Madhan AS, Patel NM. The Anterolateral Ligament of the Knee. *JBJS Rev*. 2020 Jun;8(6):e0136.
8. Siljander B, Tompkins M, Martinez-Cano JP. A Review of the Lateral Patellofemoral Joint: Anatomy, Biomechanics, and Surgical Procedures. *J Am Acad Orthop Surg Glob Res Rev*. 2022 Jul 1;6(7):e21.00255.
9. Fox AJS, Wanivenhaus F, Rodeo SA. The basic science of the patella: structure, composition, and function. *J Knee Surg*. 2012 May;25(2):127–41.
10. Flandry F, Hommel G. Normal anatomy and biomechanics of the knee. *Sports Med Arthrosc Rev*. 2011 Jun;19(2):82–92.
11. Huddleston HP, Chahla J, Gursoy S, Williams BT, Dandu N, Malloy P, et al. A Comprehensive Description of the Lateral Patellofemoral Complex: Anatomy and Anisometry. *Am J Sports Med*. 2022 Mar;50(4):984–93.
12. Price AJ, Alvand A, Troelsen A, Katz JN, Hooper G, Gray A, et al. Knee replacement. *The Lancet*. 2018 Nov;392(10158):1672–82.
13. Picard F, Deakin A, Balasubramanian N, Gregori A. Minimally invasive total knee replacement: techniques and results. *Eur J Orthop Surg Traumatol Orthop Traumatol*. 2018 Jul;28(5):781–91.

14. Phillips JRA, Murray J, Porteous AJ, Morgan-Jones R, Toms AD. Revision knee complexity classification (RKCC). *The Knee*. 2020 Oct;27(5):1684–7.
15. Deng M, Hu Y, Zhang Z, Zhang H, Qu Y, Shao G. Unicondylar knee replacement versus total knee replacement for the treatment of medial knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2021 Aug;141(8):1361–72.
16. Núñez JH, Moreira F, Escudero-Cisneros B, Martínez-Peña J, Bosch-García D, Anglès F, et al. Risk of venous thromboembolism in thromboprophylaxis between aspirin and low molecular weight heparins after total hip arthroplasty or total knee arthroplasty: Systematic review and meta-analysis. *Rev Espanola Cirugia Ortop Traumatol*. 2023 Aug 6;S1888-4415(23)00170-4.
17. Malcolm TL, Knezevic NN, Zouki CC, Tharian AR. Pulmonary Complications After Hip and Knee Arthroplasty in the United States, 2004-2014. *Anesth Analg*. 2020 Apr;130(4):917–24.
18. Xue CX, Yao YF, Lv H, Cheng L, Jing JH. Efficacy and Safety of Postoperative Intravenous Tranexamic Acid in Total Knee Arthroplasty: A Prospective Randomized Controlled Study. *Orthop Surg*. 2021 Dec;13(8):2227–35.
19. Parvizi J, Tan TL, Goswami K, Higuera C, Della Valle C, Chen AF, et al. The 2018 Definition of Periprosthetic Hip and Knee Infection: An Evidence-Based and Validated Criteria. *J Arthroplasty*. 2018 May;33(5):1309-1314.e2.
20. Rajput V, Meek RMD, Haddad FS. Periprosthetic joint infection: what next? *Bone Jt J*. 2022 Nov;104-B(11):1193–5.
21. Small C, Laycock H. Acute postoperative pain management. *Br J Surg*. 2020 Jan;107(2):e70–80.
22. Chapman CR, Vierck CJ. The Transition of Acute Postoperative Pain to Chronic Pain: An Integrative Overview of Research on Mechanisms. *J Pain*. 2017 Apr;18(4):359.e1-359.e38.
23. Moussa N, Ogle OE. Acute Pain Management. *Oral Maxillofac Surg Clin N Am*. 2022 Feb;34(1):35–47.
24. Pak DJ, Yong RJ, Kaye AD, Urman RD. Chronification of Pain: Mechanisms, Current Understanding, and Clinical Implications. *Curr Pain Headache Rep*. 2018 Feb 5;22(2):9.
25. Richebé P, Capdevila X, Rivat C. Persistent Postsurgical Pain: Pathophysiology and Preventative Pharmacologic Considerations. *Anesthesiology*. 2018 Sep;129(3):590–607.
26. Hawker GA, Mian S, Kendzerska T, French M. Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short Form-36 Bodily Pain Scale (SF-36 BPS), and Measure of

- Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP). *Arthritis Care Res.* 2011 Nov;63 Suppl 11:S240-252.
27. Thong ISK, Jensen MP, Miró J, Tan G. The validity of pain intensity measures: what do the NRS, VAS, VRS, and FPS-R measure? *Scand J Pain.* 2018 Jan 26;18(1):99–107.
 28. Chiarotto A, Maxwell LJ, Ostelo RW, Boers M, Tugwell P, Terwee CB. Measurement Properties of Visual Analogue Scale, Numeric Rating Scale, and Pain Severity Subscale of the Brief Pain Inventory in Patients With Low Back Pain: A Systematic Review. *J Pain.* 2019 Mar;20(3):245–63.
 29. Yang MMH, Hartley RL, Leung AA, Ronksley PE, Jetté N, Casha S, et al. Preoperative predictors of poor acute postoperative pain control: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2019 Apr 1;9(4):e025091.
 30. Anger M, Valovska T, Beloeil H, Lirk P, Joshi GP, Van de Velde M, et al. PROSPECT guideline for total hip arthroplasty: a systematic review and procedure-specific postoperative pain management recommendations. *Anaesthesia.* 2021 Aug;76(8):1082–97.
 31. Chou R, Gordon DB, de Leon-Casasola OA, Rosenberg JM, Bickler S, Brennan T, et al. Management of Postoperative Pain: A Clinical Practice Guideline From the American Pain Society, the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists' Committee on Regional Anesthesia, Executive Committee, and Administrative Council. *J Pain.* 2016 Feb;17(2):131–57.
 32. Joshi GP, Kehlet H. Postoperative pain management in the era of ERAS: An overview. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2019 Sep;33(3):259–67.
 33. Aubrun F, Nouette-Gaulain K, Fletcher D, Belbachir A, Beloeil H, Carles M, et al. Revision of expert panel's guidelines on postoperative pain management. *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2019 Aug;38(4):405–11.
 34. Memtsoudis SG, Cozowicz C, Bekeris J, Bekere D, Liu J, Soffin EM, et al. Peripheral nerve block anesthesia/analgesia for patients undergoing primary hip and knee arthroplasty: recommendations from the International Consensus on Anesthesia-Related Outcomes after Surgery (ICAROS) group based on a systematic review and meta-analysis of current literature. *Reg Anesth Pain Med.* 2021 Nov;46(11):971–85.
 35. Lavand'homme PM, Kehlet H, Rawal N, Joshi GP, PROSPECT Working Group of the European Society of Regional Anaesthesia and Pain Therapy (ESRA). Pain management after total knee arthroplasty: PROcedure SPECific Postoperative Pain Management recommendations. *Eur J Anaesthesiol.* 2022 Sep 1;39(9):743–57.
 36. Soffin EM, Memtsoudis SG. Anesthesia and analgesia for total knee arthroplasty. *Minerva Anesthesiol.* 2018 Dec;84(12):1406–12.
 37. Berninger MT, Friederichs J, Leidinger W, Augat P, Bühren V, Fulghum C, et al. Effect of local infiltration analgesia, peripheral nerve blocks, general and spinal anesthesia on early

