

UNIVERZITET U BEOGRADU

MEDICINSKI FAKULTET

Vesna D. Jovanović

**INCIDENCIJA I PREDIKTORI POSTOPERATIVNOG
DELIRIJUMA KOD STARIJIH MUŠKARACA POSLE
VELIKIH UROLOŠKIH OPERATIVNIH ZAHVATA
SPROVEDENIH SA INTRAOPERATIVNIM
MONITORINGOM DUBINE ANESTEZIJE I INTEZITETA
BOLA I BEZ NJEGA**

Doktorska disertacija

Beograd, 2026.

UNIVERSITY OF BELGRADE

FACULTY OF MEDICINE

Vesna D. Jovanović

**INCIDENCE AND PREDICTORS OF POSTOPERATIVE
DELIRIUM IN ELDERLY MEN AFTER MAJOR
UROLOGICAL SURGERY PERFORMED WITH AND
WITHOUT INTRAOPERATIVE MONITORING OF
ANESTHESIA DEPTH AND PAIN INTENSITY**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2026

Mentor doktorske disertacije: Prof. dr Nebojša Lađević, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu

Komentor doktorske disertacije: Prof. dr Sandra Šipetić Grujičić, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu

Članovi Komisije:

1. Prof. dr Silvio de Luka, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, predsednik Komisije
2. Prof. dr Ivan Palibrk, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, član Komisije
3. Prof. dr Vesna Šuljagić, redovni profesor Medicinskog fakulteta Vojnomedicinske akademije Univerziteta odbrane u Beogradu, član Komisije

Datum odbrane:

Htela bih da izrazim svoju zahvalnost:

Mentoru, prof. dr Nebojši Lađeviću, na neizmernoj pomoći i podršci, tokom izrade disertacije, kao i tokom zajedničkog rada;

Komentoru, prof. dr Sandri Šipetić Grujičić, na velikoj pomoći, savetima i komentarima koji su umnogome doprineli da disertacija ima ovakav finalni oblik;

Članovima komisije: prof. dr Silviju de Luki, prof. dr Ivanu Palibrku i prof. dr Vesni Šuljagić, koji su svojim korisnim savetima doprineli oblikovanju ove disertacije;

Mojim kolegama iz Odeljenja anesteziologije i reanimatologije pri Klinici za urologiju, Univerzitetskog Kliničkog centra Srbije, na ogromnoj pomoći u prikupljanju podataka i moralnoj podršci tokom izrade ove teze;

Mojoj porodici, na ljubavi, strpljenju i podršci.

Mom tati

INCIDENCIJA I PREDIKTORI POSTOPERATIVNOG DELIRIJUMA KOD STARIJIH MUŠKARACA POSLE VELIKIH UROLOŠKIH OPERATIVNIH ZAHVATA SPROVEDENIH SA INTRAOPERATIVNIM MONITORINGOM DUBINE ANESTEZIJE I INTEZITETA BOLA I BEZ NJEGA

SAŽETAK

UVOD: Pojava postoperativnog delirijuma (POD) prepoznata je poslednjih decenija kao jedna od najčešćih komplikacija kod starijih bolesnika koji se podvrgavaju operativnim zahvatima. Njegov nastanak najčešće je rezultat interakcije brojnih faktora rizika koji se mogu modifikovati tokom perioperativnog perioda. Jedan od potencijalnih faktora rizika jeste dubina anestezije, a današnji internacionalni vodiči dobre kliničke prakse savetuju intraoperativnu titraciju dubine anestezije uz upotrebu neuromonitoringa kao jednu od glavnih mera prevencije nastanka POD. Ispitivanje nastanka POD među urološkim bolesnicima je od velikog značaja, jer su ove bolesti povezane sa starijim životnim dobom, brojnim komorbiditetima, učestalim infekcijama, elektrolitnim poremećajima i upotrebom antiholinergičkih lekova.

Stoga je cilj ovog istraživanja bio da se odredi incidencija POD nakon velikih uroloških operacija i da se identifikuju nezavisni prediktori njegovog nastanka. Takođe, cilj je bio da se ispituju efekti intraoperativnog korišćenja neuromonitoringa (indeksa dubine anestezije i nocicepcije) na učestalost javljanja POD i ukupnu intraoperativnu potrošnju anestetika i opioidnih analgetika.

MATERIJAL I METODE: Sprovedena je prospektivna kohortna studija (odobrenje Etičkog odbora Univerzitetskog kliničkog centra Srbije br. 576/11 i Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu br. 25/V-2) u periodu od maja 2024. do marta 2025. godine, na Klinici za urologiju Univerzitetskog Kliničkog centra Srbije. Obuhvatila je 162 bolesnika muškog pola, starosti ≥ 50 godina, koji su podvrgnuti elektivnoj, otvorenoj urološkoj operaciji. Svi podaci prikupljeni su ličnim intervjuima sa pacijentom kao i uvidom u medicinsku dokumentaciju. Kognitivni status pacijenata ispitivan je dan pre operacije kao i tokom pet dana postoperativno upotrebom Mini mental testa. Svi pacijenti su operisani u balansiranoj opštoj anesteziji. Ordiniranje premedikacije, doza midazolama, nadoknada tečnosti i titracija doze anestetika upotrebom EEG monitoringa (ili bez njega) bili su diskreciono pravo nadležnog anesteziologa. Procena POD vršena je u jedinici intenzivnog lečenja (JIL) od strane anesteziologa primenom CAM-ICU testa, dva puta dnevno, od prvog do petog postoperativnog dana.

REZULTATI: Od 162 ispitanika, njih 26 (16,0%) je razvilo POD u postoperativnom periodu. Ispitanici sa POD su bili značajno stariji ($p < 0,01$), iz seoske sredine ($p < 0,01$) i značajno češće su

umereno konzumirali alkohol ($p<0,01$). Ispitanici sa POD su imali značajno veći broj komorbiditeta ($p<0,01$), pri čemu su se pojedinačno značajno češće izdvojile atrijska fibrilacija ($p<0,01$) i hronična opstruktivna bolest pluća ($p<0,01$). Preoperativne vrednosti MMSE skora su bile značajno niže kod pacijenata koji su razvili POD ($p<0,01$). Analizom intraoperativnih faktora rizika pokazana je značajna razlika između ispitanika sa i bez POD u odnosu na prisustvo intraoperativne hipotenzije ($p<0,01$) i primenu transfuzije eritrocita tokom operacije ($p<0,05$). Takođe, ispitanici sa POD imali su značajno jači intenzitet postoperativnog bola u prvih 24h posle operacije ($p<0,01$). Količina benzodijazepina ordiniranog u preoperativnoj medikaciji i intraoperativna primena EEG nisu bile značajne za razvoj POD. Multivarijantna analiza je identifikovala starost ispitanika $\geq 67,5$ godina ($p=0,036$), hroničnu opstruktivnu bolest pluća ($p=0,007$), umereno konzumiranje alkohola ($p=0,001$), MMSE vrednost $\leq 25,5$ ($p=0,008$), intraoperativnu hipotenziju ($p=0,002$) i postoperativni intenzitet bola na NRS skali $\geq 4,85$ ($p=0,001$), kao značajne nezavisne faktore rizika za nastanak POD. Iako primena EEG monitoringa nije direktno smanjila incidenciju POD-a, utvrđena je značajno manja potrošnja fentanila u grupi gde je korišćen monitoring ($p<0,05$).

ZAKLJUČCI: Ovo istraživanje je potvrdilo multifaktorijalnu prirodu nastanka POD. Faktori poput starosti, HOBP, nižeg MMSE skora i intenziteta postoperativnog bola ključni su za identifikaciju visokorizičnih pacijenata. Primena EEG monitoringa omogućava precizniju titraciju i smanjenu upotrebu opioidnih analgetika, iako u ovoj kohorti nije direktno uticala na učestalost POD. Prevencija, zasnovana na modifikaciji faktora rizika, mora biti prioritet u lečenju starijih uroloških bolesnika.

Ključne reči: postoperativni delirijum, postoperativni kognitivni poremećaji, stariji bolesnici, faktori rizika, dubina anestezije, EEG monitoring

Naučna oblast: Medicina

Uža naučna oblast: Epidemiologija

UDK broj:

INCIDENCE AND PREDICTORS OF POSTOPERATIVE DELIRIUM IN ELDERLY MEN AFTER MAJOR UROLOGICAL SURGERY PERFORMED WITH AND WITHOUT INTRAOPERATIVE MONITORING OF ANESTHESIA DEPTH AND PAIN INTENSITY

SUMMARY

INTRODUCTION: The occurrence of postoperative delirium (POD) has been recognized in recent decades as one of the most common complications in elderly patients undergoing surgery. Its occurrence is most often the result of the interaction of numerous risk factors that can be modified during the perioperative period. One of the potential risk factors is the depth of anesthesia, and recent international clinical practice guidelines advise intraoperative titration of the depth of anesthesia with the use of neuromonitoring as one of the main measures to prevent the occurrence of POD. Examining the occurrence of POD among urological patients is very important because these diseases are associated with older age, numerous comorbidities, frequent infections, electrolyte disorders and the use of anticholinergic drugs.

Therefore, the aim of this study was to determine the incidence of POD after major urological operations and to identify independent predictors of its occurrence. Also, the aim was to examine the effects of intraoperative use of neuromonitoring (the index of depth of anesthesia and nociception) on the frequency of POD and total intraoperative consumption of anesthetics and opioid analgesics.

MATERIALS AND METHODS: A prospective cohort study was conducted (approval of the Ethics Committee of the University Clinical Center of Serbia No. 576/11 and the Ethics Committee of the Faculty of Medicine, University of Belgrade No. 25/V-2) at the Clinic for Urology, University Clinical Center of Serbia, between May 2024 and March 2025. It included 162 male patients, aged ≥ 50 years, who underwent elective, open urological surgery. All data were collected through personal interviews with the patient as well as by reviewing the medical documentation. The cognitive status of the patients was examined the day before the operation as well as during the five days postoperatively using the Mini Mental Test. All patients were operated under balanced general anesthesia. Premedication, midazolam dose, fluid replacement, and anesthetic dose titration with or without EEG monitoring were at the discretion of the anesthesiologist in charge. Assessment of POD was performed in the intensive care unit (ICU) by an anesthesiologist using the CAM-ICU test, twice a day, from the first to the fifth postoperative day.

RESULTS: Of the 162 subjects, 26 (16.0%) developed POD in the postoperative period. Subjects with POD were significantly older ($p < 0.01$), from rural areas ($p < 0.01$) and significantly more

common consumed alcohol moderately ($p<0.01$). Subjects with POD had a significantly higher number of comorbidities ($p<0.01$), with atrial fibrillation ($p<0.01$) and chronic obstructive pulmonary disease ($p<0.01$) being individually the most significant. Preoperative MMSE score were significantly lower in patients who developed POD ($p<0.01$). The analysis of intraoperative risk factors showed a significant difference between subjects with and without POD in relation to the presence of intraoperative hypotension ($p<0.01$) and the use of erythrocyte transfusion during surgery ($p<0.05$). Also, subjects with POD had a significantly higher postoperative pain intensity in the first 24 hours after surgery ($p<0.01$). The amount of benzodiazepine prescribed in the preoperative medication and the intraoperative use of EEG were not significant for the development of POD. Multivariate analysis identified subject age ≥ 67.5 years ($p=0.036$), chronic obstructive pulmonary disease ($p=0.007$), moderate alcohol consumption ($p=0.001$), MMSE value ≤ 25.5 ($p=0.008$), intraoperative hypotension ($p=0.002$) and postoperative pain intensity on the NRS scale ≥ 4.85 ($p=0.001$) as significant independent risk factors for the onset of POD. Although the application of EEG monitoring did not directly reduce the incidence of POD, a significantly lower consumption of fentanyl was found in the group where monitoring was used ($p<0.05$).

CONCLUSIONS: This research confirmed the multifactorial nature of POD. Factors such as age, COPD, lower MMSE score, and postoperative pain intensity are key to identifying high-risk patients. The use of EEG monitoring enable more precise titration and reduce use of opioid analgesics, although in this cohort it did not directly affect the incidence of POD. Prevention, based on the modification of risk factors, must be a priority in the treatment of elderly urological patients.

Key words: postoperative delirium, postoperative cognitive disorders, elderly patients, risk factors, depth of anesthesia, EEG monitoring

Scientific field: Medicine

Scientific subfield: Epidemiology

UDK number:

SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1.1 Definicija perioperativnih neurokognitivnih poremećaja	1
1.2 Epidemiologija.....	1
1.3 Patofiziologija postoperativnog delirijuma	2
1.4 Klinička prezentacija postoperativnog delirijuma.....	3
1.5 Dijagnoza postoperativnog delirijuma.....	4
1.6 Faktori rizika za nastanak postoperativnog delirijuma.....	4
1.6.1 Preoperativni faktori rizika.....	5
1.6.2 Intraoperativni faktori rizika.....	9
1.6.3 Postoperativni faktori rizika.....	10
1.7 Monitoring dubine anestezije i postoperativni delirijum.....	11
1.8 Lečenje i prevencija postoperativnog delirijuma.....	14
2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA.....	19
3. MATERIJAL I METODE.....	20
3.1 Tip studije.....	20
3.2 Mesto i vreme izvođenja istraživanja.....	20
3.3 Veličina uzorka ispitanika	20
3.4 Preoperativna procena i prikupljanje podataka od interesa.....	21
3.5 Hirurške procedure, anestezija i monitoring	21
3.6 Postoperativno praćenje i procene.....	22
3.6.1 Dijagnoza postoperativnog delirijuma	23
3.7 Instrumenti merenja	23
3.7.1 Opšti epidemiološki upitnik	23
3.7.2 Mini mental skala.....	23

3.7.3 Ričmondova skala agitacije i sedacije.....	24
3.7.4 CAM-ICU test.....	24
3.7.5 Numerička skala bola.....	25
3.8 Selekcija ispitanika	25
3.9 Podela ispitanika u grupe	26
3.10 Statistička analiza	26
4. REZULTATI	28
4.1 Demografske i kliničke karakteristike ispitanika	28
4.2 Delirijum.....	37
4.2.1 Opšte karakteristike.....	37
4.2.2 Faktori rizika za nastanak postoperativnog delirijuma.....	38
4.2.3 ROC curve analiza.....	41
4.2.4 Univarijantna i multivarijantna logistička regresiona analiza.....	44
4.3 EEG monitoring.....	46
4.3.1 Demografske karakteristike.....	46
4.3.2 Intraoperativne karakteristike.....	50
4.3.3 EEG monitoring i postoperativni delirijum.....	55
5. DISKUSIJA	57
6. ZAKLJUČCI	72
7. LITERATURA.....	73

1. UVOD

1.1 Definicija perioperativnih neurokognitivnih poremećaja

Perioperativni neurokognitivni poremećaji predstavljaju jednu od najčešćih komplikacija kod starijih bolesnika koji se podvrgavaju operativnim zahvatima odnosno anesteziji i procenjuje se da se javljaju u čak 65% slučajeva (Rudolph et al., 2011). Ovi poremećaji najčešće podrazumevaju preoperativne umerene i ozbiljne neurokognitivne poremećaje, postoperativni delirijum, odloženi neurokognitivni oporavak do 30 dana i umerene i ozbiljne neurokognitivne poremećaje koji traju do 12 meseci ili duže (Evered et al., 2018).

Delirijum se prema Međunarodnoj klasifikaciji bolesti (MKB-10, F 05) definiše kao etiološki nespecifičan organski cerebralni sindrom koji karakterišu istovremeni poremećaji svesti i pažnje, percepcije, razmišljanja, pamćenja, psihomotornog ponašanja, emocija i ritma budnost-spavanje (World Health Organization, 2019). Pojava postoperativnog delirijuma (POD) prepoznata je poslednjih decenija kao važan klinički sindrom, naročito kod starijih bolesnika koji se podvrgavaju hirurškom lečenju (Steiner, 2011). Prvi članak o negativnom uticaju anestezije i operacije na cerebralnu funkciju starijih bolesnika objavljen je 1955. godine kada je Bedford u retrospektivnoj analizi 1193 bolesnika opisao značajan pad kognitivnih funkcija. Oko 10% bolesnika imalo je prolazne, blaže kognitivne deficite, međutim, kod oko 1,5% ispitanika znaci teške demencije i konfuzije trajali su duži vremenski period, sve do smrti (Bedford, 1955; Sun, 2020).

1.2 Epidemiologija

Procenat javljanja nekog od oblika postoperativnih neurokognitivnih poremećaja kod starijih bolesnika u nekardijalnoj hirurgiji se kreće oko 9,9-12,7% tri meseca nakon operacije (Evered et al., 2018). Prema dosadašnjim istraživanjima prevalencija POD kod hirurških pacijenata veoma je varijabilna. Ova varijabilnost pripisuje se nizu faktora kao što su vrsta hirurške procedure, ispitivana populacija, starost bolesnika i njegova bazična kognitivna sposobnost, dijagnostički kriterijumi, senzitivnost i specifičnost korišćenog skrining testa, učestalost i vreme procene bolesnika, da li je bolesnik u jedinici intenzivnog lečenja (JIL), itd. Prema podacima Dijagnostičkog i statističkog priručnika za klasifikaciju mentalnih poremećaja DSM-5 (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fifth edition*) delirijum se javlja kod 15-53% starijih pacijenata nakon operacije i kod čak 70-87% bolesnika smeštenih u JIL (American Psychiatric Association, 2013).

Prema nekim podacima čak 80% pacijenata na mehaničkoj ventilaciji ima delirijum (Hayhurst et al., 2016). Veća prevalencija ovog sindroma zabeležena je kod pacijenata nakon kompleksnih operativnih zahvata kao što su kardiohirurške, vaskularne i ortopedske operacije frakture kuka (American Psychiatric Association, 2013). S obzirom na činjenicu da je starost jedan od najznačajnijih faktora rizika za nastanak POD, Silva i saradnici su analizirali istraživanja na pacijentima starijim od 60 godina podvrgnutih nekardijalnoj hirurgiji koja su objavljena u periodu od 1995. do 2020. godine. Utvrdili su da je među 26.865 ispitanika incidencija POD bila 23,9% ali i da je incidencija preoperativnog delirijuma bila visoka, oko 18% (Silva et al., 2021).

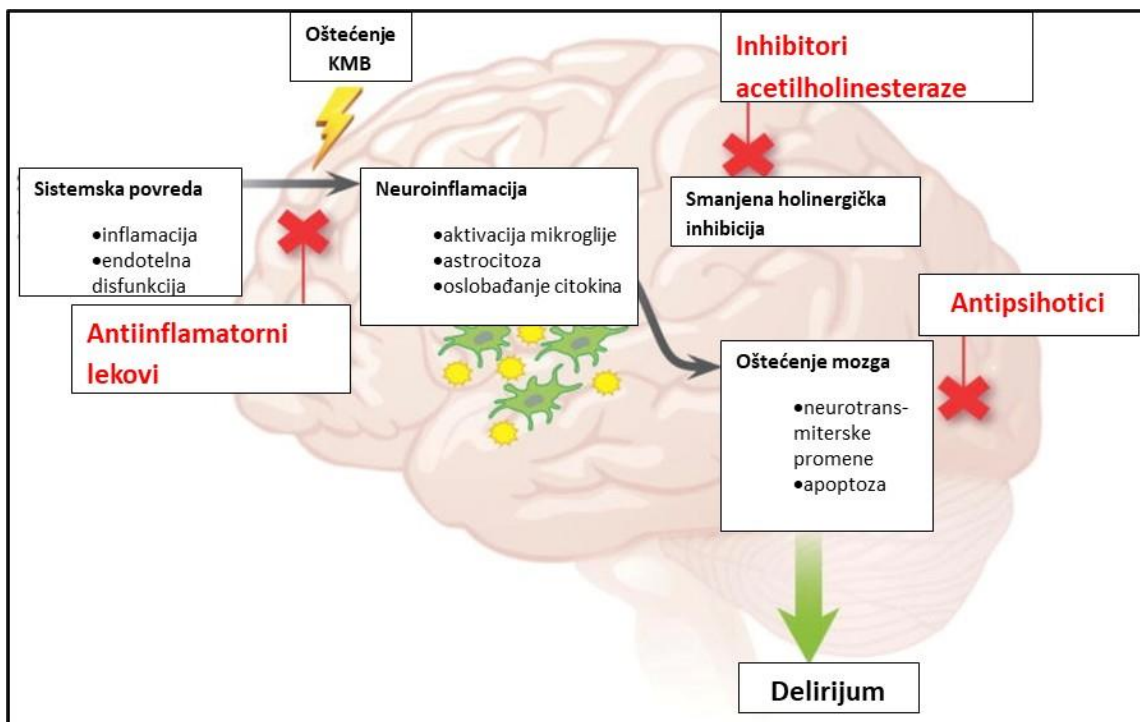
1.3 Patofiziologija postoperativnog delirijuma

Mehanizmi nastanka POD još uvek nisu dovoljno razjašnjeni. Neka istraživanja ispituju patofiziološke osnove nastanka POD u pravcu sistemskog inflamatornog odgovora koji se pokreće tokom perioperativnog perioda a koji ima cerebralne efekte, a hipoteze su usmerene na veze između periferne inflamacije, neuroinflamacije, disfunkcije neurotransmitera i mogućih strukturalnih promena u mozgu usled apoptoze (Henke et al., 2005) (Slika 1). Ovi hipotetski mehanizmi, sistemska inflamacija, endotelna disfunkcija, povećana permeabilnost krvno moždane barijere, redukovana holinergička kontrola inflamatornog odgovora zajedno sa određenim faktorima rizika pacijenta predisponiraju za nastanak neuroinflamacije i posledičnog oštećenja neurona. Aktivacija i prekomerna reakcija mikroglije na ove procese može dodatno pogoršati patofiziološke promene (Hayhurst et al., 2016). Prethodna istraživanja su pokazala da i sama periferna inflamacija može dovesti do promena strukturnog i funkcionalnog integriteta krvno-moždane barijere usled kojih dolazi do translokacije inflamatornih medijatora u centralni nervni sistem (Terrando et al., 2011).

Utvrdeno je da pacijenti sa postoperativnim kognitivnim deficitima imaju povišene nivoe proinflamatornih citokina kako u serumu tako i u cerebrospinalnoj tečnosti, a oslabljeni odbrambeni mehanizmi mozga starijih bolesnika protiv neuroinflamacije i oksidativnog stresa izazvanih hirurškim zahvatom mogu povećati rizik od nastanka POD (Hirsch et al., 2016). Postoperativni period odlikuje porast vrednosti inflamatornih medijatora, a istraživanja su pokazala da porast koncentracije C-reaktivnog proteina (CRP) i interleukina 6 tokom postoperativnog perioda značajno povećava rizik od nastanka POD (Liu et al., 2018).

Postoje različite hipoteze o molekularnim mehanizmima uključenim u razvoj delirijuma. Poremećaji funkcionisanja neurotransmiterskog sistema navode se kao još jedan uzrok nastanka

POD. Acetilholin predstavlja neurotransmitter koji je najznačajniji za nastanak kognitivnih funkcija poput pažnje i pamćenja. Najčešća hipoteza za razvoj POD zasniva se na centralnom holinergičkom deficitu koji je rezultat deficita acetilholina. Istraživanja su pokazala da pacijenti sa postoperativnim delirijumom imaju niže vrednosti acetilholinesteraze kako preoperativno tako i postoperativno, i da niska aktivnost acetilholinesteraze predstavlja nezavistan faktor rizika za razvoj postoperativnog delirijuma, kao i centralno delujući antiholinergički lekovi (Adam et al., 2020; Zhao et al., 2019).



Slika 1. Potencijalni patofiziološki i terapijski mehanizmi delirijuma u JIL (Hayhurst et al., 2016)

1.4 Klinička prezentacija postoperativnog delirijuma

U odnosu na psihomotornu komponentu ponašanja pacijenta postoperativni delirijum najčešće se klasifikuje na hipoaktivni, hiperaktivni i mešoviti tip. Kod hipoaktivnog tipa pacijenti su povučeni i tihi, nesvesni, sa izraženom letargijom ili apatijom, smanjenom budnošću, usporenim pokretima, oskudnim ili sporim govorom. Hiperaktivni tip karakterišu nemir, agitacija, hiperbudnost, hipervigilnost, rasejanost, razdražljivost, borbenost, brz ili glasan govor, pevanje, psovanje, smeh, brze motoričke reakcije, halucinacije, nestrpljenje, bes, hemodinamska nestabilnost. Mešoviti tip postoperativnog delirijuma karakterišu simptomi iz spektra i hiperaktivne i hipoaktivne forme, ponekad prelazeći iz jedne u drugu vrstu u roku od nekoliko minuta (Robinson et al., 2011;

Peterson et al., 2006). Različiti tipovi postoperativnog delirijuma mogu imati i različitu prognozu, a prema nekim istraživanjima najčešći tip u JIL predstavljaju mešovita (55%) i hipoaktivna (43,5%) forma ovog sindroma. Hipoaktivni POD najčešće se javlja kod bolesnika starijih od 65 godina, i često može ostati neprepoznat zbog simptoma koji su manje klinički očigledni za razliku od hipoaktivnog POD. Istraživanja su pokazala da bolesnici sa hipoaktivnim oblikom delirijuma imaju povišen šestomesečni mortalitet u poređenju sa bolesnicima koji imaju drugi oblik POD (Robinson et al., 2011; Peterson et al., 2006).

1.5 Dijagnoza postoperativnog delirijuma

Istraživanja su pokazala da veći broj slučajeva delirijuma u JIL ostaje neprepoznat bez korišćenja adekvatnih skrining testova za postavljanje dijagnoze, te trenutne smernice preporučuju rutinski skrining ovog sindroma kod svih bolesnika smeštenih u JIL (van Ejik et al., 2009; Barr et al., 2013). Pre izvođenja testova za utvrđivanje prisustva delirijuma bolesnik mora biti sposoban da govori pa prethodno treba proceniti stepen sedacije bolesnika, najčešće primenom alata poput Ričmondove skale agitacije i sedacije (*The Richmond Agitation-Sedation Scale - RASS*) (Sessler, et al., 2002). Postoji dosta validiranih instrumenata za procenu delirijuma. Dijagnostički i statistički priručnik za mentalne poremećaje (DSM-5) predstavlja zlatni standard za dijagnostikovanje postoperativnog delirijuma, međutim, pogodan je za izvođenje od strane specijalista psihijatrije, i nije praktičan za svakodnevnu primenu u JIL (Sorrell et al., 2013). Jedan od najčešće korišćenih testova u svakodnevnoj praksi jeste CAM-ICU (*Confusion Assessment Method for the ICU*), koji ima 98% specifičnost i senzitivnost u otkrivanju delirijuma (Miranda et al., 2023; Wei LA et al., 2008). S obzirom na fluktuirajuću kliničku prirodu postoperativnog delirijuma, preporučuje se izvođenje skrining testova najmanje dva puta dnevno. Takođe, kako bi se pravilno pratili i dijagnostikovali postoperativni neurokognitivni poremećaji neophodno je kod svakog bolesnika preoperativno odrediti kognitivni status (Salis et al., 2023).

1.6 Faktori rizika za nastanak postoperativnog delirijuma

Nastanak postoperativnog delirijuma najčešće je rezultat interakcije brojnih faktora koji se u literaturi opisuju kao predisponirajući i precipitirajući faktori. Najčešće se klasifikuju kao faktori vezani za pacijenta i faktori vezani za operativnu proceduru ili kao preoperativni, intraoperativni i postoperativni. Postoperativni delirijum prepoznat je od strane Američkog gerijatrijskog udruženja kao veoma učestala postoperativna komplikacija koja je značajno povezana sa

različitim faktorima rizika (American Geriatrics Society, 2015). Mnogi od ovih faktora mogu se modifikovati tokom perioperativnog perioda, što bi doprinelo preveniranju velikog broja slučajeva POD (American Geriatrics Society Expert Panel on Postoperative Delirium in Older Adults, 2015; Mekonnen et al., 2021; Wang et al., 2020).

1.6.1 Preoperativni faktori rizika

Starost i pol

Starost bolesnika predstavlja jedan od najznačajnijih i najviše ispitivanih sociodemografskih faktora rizika za nastanak POD, a pokazano je da uzrast iznad 65 godina predstavlja nezavistan faktor rizika za nastanak ovog sindroma (Pinho et al., 2016). Iako mehanizam dejstva starenja na nastanak POD još uvek nije razjašnjen, smatra se da prisustvo brojnih komorbiditeta i smanjen funkcionalni i kognitivni kapacitet starijih bolesnika dovode do povećane učestalosti postoperativnih komplikacija. Meta analiza koja je ispitala faktore rizika za nastanak POD nakon kardiohirurških operacija obuhvatila je četrnaest studija sa ukupno 13286 pacijenata. U devet studija starost bolesnika predstavljala je faktor rizika za nastanak POD. Sedam od njih pokazalo je da rizik od nastanka POD raste sa povećanjem starosti bolesnika za svaku godinu, dok su dva istraživanja pokazala da je starost preko 65 godina značajno udružena sa povećanim rizikom od nastanka POD (Chen et al., 2021). U meta analizi koja je uključila 8382 bolesnika podvrgnutih nekardijalnoj hirurgiji, istraživači su pokazali da su pacijenti stariji od 65 godina u visokom riziku za nastanak POD a da je rizik kod pacijenata starijih od 85 godina veći 6,2 puta u odnosu na one mlađe od 65 godina (Sadeghirad et al., 2023).

Iako starost ne predstavlja faktor rizika koji se može modifikovati, pravovremenom primenom preventivnih strategija za nastanak POD kod starijih bolesnika može se uticati kako na nastanak tako i na intenzitet simptoma ovog sindroma.

Nivo obrazovanja

Kapacitet kognitivne rezerve bolesnika pre operacije prepoznat je kao važan faktor u razvoju postoperativnih kognitivnih deficita i potvrđen u mnogim istraživanjima (Feinkohl et al., 2017; Alvarez-Bastidas et al., 2018). Nivo obrazovanja predstavlja najčešće korišćen indikator kognitivne rezerve. Smatra se da izloženost mozga mentalnim aktivnostima može uticati na to da se proces nastanka demencije odloži. U istraživanju koje je uključilo pacijente podvrgnute različitim operativnim zahvatima, POD je zabeležen kod čak 44% bolesnika koji su bili neobrazovani. Ovi bolesnici imali su oko 2 puta veću šansu za nastanak POD u odnosu na one koji

su imali bilo koji stepen obrazovanja (Alvarez-Bastidas et al., 2018). Povezanost preoperativne kognitivne rezerve bolesnika i nastanka postoperativne kognitivne disfunkcije ispitivana je u meta analizi koju su sprovedi Feinkohl i sar. 5104 ispitanika iz ukupno 15 studija uključeno je u istraživanje. Rezultati su pokazali da je viši nivo edukacije, odnosno duže vreme provedeno u obrazovanju, povezano sa smanjenim rizikom od nastanka postoperativnih kognitivnih deficita. Svaka godina obrazovanja bila je udružena sa smanjenjem rizika nastanka deficita za 10% (Feinkohl et al., 2017).

Bračni status

Bračni status bolesnika često je ispitivan kao faktor rizika za razvoj postoperativnog delirijuma, ali su rezultati različiti u različitim studijama. U sistematskom pregledu literature koji je uključio populaciju uroloških pacijenata pored dužeg trajanja operacije, muškog pola i starijeg životnog doba, status neoženjen/neudata predstavljao je faktor rizika nastanka POD (Stoddard et al., 2020). Takođe, u navedenoj studiji Alvarez-Bastidas i sar, kod 66% pacijenata koji nisu imali stabilan partnerski odnos zabeležen je nastanak POD (Alvarez-Bastidas et al., 2018). POD se javio značajno manje kod bolesnika podvrgnutih transuretralnoj operaciji prostate koji su bili u braku što je sugerisalo da status samca, razvedenog ili udovca može predstavljati značajan faktor rizika (Tai et al., 2015). Za razliku od ovih istraživanja, u studiji koja je uključila 358 bolesnika bračni status kao faktor rizika nije pokazao značajnu korelaciju sa nastankom POD nakon transuretralne resekcije prostate (Xue et al., 2016).

Prekomerna upotreba alkohola

Poznato je da hronična upotreba alkohola ima negativni uticaj na kognitivne funkcije bolesnika. Prema kriterijumima 5. izdanja Dijagnostičkog i statističkog priručnika, upotreba alkohola kod muškaraca klasifikuje se kao: umereno pijenje (dva standardna pića ili manje dnevno), prekomerno pijenje (5 ili više standardnih pića u roku od 2 sata), teška upotreba alkohola (5 ili više standardnih pića svakog dana i više od 15 pića nedeljno), zavisnost od alkohola (prisustvo makar blagih simptoma odvikavanja kada apstinira) i poremećaj upotrebe alkohola odnosno hronični alkoholizam (prisustvo najmanje dva od nabrojanih kriterijuma u periodu od 12 meseci) (Rolland et al., 2017; Lane et al., 2024). Prema nekim autorima učestalost zloupotrebe alkohola među hirurškim pacijenatima dostiže čak 50%, iako prevalencija može da varira u zavisnosti od skrining testova (Harris et al., 2008).

Prema mnogim istraživanjima prekomerna upotreba alkohola predstavlja nezavisan faktor rizika za nastanak delirijuma nakon operacije. Meta analiza podataka iz literature pokazala je da se

nastanak POD dešava dva puta češće kod pacijenata koji hronično koriste alkohol (Abate et al., 2021). Takođe, meta analizom studija koje su ispitivale pojavu POD nakon operacija zgloba kuka i kolena, rezultati su pokazali da je zloupotreba alkohola jedan od značajnih faktora rizika za njegov nastanak (Zhao et al., 2022). Anamnestički podatak o prekomernoj upotrebi alkohola je identifikovan kao značajan faktor rizika za nastanak POD nakon gastrointestinalnih operacija (Scholz et al., 2016). Nasuprot ovim rezultatima, sistematski pregled literature koji je ispitivao faktore rizika za POD nakon uroloških operacija, nije pokazao značajnost upotrebe alkohola (Sanyaolu et al., 2020).

Komorbidity

Težina komorbiditeta, operacionalizovana kroz ASA skor (*American Society of Anesthesiologists score*), pokazala se u prethodnim istraživanjima kao značajan prediktor za nastanak POD. Meta-analiza koja je obuhvatila 11 studija sa ukupno 1427 starijih bolesnika podvrgnutih hitnim ili elektivnim gastrointestinalnim operacijama, ukazala je na značajno veći rizik od nastanka POD kod bolesnika sa ASA skorom 3 i više (Scholz et al., 2016). Takođe, utvrđeno je da su pacijenti ASA statusa 1 i 2 imali manji rizik za razvoj POD nakon operacije preloma kuka u meta-analizi koju su sproveli Wu i saradnici (Wu et al., 2021). Kardiovaskularne bolesti, pre svega hipertenzija, najčešći su komorbiditet bolesnika koji su iskusili POD u velikoj meta analizi koja je uključila 43 istraživanja u nekardijalnoj hirurgiji i ukupno 13.179 ispitanika (Abate et al., 2021). Hipertenzija je predstavljala značajan faktor rizika za nastanak ovog sindroma i nakon hirurgije kičme u pomenutoj meta analizi Wu i saradnika (Wu et al., 2019).