- functional recovery and pain control in total knee arthroplasty. *BMC Musculoskelet Disord*. 2018 Jul 18;19(1):232.
38. Chung AS, Spangehl MJ. Peripheral Nerve Blocks vs Periarticular Injections in Total Knee Arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2018 Nov;33(11):3383–8.
 39. Liu S qun, Chen X, Yu C chen, Weng C wei, Wu Y qin, Xiong J cheng, et al. Comparison of periarticular anesthesia with liposomal bupivacaine with femoral nerve block for pain control after total knee arthroplasty: A PRISMA-compliant meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Mar;96(13):e6462.
 40. Wiederhold BD, Garmon EH, Peterson E, Stevens JB, O'Rourke MC. Nerve Block Anesthesia. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cited 2023 Oct 17]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK431109/>
 41. Bosch-Queralt M, Fledrich R, Stassart RM. Schwann cell functions in peripheral nerve development and repair. *Neurobiol Dis*. 2023 Jan;176:105952.
 42. Finnerup NB, Kuner R, Jensen TS. Neuropathic Pain: From Mechanisms to Treatment. *Physiol Rev*. 2021 Jan 1;101(1):259–301.
 43. Fozzard HA, Lee PJ, Lipkind GM. Mechanism of local anesthetic drug action on voltage-gated sodium channels. *Curr Pharm Des*. 2005;11(21):2671–86.
 44. Waxman SG, Cummins TR, Dib-Hajj SD, Black JA. Voltage-gated sodium channels and the molecular pathogenesis of pain: a review. *J Rehabil Res Dev*. 2000;37(5):517–28.
 45. Hille B. Ionic channels in nerve membranes, 50 years on. *Prog Biophys Mol Biol*. 2022;169–170:12–20.
 46. Antel R, Ingelmo P. Local anesthetic systemic toxicity. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can*. 2022 Sep 26;194(37):E1288.
 47. Wei Y, Wu Y, Wen K, Bazybek N, Ma G. Recent research and development of local anesthetic-loaded microspheres. *J Mater Chem B*. 2020 Aug 5;8(30):6322–32.
 48. Yang J, Zhang JW. Review of benefits and adverse effects of the most commonly used local anesthetic adjuvants in peripheral nerve blocks. *J Physiol Pharmacol Off J Pol Physiol Soc*. 2022 Jun;73(3).
 49. Bravin LN, Ernest EP, Dietz MJ, Frye BM. Liposomal Bupivacaine Offers No Benefit Over Ropivacaine for Multimodal Periarticular Injection in Total Knee Arthroplasty. *Orthopedics*. 2020 Mar 1;43(2):91–6.
 50. Xie Z, Nie X, Pan L, Zhang N, Xue H. The Comparison of Intrathecal Ropivacaine with Bupivacaine for Knee Arthroscopy: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *J Knee Surg*. 2021 Jul;34(9):971–7.

51. Nestor CC, Ng C, Sepulveda P, Irwin MG. Pharmacological and clinical implications of local anaesthetic mixtures: a narrative review. *Anaesthesia*. 2022 Mar;77(3):339–50.
52. Ozbay S, Ayan M, Karcioğlu O. Local Anesthetics, Clinical Uses, and Toxicity: Recognition and Management. *Curr Pharm Des*. 2023 May 25;
53. Ribeiro RMP, Moreira F de L, Moisés ECD, Cavalli RC, Quintana SM, Lanchote VL, et al. Lopinavir/ritonavir treatment increases the placental transfer of bupivacaine enantiomers in human immunodeficiency virus-infected pregnant women. *Br J Clin Pharmacol*. 2018 Oct;84(10):2415–21.
54. Xuan C, Yan W, Wang D, Li C, Ma H, Mueller A, et al. The Facilitatory Effects of Adjuvant Pharmaceuticals to Prolong the Duration of Local Anesthetic for Peripheral Nerve Block: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Anesth Analg*. 2021 Sep 1;133(3):620–9.
55. Coleman MD, Coleman NA. Drug-induced methaemoglobinaemia. Treatment issues. *Drug Saf*. 1996 Jun;14(6):394–405.
56. Antonakakis JG, Ting PH, Sites B. Ultrasound-guided regional anesthesia for peripheral nerve blocks: an evidence-based outcome review. *Anesthesiol Clin*. 2011 Jun;29(2):179–91.
57. Aravind P, Tiongco RFP, McNichols CH, Williams EH. Ultrasound as a Useful Tool for a Peripheral Nerve Surgeon: Examples in Clinical Practice. *J Reconstr Microsurg*. 2023 Jul;39(6):405–12.
58. Strakowski JA. Ultrasound-Guided Peripheral Nerve Procedures. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2016 Aug;27(3):687–715.
59. Peripheral Nerve Block. *AORN J*. 2022 Aug;116(2):P13–5.
60. Wu D, Patil A. Minimising complications and improving the success of peripheral regional blockade. *Br J Hosp Med Lond Engl* 2005. 2022 Oct 2;83(10):1–10.
61. Kietaihl S, Ferrandis R, Godier A, Llau J, Lobo C, Macfarlane AJ, et al. Regional anaesthesia in patients on antithrombotic drugs: Joint ESAIC/ESRA guidelines. *Eur J Anaesthesiol*. 2022 Feb 1;39(2):100–32.
62. Urmey WF. Using the nerve stimulator for peripheral or plexus nerve blocks. *Minerva Anesthesiol*. 2006 Jun;72(6):467–71.
63. Ertmer M, Klotz E, Birnbaum J. The concept of protective nerve stimulation for ultrasound guided nerve blocks. *Med Hypotheses*. 2017 Sep;107:72–3.
64. Partownavid P. Ultrasound-guided peripheral nerve block. *Am J Ther*. 2009;16(4):304–12.
65. Helen L, O'Donnell BD, Moore E. Nerve localization techniques for peripheral nerve block and possible future directions. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2015 Sep;59(8):962–74.

66. Watanabe K, Tokumine J, Lefor AK, Nakazawa H, Yamamoto K, Karasawa H, et al. Photoacoustic needle improves needle tip visibility during deep peripheral nerve block. *Sci Rep*. 2021 Apr 19;11(1):8432.
67. Tran J, Peng PWH, Chan VWS, Agur AMR. Overview of Innervation of Knee Joint. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2021 Nov;32(4):767–78.
68. Tran J, Peng PWH, Lam K, Baig E, Agur AMR, Gofeld M. Anatomical Study of the Innervation of Anterior Knee Joint Capsule: Implication for Image-Guided Intervention. *Reg Anesth Pain Med*. 2018 May;43(4):407–14.
69. Eickmeyer SM. Anatomy and Physiology of the Pelvic Floor. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2017 Aug;28(3):455–60.
70. Kang C, Hwang DS, Song JH, Lee GS, Lee JK, Hwang SJ, et al. Clinical analyses of ultrasound-guided nerve block in lower-extremity surgery: A retrospective study. *J Orthop Surg Hong Kong*. 2021;29(1):2309499021989102.
71. Yurgil JL, Hulsopple CD, Leggit JC. Nerve Blocks: Part II. Lower Extremity. *Am Fam Physician*. 2020 Jun 1;101(11):669–79.
72. Jones MR, Novitch MB, Hall OM, Bourgeois AP, Jeha GM, Kaye RJ, et al. Fascia iliaca block, history, technique, and efficacy in clinical practice. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2019 Dec;33(4):407–13.
73. Baker MD, Gullett JP. Ultrasound-Guided Femoral Nerve Blocks. *Pediatr Emerg Care*. 2015 Dec;31(12):864–8; quiz 869–71.
74. Venkataraju A, Narayanan M, Phillips S. Parasacral ischial plane (PIP) block: An easy approach to sacral plexus. *J Clin Anesth*. 2020 Feb;59:103–5.
75. Niesen AD, Harris DJ, Johnson CS, Stoike DE, Smith HM, Jacob AK, et al. Interspace between Popliteal Artery and posterior Capsule of the Knee (IPACK) Injectate Spread: A Cadaver Study. *J Ultrasound Med Off J Am Inst Ultrasound Med*. 2019 Mar;38(3):741–5.
76. Weiser TG, Haynes AB, Molina G, Lipsitz SR, Esquivel MM, Uribe-Leitz T, et al. Estimate of the global volume of surgery in 2012: an assessment supporting improved health outcomes. *Lancet Lond Engl*. 2015 Apr 27;385 Suppl 2:S11.
77. Skou ST, Roos EM, Laursen MB, Rathleff MS, Arendt-Nielsen L, Rasmussen S, et al. Total knee replacement and non-surgical treatment of knee osteoarthritis: 2-year outcome from two parallel randomized controlled trials. *Osteoarthritis Cartilage*. 2018 Sep;26(9):1170–80.
78. Schug SA, Lavand'homme P, Barke A, Korwisi B, Rief W, Treede RD, et al. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic postsurgical or posttraumatic pain. *Pain*. 2019 Jan;160(1):45–52.

79. Koyuncu S, Friis CP, Laigaard J, Anhøj J, Mathiesen O, Karlsen APH. A systematic review of pain outcomes reported by randomised trials of hip and knee arthroplasty. *Anaesthesia*. 2021 Feb;76(2):261–9.
80. Rosenberger DC, Pogatzki-Zahn EM. Chronic post-surgical pain - update on incidence, risk factors and preventive treatment options. *BJA Educ*. 2022 May;22(5):190–6.
81. Pogatzki-Zahn EM, Segelcke D, Schug SA. Postoperative pain-from mechanisms to treatment. *Pain Rep*. 2017 Mar;2(2):e588.
82. Rice DA, Kluger MT, McNair PJ, Lewis GN, Somogyi AA, Borotkanics R, et al. Persistent postoperative pain after total knee arthroplasty: a prospective cohort study of potential risk factors. *Br J Anaesth*. 2018 Oct;121(4):804–12.
83. Steyaert A, Lavand’homme P. Prevention and Treatment of Chronic Postsurgical Pain: A Narrative Review. *Drugs*. 2018 Mar;78(3):339–54.
84. Lindberg MF, Miaskowski C, Rustøen T, Cooper BA, Aamodt A, Lerdal A. Preoperative risk factors associated with chronic pain profiles following total knee arthroplasty. *Eur J Pain Lond Engl*. 2021 Mar;25(3):680–92.
85. Hasegawa M, Tone S, Naito Y, Sudo A. Preoperative pain catastrophizing affects pain outcome after total knee arthroplasty. *J Orthop Sci Off J Jpn Orthop Assoc*. 2022 Sep;27(5):1096–9.
86. Sideris A, Malahias MA, Birch G, Zhong H, Rotundo V, Like BJ, et al. Identification of biological risk factors for persistent postoperative pain after total knee arthroplasty. *Reg Anesth Pain Med*. 2022 Mar;47(3):161–6.
87. Tang S, Jin Y, Hou Y, Wang W, Zhang J, Zhu W, et al. Predictors of Chronic Pain in Elderly Patients Undergoing Total Knee and Hip Arthroplasty: A Prospective Observational Study. *J Arthroplasty*. 2023 Sep;38(9):1693–9.
88. George SZ, Bolognesi MP, Bhavsar NA, Penrose CT, Horn ME. Chronic Pain Prevalence and Factors Associated With High Impact Chronic Pain following Total Joint Arthroplasty: An Observational Study. *J Pain*. 2022 Mar;23(3):450–8.
89. Springborg AH, Visby L, Kehlet H, Foss NB. Psychological predictors of acute postoperative pain after total knee and hip arthroplasty: A systematic review. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2023 Nov;67(10):1322–37.
90. Lo LWT, Suh J, Chen JY, Liow MHL, Allen JC, Lo NN, et al. Early Postoperative Pain After Total Knee Arthroplasty Is Associated With Subsequent Poorer Functional Outcomes and Lower Satisfaction. *J Arthroplasty*. 2021 Jul;36(7):2466–72.
91. Ashoorion V, Sadeghirad B, Wang L, Noori A, Abdar M, Kim Y, et al. Predictors of Persistent Post-Surgical Pain Following Total Knee Arthroplasty: A Systematic Review and