Hiperglikemija predstavlja jedan od faktora koji značajno utiču na lošiji ishod operativnog lečenja, a dosta istraživanja sugeriše postojanje veze između dijabetes melitusa (DM) i nastanka postoperativnih kognitivnih deficita. Mikrovaskularne promene na mozgu nastale usled loše dugoročne kontrole glikemije kod dijabetičara mogu uticati na nastanak POD. Dijabetes melitus predstavlja značajan faktor rizika za razvoj POD nakon kardiohirurških zahvata (Chen et al., 2021; Kotfis et al., 2019). Bolesnici koji su razvili POD nakon kardiohirurške operacije češće su bili dijabetičari u studiji koja je obuhvatila 3178 bolesnika (Kotfis et al., 2019). Multivarijantna analiza podataka u istraživanju je pokazala da su preoperativno povišene vrednosti glikoziliranog hemoglobina (HbA1c) faktor rizika za nastanak POD bez obzira da li bolesnik ima dijagnozu DM (Kotfis et al., 2019). Hermanides i sar. su u svom sistematskom pregledu literature ispitivali uticaj perioperativne hiperglikemije na neurokognitivne ishode nakon operacije i pokazali da DM predstavlja faktor rizika za razvoj POD, kao i da je akutna perioperativna hiperglikemija udružena

sa nastankom POD i postoperativnih kognitivnih deficita nezavisno od dijagnoze DM (Hermanides et al., 2018).

Hronična hipoksija kod bolesnika sa hroničnom opstruktivnom bolešću pluća (HOBP) vremenom može dovesti do disfunkcije mozga i opadanja kognitivnih funkcija. Prema nekim autorima ovaj komorbiditet predstavlja važan faktor rizika za nastanak POD, a ispitivanjem kognitivnih funkcija kod bolesnika sa HOBP pokazano je da su one značajno snižene i kod mlađih adultnih osoba (De Carolis et al., 2011). Neurodegenerativne i psihijatrijske bolesti, pre svega demencija i depresija udružene su sa povećanim rizikom od nastanka POD. Njihov uticaj najčešće se objašnjava smanjenim preoperativnim kapacitetom bolesnika da prevaziđe neuroinflamatorne promene u mozgu izazvane hirurškim stresom koje mogu doprineti nastanku perioperativnih neurokognitivnih poremećaja. U istraživanju Iamaroon i sar. preoperativno prisutna demencija kod bolesnika predstavljala je najjači faktor rizika za nastanak POD nakon nekardijalnih operativnih zahvata (Iamaroon et al., 2020). U studiju je uključeno 249 bolesnika, a multivarijantnom analizom pokazano je da jedino demencija i starost bolesnika preko 75 godina predstavljaju nezavisne faktore rizika za nastanak POD (Iamaroon et al., 2020). Prisustvo depresije na više načina može da ugrozi postoperativni tok i odloži oporavak bolesnika, a mnoge studije su pokazale da ona predstavlja nezavisan faktor rizika za nastanak POD. Preoperativno prisutna depresija identifikovana je kao faktor rizika za nastanak POD nakon kardiohirurških operacija i operacija kičme u prethodno navedenim istraživanjima (Chen et al., 2021; Wu et al., 2019). Velika meta analiza podataka od 60.479 bolesnika iz 97 studija, pokazala je da su značajni preoperativni faktori rizika za razvoj POD nakon aortokoronarnog bajpasa, bili prisustvo kognitivnog oštećenja, prethodni moždani udar, depresija, aritmija, periferna vaskularna bolest, bubrežna slabost, indeks telesne mase $>30 \text{ kg/m}^2$, diabetes mellitus, hipertenzija i starija životna dob. Prisustvo depresije predstavljalo je takođe i umereni faktor rizika za razvoj kognitivnog deficita u prvih 6 meseci nakon operacije (Greaves et al., 2020).

Vrednosti serumskih albumina

Uticaj laboratorijskih parametara na nastanak POD ispitivan je u mnogim istraživanjima. U prethodno navedenom sistematskom pregledu literature koji su sprovedi Scholz i sar. ispitivan je veliki broj laboratorijskih parametara kao potencijalnih faktora rizika za nastanak POD, ali je samo nivo albumina pokazao značajnost, grupa bolesnika kod kojih se razvio POD imala je značajno niže vrednosti ovog parametra (Scholz et al., 2016). Pored starosti bolesnika i pozitivne anamneze za prethodni delirijum, niske vrednosti serumskih albumina predstavljale su faktor rizika za

nastanak ovog sindroma nakon kolorektalne hirurgije (Stoddard et al., 2020). Rezultati velike meta analize pokazuju da i kod bolesnika nakon totalne artroplastike kuka ili kolena nizak nivo albumina i hemoglobina predstavljaju faktore rizika za razvoj POD (Zhao et al., 2022).

1.6.2 Intraoperativni faktori rizika

Faktori vezani za operaciju

Vrsta hirurške procedure predstavlja jedan od najznačajnijih faktora rizika za nastanak POD i povezana je sa stepenom operativnog stresa. Operativni zahvati koji nose povišen rizik za nastanak POD jesu kardiohirurške operacije, operacije aneurizme abdominalne aorte kao i ortopedska operacija frakture kuka (Chen et al., 2021; Wu et al., 2021). Jedna od najčešćih komplikacija nakon kardiohirurgije jeste pojava POD, a prema rezultatima meta analize Chen i sar. njegova učestalost varira od 4.1 to 54.9% (Chen et al., 2021). Učestalost POD nakon različitih vrsta kardiohirurških zahvata je različita, veća je nakon operacija srčanih valvula u odnosu na operacije aortokoronarnog bajpasa (Chen et al., 2021; Greaves et al., 2020). Takođe, učestalost POD je različita nakon različitih ortopedskih procedura. Najrizičnija ortopedska operacija za nastanak ovog sindroma jeste operacija preloma vrata butne kosti, jer se najčešće izvodi kod starijih bolesnika koji su lošijeg opšteg stanja, operacija se češće izvodi kao hitna procedura a bolesnici često imaju ozbiljan intenzitet postoperativnog bola (Wu et al., 2021; Abate et al., 2021; Zhao et al., 2022). Hitnost i trajanje procedure takođe predstavljaju značajan faktor rizika za nastanak postoperativnih kognitivnih deficita. U poređenju sa planiranim, elektivnim operativnim zahvatima, POD se javlja 1,5 do 3 puta češće nakon hitnih operacija (Wu et al., 2021; Ansaloni et al., 2010). Više sistematskih pregleda literature pokazalo je da pojedini faktori vezani za operaciju kao što su intraoperativno krvavljenje i primena transfuzije predstavljaju značajan faktor rizika za nastanak POD (Wu et al., 2021; Scholz et al., 2016; Zhao et al., 2022).

Faktori vezani za anesteziju

Dosadašnja istraživanja su pokazala da česta primena opšte anestezije može da dovede do pojave kognitivne disfunkcije kod pacijenata. Sistematski pregled literature koji je istraživao globalnu prevalenciju i faktore rizika POD među hirurškim pacijentima isključujući kardiohirurške operacije, pokazao je da se POD javlja oko 3 puta češće nakon operacija koje se izvode u opštoj anesteziji u odnosu na one koje se izvode u uslovima regionalne anestezije (Abate et al., 2021). Intraoperativne vrednosti srednjeg arterijskog pritiska i parcijalnog pritiska ugljen dioksida predstavljaju fiziološke varijable koje su usko povezane sa cerebralnom perfuzijom pa nastanak

intraoperativne hipotenzije i hipokapnije tokom operacija u opštoj anesteziji naročito kod starijih bolesnika može imati značaj na redukciju cerebralnog krvnog protoka. Randomizovana multicentrična studija poredila je efekte primene regionalne (spinalne, epiduralne, kombinovane spinalne i epiduralne) i opšte anestezije (intravenske, inhalacione) kod 950 pacijenata starijih od 65 godina kod kojih je urađena operacija frakture kuka (Li et al., 2022). Nije pokazan značaj primene regionalne anestezije bez sedacije u odnosu na opštu anesteziju. POD je imalo 5,1% bolesnika kod kojih je primenjena opšta anestezija i 6,2% bolesnika kod kojih je primenjena regionalna anestezija (Li et al., 2022). Slični rezultati dobijeni su analizom podataka među urološkim operacijama, gde nije utvrđena značajnost primene ni opšte ni regionalne anestezije na razvoj POD (Sanyaolu, 2020). Nasuprot tome, već navedena meta analiza Zhao i sar. je pokazala da primena opšte anestezije za totalnu artroplastiku zgloba kuka ili kolena predstavlja faktor rizika za nastanak POD i da primena spinalne anestezije može smanjiti ovaj rizik (Zhao et al., 2022).

Sistematski pregled literature upoređivao je efekte inhalacione i totalne intravenske anestezije na nastanak kognitivnih deficita kod starijih bolesnika u nekardiohirurškim granama hirurgije. Istraživanje je uključilo 28 randomizovano kontrolisanih studija sa ukupno 4507 ispitanika a rezultati nisu pokazali jasne dokaze prednosti jedne ili druge vrste anestezije u smanjenju nastanka POD. Analizom efekata upotrebe različitih inhalacionih anestetika sevoflurana, izoflurana i desflurana na nastanak POD takođe nije utvrđena značajna razlika (Miller et al., 2018).

Vrsta anestetika koji se primenjuje tokom operacije nije bila značajan faktor rizika za POD, ali je dosta istraživanja pokazalo da perioperativna upotreba opioda može biti uzrok njegovog nastanka (Clegg et al., 2011). Takođe, premedikacija benzodijazepinima predstavlja značajan faktor rizika za nastanak POD pa vodiči Evropskog udruženja anesteziologa za postoperativni delirijum sugerišu perioperativno izbegavanje upotrebe benzodijazepina osim kod veoma anksioznih bolesnika (Aldecoa et al., 2017).

1.6.3 Postoperativni faktori rizika

Najznačajniji faktori rizika u postoperativnom periodu jesu intenzitet postoperativnog bola i primena opioda, zbog njihovog efekta na centralni nervni sistem. Jak intenzitet postoperativnog bola, kao i upotreba visokih doza opioda povećavaju rizik za nastanak POD kod svih pacijenata u sprovedenoj prospektivnoj kohortnoj studiji koja je uključila 581 pacijenta predviđenih za velike nekardijalne operativne zahvate (Leung et al., 2013). Vodiči Evropskog udruženja anesteziologa za postoperativni delirijum daju jasnu preporuku za obaveznu redovnu procenu intenziteta i

adekvatno kupiranje postoperativnog bola. Monitoringom vođena titracija dubine anestezije i adekvatna perioperativna kontrola bola predstavljaju najefikasnije strategije zasnovane na dokazima koje smanjuju rizike nastanka POD (Aldecoa et al., 2017). Značajne postoperativne faktore rizika prema rezultatima meta analize Chen i sar. predstavljaju i dužina mehaničke ventilacije i dužina boravka u JIL (Chen et al., 2021).

1.7 Monitoring dubine anestezije i postoperativni delirijum

Još uvek nije potpuno razjašnjeno šta se dešava sa mozgom tokom perioperativnog perioda, posebno tokom procedura koje se izvode upotrebom opšte anestezije. Primenjeni anestetici tokom operativne procedure utiču na specifične regione mozga kao što su prefrontalni korteks, hipokampus, insula, i amigdala koji su uključeni u stvaranje kognitivnih funkcija čoveka. Inhibicija neuronalne aktivnosti u kortikalnoj i talamokortikalnoj mreži neurona sedativnim koncentracijama anestetika dovodi do izazivanja amnezije i deficita funkcije kao što je pažnja (Henke et al., 2005). Prethodna istraživanja su pokazala da primena opšte anestezije može indukovati stvaranje nekog stepena neurotoksičnosti koja može da uslovi nastanak pojave POD i kognitivne disfunkcije (Sprung et al., 2017).

Rezultati mnogih randomizovanih istraživanja sprovedenih sa ciljem da se ispituju efekti dubine anestezije na nastanak POD, su različiti i još uvek su predmet debate. Američko udruženje anesteziologa definiše dubinu anestezije kao kontinuum progresivne depresije centralnog nervnog sistema i smanjenog reagovanja pacijenta na stimuluse (American Society of Anesthesiologists, 2006). Prekomerni nivoi dubine anestezije mogu uzrokovati niz nepovoljnih ishoda kod pacijenta, kao što su depresija kardiovaskularnog sistema, respiratorni problemi, produženo vreme buđenja, anksioznost i nastanak delirijuma. Sa druge strane, subdoziranje, odnosno nivoi dubine anestezije niži od adekvatnih mogu dovesti do nastanka budnosti za vreme operacije, reagovanja na hirurški stimulus, povećanog osećaja bola, anksioznosti, kardiovaskularnih i respiratornih problema. Upotreba monitoringa dubine anestezije može smanjiti rizike od nastanka predoziranja i subdoziranja anestetika, i poboljšati kako vreme buđenja iz anestezije tako i ukupni postoperativni oporavak. Dodatno, njihova upotreba može smanjiti i perioperativne zahteve za opioidima (American Society of Anesthesiologists, 2006). Neka istraživanja su pokazala da titracija anestetika praćenjem bispektralnog indeksa (BIS), kao i evociranih auditivnih potencijala, može smanjiti prekomernu izloženost anestheticima i samim tim smanjiti rizik od postoperativne kognitivne disfunkcije (Radtke et al., 2013).

Elektroencefalografija (EEG) predstavlja neinvazivnu i objektivnu metodu za procenu neurofiziološke funkcije a poslednjih decenija postoji sve veće interesovanje za upotrebu EEG monitoringa u anesteziološkoj praksi. EEG predstavlja sumaciju ekscitatornih postsinaptičkih potencijala koje generišu pojedinačne neuronske ćelije u moždanoj kori. Primenom ove metode mogu se dobiti važne informacije o moždanoj kori tokom perioperativnog perioda, uključujući dubinu anestezije, kao i otkrivanje vulnerabilnosti mozga ili nekih cerebralnih oštećenja (Fahy et al., 2018). Praćenjem promena u frontalnom EEG signalu mogu se utvrditi različiti nivoi dubine anestezije, naročito prilikom upotrebe anestetika koji predominantno deluju na GABA receptore. Uobičajene frekvencije talasnih oblika u EEG-u su alfa (8 do 12 Hz), beta (13 do 30 Hz), teta (4 do 7 Hz) i delta (manje od 4 Hz). Preovladavanje talasnih oblika u EEG-u varira u zavisnosti od starosti pojedinca i stanja budnosti. EEG se menja od talasa visoke frekvencije i male amplitude u budnom stanju do talasa niske frekvencije i visoke amplitude kada je pacijent pod dejstvom anestezije (Chung et al., 2022). Sirovi EEG signali se snimaju preko elektroda zalepljenih na čelo bolesnika, potom se obrađuju da bi se dobio numerički indeks koji predstavlja dubinu anestezije. Danas je razvijeno i odobreno za kliničku upotrebu više EEG-baziranih monitora dubine anestezije.

Monitoring dva kontinuirano obrađena EEG parametra qCON i qNOX odnosno indeksa prisustva svesti i indeksa nocicepcije, zasnovan je na kombinaciji različitih frekvencijskih opsega izračunatih iz frontalnog EEG-a. Oba parametra mogu imati vrednosti između 0 i 99. qCON indeks oko 99 označava budnog pacijenta dok vrednost oko 0 ukazuje na odsustvo kortikalne aktivnosti ili komu (Slika 2). Veća vrednost qNOX ukazuje na veću verovatnoću da će pacijent reagovati na spoljašnju bolnu draž. Tipičan opseg oba parametra adekvatan za pacijenta tokom anestezije jeste 40-60 (Slika 2). Kao odgovor na velike koncentracije anestetika na mestu dejstva u mozgu, kod bolesnika dolazi do nastanka tzv. *EEG burst suppression* odnosno suzbijanja EEG rafala, koje karakterišu periodi supresije koji se smenjuju sa kratkim naletima aktivnosti visoke amplitude. Pacijenti sa dužim intervalima *burst suppression* aktivnosti tokom operacije su u povećanom riziku od nastanka postoperativnih kognitivnih deficita, a pokazano je da su veće koncentracije volatilnih anestetika kao i niže doze opioda faktori rizika za nastanak EEG supresije. Danas postoji sve više dokaza koji predstavljaju *burst suppression* kao marker hipoksično-ishemijskog oštećenja mozga (Spalletti et al., 2016). Čak i u odsustvu specifičnih neuroloških bolesti, za sedaciju starijih pacijenata potrebna je manja količina anestetika usled redukcije volumena mozga i generalizovane neurodegeneracije koje nastaju sa starenjem. Stariji bolesnici imaju veću šansu da tokom operacije dožive *burst suppression* uprkos primeni MAC koncentracije anestetika prilagođene njihovoj starosti (Purdon et al., 2015).

Benefiti monitoringa analgesedacije su brojni: redukcija nivoa sedacije pacijenta, bolje podešavanje doze opioida i hipnotika, kraća ekspozicija lekovima i smanjenje neželjenih efekata predoziranja, smanjenje incidencije budnosti za vreme operacije, brži oporavak pacijenta, skraćeno vreme potrebno za mehaničku ventilaciju i brža ekstubacija, smanjenje dana boravka u JIL, smanjenje rizika od nastanka POD i drugih postoperativnih kognitivnih poremećaja. Trenutni dokazi sugerišu da perioperativno izbegavanje upotrebe benzodijazepina, pažljiva titracija dubine anestezije vođena EEG monitoringom i adekvatna perioperativna kontrola bola predstavljaju najefikasnije strategije koje minimiziraju rizike nastanka POD (Swarbrick et al., 2022).