- Meta-Analysis of Observational Studies. *Pain Med* Malden Mass. 2023 Apr 3;24(4):369–81.
92. van Driel MEC, van Dijk JFM, Baart SJ, Meissner W, Huygen FJPM, Rijdsdijk M. Development and validation of a multivariable prediction model for early prediction of chronic postsurgical pain in adults: a prospective cohort study. *Br J Anaesth*. 2022 Sep;129(3):407–15.
 93. Doleman B, Mathiesen O, Sutton AJ, Cooper NJ, Lund JN, Williams JP. Non-opioid analgesics for the prevention of chronic postsurgical pain: a systematic review and network meta-analysis. *Br J Anaesth*. 2023 Jun;130(6):719–28.
 94. Meretoja TJ, Andersen KG, Bruce J, Haasio L, Sipilä R, Scott NW, et al. Clinical Prediction Model and Tool for Assessing Risk of Persistent Pain After Breast Cancer Surgery. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2017 May 20;35(15):1660–7.
 95. Montes A, Roca G, Cantillo J, Sabate S, GENDOLCAT Study Group. Presurgical risk model for chronic postsurgical pain based on 6 clinical predictors: a prospective external validation. *Pain*. 2020 Nov;161(11):2611–8.
 96. Klatt E, Zumbunn T, Bandschapp O, Girard T, Ruppen W. Intra- and postoperative intravenous ketamine does not prevent chronic pain: A systematic review and meta-analysis. *Scand J Pain*. 2015 Apr 1;7(1):42–54.
 97. Weibel S, Jelting Y, Pace NL, Helf A, Eberhart LH, Hahnenkamp K, et al. Continuous intravenous perioperative lidocaine infusion for postoperative pain and recovery in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Jun 4;6(6):CD009642.
 98. Chaparro LE, Smith SA, Moore RA, Wiffen PJ, Gilron I. Pharmacotherapy for the prevention of chronic pain after surgery in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Jul 24;2013(7):CD008307.
 99. Al-Dadah O, Hing C. Current concepts in total knee arthroplasty. *The Knee*. 2022 Dec;39:A1–2.
 100. Katz JN, Arant KR, Loeser RF. Diagnosis and Treatment of Hip and Knee Osteoarthritis: A Review. *JAMA*. 2021 Feb 9;325(6):568.
 101. Collins JE, Katz JN, Dervan EE, Losina E. Trajectories and risk profiles of pain in persons with radiographic, symptomatic knee osteoarthritis: data from the osteoarthritis initiative. *Osteoarthritis Cartilage*. 2014 May;22(5):622–30.
 102. Brophy RH, Fillingham YA. AAOS Clinical Practice Guideline Summary: Management of Osteoarthritis of the Knee (Nonarthroplasty), Third Edition. *J Am Acad Orthop Surg*. 2022 May 1;30(9):e721–9.
 103. Memtsoudis SG, Cozowicz C, Bekeris J, Bekere D, Liu J, Soffin EM, et al. Anaesthetic care of patients undergoing primary hip and knee arthroplasty: consensus recommendations

- from the International Consensus on Anaesthesia-Related Outcomes after Surgery group (ICAROS) based on a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth*. 2019 Sep;123(3):269–87.
104. Liu J, Wilson L, Poeran J, Fiasconaro M, Kim DH, Yang E, et al. Trends in total knee and hip arthroplasty recipients: a retrospective cohort study. *Reg Anesth Pain Med*. 2019 Sep;44(9):854–9.
 105. Golaz R, Tangel VE, Lui B, Albrecht E, Pryor KO, White RS. Post-operative outcomes and anesthesia type in total hip arthroplasty in patients with obstructive sleep apnea: A retrospective analysis of the State Inpatient Databases. *J Clin Anesth*. 2021 May;69:110159.
 106. Osinski T, Bekka S, Regnaud JP, Fletcher D, Martinez V. Functional recovery after knee arthroplasty with regional analgesia: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Eur J Anaesthesiol*. 2019 Jun;36(6):418–26.
 107. Berninger MT, Friederichs J, Leidinger W, Augat P, Bühren V, Fulghum C, et al. Effect of local infiltration analgesia, peripheral nerve blocks, general and spinal anesthesia on early functional recovery and pain control in total knee arthroplasty. *BMC Musculoskelet Disord*. 2018 Jul 18;19(1):232.
 108. Soffin EM, Wainwright TW. Hip and Knee Arthroplasty. *Anesthesiol Clin*. 2022 Mar;40(1):73–90.
 109. Lubis AM, Maruanaya S, Tantri AR, Pontoh LAP, Ifran NNPPS. The Use of Combination Paracetamol and Ibuprofen in Postoperative Pain after Total Knee Arthroplasty, a Randomized Controlled Trial. *Pain Physician*. 2021 Dec;24(8):E1199–204.
 110. Jiang M, Deng H, Chen X, Lin Y, Xie X, Bo Z. The efficacy and safety of selective COX-2 inhibitors for postoperative pain management in patients after total knee/hip arthroplasty: a meta-analysis. *J Orthop Surg*. 2020 Feb 5;15(1):39.
 111. Muñoz-Leyva F, Jack JM, Bhatia A, Chin KJ, Gandhi R, Perlas A, et al. No Benefits of Adding Dexmedetomidine, Ketamine, Dexamethasone, and Nerve Blocks to an Established Multimodal Analgesic Regimen after Total Knee Arthroplasty. *Anesthesiology*. 2022 Oct 1;137(4):459–70.
 112. Wang P, Yang Z, Shan S, Cao Z, Wang Z. Analgesic effect of perioperative ketamine for total hip arthroplasties and total knee arthroplasties: A PRISMA-compliant meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Oct 16;99(42):e22809.
 113. Chan IA, Maslany JG, Gorman KJ, O'Brien JM, McKay WP. Dexmedetomidine during total knee arthroplasty performed under spinal anesthesia decreases opioid use: a randomized-controlled trial. *Can J Anaesth J Can Anesth*. 2016 May;63(5):569–76.
 114. Wu Y, Lu X, Ma Y, Zeng Y, Bao X, Xiong H, et al. Perioperative multiple low-dose Dexamethasones improves postoperative clinical outcomes after Total knee arthroplasty. *BMC Musculoskelet Disord*. 2018 Dec 1;19(1):428.

115. Zhuo Y, Yu R, Wu C, Huang Y, Ye J, Zhang Y. The role of perioperative intravenous low-dose dexamethasone in rapid recovery after total knee arthroplasty: a meta-analysis. *J Int Med Res.* 2021 Mar;49(3):300060521998220.
116. AbdelQadir YH, Nabhan AE, Abdelghany EA, Mohamed AG, Tokhey ASE, Elmegeed AA, et al. Efficacy and safety of intrathecal morphine in total knee arthroplasty: A systematic review and meta-analysis. *J Opioid Manag.* 2021;17(5):405–16.
117. Li XM, Huang CM, Zhong CF. Intrathecal morphine versus femoral nerve block for pain control in total knee arthroplasty: A meta-analysis from randomized control trials. *Int J Surg Lond Engl.* 2016 Aug;32:89–98.
118. Qi BC, Yu J, Qiao WS. Comparison of intrathecal morphine versus local infiltration analgesia for pain control in total knee and hip arthroplasty: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2020 Sep 4;99(36):e21971.
119. Olive DJ, Barrington MJ, Simone SA, Kluger R. A randomised controlled trial comparing three analgesia regimens following total knee joint replacement: continuous femoral nerve block, intrathecal morphine or both. *Anaesth Intensive Care.* 2015 Jul;43(4):454–60.
120. Albrecht E, Bayon V, Hirotsu C, Al Ja'bari A, Heinzer R. Intrathecal morphine and sleep apnoea severity in patients undergoing hip arthroplasty: a randomised, controlled, triple-blinded trial. *Br J Anaesth.* 2020 Nov;125(5):811–7.
121. Kharasch ED, Clark JD, Kheterpal S. Perioperative Gabapentinoids: Deflating the Bubble. *Anesthesiology.* 2020 Aug;133(2):251–4.
122. Verret M, Lauzier F, Zarychanski R, Perron C, Savard X, Pinar AM, et al. Perioperative Use of Gabapentinoids for the Management of Postoperative Acute Pain: A Systematic Review and Meta-analysis. *Anesthesiology.* 2020 Aug;133(2):265–79.
123. Gerrard AD, Brooks B, Asaad P, Hajibandeh S, Hajibandeh S. Meta-analysis of epidural analgesia versus peripheral nerve blockade after total knee joint replacement. *Eur J Orthop Surg Traumatol Orthop Traumatol.* 2017 Jan;27(1):61–72.
124. Tsukada S, Wakui M, Hoshino A. Postoperative epidural analgesia compared with intraoperative periarticular injection for pain control following total knee arthroplasty under spinal anesthesia: a randomized controlled trial. *J Bone Joint Surg Am.* 2014 Sep 3;96(17):1433–8.
125. Kerr DR, Kohan L. Local infiltration analgesia: a technique for the control of acute postoperative pain following knee and hip surgery: a case study of 325 patients. *Acta Orthop.* 2008 Apr;79(2):174–83.
126. National Guideline Centre (UK). Evidence review for anaesthesia for knee replacement: Joint replacement (primary): hip, knee and shoulder: Evidence review E [Internet]. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2020 [cited 2023 Oct 30]. (NICE