Slika 2. Vrednosti indeksa sedacije i nocicepcije budnog i bolesnika u anesteziji

1.8 Lečenje i prevencija postoperativnog delirijuma

Prvu liniju u tretmanu POD predstavljaju procena i lečenje osnovnih uzročnika njegovog nastanka, kao što su prisustvo infekcije, jakog intenziteta bola, dehidracije, metaboličkih poremećaja, retencije urina itd. Mogućnosti farmakoterapije su i dalje ograničene, a nekada široko korišćeni benzodijazepini u tretmanu agitacije hiperaktivnog delirijuma danas se preporučuju samo u tretmanu delirijuma izazvanog apstinencijalnom krizom zbog korišćenja alkohola ili droga (Amato et al., 2010; Reddy et al., 2017). U Tabeli 1 prikazani su najčešće korišćeni lekovi za lečenje delirijuma. Antipsihotici se trenutno koriste kao prva linija terapije kod agitiranih bolesnika, preporučuje se najniža efikasna doza u najkraćem trajanju. Kod svih pacijenata, lečenje antipsihoticima treba započeti samo ako ostale nefarmakološke mere nisu pomogle (Reddy et al., 2017).

Prevencija predstavlja najefikasniju strategiju za minimiziranje štetnih ishoda postoperativnog delirijuma, a prema nekim procenama oko 30-40% slučajeva se može uspešno prevenirati ranim delovanjem na predisponirajuće faktore (Inouye et al., 1999; Marcantonio et al., 2001).

Preoperativna neurokognitivna procena

Jedna od preporučenih mera prevencije jeste sprovođenje preoperativne procene kognitivnog statusa bolesnika. Anestetici i opioidni analgetici koji se koriste tokom operacije deluju na receptore u centralnom nervnom sistemu pa njegova preoperativna evaluacija omogućava identifikaciju pacijenata sa povećanim rizikom za pojavu ovog složenog sindroma i blagovremenu primenu preventivnih strategija. Danas je dostupan veliki broj jednostavnih skrining testova čija upotreba zahteva svega par minuta. Najčešće se koriste The MiniCog test, Montreal Cognitive Assessment (MoCA) i Mini Mental State Examination (MMSE). Prema preporukama vodiča kognitivni status pacijanata treba utvrditi pre operacije upotrebom kratkog skrining testa kao deo preoperativne evaluacije kod svih pacijanata starijih od 65 godina kao i kod bilo kog pacijenta kod koga postoje faktori rizika za nastanak posteoperativnih kognitivnih poremećaja (Berger et al., 2018). Ipak, uprkos mnogobrojnim istraživanjima koja ukazuju na značaj ovog problema podaci iz literature pokazuju da skrining preoperativnih kognitivnih deficita, kao i sprovođenje preventivnih mera još uvek nisu deo svakodnevne anesteziološke prakse (Beger et al., 2018; Deiner et al., 2020).

Tabela 1. Najčešće korišćeni lekovi za lečenje delirijuma (Reddy et al., 2017)

Vrsta leka	Doziranje	Neželjeni efekti	Naučni dokazi
Antipsihotici Haloperidol	0,25-1mg per os, IM ili IV. Može se ponavljati na svaka 4h (max 4,5 mg/dan)	Ekstrapiramidalni sindrom, produžen QT interval	Koristi se kod hiperaktivnih vrsta delirijuma. Nedostatak jakih naučnih dokaza.
Atipični antipsihotici Risperidon Olanzapin	0,25-0,5mg per os dva puta dnevno, (max 4 mg/dan) 1,25-2,5 per os, 2,5 mg IM na svakih 4h (max 10 mg/dan)	Ekstrapiramidalni sindrom, vrtoglavica, prekomerna sedacija, produžen QT interval, hipotenzija	Indikovano za agitaciju i promene ponašanja. Nedostatak podataka iz kliničkih studija.
Benzodijazepini Lorazepam Midazolam	0.5-1 mg per os, može se ponavljati na svakih 4h 1-5mg	Paradoksalna ekscitacija, confuzija, prekomerna sedacija, respiratorna depresija	Indikovano kod delirijuma usled apstinencije od alkohola ili droga. Značajni dokazi
Inhibitori holinesteraze Donepezil	5mg na 6h	Mučnina, povraćanje, dijareja	Upotreba kod delirijuma usled antiholinergičkih sredstava. Malo naučnih dokaza.

IM – intramuskularno, IV – intravenski

Upotreba monitoringa dubine anestezije

Upotreba monitoringa dubine anestezije, naročito kod starijih bolesnika i bolesnika sa prisutnim faktorima rizika preporuka je brojnih vodiča dobre kliničke prakse (Aldecoa et al., 2017; Beger et al., 2018; Soiza et al., 2019; American Geriatrics Society, 2015) Upotreba monitoringa dubine anestezije baziranog na EEG-u kod bolesnika starijih od 65 godina nalazi se u preporukama vodiča za održavanje perioperativnog zdravlja mozga Pete međunarodne radne grupe za perioperativnu neurotoksičnost (Beger et al., 2018). Takođe, Evropsko udruženje anesteziologa u svojim vodičima

za postoperativni delirijum savetuje upotrebu monitoringa dubine anestezije radi prevencije nastanka ovog sindroma (Aldecoa et al., 2017).

Upotreba lekova

Perioperativna primena mnogih lekova može doprineti povećanom riziku za nastanak POD. U tabeli 2 su prikazani lekovi koji se često primenjuju od strane anesteziologa a koje treba izbegavati ili koristiti sa oprezom kod pacijenata starijih od 65 godina (American Geriatrics Society, 2015).

Tabela 2. Lekovi koje treba izbegavati kod starijih od 65 godina

Grupa lekova/Lekovi	Primer	Obrazloženje
Antihistaminici prve generacije	Difenhidramin	Centralni antiholinergički efekti
Antiemetici fenotiazinskog tipa	Prometazin, prochlorperazin	Centralni antiholinergički efekti
Spazmolitici/antiholinergici	Atropin, scopolamin	Centralni antiholinergički efekti
Antipsihotici (prve i druge generacije)	Haloperidol	Rizik od kognitivnog oštećenja, delirijuma, neuroleptičnog malignog sindroma, diskinezije
Benzodijazepini	Midazolam, diazepam	Rizik od kognitivnog oštećenja, delirijuma
Kortikosteroidi	Hidrokortizon, metilprednizolon	Rizik od kognitivnog oštećenja, delirijuma, psihoze
Antagonisti H₂-receptora	Ranitidin	Rizik od kognitivnog oštećenja, delirijuma
Metoklopramid		Ekstrapiramidni efekti
Meperidin		Neurotoksični efekti
Relaksanti skeletne muskulature	Ciklobenzaprin	Antiholinergički efekti

Jedna od mera profilakse POD odnosi se na izbegavanje upotrebe benzodijazepina, jer je pokazano da je učestalost ovog sindroma dva do pet puta veća kod pacijenata koji su perioperativno primali benzodijazepine (Cui et al., 2020; Arizumi et al., 2021). Izbegavanje postoperativne upotrebe

opioida sa jedne strane može smanjiti šansu za nastanak POD, dok sa druge strane oni i dalje predstavljaju suvereno sredstvo za smanjenje intenziteta jakog akutnog postoperativnog bola. U literaturi se naglašava važnost izbegavanja upotrebe petidina, koji ima antiholinergičke efekte, kao i meperidina, koji se metaboliše u normeperidin, koji ima neuroekscitatorne efekte (Clegg et al., 2011).

Neka istraživanja sugerišu da perioperativno ordiniranje melatonina može imati značaj u prevenciji nastanka POD. Melatonin je hormon koji učestvuje u regulaciji sna i farmakološki se koristi u cilju normalizacije cirkadijalnog ritma. Nedavna meta-analiza je pokazala da perioperativna primena melatonina smanjuje rizik za nastanak POD za 40% (Campbell et al., 2019).

Upotreba deksmedetomidina

Nedavna istraživanja su pokazala da perioperativna primena deksmedetomidina može imati korist u cilju smanjenja učestalosti i trajanja POD (Leon et al., 2020). Randomizovana studija koja je uključila starije bolesnike podvrgnute laparoskopskoj hirurgiji je pokazala da primena bolus doze deksmedetomidina praćena njegovom kontinuiranom infuzijom značajno smanjuje incidenciju POD u odnosu na jednokratnu bolus dozu ili placebo. Pacijenti u ovoj grupi su imali i značajno niže vrednosti interleukina 6 (IL-6) što može ukazati na to da mehanizam dejstva deksmedetomidina podrazumeva smanjenje inflamatornog odgovora i na taj način smanjuje incidenciju POD (Lee et al., 2018). Poređenjem upotrebe deksmedetomidina za sedaciju u JIL sa upotrebom propofola ili midazolama utvrđeno je značajno manje slučajeva POD prilikom upotrebe deksmedetomidina (Riker et al., 2009; Chen et al., 2015). Međutim, Evropsko udruženje anesteziologa u svojim ažuriranim vodičima za postoperativni delirijum iz 2024. godine ne preporučuje profilaktičku primenu bilo kojih lekova u cilju redukcije incidencije POD i savetuje da prilikom upotrebe deksmedetomidina u ove svrhe intraoperativno ili postoperativno treba dobro odmeriti odnos koristi i štetnih efekata, naročito hipotenzije i bradikardije (Aldecoa et al., 2024).

Prevencija hipotenzije

Intraoperativna hipotenzija je dobro utvrđen faktor rizika za nastanak velikih neželjenih događaja (Salmasi et al., 2017) i jedan od brojnih faktora koji mogu da doprinesu nastanku postoperativnog delirijuma, zbog rizika od nastanka cerebralne hipoperfuzije i smanjenja cerebralnog protoka krvi naročito kod starijih bolesnika. Ova populacija bolesnika obično ima hroničnu hipertenziju i narušenu cerebralnu autoregulaciju, tako da održavanje normotenzije tokom operacije treba da bude individualno za svakog bolesnika u odnosu na njihov početni krvni pritisak. Uticaj

intraoperativne hipotenzija na pojavu POD uglavnom zavisi od njenog trajanja i uočeno je da hipotenzija koja traje duže od 5 minuta može izazvati cerebralnu hipoperfuziju i stvoriti uslove za nastanak POD (Duan et al., 2023). Ciljano vođenom nadoknadom tečnosti treba izbegavati preopterećenje tečnostima, a hipotenziju nastalu usled primene neuroaksijalne blokade korigovati upotrebom vazokonstriktora (Kotekar et al., 2018).

Prevenција hipotermije

Održavanje normotermije tokom operacije predstavlja jednu od preporučenih mera prevencije nastanka POD. Velika studija koja je uključila 22.548 pacijenata podvrgnutih nekardiohirurškoj proceduri pokazala je značajnu povezanost neplanirane perioperativne hipotermije i nastanka POD (Wagner et al., 2021). Drugo istraživanje je takođe uključilo veliki broj ispitanika (27.674) podvrgnutih nekardiohirurškim operacijama u opštoj anesteziji trajanja najmanje dva sata. Pokazano je da je incidencija POD bila značajno niža kod pacijenata sa normotermijom u odnosu na pacijente sa ozbiljnom i umerenom hipotermijom (Ju et al., 2023).

Nefarmakološke mere prevencije

Nefarmakološke mere za prevenciju POD imaju prednost nad farmakološkim i podrazumevaju ranu mobilizaciju bolesnika, komunikaciju i psihoterapiju. One uključuju i vraćanje pomagala poput naočara za vid, slušnih aparata, proteza odmah nakon operacije. Postoperativno treba obezbediti adekvatne uslove za održavanje ciklusa budnost spavanje, naročito u JIL. Podsticanje prisustva porodice i prijatelja i korišćenje volonterskih poseta radi ostvarivanja društvene interakcije se jasno preporučuje u svim preporukama (Wang et al., 2020; Chen et al., 2017; Aldecoa et al., 2017).

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Ciljevi ovog istraživanja bili su:

1. Odrediti učestalost javljanja postoperativnog delirijuma i identifikovati nezavisne prediktore njegovog nastanka.
2. Ispitati efekte titracije anestetika vođene intraoperativno neuromonitoringom (indeksa dubine anestezije i nocicepcije) na učestalost javljanja POD.
3. Utvrditi uticaj intraoperativnog monitoringa dubine anestezije i analgezije na ukupnu intraoperativnu potrošnju anestetika i analgetika.

3. MATERIJAL I METODE

3.1 Tip studije

Sprovedena je prospektivna kohortna studija koja je obuhvatila muškarce starosti ≥ 50 godina, koji su podvrgnuti elektivnoj, velikoj otvorenoj urolškoj operaciji (totalna cistektomija, radikalna prostatektomija, nefrektomija, nefroureterektomija). Razlozi za ovo ograničenje su metodološki i povezani sa prirodom operacije. Većina hirurških procedura navedenih u studiji su dominantno, ili isključivo, muške procedure u toj starosnoj grupi (posebno prostatektomija). Ograničavanjem uzorka na jedan pol (muški) i jednu specijalizovanu vrstu hirurgije (urološka), smanjili smo varijabilnost uzrokovanu polnim razlikama i različitim hirurškim pristupima. Razlike u hormonima, fiziologiji i specifičnim procedurama mogu uticati na pojavu POD, fiksiranjem pola, cilj je bio preciznije izolovati uticaj drugih faktora.

Sprovođenje ove studije odobrio je Etički komitet Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu (broj odluke 25/V-2) i Etički odbor Univerzitetskog kliničkog centra Srbije (broj odluke 576/11) a pisani informisani pristanak dobijen je od svakog ispitanika uključenog u studiju.

3.2 Mesto i vreme izvođenja istraživanja

Studija je sprovedena u periodu od maja 2024. do marta 2025. godine, na Klinici za urologiju Univerzitetskog Kliničkog centra Srbije.

3.3 Veličina uzorka ispitanika

Minimalan broj ispitanika koje je trebalo uključiti u istraživanje da bismo obezbedili dovoljnu snagu studije da otkrije efekte monitoringa je 126, odnosno po 63 ispitanika u svakoj od ispitivanih grupa. Broj ispitanika je određen korišćenjem Open Epi programa (version 3.01) uzimajući u obzir da je alfa greška 0,05, snaga studije 80%, ishod postoperativni delirijum kod ispitanika pod monitoringom 10% i ishod postoperativni delirijum kod ispitanika bez monitoringa 30% (https://www.openepi.com/Menu/OE_Menu.htm).

3.4 Preoperativna procena i prikupljanje podataka od interesa

U prikupljanju podataka od interesa učestvovali su lekari specijalisti anesteziologije, reanimatologije i intenzivne terapije Odeljenja anesteziologije i reanimatologije na Klinici za urologiju UKCS. Podaci su prikupljeni ličnim intervjuima i uvidom u medicinsku dokumentaciju. Preoperativni podaci su uključivali starost, visinu, težinu, indeks telesne mase (*body mass index - BMI*), mesto stanovanja, bračni status, nivo obrazovanja, podatke o konzumiranju alkohola, pušenju, prisutnim komorbiditetima i terapiji. Komorbiditeti su iskazani kao apsolutni broj komorbiditeta (Tognoni et al., 2011; Xue et al., 2016). Podaci o konzumiranju alkohola grupisani su upotrebom kriterijuma za poremećaje upotrebe alkohola 5. izdanja Dijagnostičkog i statističkog priručnika (Rolland et al., 2017; Lane et al., 2024). Konzumiranje alkohola je određeno na osnovu broja standardnih pića dnevno. Težina konzumiranja alkohola je definisana kao umereno pijenje (2 standardna pića ili manje dnevno), prekomerno pijenje (5 ili više standardnih pića u roku od 2 sata), teška konzumacija alkohola (5 ili više standardnih pića bilo kog dana i više od 15 pića nedeljno) (Rolland et al., 2017; Lane et al., 2024). Samo pacijenti koji umereno piju i oni koji nikada ne konzumiraju alkohol su uključeni u studiju. Kognitivni status pacijenata ispitivan je dan pre operacije kao i tokom pet dana postoperativno upotrebom Mini mental testa (*Mini-Mental State Examination - MMSE*) koji prvenstveno predstavlja skrining test za demenciju ali je istraživanjima pokazan njegov značaj i povezanost sa nastankom POD (Cao et al., 2019).

3.5 Hirurške procedure, anestezija i monitoring

Svi pacijenti su podvrgnuti jednom od sledećih otvorenih operativnih zahvata: totalna cistektomija sa derivacijom, radikalna prostatektomija, nefrektomija i nefroureterektomija, u balansiranoj opštoj anesteziji. Opšta anestezija indukovana je propofolom (1,5–2,0 mg/kg), u kombinaciji sa fentanilom (2 mcg/kg) a kao mišićni relaksant koristio se rokuronijum (0,6 mg/kg). Anestezija se održavala inhalacijom pare sevoflurana u smeši gasova O₂/vazduh postizanjem minimalne alveolarne koncentracije 0,8-1%. Održavanje intraoperativne analgezije postignuto je bolus dozama fentanila (1,5–2,5 mcg/kg) a održavanje mišićne relaksacije bolus dozama rokuronijuma. Ordiniranje intramuskularne premedikacije i doza midazolama, nadoknada tečnosti i titracija doze anestetika upotrebom EEG monitoringa ili ne bili su diskreciono pravo nadležnog anesteziologa.