Evidence Reviews Collection). Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK561390/>

127. Pinsornsak P, Nangnual S, Boontanapibul K. Multimodal infiltration of local anaesthetic in total knee arthroplasty; is posterior capsular infiltration worth the risk? a prospective, double-blind, randomised controlled trial. *Bone Jt J.* 2017 Apr;99-B(4):483–8.
128. Shi Z, Dang X. Efficacy of multimodal perioperative analgesia protocol with periarticular medication injection and nonsteroidal anti-inflammatory drug use in total knee arthroplasty. *Niger J Clin Pract.* 2018;21(9):1221.
129. Andersen KV, Nikolajsen L, Haraldsted V, Odgaard A, Søballe K. Local infiltration analgesia for total knee arthroplasty: should ketorolac be added? *Br J Anaesth.* 2013 Aug;111(2):242–8.
130. Andersen LØ, Kehlet H. Analgesic efficacy of local infiltration analgesia in hip and knee arthroplasty: a systematic review. *Br J Anaesth.* 2014 Sep;113(3):360–74.
131. Schotanus MGM, Bemelmans YFL, van der Kuy PHM, Jansen J, Kort NP. No advantage of adrenaline in the local infiltration analgesia mixture during total knee arthroplasty. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc Off J ESSKA.* 2017 Sep;25(9):2778–83.
132. Kehlet H, Joshi GP. The systematic review/meta-analysis epidemic: a tale of glucocorticoid therapy in total knee arthroplasty. *Anaesthesia.* 2020 Jul;75(7):856–60.
133. Tran J, Schwarzkopf R. Local infiltration anesthesia with steroids in total knee arthroplasty: A systematic review of randomized control trials. *J Orthop.* 2015 Oct;12(Suppl 1):S44-50.
134. Ilfeld BM, Eisenach JC, Gabriel RA. Clinical Effectiveness of Liposomal Bupivacaine Administered by Infiltration or Peripheral Nerve Block to Treat Postoperative Pain. *Anesthesiology.* 2021 Feb 1;134(2):283–344.
135. Hussain N, Brull R, Sheehy BT, Kushelev M, Essandoh MK, Abdallah FW. The mornings after-periarticular liposomal bupivacaine infiltration does not improve analgesic outcomes beyond 24 hours following total knee arthroplasty: a systematic review and meta-analysis. *Reg Anesth Pain Med.* 2021 Jan;46(1):61–72.
136. Gromov K, Grassin-Delyle S, Foss NB, Pedersen LM, Nielsen CS, Lamy E, et al. Population pharmacokinetics of ropivacaine used for local infiltration anaesthesia during primary total unilateral and simultaneous bilateral knee arthroplasty. *Br J Anaesth.* 2021 Apr;126(4):872–80.
137. Terkawi AS, Mavridis D, Sessler DI, Nunemaker MS, Doais KS, Terkawi RS, et al. Pain Management Modalities after Total Knee Arthroplasty: A Network Meta-analysis of 170 Randomized Controlled Trials. *Anesthesiology.* 2017 May;126(5):923–37.

138. Dong P, Tang X, Cheng R, Wang J. Comparison of the Efficacy of Different Analgesia Treatments for Total Knee Arthroplasty: A Network Meta-Analysis. *Clin J Pain*. 2018 Nov;34(11):1047–60.
139. Wasserstein D, Farlinger C, Brull R, Mahomed N, Gandhi R. Advanced age, obesity and continuous femoral nerve blockade are independent risk factors for inpatient falls after primary total knee arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2013 Aug;28(7):1121–4.
140. Grevstad U, Mathiesen O, Lind T, Dahl JB. Effect of adductor canal block on pain in patients with severe pain after total knee arthroplasty: a randomized study with individual patient analysis. *Br J Anaesth*. 2014 May;112(5):912–9.
141. Hasabo EA, Assar A, Mahmoud MM, Abdalrahman HA, Ibrahim EA, Hasanin MA, et al. Adductor canal block versus femoral nerve block for pain control after total knee arthroplasty: A systematic review and Meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2022 Aug 26;101(34):e30110.
142. Lim YC, Quek HYK, Phoo WHJ, Mah CL, Tan S. A randomised controlled trial comparing adductor canal block and femoral nerve block for knee arthroplasty. *Singapore Med J*. 2019 Mar;60(3):145–9.
143. Burckett-St Laurant D, Peng P, Girón Arango L, Niazi AU, Chan VWS, Agur A, et al. The Nerves of the Adductor Canal and the Innervation of the Knee: An Anatomic Study. *Reg Anesth Pain Med*. 2016;41(3):321–7.
144. Jaeger P, Nielsen ZJK, Henningsen MH, Hilsted KL, Mathiesen O, Dahl JB. Adductor canal block versus femoral nerve block and quadriceps strength: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study in healthy volunteers. *Anesthesiology*. 2013 Feb;118(2):409–15.
145. Kwofie MK, Shastri UD, Gadsden JC, Sinha SK, Abrams JH, Xu D, et al. The effects of ultrasound-guided adductor canal block versus femoral nerve block on quadriceps strength and fall risk: a blinded, randomized trial of volunteers. *Reg Anesth Pain Med*. 2013;38(4):321–5.
146. Jæger P, Zaric D, Fomsgaard JS, Hilsted KL, Bjerregaard J, Gyrn J, et al. Adductor canal block versus femoral nerve block for analgesia after total knee arthroplasty: a randomized, double-blind study. *Reg Anesth Pain Med*. 2013;38(6):526–32.
147. Elkassabany NM, Antosh S, Ahmed M, Nelson C, Israelite C, Badiola I, et al. The Risk of Falls After Total Knee Arthroplasty with the Use of a Femoral Nerve Block Versus an Adductor Canal Block: A Double-Blinded Randomized Controlled Study. *Anesth Analg*. 2016 May;122(5):1696–703.
148. Raddaoui K, Radhouani M, Bargaoui A, Nasri O, Zoghlami K, Trigui E, et al. Adductor canal block: Effect of volume of injectate on sciatic extension. *Saudi J Anaesth*. 2020;14(1):33–7.