Praćenje dubine anestezije i nocicepcije EEG monitoringom, odnosno praćenje parametara qCON i qNOX, vršeno je upotrebom monitora Conox ® Fresenius Kabi, kontinuirano tokom operacije kod jedne grupe bolesnika. Anesteziolog je prilagođavao dozu anestetika i opioida tako da se vrednosti ovih parametara održavaju u adekvatnom ciljanom opsegu 40-60 od početka do kraja operacije. Svaki put kada su vrednosti ovi parametara bile iznad ili ispod opsega zvučni alarm se aktivirao. Kod bolesnika kod kojih nije korišćen EEG monitoring procena dubine anestezije i titracija lekova vršena je uz pomoć standardnih, rutinskih parametara odnosno vrednosti minimalne alveolarne koncentracije (MAC), hemodinamskih parametara (vrednosti arterijskog krvnog pritiska, pulsa), širine zenica, prisustva znojenja i crvenila. Dužina trajanja operacije odnosno anestezije, ukupna intraoperativna potrošnja volatilnog anestetika i opioidnih analgetika, intraoperativni gubitak krvi, primena transfuzije i epizode intraoperativne hipotenzije su zabeležene za svakog ispitanika.

Intraoperativna potrošnja sevoflurana proračunata je i izražena u mililitrima, na osnovu prosečne koncentracije koja je korišćena (Vol%) i protoka svežeg gasa (*Fresh gas flow - FGF*), prema jednačini (Biro, 2014):

$$\text{Tečni sevofluran (ml)} = \frac{\text{FGF (ml/min)} \times \text{srednja konc sevoflurana (Vol\%)} \times \text{trajanje anestezije (min)}}{184 \text{ ml} \times 100 \text{ Vol\%}}$$

Intraoperativna hipotenzija definisana je upotrebom apsolutnih vrednosti navedenih u konsenzusnoj izjavi radne grupe Inicijativa za perioperativni kvalitet (*The Perioperative Quality Initiative (POQI) workgroup*) (Sessler et al., 2019). Najmanje jedna epizoda hipotenzije (arterijski krvni pritisak <100mmHg ili srednji arterijski pritisak <65mmHg) u trajanju od najmanje 5 minuta zabeležena je i analizirana (Weinberg et al., 2022).

3.6 Postoperativno praćenje i procene

Svi operisani bolesnici su nakon buđenja iz anestezije bili smešteni u jedinicu intenzivnog lečenja (JIL). Procena intenziteta postoperativnog bola vršena je upotrebom Numeričke skale bola (*Numeric rating scale - NRS*). Postoperativna analgezija je postignuta prema standardnoj praksi na klinici, kombinacijom metamizola i tramadola ili paracetamola i tramadola, a kao rescue analgetik korišćen je morfin 1mg IV na svakih 5-10 minuta do smanjenja intenziteta bola do NRS≤

3. Kao i preoperativno, prvih pet dana postoperativno praćen je kognitivni status bolesnika primenom Mini mental skora.

3.6.1 Dijagnoza postoperativnog delirijuma

Procena POD kod pacijenata vršena je u JIL od strane anesteziologa primenom CAM-ICU testa (*Confusion Assessment Method for the ICU*). Test je rađen dva puta dnevno, u periodu od 7 do 10h i od 19 do 22h, od prvog do petog postoperativnog dana. Za svakog pacijenta kod koga je postavljena dijagnoza POD konsultovan je psihijatar radi potvrđivanja dijagnoze i predloga lečenja.

3.7 Instrumenti merenja

3.7.1 Opšti epidemiološki upitnik

Opšti epidemiološki upitnik, konstruisan u svrhu istraživanja obuhvatao je sledeće delove vezane za preoperativni period: sociodemografske karakteristike pacijenata (pol, uzrast, mesto stanovanja, obrazovni nivo, bračni status), podatke vezane za konzumiranje alkohola i pušenje, podatke vezane za komorbiditete pacijenata i njihovu prateću terapiju. Takođe, ovim upitnikom su obuhvaćeni intraoperativni i postoperativni parametri: podaci vezani za hiruršku intervenciju i anesteziju (vrsta i trajanje operacije, trajanje anestezije, intraoperativni gubitak krvi i primena transfuzije, prosečne vrednosti arterijskog krvnog pritiska tokom hirurške procedure, periodi hipotenzije), podaci vezani za postoperativnu mehaničku ventilaciju u JIL, intenzitet postoperativnog bola i podaci vezani za postoperativne komplikacije (infekcija rane, dekubitus, tromboembolijske komplikacije, pneumonije, akutna bubrežna insuficijencija itd.)

3.7.2 Mini mental skala (*Mini-Mental State Examination* - MMSE)

Kognitivni status pacijenata ispitivan je dan pre operacije upotrebom Mini mental skale (*Mini-Mental State Examination* - MMSE) koja prvenstveno predstavlja skrining test za demenciju ali je istraživanjima pokazana njena povezanost sa nastankom POD (Cao et al., 2019). Sastoji se od 11 pitanja i procenjuje pet parametara i to: orijentaciju, pamćenje, pažnju i računanje, prisećanje i govor koji ima više parametara. Praktična je za korišćenje i obično je potrebno 5-10 minuta za njeno izvođenje. Skor se kreće od 0 do 30 poena, a uobičajeno se stepen kognitivnog deficita

stepenuje u četiri kategorije: bez kognitivnog poremećaja (MMSE 24-30 poena), blagi kognitivni poremećaj (MMSE 19-23 poena), umereni kognitivni poremećaj (MMSE 10-18 poena) i težak kognitivni poremećaj (MMSE ≤ 9). Uobičajeno korišćena granična vrednost je 24, međutim, specifični optimalan MMSE granični skor koji bi indikovao moguću pojavu POD kod bolesnika različite starosne dobi još uvek nije određen (Prilog 1).

3.7.3 Ričmondova skala agitacije i sedacije (*The Richmond Agitation-Sedation Scale - RASS*)

Za procenu nivoa svesti i sedacije pre izvođenja testa za utvrđivanje nastanka POD, korišćena je Ričmondova skala agitacije i sedacije (*The Richmond Agitation-Sedation Scale - RASS*), koja je jednostavna za primenu, brza i izuzetno pouzdana. Skala ima 10 poena. Nula označava uobičajeno mirno stanje a vrednostima od +1 do +4 boduju se različiti nivoi anksioznosti (nemiran, agitiran, veoma agitiran, borben), dok se vrednostima od -1 do -5 boduju različiti nivoi sedacije (pospan, plitka sedacija, umerena sedacija, duboka sedacija, najdublje sediran) (Sessler et al., 2002) (Prilog 2).

3.7.4 CAM-ICU test (*Confusion Assessment Method for the ICU*)

CAM-ICU test je preveden na srpski jezik, a potom kulturološki adaptiran i validiran. CAM-ICU test je do 98% specifičan i senzitivan u otkrivanju delirijuma, a kada se sprovodi od strane obučenog medicinskog osoblja u JIL, ne zahteva duže od dva minuta za izvođenje. Četiri komponente testa obuhvataju: promenu ili fluktuaciju mentalnog statusa pacijenta, nepažnju, dezorganizaciju misli, promenu nivoa stanja svesti. Test je pozitivan ukoliko su prisutne 1. i 2. komponenta testa i 3. ili 4. Pre izvođenja ovog testa, procenjuje se nivo svesti ili nivo sedacije pomoću Ričmondove skale agitacije i sedacije. Pacijenti sa RASS skorom -4 ili -5 nisu podobni za CAM-ICU procenu. Dijagnoza delirijuma se postavlja kada je RASS ≥ -3 , a CAM-ICU test pozitivan. Ukoliko je RASS skor između +1 i +4 sa pozitivnim CAM-ICU testom, postavljena je dijagnoza hiperaktivnog delirijuma, ako je vrednost RASS između 0 i -3 uz pozitivan CAM-ICU test, onda je dijagnoza išla u prilog hipoaktivnog delirijuma. Dijagnoza mešovitog tipa postavljena je ukoliko je pacijent imao RASS vrednosti oba intervala (Ely et al., 2001; Miranda et al., 2023; Peterson et al., 2006) (Prilog 3).

3.7.5 Numerička skala bola (*Numeric rating scale* – NRS)

Procena intenziteta postoperativnog bola vršena je upotrebom Numeričke skale bola (*Numeric rating scale* – NRS). NRS skala je predstavljena horizontalnom linijom od 10 cm, izdeljenom na 10 jednakih delova koji su obeleženi celim brojevima, od 0 do 10. Nula predstavlja stanje bez bola, a 10 "najjači mogući bol". U odnosu na odgovor pacijenta bol se klasifikuje kao: 0=nema bola, 1-3=blagi bol, 4-6=umereni bol, ≥ 7 =jak bol (Haefeli et al., 2006). Procena intenziteta bola u miru vršena je 1h, 2h, 4h, 6h, 8h, 12 h, 16h, 20h, 24h posle operacije (Prilog 4).

3.8 Selekcija ispitanika

Inicijalno je ispitano ukupno 218 pacijenata muškog pola, starosti ≥ 50 godina planiranih za elektivnu, otvorenu veliku urološku operativnu proceduru. Isključujući kriterijumi za učešće u istraživanju bili su odbijanje pacijenta da učestvuje, prethodna istorija delirijuma ili prisustvo delirijuma na prijemu u bolnicu, anamneza zloupotrebe alkohola i lekova, korišćenje droga, stanja koja bi mogla imati potencijalne zbunjujuće efekte kao što su neurodegenerativne bolesti (Parkinsonova bolest, Alchajmerova bolest), cerebrovaskularne bolesti (istorija moždanog udara ili tranzitornog ishemijskog napada), psihijatrijski poremećaji (depresija, šizofrenija, bipolarni poremećaj). Takođe, isključujući kriterijum bila je prethodna dijagnoza demencije ili kognitivni deficit utvrđen MMSE testiranjem (MMSE skor 0 - 18), kao i prisustvo ozbiljnog poremećaja čula sluha ili vida.

Pacijenti sa mentalnim/neurološkim stanjima nisu uključeni u cilju izbegavanja konfaunding faktora. Primarni cilj istraživanja je ispitivanje kako faktori povezani sa operacijom i anestezijom utiču na nastanak POD. Osobe sa postojećom demencijom, teškim kognitivnim oštećenjima ili aktivnim psihijatrijskim poremećajima (kao i zloupotrebom supstanci) imaju izuzetno visok osnovni rizik za razvoj delirijuma. Uključivanjem takvih ispitanika bilo bi skoro nemoguće razdvojiti da li je delirijum nastao zbog hirurškog stresa ili zbog već postojećeg stanja. Isključivanjem pacijenata sa ekstremno visokim osnovnim rizikom, istraživanju je poboljšana unutrašnja validnost i osigurano da su nalazi relevantni za opštu populaciju starijih muškaraca podvrgnutih operaciji.

Nakon primene isključujućih kriterijuma, isključen je 31 pacijent: 3 su odbila učešće, 5 je imalo demenciju, 2 su imala preoperativni delirijum, 2 su imala akutni cerebrovaskularni događaj pre operacije, 8 je imalo mentalne poremećaje (6 depresiju, 1 šizofreniju, 1 bipolarni poremećaj), 2 su imala težak poremećaj sluha i 9 je zloupotrebljavalo alkohol. U daljem toku studije, 25 pacijenata je isključeno iz konačne analize: 1 pacijent je preminuo pre kraja istraživanja, 4 su imala hiruršku reintervenciju, 1 je imao moždani udar tokom perioda praćenja, a 19 je isključeno zbog nedostatka važnih podataka. Konačno, u studiju je uključeno 162 ispitanika.

3.9 Podela ispitanika u grupe

Cilj ovog istraživanja bio je da se identifikuju svi faktori koji su značajno povezani sa nastankom POD. Za potrebe studije, ispitanici su prvobitno podeljeni u dve grupe: oni koji su postoperativno razvili delirijum i oni kod kojih postoperativno nije došlo do razvoja delirijuma. Takođe, cilj ovog istraživanja bio je da se utvrdi potencijalni benefit korišćenja EEG monitoringa tokom operacije radi prevencije nastanka postoperativnog delirijuma, te su pacijenti podeljeni u dve grupe, grupu kod koje je tokom operacije korišćena ova vrsta monitoringa i grupu kod koje ona nije korišćena.

3.10 Statistička analiza

Podaci dobijeni upitnicima i uvidom u medicinsku dokumentaciju uneti su u elektronsku bazu podataka i potom analizirani. Za prikaz demografskih karakteristika korišćene su metode deskriptivne statistike. Radi provere normalnosti distribucije korišćeni su Kolmogorov-Smirnov (Kolmogorov-Smirnov) i Šapiro-Vilkov (Shapiro-Wilk) test. Za opisivanje varijabli od značaja i u zavisnosti od njihove prirode, korišćene su mere deskriptivne statistike: frekvencije, procenti, srednja vrednost (prosek), medijana, standardna devijacija (SD) i raspon.

Za nivo statističke značajnosti usvojena je vrednost $\alpha=0,05$. U slučaju višestrukog testiranja nad istim setom podataka, korišćena je Bonferroni korekcija α -vrednosti ($\alpha_{1} = 0,05/3 = 0,0167$).

Za testiranje razlika između različitih ishoda (pacijenti sa POD i bez POD) a u zavisnosti od prirode ispitivanih parametara, korišćeni su: Pearson χ^2 test, Fisher exact test i Wilcoxon rank sum test. Za ispitivanje diskriminacionog potencijala parametara od značaja za POD korišćena je ROC kriva (*Receiver-operating-characteristic Curve*) i površina ispod nje (AUC ROC - *Area Under the ROC curve*) po DeLong metodi. Za testiranje značajnosti AUC ROC korišćena je logistička regresija i Likelihood ratio test. Za najbolje granične vrednosti usvojene su one za koje su na osnovu ROC-analiza dostignuta maksimalne vrednosti i senzitivnosti i specifičnosti. Takođe, za identifikaciju

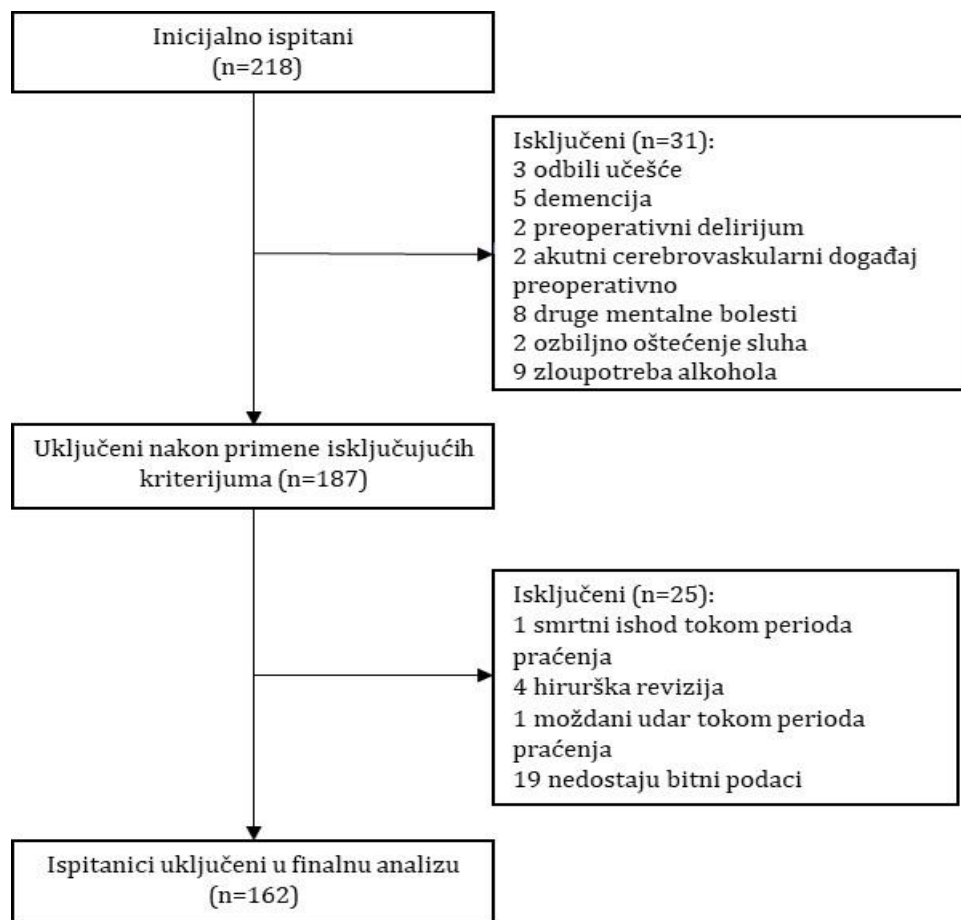
faktora od značaja za pojavu POD, korišćena je univariijantna i multivariijantna logistička regresiona analiza. Za opis je korišćen Odds Ratio (OR) sa odgovarajućim 95% intervalom poverenja (*Confidence Interval* - CI) dok je za ispitivanje statističke značajnosti faktora u regresionom modelu korišćen *Likelihood Ratio* test i *Wald*-ov test.

Analiza podataka je rađena u statističkom programu R (verzija 4.3.1 (2023-06-16 ucrt) -- "Beagle Scouts"; Copyright (C) 2023 The R Foundation for Statistical Computing; Platform: x86_64-w64-mingw32/x64 (64-bit)). (available at: www.r-project.org; downloaded: 21 August 2023)

4. REZULTATI

4.1 Demografske i kliničke karakteristike ispitanika

Tokom perioda od deset meseci, u istraživanje je uključeno ukupno 162 ispitanika (Slika 3).