149. Orduña Valls JM, Vallejo R, López Pais P, Soto E, Torres Rodríguez D, Cedeño DL, et al. Anatomic and Ultrasonographic Evaluation of the Knee Sensory Innervation: A Cadaveric Study to Determine Anatomic Targets in the Treatment of Chronic Knee Pain. *Reg Anesth Pain Med.* 2017;42(1):90–8.
150. Gao F, Ma J, Sun W, Guo W, Li Z, Wang W. Adductor Canal Block Versus Femoral Nerve Block for Analgesia After Total Knee Arthroplasty: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin J Pain.* 2017 Apr;33(4):356–68.
151. Sankineani SR, Reddy ARC, Eachempati KK, Jangale A, Gurava Reddy AV. Comparison of adductor canal block and IPACK block (interspace between the popliteal artery and the capsule of the posterior knee) with adductor canal block alone after total knee arthroplasty: a prospective control trial on pain and knee function in immediate postoperative period. *Eur J Orthop Surg Traumatol.* 2018 Oct;28(7):1391–5.
152. Guo J, Hou M, Shi G, Bai N, Huo M. iPACK block (local anesthetic infiltration of the interspace between the popliteal artery and the posterior knee capsule) added to the adductor canal blocks versus the adductor canal blocks in the pain management after total knee arthroplasty: a systematic review and meta-analysis. *J Orthop Surg.* 2022 Aug 12;17(1):387.
153. Et T, Korkusuz M, Basaran B, Yarimoğlu R, Toprak H, Bilge A, et al. Comparison of iPACK and periarticular block with adductor block alone after total knee arthroplasty: a randomized clinical trial. *J Anesth.* 2022 Apr;36(2):276–86.
154. Laigaard J, Pedersen C, Rønsbo TN, Mathiesen O, Karlsen APH. Minimal clinically important differences in randomised clinical trials on pain management after total hip and knee arthroplasty: a systematic review. *Br J Anaesth.* 2021 May;126(5):1029–37.
155. Gibbs NM, Weightman WM. Beyond effect size: consideration of the minimum effect size of interest in anesthesia trials. *Anesth Analg.* 2012 Feb;114(2):471–5.
156. Walder B, Maillard J, Lübbecke A. Minimal clinically important difference: a novel approach to measure changes in outcome in perioperative medicine. *Eur J Anaesthesiol.* 2015 Feb;32(2):77–8.
157. Revicki DA, Cella D, Hays RD, Sloan JA, Lenderking WR, Aaronson NK. Responsiveness and minimal important differences for patient reported outcomes. *Health Qual Life Outcomes.* 2006 Sep 27;4:70.
158. King MT. A point of minimal important difference (MID): a critique of terminology and methods. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2011 Apr;11(2):171–84.
159. Park P, Okonkwo DO, Nguyen S, Mundis GM, Than KD, Deviren V, et al. Can a Minimal Clinically Important Difference Be Achieved in Elderly Patients with Adult Spinal Deformity Who Undergo Minimally Invasive Spinal Surgery? *World Neurosurg.* 2016 Feb;86:168–72.

160. Kelly AM. Does the clinically significant difference in visual analog scale pain scores vary with gender, age, or cause of pain? *Acad Emerg Med Off J Soc Acad Emerg Med*. 1998 Nov;5(11):1086–90.
161. Gallagher EJ, Liebman M, Bijur PE. Prospective validation of clinically important changes in pain severity measured on a visual analog scale. *Ann Emerg Med*. 2001 Dec;38(6):633–8.
162. Myles PS, Myles DB. Conflating effect size and minimal clinically important difference. Comment on *Br J Anaesth* 2021; 126: 1029-37. *Br J Anaesth*. 2022 Jan;128(1):e1–2.
163. Calvert M, King M, Mercieca-Bebber R, Aiyegbusi O, Kyte D, Slade A, et al. SPIRIT-PRO Extension explanation and elaboration: guidelines for inclusion of patient-reported outcomes in protocols of clinical trials. *BMJ Open*. 2021 Jun;11(6):e045105.
164. Lyman S, Lee YY, McLawhorn AS, Islam W, MacLean CH. What Are the Minimal and Substantial Improvements in the HOOS and KOOS and JR Versions After Total Joint Replacement? *Clin Orthop*. 2018 Dec;476(12):2432–41.
165. Beard DJ, Harris K, Dawson J, Doll H, Murray DW, Carr AJ, et al. Meaningful changes for the Oxford hip and knee scores after joint replacement surgery. *J Clin Epidemiol*. 2015 Jan;68(1):73–9.
166. Nwachukwu BU, Beck EC, Kunze KN, Chahla J, Rasio J, Nho SJ. Defining the Clinically Meaningful Outcomes for Arthroscopic Treatment of Femoroacetabular Impingement Syndrome at Minimum 5-Year Follow-up. *Am J Sports Med*. 2020 Mar;48(4):901–7.
167. Naylor JM, Hayen A, Davidson E, Hackett D, Harris IA, Kamalaseena G, et al. Minimal detectable change for mobility and patient-reported tools in people with osteoarthritis awaiting arthroplasty. *BMC Musculoskelet Disord*. 2014 Jul 11;15:235.
168. Singh JA, Luo R, Landon GC, Suarez-Almazor M. Reliability and clinically important improvement thresholds for osteoarthritis pain and function scales: a multicenter study. *J Rheumatol*. 2014 Mar;41(3):509–15.
169. Paulsen A, Roos EM, Pedersen AB, Overgaard S. Minimal clinically important improvement (MCII) and patient-acceptable symptom state (PASS) in total hip arthroplasty (THA) patients 1 year postoperatively. *Acta Orthop*. 2014 Feb;85(1):39–48.
170. Berliner JL, Brodke DJ, Chan V, SooHoo NF, Bozic KJ. John Charnley Award: Preoperative Patient-reported Outcome Measures Predict Clinically Meaningful Improvement in Function After THA. *Clin Orthop*. 2016 Feb;474(2):321–9.
171. Behrend H, Giesinger K, Giesinger JM, Kuster MS. The ‘forgotten joint’ as the ultimate goal in joint arthroplasty: validation of a new patient-reported outcome measure. *J Arthroplasty*. 2012 Mar;27(3):430-436.e1.