Slika 3. Prikaz ispitanika koji su uključeni u istraživanje

Inicijalno je ispitano ukupno 218 pacijenata muškog pola, starosti ≥ 50 godina planiranih za elektivnu, otvorenu veliku urološku operativnu proceduru. Nakon primene isključujućih kriterijuma, isključen je 31 pacijent: 3 su odbila učešće, 5 je imalo demenciju, 2 su imala preoperativni delirijum, 2 su imala akutni cerebrovaskularni događaj pre operacije, 8 je imalo mentalne poremećaje (6 depresiju, 1 šizofreniju, 1 bipolarni poremećaj), 2 su imala težak poremećaj sluha i 9 je zloupotrebljavalo alkohol. U daljem toku istraživanja, 25 pacijenata je

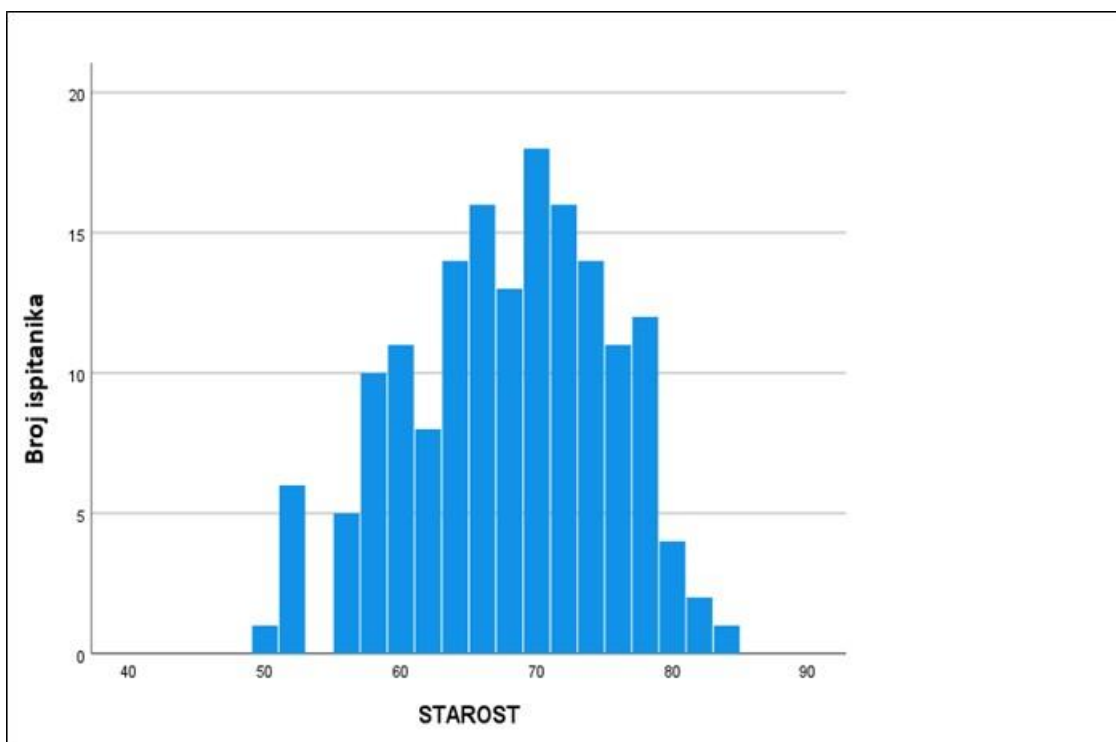
isključeno iz konačne analize: 1 pacijent je preminuo tokom perioda praćenja, 4 su imala hiruršku reintervenciju, 1 je imao moždani udar tokom perioda praćenja, a 19 je isključeno zbog nedostatka važnih podataka.

Prosečna starost ispitanika u trenutku operacije je iznosila 67,41 ($\pm 7,38$) godine. Najmlađi ispitanik imao je 50 godina a najstariji 84 godine (Tabela 3). Grafikonom 1 prikazana je distribucija ispitanika u odnosu na starost.

Tabela 3. Prosečna vrednost, standardna devijacija, medijana, minimalna i maksimalna vrednost starosti ispitanika

	Srednja vrednost	SD	Medijana	Min	Max
Starost (godine)	67,41	7,38	68	50	84

SD-standardna devijacija; Min-minimalna vrednost; Max-maksimalna vrednost



Grafikon 1. Distribucija ispitanika u odnosu na starost u trenutku operacije

U trenutku sprovođenja istraživanja najveći broj ispitanika živeo je u gradu (74,7%) (Tabela 4).

Tabela 4. Distribucija ispitanika prema mestu stanovanja

Mesto stanovanja	Broj	Procenat
Selo	41	25,3
Grad	121	74,7
Ukupno	162	100

U tabeli 5. prikazana je distribucija ispitanika prema bračnom statusu. Najveći broj ispitanika u trenutku istraživanja bio je u bračnoj zajednici (80,86%).

Tabela 5. Distribucija ispitanika prema bračnom statusu

Bračni status	Broj	Procenat
Neoženjen	4	2,5
Oženjen	131	80,9
Razveden	13	8,0
Udovac	14	8,6
Ukupno	162	100

Najveći broj ispitanika, njih 88 imalo je završenu srednju školu (54,3%) (Tabela 6).

Tabela 6. Distribucija ispitanika prema stepenu obrazovanja

Stepen obrazovanja	Broj	Procenat
Osnovna škola	14	8,6
Srednja škola	88	54,3
Viša škola	30	18,5
Fakultet	26	16,0
Magisterijum/doktorat	4	2,5
Ukupno	162	100

Prosečni indeks telesne mase (*Body Mass Index* – BMI (kg/m²)) ispitanika iznosio je 27,04±3,89 kg/m² (Tabela 7). U tabeli 8 prikazana je distribucija ispitanika prema BMI. Najveći broj ispitanika imao je prekomernu težinu (51,2%) a nijedan nije imao gojaznost treće klase.

Tabela 7. Prosečna vrednost, standardna devijacija, medijana, minimalna i maksimalna vrednost indeksa telesne mase ispitanika

	Srednja vrednost	SD	Medijana	Min	Max
BMI (kg/m²)	27,04	3,89	26,95	17,7	39,3

SD-standardna devijacija; Min-minimalna vrednost; Max-maksimalna vrednost

Tabela 8. Distribucija ispitanika prema indeksu telesne mase

Indeks telesne mase - BMI (kg/m²)	Broj	Procenat
Pothranjen (< 18,5)	1	0,6
Normalna težina (18,5 – 24,9)	46	28,4
Prekomerna težina (25 – 29,9)	83	51,2
Gojaznost I klasa (30 – 34,9)	27	16,7
Gojaznost II klasa (35 – 39,9)	5	3,1
Gojaznost III klasa (> 40)	0	0
Ukupno	162	100

U trenutku operacije skoro polovina ispitanika je pripadala kategoriji nepušača (46,9%) a aktivnih pušača je bilo 35,2% i bivših pušača 17,9% (Tabela 9). Prosečan broj popušenih cigareta dnevno kod pušača je bio 19,86±8,36 (Tabela 10), a prosečna dužina trajanja pušačkog staža oko 30,1±14,0 godina (Tabela 11).

Tabela 9. Distribucija ispitanika prema pušačkom statusu

Pušački status	Broj	Procenat
Nepušač	76	46,9
Bivši pušač	29	17,9
Pušač	57	35,2
Ukupno	162	100

Tabela 10. Prosečna vrednost, standardna devijacija, medijana, minimalna i maksimalna vrednost broja cigareta na dan

	Srednja vrednost	SD	Medijana	Min	Max
Broj cigareta/dan	19,86	8,36	20	3	40

SD-standardna devijacija; Min-minimalna vrednost; Max-maksimalna vrednost

Tabela 11. Prosečna vrednost, standardna devijacija, medijana, minimalna i maksimalna vrednost pušačkog staža

	Srednja vrednost	SD	Medijana	Min	Max
Pušački staž (godine)	30,08	14,04	30	5	60

SD-standardna devijacija; Min-minimalna vrednost; Max-maksimalna vrednost

U tabeli 12 prikazana je distribucija ispitanika prema podacima o konzumiranju alkohola. Umerenu upotrebu alkohola (2 standardna pića ili manje dnevno) je prijavilo 38,9% ispitanika, dok je skoro duplo veći broj ispitanika prijavio da uopšte ne konzumira alkohol (61,1%).

Tabela 12. Distribucija ispitanika prema konzumiranju alkohola

Konzumiranje alkohola	Broj	Procenat
Ne	99	61,1
Da	63	38,9
Ukupno	162	100

Podaci o prisustvu i učestalosti pojedinih komorbiditeta prikazani su u Tabeli 13 i 14. Najveći broj bolesnika imao je prisustvo bar jednog komorbiditeta (88,9%). Najčešće prisutan komorbiditet bila je arterijska hipertenzija (HTA), čak 124 ispitanika imalo je ovaj komorbiditet (76,5%). Skoro trećina ispitanika imala je preoperativnu hroničnu bubrežnu insuficijenciju (27,8%) a u proseku je svaki peti ispitanik bolovao od dijabetes melitusa (19,7%).

Tabela 13. Distribucija ispitanika u odnosu na prisustvo komorbiditeta

Prisustvo komorbiditeta	Broj	Procenat
Ne	18	11,1
Da	144	88,9
Ukupno	162	100

Tabela 14. Distribucija ispitanika u odnosu na prisustvo određenih vrsta komorbiditeta

Komorbiditet	Broj	Procenat
HTA	124	76,5
Preležani infarkt miokarda	13	8,0
Angina pectoris	11	6,8
Kardiomiopatija	16	9,9
Atrijalna fibrilacija	18	11,1
HOBP	22	13,6
Dijabetes melitus	32	19,7
Hronična bubrežna insuficijencija	45	27,8
Ostalo	16	9,9

Prosečana vrednost preoperativnog MMSE skora u celoj grupi ispitanika bila je $27,9 \pm 2,2$ (Tabela 15). U tabeli 16 prikazana je distribucija ispitanika prema MMSE vrednostima. Većina ispitanika imala je normalne vrednosti ovog skora dok su 4 ispitanika imala blaži kognitivni poremećaj.

Tabela 15. Prosečna vrednost, standardna devijacija, medijana, minimalna i maksimalna vrednost MMSE skora

	Srednja vrednost	SD	Medijana	Min	Max
MMSE skor	27,9	2,17	28	20	30

SD-standardna devijacija; Min-minimalna vrednost; Max-maksimalna vrednost

Tabela 16. Distribucija ispitanika prema MMSE vrednostima

MMSE skor	Broj	Procenat
20	1	0,6
21	1	0,6
22	1	0,6
23	1	0,6
24	10	6,2
25	12	7,4
26	13	8,0
27	20	12,3
28	29	17,9
29	16	9,9
30	58	35,8
Ukupno	162	100

Distribucija ispitanika prema vrsti operacije prikazana je u tabeli 17. Najveći broj bolesnika podvrgnut je radikalnoj prostatektomiji (33,9%), potom radikalnoj nefrektomiji (31,5%), totalnoj

cistektomiji (27,8%) i nefroureterektomiji (6,8%). Prosečna dužina trajanja operacije bila je 172,2 ±65,7 minuta. Najkraća operacija trajala je 60 minuta a najduža 480 minuta (Tabela 18).

Tabela 17. Distribucija ispitanika prema vrsti operacije

Vrsta operacije	Broj	Procenat
Totalna cistektomija	45	27,8
Radikalna nefrektomija	51	31,5
Nefroureterektomija	11	6,8
Radikalna prostatektomija	55	33,9
Ukupno	162	100

Tabela 18. Prosečna vrednost, standardna devijacija, medijana, minimalna i maksimalna vrednost trajanja operacije

	Srednja vrednost	SD	Medijana	Min	Max
Trajanje operacije (min)	172,2	65,69	170	60	480

SD-standardna devijacija; Min-minimalna vrednost; Max-maksimalna vrednost

Prosečan gubitak krvi tokom operacije bio je 395,6ml (Tabela 19). Kod 39 bolesnika (24,1%) je intraoperativno bila primenjena transfuzija eritrocita (Tabela 20), a prosečna količina primenjene transfuzije bila je oko 350ml (Tabela 21).

Tabela 19. Prosečna vrednost, standardna devijacija, medijana, minimalna i maksimalna vrednost intraoperativnog gubitka krvi

	Srednja vrednost	SD	Medijana	Min	Max
Intraoperativni gubitak krvi (ml)	395,6	303,87	300	50	1400

SD-standardna devijacija; Min-minimalna vrednost; Max-maksimalna vrednost

Tabela 20. Distribucija ispitanika prema intraoperativnoj primeni transfuzije

Intraoperativna primena transfuzije	Broj	Procenat
Ne	123	75,9
Da	39	24,1
Ukupno	162	100

Tabela 21. Prosečna vrednost, standardna devijacija, medijana, minimalna i maksimalna vrednost količine transfuzije

	Srednja vrednost	SD	Medijana	Min	Max
Količina transfuzije (ml)	343,5	119,26	285	235	610

SD-standardna devijacija; Min-minimalna vrednost; Max-maksimalna vrednost

U tabeli 22 prikazana je distribucija ispitanika prema intraoperativnoj primeni EEG monitoringa. Kod 72 ispitanika (44,4%) dubina anestezije je praćena primenom EEG-a dok kod 90 ispitanika (55,6%) ovaj monitoring nije korišćen.

Tabela 22. Distribucija ispitanika prema intraoperativnoj primeni EEG monitoringa

Intraoperativna primena EEG-a	Broj	Procenat
Ne	90	55,6
Da	72	44,4
Ukupno	162	100

Pojava hipotenzije tokom operacije zabeležena je kod 68 ispitanika (42,0%), dok 94 ispitanika (58,0%) nije imalo intraoperativnu hipotenziju (Tabela 23).

Tabela 23. Distribucija ispitanika prema intraoperativnoj hipotenziji

Intraoperativna hipotenzija	Broj	Procenat
Ne	94	58,0
Da	68	42,0
Ukupno	162	100

Kod većine ispitanika (86,4%) primenjena je preoperativno intramuskularna premedikacija midazolamom. Njih 140 dobilo je premedikaciju a 22 bolesnika nije (Tabela 24). Polovina ispitanika dobila je midazolam u dozi od 5mg, a 35,8% njih u dozi od 2,5 mg (Tabela 25).

Tabela 24. Distribucija ispitanika prema primeni premedikacije

Premedikacija	Broj	Procenat
Ne	22	13,6
Da	140	86,4
Ukupno	162	100

Tabela 25. Distribucija ispitanika prema dozi midazolama

Midazolam (mg)	Broj	Procenat
2,5 mg	58	35,8
5 mg	82	50,6
0 mg	22	13,6
Ukupno	162	100

Prosečna intraoperativna potrošnja fentanila bila je 435 mcg (Tabela 26), a prosečna količina utrošenog sevoflurana oko 43ml po operaciji (Tabela 27).

Tabela 26. Prosečna vrednost, standardna devijacija, medijana, minimalna i maksimalna vrednost potrošnje fentanila

	Srednja vrednost	SD	Medijana	Min	Max
Potrošnja fentanila (mcg)	435	107,5	400	250	800

SD-standardna devijacija; Min-minimalna vrednost; Max-maksimalna vrednost

Tabela 27. Prosečna vrednost, standardna devijacija, medijana, minimalna i maksimalna vrednost potrošnje sevoflurana

	Srednja vrednost	SD	Medijana	Min	Max
Potrošnja sevoflurana (ml)	42,69	16,35	42	15	117

SD-standardna devijacija; Min-minimalna vrednost; Max-maksimalna vrednost

U tabeli 28 prikazane su prosečne vrednosti intenziteta postoperativnog bola u prvih 24h postoperativno. Većina bolesnika postoperativno je imala bol srednjeg intenziteta, prosečna vrednost na NRS skali bila je $4,19 \pm 1,74$.

Tabela 28. Prosečna vrednost, standardna devijacija, medijana, minimalna i maksimalna vrednost intenziteta postoperativnog bola

	Srednja vrednost	SD	Medijana	Min	Max
NRS skor	4,19	1,74	4,3	0	8,7

SD-standardna devijacija; Min-minimalna vrednost; Max-maksimalna vrednost

4.2 DELIRIJUM

4.2.1 Opšte karakteristike

Od 162 ispitanika koji su uključeni u istraživanje njih 26 (16,0%) je u postoperativnom periodu razvilo delirijum (Tabela 29).

Tabela 29. Distribucija ispitanika prema incidentalnom javljanju POD

POD	Broj	Procent
Ne	136	83,9
Da	26	16,0
Ukupno	162	100

Tokom perioda praćenja od pet postoperativnih dana, svi slučajevi POD su se javili u okviru prva tri postoperativna dana (Tabela 30). Prvog postoperativnog dana POD se javio kod 12 (46,15%) ispitanika, drugog kod 10 (38,5%) i trećeg kod 4 (15,4%). Trajanje simptoma POD bilo je u proseku oko 3 dana. Po 10 (38,5%) ispitanika je imalo simptome u trajanju od dva ili tri dana, dok je kod 6 ispitanika POD trajao četiri dana (Tabela 31). Najčešći tip POD u ovom istraživanju bio je mešoviti (46,2%), potom hiperaktivni (38,5%) i hipoaktivni (15,4%) (Tabela 32).

Tabela 30. Učestalost javljanja POD unutar prvih pet postoperativnih dana

Incidencija POD	Broj	Procent
Prvi postoperativni dan	12	46,1
Drugi postoperativni dan	10	38,5
Treći postoperativni dan	4	15,4
Četvrti postoperativni dan	0	0
Peti postoperativni dan	0	0
Ukupno	26	100

Tabela 31. Distribucija ispitanika sa POD prema dužini trajanja POD

Dužina trajanja POD (dani)	Broj	Procenat
1	0	0
2	10	38,5
3	10	38,5
4	6	23,1
5	0	0
Ukupno	26	100

Tabela 32. Distribucija ispitanika sa POD prema vrsti POD

Vrsta POD	Broj	Procenat
Hipoaktivni	4	15,4
Hiperaktivni	10	38,5
Mešoviti	12	46,1
Ukupno	26	100

4.2.2 Faktori rizika za nastanak POD

U drugom delu istraživanja analizirani su demografski, klinički i perioperativni faktori koji se dovode u vezu sa nastankom POD (Tabele 33 i 34).

Ispitanici sa POD, u odnosu na ispitanike bez POD, bili su značajno stariji ($p<0,01$), značajno češće su poticali iz seoske sredine ($p<0,01$) i bili umereni korisnici alkohola ($p<0,01$) (Tabela 33). Takođe, značajno češće su imali komorbiditete ($p<0,01$), posebno atrijalnu fibrilaciju ($p<0,01$) i hroničnu opstruktivnu bolest pluća (HOBP) ($p<0,01$) (Tabela 33).

Između ispitivanih grupa nije bilo značajne razlike u odnosu na bračni status, stepen obrazovanja, indeks telesne mase i pušački status (Tabela 33). Takođe, ove dve grupe ispitanika nisu se značajno razlikovale u odnosu na prisustvo arterijske hipertenzije, ishemijske bolesti srca, dijabetes melitusa i hronične bubrežne slabosti (Tabela 33).

Niže prosečne preoperativne vrednosti MMSE skora su značajno češće ($p<0,01$) bile kod ispitanika sa POD, nego bez POD (Tabela 34). U odnosu na vrstu operativnog zahvata ispitanici sa POD su značajno češće imali totalnu cistektomiju ili radikalnu nefrektomiju nego ispitanici bez POD (Tabela 34).

Tabela 33. Demografske i kliničke karakteristike ispitanika sa i bez POD

Varijable	Ukupno (n=162) Broj (%)	Bez POD (n=136) Broj (%)	POD (n=26) Broj (%)	p*
Starost (godine)				
Srednja vrednost (SD)	67,41 (7,38)	66,29 (7,21)	73,31 (5,18)	1,02*10⁻⁵
Medijana (Opseg)	68 (50 - 84)	66,5 (50 - 82)	73,5 (64 - 84)	
Mesto stanovanja				
Selo	41 (25,3)	29 (21,3)	12 (46,1)	0,008
Grad	121 (74,7)	107 (78,7)	14 (53,8)	
Bračni status				
Neoženjen	4 (2,5)	4 (2,9)	0 (0)	0,884
Oženjen	131 (80,9)	108 (79,4)	23 (88,5)	
Razveden	13 (8,0)	12 (8,8)	1 (3,8)	
Udovac	14 (8,6)	12 (8,8)	2 (7,7)	
Stepen obrazovanja				
Osnovna škola	14 (8,6)	9 (6,6)	5 (19,2)	0,256
Srednja škola	88 (54,3)	76 (55,9)	12 (46,1)	
Viša škola	30 (18,5)	24 (17,6)	6 (23,1)	
Fakultet	26 (16,0)	23 (16,9)	3 (11,5)	
Magisterijum/doktorat	4 (2,5)	4 (2,9)	0 (0)	
BMI (kg/m²)				
Srednja vrednost (SD)	27,04 (3,89)	27,2 (3,88)	26,2 (3,93)	0,272
Medijana (Opseg)	26,9 (17,7-39,3)	27,2 (19,2-39,3)	26 (17,7-34,6)	
Pušenje				
Da	57 (35,2)	47 (34,6)	10 (38,5)	0,876
Ne	105 (64,8)	89 (65,4)	16 (61,5)	
Konзумiranje alkohola				
Da (Umereno)	63 (38,9)	41 (30,1)	22 (84,6)	6,65*10⁻⁷
Nikada	99 (61,1)	95 (69,8)	4 (15,4)	
Broj komorbiditeta				
Srednja vrednost (SD)	1,91 (1,4)	1,72 (1,29)	2,88 (1,56)	0,000
Medijana (Opseg)	2 (0-7)	1 (0-7)	2,5 (1-7)	
HTA				
Da	124 (76,5)	101 (74,3)	23 (88,5)	0,137
Ne	38 (23,5)	35 (25,7)	3 (11,5)	
AF				
Da	18 (11,1)	12 (8,8)	6 (23,1)	0,034
Ne	144 (88,9)	124 (91,2)	20 (76,9)	
Ishemijska bolest srca				
Da	11 (6,8)	9 (6,6)	2 (7,7)	0,690
Ne	151 (93,2)	127 (93,4)	24 (92,3)	
DM				
Da	32 (19,7)	26 (19,1)	6 (23,1)	0,642
Ne	130 (80,2)	110 (80,9)	20 (76,9)	
HOBP				
Da	22 (13,6)	13 (9,6)	9 (34,6)	0,001
Ne	140 (86,4)	123 (90,4)	17 (65,4)	
HBI				
Da	45 (27,8)	34 (25)	11 (42,3)	0,071
Ne	117 (72,2)	102 (75)	15 (57,7)	

*Wilcoxon Rank Sum test, Pearson Chi-squared Test, Fisher Exact Test. SD-standardna devijacija; BMI-Body mass index; HTA-arterijska hipertenzija; AF-atrijalna fibrilacija; DM-dijabetes melitus; HOBP-hronična opstruktivna bolest pluća; HBI-hronična bubrežna insuficijencija

Takođe, ispitanici sa POD su značajno češće imali veću prosečnu vrednost jačine postoperativnog bola u prvih 24h posle operacije, intraoperativnu hipotenziju i primali transfuziju eritrocita u odnosu na ispitanike bez POD (Tabela 34).

Tabela 34. Perioperativne karakteristike ispitanika sa i bez POD

Varijable	Ukupno (n=162) Broj (%)	Bez POD (n=136) Broj (%)	POD (n=26) Broj (%)	p*
Preoperativni MMSE				
Srednja vrednost (SD)	27,9 (2,17)	28,27 (1,9)	25,96 (2,51)	8,92*10⁻⁶
Medijana (Opseg)	28 (20-30)	29 (21-30)	25 (20-30)	
EEG monitoring intraoperativno				
Da	72 (44,4)	63 (46,3)	9 (34,6)	0,271
Ne	90 (55,6)	73 (53,7)	17 (65,4)	
Vrsta operacije				
Totalna cistektomija	45 (27,8)	33 (24,3)	12 (46,1)	0,020
Nefrektomija	51 (31,5)	41 (30,1)	10 (38,5)	
Nefroureterektomija	11 (6,8)	10 (7,3)	1 (3,8)	
Radikalna prostatektomija	55 (33,9)	52 (38,2)	3 (11,5)	
Trajanje operacije (min)				
Srednja vrednost (SD)	172,2 (65,69)	168,6 (62,03)	191 (81,11)	0,223
Medijana (Opseg)	170 (60-480)	167,5 (60-420)	175 (100-480)	
Intraoperativna hipotenzija				
Da	68 (42,0)	48 (35,3)	20 (76,9)	8,12*10⁻⁵
Ne	94 (58,0)	88 (64,7)	6 (23,1)	
Intraoperativni gubitak krvi (ml)				
Srednja vrednost (SD)	395,6 (303,87)	374,8 (293,21)	506 (340,75)	0,066
Medijana (Opseg)	300 (50-1400)	300 (50-1400)	500 (50-1200)	
Intraoperativna transfuzija				
Da	39 (24,1)	28 (20,6)	11 (42,3)	0,018
Ne	123 (75,9)	108 (79,4)	15 (57,7)	
Količina primenjene transfuzije (ml)				
Srednja vrednost (SD)	343,5 (119,26)	332,3 (110,17)	371,8 (141,59)	0,754
Medijana (Opseg)	285 (235-610)	285 (235-575)	285 (245-610)	
Premedikacija midazolamom (mg)				
2,5mg	58 (35,8)	49 (36,0)	9 (34,6)	0,572
5mg	82 (50,6)	72 (52,9)	10 (38,5)	
0mg	22 (13,6)	15 (11,0)	7 (26,9)	
Potrošnja fentanila (mcg)				
Srednja vrednost (SD)	435 (107,5)	434 (107)	438,5 (114,5)	0,935
Medijana (Opseg)	400 (250-800)	400 (250-700)	450 (300-800)	

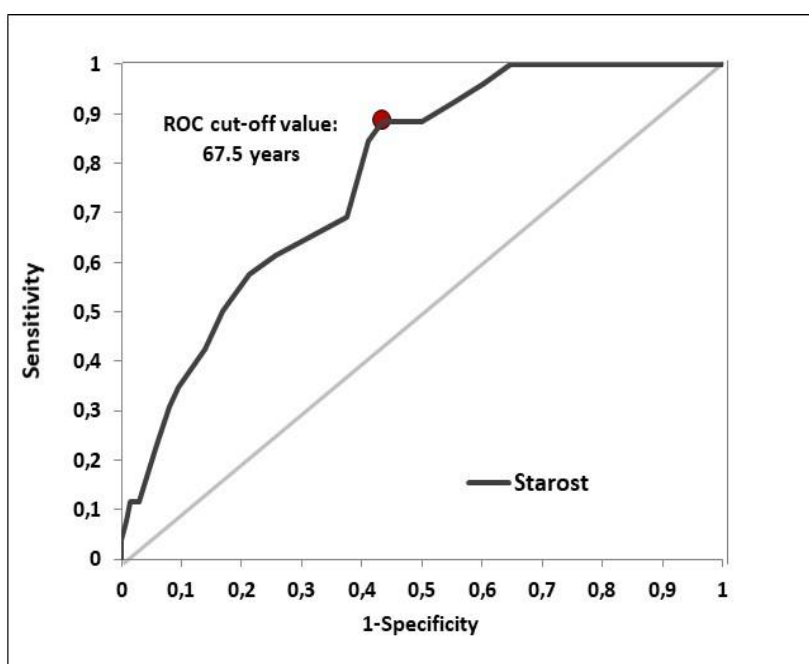
Potrošnja sevoflurana (ml)				
Srednja vrednost (SD)	42,69 (16,35)	41,78 (15,38)	47,46 (20,42)	0,210
Medijana (Opseg)	42 (15-117)	41 (15-103)	45 (25-117)	
Intenzitet postoperativnog bola (NRS)				
Srednja vrednost (SD)	4,19 (1,74)	3,89 (1,69)	5,73 (1,01)	3,08*10⁻⁷
Medijana (Opseg)	4,3 (0-8,7)	3,7 (0-8,7)	5,7 (3,7-7,3)	

*Wilcoxon Rank Sum test, Pearson Chi-squared Test, Fisher Exact Test. SD- standardna devijacija

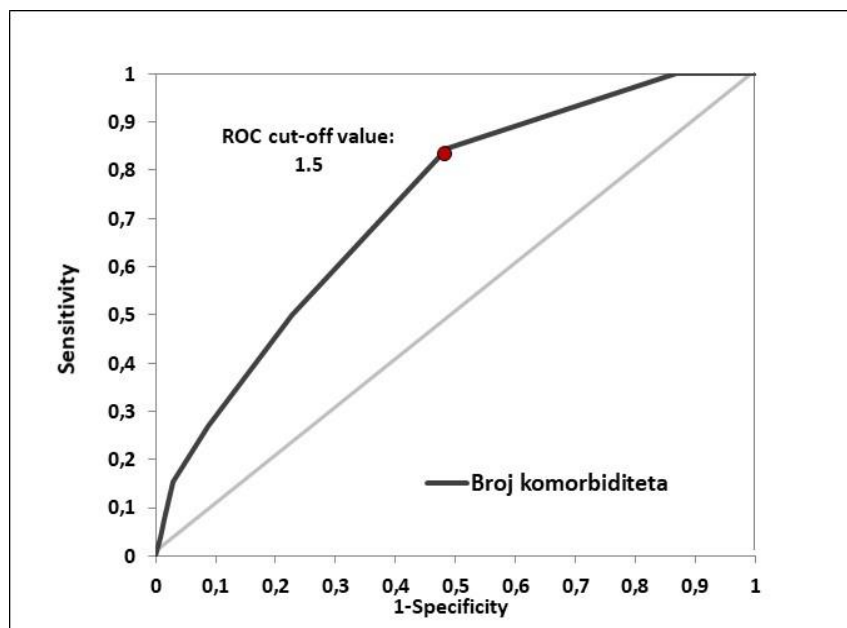
Međutim, između ispitivanih grupa nije bilo značajnih razlika u odnosu na korišćenje benzodijazepina u preoperativnoj medikaciji, intraoperativnu primenu EEG monitoringa, intraoperativni gubitak krvi i količinu primenjene transfuzije. Prosečna potrošnja fentanila i sevoflurana tokom operacije nije bila značajno različita za ove dve grupe ispitanika (Tabela 34).

4.2.3 Analiza ROC krive

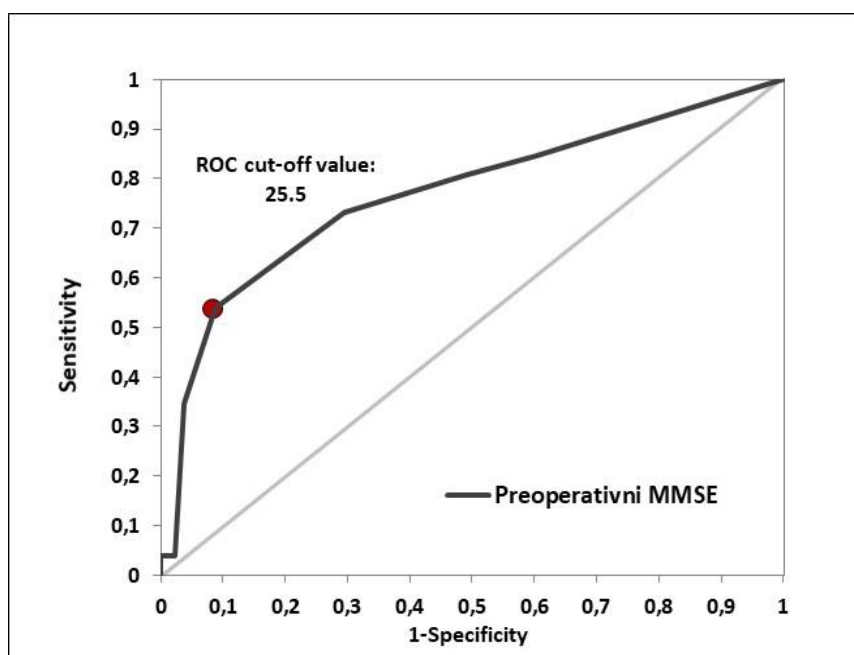
U trećem delu rada ispitali smo diskriminacioni potencijal varijabli koje su značajno uticale na nastanak POD korišćenjem ROC krive (*Receiver-operating-characteristic Curve*) i površine ispod nje (AUC ROC - *Area Under the ROC curve*). ROC krive i najbolje granične vrednosti (*cut-off*) za predviđanje POD u odnosu na starost, broj komorbiditeta, preoperativni MMSE skor i postoperativni NRS skor prikazane su Slikama 4-7 kao i na tabeli 35.



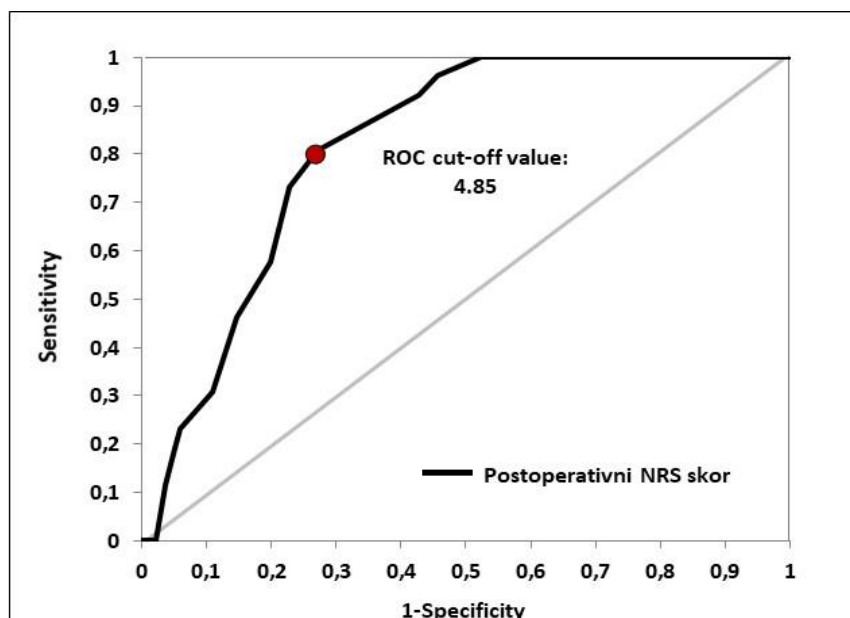
Slika 4. ROC kriva i najbolja granična vrednost (*cut-off*) prema uzrastu



Slika 5. ROC kriva i najbolja granična vrednost (cut-off) prema broju komorbiditeta



Slika 6. ROC kriva i najbolja granična vrednost (cut-off) prema MMSE skoru



Slika 7. ROC kriva i najbolja granična vrednost (cut-off) prema NRS skor

Tabela 35. Rezultati ROC analize za predikciju POD

Varijable	Rezultati ROC analize				
	AUC ROC ^a (95%IP)	p-vrednost ^b	Najbolji cut-off ^c	Senzitivnost (95%IP)	Specifičnost (95%IP)
Starost (godine)	77,3% (68,8-85,9%)	$1,8 \cdot 10^{-6}$	67,5	88,5% (73,1-100%)	56,6% (48,5-64,7%)
Broj komorbiditeta	72,7% (63,2-82,2%)	$2,2 \cdot 10^{-4}$	1,5	84,6% (69,2-96,2%)	51,5% (42,6-60,3%)
Preoperativni MMSE	76,8% (65,4-88,1%)	$1,9 \cdot 10^{-6}$	25,5	53,8% (34,6-73,1%)	91,2% (86,0-95,6%)
Postoperativni NRS	81,7% (74,8-88,5%)	$2,6 \cdot 10^{-7}$	4,85	80,8% (65,4-96,2%)	72,8% (65,4-80,2%)

^aPovršina ispod ROC krive (DeLong's method); ^bLikelihood ratio test za AUC ROC; ^cVrednosti sa maksimalnom senzitivnošću i specifičnošću, IP – interval poverenja

Najbolje granične vrednosti za predikciju POD određene ROC analizom jesu starost 67,5 i više godina, broj komorbiditeta veći od 1,5, prosečna vrednost preoperativnog MMSE skora koja je manja od 25,5 i vrednost postoperativnog intenziteta bola na NRS skali koja je veća od 4,85 (Tabela 35).