172. Chithartha K, Nair AS, Thilak J. A long-term cross-sectional study with modified forgotten joint score to assess the perception of artificial joint after total knee arthroplasty. *SICOT-J*. 2021;7:14.
173. Ho KKW, Chau WW, Lau LCM, Ong MTY. Traditional Chinese-Hong Kong version of Forgotten Joint Score-12 (FJS-12) for patients with osteoarthritis of the knee underwent joint replacement surgery: cross-cultural and sub-cultural adaptation, and validation. *BMC Musculoskelet Disord*. 2022 Mar 8;23(1):222.
174. Chen JY, Lo NN, Chong HC, Bin Abd Razak HR, Pang HN, Tay DKJ, et al. The influence of body mass index on functional outcome and quality of life after total knee arthroplasty. *Bone Jt J*. 2016 Jun;98-B(6):780–5.
175. Hamilton DF, Giesinger JM, MacDonald DJ, Simpson AHRW, Howie CR, Giesinger K. Responsiveness and ceiling effects of the Forgotten Joint Score-12 following total hip arthroplasty. *Bone Jt Res*. 2016 Mar;5(3):87–91.
176. Giesinger K, Hamilton DF, Jost B, Holzner B, Giesinger JM. Comparative responsiveness of outcome measures for total knee arthroplasty. *Osteoarthritis Cartilage*. 2014 Feb;22(2):184–9.
177. Clement ND, Scott CEH, Hamilton DF, MacDonald D, Howie CR. Meaningful values in the Forgotten Joint Score after total knee arthroplasty: minimal clinical important difference, minimal important and detectable changes, and patient-acceptable symptom state. *Bone Jt J*. 2021 May 1;103-B(5):846–54.
178. Laigaard J, Karlsen A, Maagaard M, Rosenberg LK, Creutzburg A, Lunn TH, et al. Perioperative prevention of persistent pain after total hip and knee arthroplasty—Protocol for two systematic reviews. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2022 Jul;66(6):772–7.
179. Gilron I, Vandenberg E, Katz J, Kehlet H, Carley M. Evaluating the Association Between Acute and Chronic Pain After Surgery: Impact of Pain Measurement Methods. *Clin J Pain*. 2017 Jul;33(7):588–94.
180. Petersen KK, Graven-Nielsen T, Simonsen O, Laursen MB, Arendt-Nielsen L. Preoperative pain mechanisms assessed by cuff algometry are associated with chronic postoperative pain relief after total knee replacement. *Pain*. 2016 Jul;157(7):1400–6.
181. Riddle DL, Slover J, Ang D, Perera RA, Dumenci L. Construct validation and correlates of preoperative expectations of postsurgical recovery in persons undergoing knee replacement: baseline findings from a randomized clinical trial. *Health Qual Life Outcomes*. 2017 Dec 1;15(1):232.
182. Freshour JS, Amspoker AB, Yi M, Kunik ME, Wilson N, Kraus-Schuman C, et al. Cognitive behavior therapy for late-life generalized anxiety disorder delivered by lay and expert providers has lasting benefits. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2016 Nov;31(11):1225–32.

183. Caumo W, Levandovski R, Hidalgo MPL. Preoperative anxiolytic effect of melatonin and clonidine on postoperative pain and morphine consumption in patients undergoing abdominal hysterectomy: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J Pain*. 2009 Jan;10(1):100–8.
184. Miettinen T, Mäntyselkä P, Hagelberg N, Mustola S, Kalso E, Lötsch J. Machine learning suggests sleep as a core factor in chronic pain. *Pain*. 2021 Jan;162(1):109–23.
185. Tomim DH, Pontarolla FM, Bertolini JF, Arase M, Tobaldini G, Lima MMS, et al. The Pronociceptive Effect of Paradoxical Sleep Deprivation in Rats: Evidence for a Role of Descending Pain Modulation Mechanisms. *Mol Neurobiol*. 2016 Apr;53(3):1706–17.
186. Bjurström MF, Irwin MR, Bodelsson M, Smith MT, Mattsson-Carlgren N. Preoperative sleep quality and adverse pain outcomes after total hip arthroplasty. *Eur J Pain*. 2021 Aug;25(7):1482–92.
187. Deumens R, Grosu I, Thienpont E. Surgically Induced Neuropathic Pain: Understanding the Perioperative Process. *Ann Surg*. 2015 Jun;261(6):e161-162.
188. Colloca L, Ludman T, Bouhassira D, Baron R, Dickenson AH, Yarnitsky D, et al. Neuropathic pain. *Nat Rev Dis Primer*. 2017 Feb 16;3:17002.
189. Fletcher D, Stamer UM, Pogatzki-Zahn E, Zaslansky R, Tanase NV, Perruchoud C, et al. Chronic postsurgical pain in Europe: An observational study. *Eur J Anaesthesiol*. 2015 Oct;32(10):725–34.
190. Richebé P, Capdevila X, Rivat C. Persistent Postsurgical Pain: Pathophysiology and Preventative Pharmacologic Considerations. *Anesthesiology*. 2018 Sep;129(3):590–607.
191. Wylde V, Hewlett S, Learmonth ID, Dieppe P. Persistent pain after joint replacement: prevalence, sensory qualities, and postoperative determinants. *Pain*. 2011 Mar;152(3):566–72.
192. Srikandarajah S, Gilron I. Systematic review of movement-evoked pain versus pain at rest in postsurgical clinical trials and meta-analyses: a fundamental distinction requiring standardized measurement. *Pain*. 2011 Aug;152(8):1734–9.
193. van Gulik L, Ahlers SJGM, van de Garde EMW, Bruins P, van Boven WJ, Tibboel D, et al. Remifentanyl during cardiac surgery is associated with chronic thoracic pain 1 yr after sternotomy. *Br J Anaesth*. 2012 Oct;109(4):616–22.
194. Weinstein EJ, Levene JL, Cohen MS, Andreae DA, Chao JY, Johnson M, et al. Local anaesthetics and regional anaesthesia versus conventional analgesia for preventing persistent postoperative pain in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Apr 25;4(4):CD007105.

195. Allen C, Walker AM, Premji ZA, Beauchemin-Turcotte M, Wong J, Soh S, et al. Preventing persistent postsurgical pain: A systematic review and component network meta-analysis. *Eur J Pain*. 2022 Apr;26(4):771–85.
196. White RH, Zhou H, Romano PS. Incidence of symptomatic venous thromboembolism after different elective or urgent surgical procedures. *Thromb Haemost*. 2003 Sep;90(3):446–55.
197. Santana DC, Emara AK, Orr MN, Klika AK, Higuera CA, Krebs VE, et al. An Update on Venous Thromboembolism Rates and Prophylaxis in Hip and Knee Arthroplasty in 2020. *Med Kaunas Lith*. 2020 Aug 19;56(9):416.
198. Yamashita Y, Morimoto T, Kimura T. Venous thromboembolism: Recent advancement and future perspective. *J Cardiol*. 2022 Jan;79(1):79–89.
199. Sang Y, Roest M, de Laat B, de Groot PG, Huskens D. Interplay between platelets and coagulation. *Blood Rev*. 2021 Mar;46:100733.
200. Dua A, Desai SS, Lee CJ, Heller JA. National Trends in Deep Vein Thrombosis following Total Knee and Total Hip Replacement in the United States. *Ann Vasc Surg*. 2017 Jan;38:310–4.
201. Shahi A, Chen AF, Tan TL, Maltenfort MG, Kucukdurmaz F, Parvizi J. The Incidence and Economic Burden of In-Hospital Venous Thromboembolism in the United States. *J Arthroplasty*. 2017 Apr;32(4):1063–6.
202. Warren JA, Sundaram K, Anis HK, Kamath AF, Higuera CA, Piuze NS. Have Venous Thromboembolism Rates Decreased in Total Hip and Knee Arthroplasty? *J Arthroplasty*. 2020 Jan;35(1):259–64.
203. CRISTAL Study Group, Sidhu VS, Kelly TL, Pratt N, Graves SE, Buchbinder R, et al. Effect of Aspirin vs Enoxaparin on Symptomatic Venous Thromboembolism in Patients Undergoing Hip or Knee Arthroplasty: The CRISTAL Randomized Trial. *JAMA*. 2022 Aug 23;328(8):719.
204. Matharu GS, Kunutsor SK, Judge A, Blom AW, Whitehouse MR. Clinical Effectiveness and Safety of Aspirin for Venous Thromboembolism Prophylaxis After Total Hip and Knee Replacement: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *JAMA Intern Med*. 2020 Mar 1;180(3):376.

Spisak objavljenih radova

1. Sreckovic SD, Tulic GDZ, Jokanovic MN, Dabetic UDJ, Kadija MV. Delayed foot drop after a combination of the adductor canal block and IPACK block following total knee arthroplasty. *J Clinl Anesth* 2021;73:110363. M21a IF 9,375
2. Sreckovic S, Ladjevic N, Milicic B, Tulic G, Milovanovic D, Djukanovic M, Kadija M. Chronic post-surgical pain after knee arthroplasty: a role of peripheral nerve blocks. *Front Med (Lausanne)*. 2024 Jan 11;10:1335405. doi: 10.3389/fmed.2023.1335405 M22 IF3,9
3. Sreckovic S. Ladjevic N, Kadija M. Chronic post-surgical pain after total knee arthroplasty - risk factors and prevention. *Medicinski podmladak*. doi: 10.5937/mp75-46867

BIOGRAFIJA AUTORA

Dr Svetlana (Dragomir) Srećković rođena je 22.07.1978. godine, u Valjevu, gde je završila osnovnu i srednju školu - Valjevsku gimnaziju. Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu je upisala 1997. godine, a diplomirala 2003. godine sa prosečnom ocenom 9,26. Nakon završetka lekarskog staža, radila je kao lekar volonter na Klinici za ginekologiju i akušerstvo Univerzitetskog kliničkog centra Srbije, a od 2007. godine je zaposlena u Centru za anesteziologiju i reanimatologiju Univerzitetskog kliničkog centra Srbije. Postdiplomske, specijalističke akademske studije iz oblasti Humane reprodukcije, perinatologije i neonatologije odbranila je na Medicinskom fakultetu 2010. godine, sa akademskim radom „Uticaj terapije metforminom i oralnim kontraceptivima na metaboličke parametre kod žena obolelih od sindroma policističnih jajnika” čiji je mentor bila prof. dr Svetlana Spremović Rađenović. Specijalističke studije iz Anesteziologije sa reanimatologijom upisala je 2010. na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu, gde je i položila specijalistički ispit 2014. godine sa odličnim uspehom. Užu specijalizaciju iz Medicine bola upisala je 2018. Pohađala je stručna usavršavanja iz oblasti anesteziologije u zemlji i inostranstvu. Autor i koautor više naučnih radova u domaćim i stranim časopisima, kao i aktivni predavač na domaćim i inostranim kongresima. Redovni je član Srpskog lekarskog društva (SLD), Udruženja anesteziologa i intenzivista Srbije, Evropskog udruženja anesteziologa i Evropskog udruženja za regionalnu anesteziju (ESRA).

Trenutno radi kao klinički asistent na Katedri hirurgije sa anesteziologijom Medicinskog fakulteta. Načelnik je Odeljenja anesteziologije, reanimatologije i intenzivnog lečenja pri Klinikama za ortopedsku hirurgiju i traumatologiju i Klinike za opekotine, plastičnu i rekonstruktivnu hirurgiju, Univerzitetskog kliničkog centra Srbije. Posедуje aktivno znanje engleskog jezika.

Изјава о ауторству

Име и презиме аутора Светлана Срећковић

Број индекса 5060/2018

Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом

Ефекти примене периферних нервних блокова колена на постоперативну контролу бола и функционалне резултате након уградње тоталне протезе колена

- Резултат сопственог истраживачког рада;
- да дисертација у целини ни у деловима није била предложена за стицање друге дипломе према студијским програмима других високошколских установа;
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права и користио/ла интелектуалну својину других лица.

Потпис аутора

У Београду, 01.04.2024.

Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Име и презиме аутора Светлана Срећковић

Број индекса 5060/2018

Студијски програм Реконструктивна хирургија

Наслов рада

**Ефекти примене периферних нервних блокова колена на постоперативну контролу
бола и функционалне резултате након уградње тоталне протезе колена**

Ментор проф. др Марко Кадија

Коментор проф. Др Небојша Лађевић

Изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла ради похрањивања у **Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду**.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског назива доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Београду.

Потпис аутора

У Београду, 01.04.2024.

Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Светозар Марковић“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду унесе моју докторску дисертацију под насловом:

Ефекти примене периферних нервних блокова колена на постоперативну контролу бола и функционалне резултате након уградње тоталне протезе колена

која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду и доступну у отвореном приступу могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

- Ауторство (CCBY)
- Ауторство–некомерцијално(CC BY-NC)
- Ауторство–некомерцијално–без прерада (CCBY-NC-ND)
- Ауторство–некомерцијално–делити под истим условима (CCBY-NC-SA)
- Ауторство–без прерада (CCBY-ND)
- Ауторство–делити под истим условима (CCBY-SA)

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци.

Кратак опис лиценци је саставни део ове изјаве).

Потпис аутора

У Београду, 01.04.2024.

- **Ауторство.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце, чак и у комерцијалне сврхе. Ово је најслободнија од свих лиценци.
- **Ауторство – некомерцијално.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела.
- **Ауторство – некомерцијално – без прерада.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела. У односу на све остале лиценце, овом лиценцом се ограничава највећи обим права коришћења дела.
- **Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада.
- **Ауторство – без прерада.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела.
- **Ауторство – делити под истим условима.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада. Слична је софтверским лиценцама, односно лиценцама отвореног кода.