Kategorizacijom numeričkih varijabli prema ROC graničnim vrednostima definisane su nove kategoričke varijable. Njihova povezanost sa nastankom POD prikazana je u tabeli 36. Nastanak POD bio je značajno češći kod ispitanika starijih od 67,5 godina ($p<0,01$), kod ispitanika sa dva i više komorbiditeta ($p<0,01$), kod lica sa preoperativnim vrednostima MMSE skora nižim od 25,5 ($p<0,01$) i postoperativnim intenzitetom bola na NRS skali višim od 4,85 ($p<0,01$) (Tabela 36).

Tabela 36. ROC granične vrednosti (cut-off) i POD

Varijable	Ukupno (n=162) Broj (%)	Bez POD (n= 136) Broj (%)	POD (n= 26) Broj (%)	P*
Starost (godine) <67,5 ≥67,5	80 (49,38) 82 (50,62)	77 (56,62) 59 (43,38)	3 (11,54) 23 (88,46)	0,000
Broj komorbiditeta <1,5 ≥1,5	74 (45,68) 88 (54,32)	70 (51,47) 66 (48,53)	4 (15,38) 22 (84,62)	0,001
Preoperativni MMSE <25,5 ≥25,5	26 (16,05) 136 (83,95)	12 (8,82) 124 (91,18)	14 (53,85) 12 (46,15)	1,00*10⁻⁸
Postoperativni intenzitet bola (NRS) <4,85 ≥4,85	104 (64,2) 58 (35,8)	99 (72,79) 37 (27,21)	5 (19,23) 21 (80,77)	1,79*10⁻⁷

**Fisher Exact Test, Pearson Chi-squared Test*

4.2.4 Univarijantna i multivarijantna logistička regresiona analiza

U četvrtom delu istraživanja, da bi se identifikovali značajni nezavisni faktori za nastanak POD urađene su univarijantna i multivarijantna regresiona analiza (Tabela 37).

U model multivarijantne logističke regresije uključeni su oni prediktori koji su procenjeni kao značajni ($p<0,05$) na osnovu rezultata univarijantne logističke regresione analize. Prema

rezultatima multivarijantne regresione analize značajni nezavisni prediktori POD su: starost ispitanika $\geq 67,5$ godina ($p=0,036$), HOBP ($p=0,007$), umereno konzumiranje alkohola ($p=0,001$), MMSE vrednost $\leq 25,5$ ($p=0,008$), intraoperativna hipotenzija ($p=0,002$) i postoperativni intenzitet bola na NRS skali $\geq 4,85$ ($p=0,001$).

Tabela 37. Značajni nezavisni faktori za nastanak POD: prema rezultatima univarijantne i multivarijantne logističke regresione analize

Variable	Logistička regresija			
	Univarijantna		Multivarijantna	
	OR (95%IP)	Wald Test	OR (95%IP)	Wald Test
Starost				
$\geq 67,5 : < 67,5$	10,0 (2,87-34,92)	$3,05 \cdot 10^{-4}$	6,30 (1,12-35,33)	0,036
Mesto stanovanja				
Selo : Grad	3,2 (1,32-7,57)	$9,77 \cdot 10^{-3}$	-	0,37 [#]
Broj komorbiditeta				
2 : 0 i 1	5,8 (1,91-17,83)	$1,97 \cdot 10^{-3}$	-	0,14 [#]
HOBP				
Da : Ne	5,0 (1,86-13,48)	$1,42 \cdot 10^{-3}$	14,52 (2,09-100,94)	0,007
Atrijalna fibrilacija				
Da : Ne	3,1 (1,04-9,20)	0,04	-	0,52 [#]
Konzumiranje alkohola				
Umereno : Nikada	3,35 (1,39-8,09)	$9,48 \cdot 10^{-6}$	20,73 (3,67-117,03)	0,001
Preoperativni MMSE				
$< 25,5 : \geq 25,5$	12,1 (4,56-31,88)	$5,23 \cdot 10^{-7}$	10,14 (1,83-56,05)	0,008
Intraoperativna hipotenzija				
Da : Ne	6,1 (2,30-16,25)	$2,85 \cdot 10^{-4}$	15,18 (2,68-85,80)	0,002
Intraoperativna transfuzija				
Da : Ne	2,8 (1,17-6,83)	0,02	-	0,24 [#]
Postoperativni intenzitet bola (NRS)				
$\geq 4,85 : < 4,85$	11,2 (3,95-31,98)	$5,79 \cdot 10^{-6}$	17,58 (3,04-101,49)	0,001

[#]Likelihood ratio test, IP – interval poverenja

4.3 EEG MONITORING

U petom delu istraživanja, ispitani su efekti titracije anestetika vođene neuromonitoringom na učestalost javljanja POD, kao i uticaj intraoperativnog monitoringa dubine anestezije i analgezije na ukupnu intraoperativnu potrošnju anestetika i analgetika.

4.3.1 Demografske karakteristike ispitanika u odnosu na primenu EEG-a

Poređenjem grupe ispitanika kod kojih je intraoperativno dubina anestezije praćena upotrebom EEG monitoringa sa grupom ispitanika kod kojih ova metoda nije korišćena nije zabeležena značajna razlika u odnosu na njihovu prosečnu starost (Tabela 38).

Tabela 38. Prosečna vrednost, standardna devijacija, medijana, minimalna i maksimalna vrednost starosti ispitanika u odnosu na primenu EEG-a

EEG	Starost ispitanika					P*
	Srednja vrednost	SD	Medijana	Min	Max	
Ne	67,52	7,3	68,5	52	84	0,841
Da	67,28	7,51	67	50	80	

**Wilcoxon rank sum test, SD-standardna devijacija; Min-minimalna vrednost; Max-maksimalna vrednost*

Između posmatranih grupa nije bilo značajne razlike u odnosu na mesto stanovanja ispitanika (Tabela 39).

Tabela 39. Distribucija ispitanika prema primeni EEG monitoringa u odnosu na mesto stanovanja

Mesto stanovanja	EEG monitoring		P*
	Ne Broj (%)	Da Broj (%)	
Selo	23 (25,6)	18 (25)	0,935
Grad	67 (74,4)	54 (75)	
Ukupno	90 (100)	72 (100)	

**Pearson χ^2 test*

Takođe, nije bilo značajne razlike u odnosu na bračni status ispitanika, kao ni u odnosu na stepen obrazovanja (Tabele 40 i 41).

Tabela 40. Distribucija ispitanika prema primeni EEG monitoringa u odnosu na bračni status

Bračni status	EEG monitoring		P*
	Ne Broj (%)	Da Broj (%)	
Neoženjen	2 (2,2)	2 (2,8)	0,430
Oženjen	71 (78,9)	60 (83,3)	
Razveden	10 (11,1)	3 (4,2)	
Udovac	7 (7,8)	7 (9,7)	
Ukupno	90 (100)	72 (100)	

**Fisher Exact Test*

Tabela 41. Distribucija ispitanika prema primeni EEG monitoringa u odnosu na stepen obrazovanja

Stepen obrazovanja	EEG monitoring		P*
	Ne Broj (%)	Da Broj (%)	
Osnovna škola	6 (6,7)	8 (11,1)	0,673
Srednja škola	47 (52,2)	41 (56,9)	
Viša škola	19 (21,1)	11 (15,3)	
Fakultet	15 (16,7)	11 (15,3)	
Magisterijum/doktorat	3 (3,3)	1 (1,4)	
Ukupno	90 (100)	72 (100)	

**Fisher Exact Test*

Nije ostvarena značajna razlika između ispitanika koji su imali i onih koji nisu imali EEG monitoring u odnosu na prosečni indeks telesne mase (Tabela 42), kao i u odnosu na stepen uhranjenosti (Tabela 43).

Tabela 42. Prosečna vrednost, standardna devijacija, medijana, minimalna i maksimalna vrednost indeksa telesne mase u odnosu na primenu EEG-a

EEG	BMI (kg/m ²) ispitanika					P*
	Srednja vrednost	SD	Medijana	Min	Max	
Ne	27,14	3,79	27,2	17,7	38,64	0,508
Da	26,92	4,04	26,2	19,23	39,3	

*Wilcoxon rank sum test, SD-standardna devijacija; Min-minimalna vrednost; Max-maksimalna vrednost

Tabela 43. Distribucija ispitanika prema primeni EEG monitoringa u odnosu na BMI vrednosti

BMI (kg/m ²)	EEG monitoring		P*
	Ne Broj (%)	Da Broj (%)	
Pothranjen (< 18,5)	1 (1,1)	0 (0)	0,250
Normalna težina (18,5 – 24,9)	23 (25,6)	23 (31,9)	
Prekomerna težina (25 – 29,9)	47 (52,2)	36 (50)	
Gojaznost I klasa (30 – 34,9)	18 (20)	9 (12,5)	
Gojaznost II klasa (35 – 39,9)	1 (1,1)	4 (5,6)	
Gojaznost III klasa (> 40)	0 (0)	0 (0)	
Ukupno	90 (100)	72 (100)	

*Fisher Exact Test

Između ispitivanih grupa nije bilo značajne razlike u odnosu na prisustvo komorbiditeta (Tabela 44), kao ni u odnosu na pušački status (Tabela 45), prosečan broj dnevno popušanih cigareta (Tabela 46) i prosečnu dužinu pušačkog staža (Tabela 47).

Tabela 44. Distribucija ispitanika prema primeni EEG monitoringa u odnosu na prisustvo komorbiditeta

Komorbiditeti	EEG monitoring		P*
	Ne Broj (%)	Da Broj (%)	
Ne	11 (12,2)	7 (9,7)	0,615
Da	79 (87,8)	65 (90,3)	
Ukupno	90 (100)	72 (100)	

*Pearson χ^2 test

Tabela 45. Distribucija ispitanika prema primeni EEG monitoringa u odnosu na pušački status

Pušački status	EEG monitoring		P*
	Ne Broj (%)	Da Broj (%)	
Ne	46 (51,1)	30 (41,7)	0,104
Da	33 (36,7)	24 (33,3)	
Bivši pušač	11 (12,2)	18 (25)	
Ukupno	90 (100)	72 (100)	

*Pearson χ^2 test

Tabela 46. Prosečna vrednost, standardna devijacija, medijana, minimalna i maksimalna vrednost broja cigareta na dan u odnosu na primenu EEG-a

EEG	Broj cigareta/dan					P*
	Srednja vrednost	SD	Medijana	Min	Max	
Ne	20,45	9,6	20	3	40	0,465
Da	19,04	6,38	20	10	40	

*Wilcoxon rank sum test, SD-standardna devijacija; Min-minimalna vrednost; Max-maksimalna vrednost

Tabela 47. Prosečna vrednost, standardna devijacija, medijana, minimalna i maksimalna vrednost pušačkog staža u odnosu na primenu EEG-a

EEG	Pušački staž (godina)					P*
	Srednja vrednost	SD	Medijana	Min	Max	
Ne	31,16	14,05	30	5	60	0,361
Da	28,95	14,11	25	5	60	

*Wilcoxon rank sum test, SD-standardna devijacija; Min-minimalna vrednost; Max-maksimalna vrednost

Podaci koji se odnose na konzumiranje alkohola pokazuju da nema značajne razlike između ispitivanih grupa (Tabela 48).

Tabela 48. Distribucija ispitanika prema primeni EEG monitoringa u odnosu na konzumiranje alkohola

Konzumiranje alkohola	EEG monitoring		P*
	Ne Broj (%)	Da Broj (%)	
Ne	57 (63,3)	42 (58,3)	0,127
Umereno	33 (36,7)	30 (41,7)	
Ukupno	90 (100)	72 (100)	

**Pearson χ^2 test*

Prosečna vrednost preoperativnog MMSE skora u grupi kod koje je korišćen EEG bila je $27,74 \pm 2,30$, dok je u grupi ispitanika kod kojih nije korišćen EEG ova vrednost iznosila $28,03 \pm 2,07$. Između ispitivanih grupa nije utvrđena značajna razlika u odnosu na ovaj parametar (Tabela 49).

Tabela 49. Prosečna vrednost, standardna devijacija, medijana, minimalna i maksimalna vrednost MMSE skora u odnosu na primenu EEG-a

EEG	MMSE skor					P*
	Srednja vrednost	SD	Medijana	Min	Max	
Ne	28,03	2,07	28	22	30	0,413
Da	27,74	2,30	28	20	30	

**Wilcoxon rank sum test, SD-standardna devijacija; Min-minimalna vrednost; Max-maksimalna vrednost*

4.3.2 Intraoperativne karakteristike

U odnosu na vrstu operacije (Tabela 50), prosečnu dužinu trajanja operacije (Tabela 51), primenu preoperativne premedikacije (Tabela 52) i davanje određene doze midazolama (Tabela 53) nije bilo značajne razlike između ove dve grupe ispitanika.

Tabela 50. Distribucija ispitanika prema primeni EEG monitoringa u odnosu na vrstu operacije

Vrsta operacije	EEG monitoring		P*
	Ne Broj (%)	Da Broj (%)	
Totalna cistektomija	21 (23,3)	24 (33,3)	0,301
Radikalna nefrektomija	27 (30)	24 (33,3)	
Nefroureterektomija	8 (8,9)	3 (4,2)	
Radikalna prostatektomija	34 (37,8)	21 (29,2)	
Ukupno	90 (100)	72 (100)	

*Fisher Exact Test

Tabela 51. Prosečna vrednost, standardna devijacija, medijana, minimalna i maksimalna vrednost dužine trajanja operacije u odnosu na primenu EEG-a

EEG	Dužina trajanja operacije (min)					P*
	Srednja vrednost	SD	Medijana	Min	Max	
Ne	165,7	63,28	160	70	480	0,155
Da	180,2	68,18	180	60	420	

*Wilcoxon rank sum test, SD-standardna devijacija; Min-minimalna vrednost; Max-maksimalna vrednost

Tabela 52. Distribucija ispitanika prema primeni EEG monitoringa u odnosu na premedikaciju

Premedikacija	EEG monitoring		P*
	Ne Broj (%)	Da Broj (%)	
Ne	13 (14,4)	9 (12,5)	0,720
Da	77 (85,6)	63 (87,5)	
Ukupno	90 (100)	72 (100)	

*Pearson χ^2 test

Tabela 53. Distribucija ispitanika prema primeni EEG monitoringa u odnosu na dozu midazolama

Midazolam doza	EEG monitoring		P*
	Ne Broj (%)	Da Broj (%)	
2,5 mg	35 (38,9)	23 (31,9)	0,285
5 mg	42 (46,7)	40 (55,6)	
0 mg	13 (14,4)	9 (12,5)	
Ukupno	90 (100)	72 (100)	

*Pearson χ^2 test

Analizom prosečne potrošnje fentanila tokom operacije utvrđena je značajna razlika između ispitanika kod kojih je korišćen EEG i onih kod kojih ovaj monitoring nije korišćen. Kod ispitanika kod kojih je dubina anestezije titrirana praćenjem EEG-a korišćena je značajno manja količina fentanila u odnosu na drugu grupu. Prosečna količina utrošenog fentanila u grupi ispitanika kod kojih je korišćen EEG bila je $398 \pm 87,5$ mcg, a u grupi ispitanika kod kojih nije korišćen EEG $464,5 \pm 113,5$ mcg po ispitaniku (Tabela 54). Za razliku od potrošnje fentanila, prosečna potrošnja sevoflurana nije bila značajno različita između grupa. U grupi ispitanika kod kojih je korišćen EEG prosečna potrošnja iznosila je $44,90 \pm 17,08$ ml a u grupi ispitanika kod kojih nije korišćen EEG $40,92 \pm 15,61$ ml (Tabela 55).

Tabela 54. Prosečna vrednost, standardna devijacija, medijana, minimalna i maksimalna vrednost potrošnje fentanila u odnosu na primenu EEG-a

EEG	Fentanil doza (mcg)					P*
	Srednja vrednost	SD	Medijana	Min	Max	
Ne	464,5	113,5	500	250	700	$2,05 \cdot 10^{-6}$
Da	398	87,5	400	250	800	

*Wilcoxon rank sum test, SD-standardna devijacija; Min-minimalna vrednost; Max-maksimalna vrednost

Tabela 55. Prosečna vrednost, standardna devijacija, medijana, minimalna i maksimalna vrednost potrošnje sevoflurana u odnosu na primenu EEG-a

EEG	Sevofluran doza (ml)					P*
	Srednja vrednost	SD	Medijana	Min	Max	
Ne	40,92	15,61	39	17	117	0,114
Da	44,90	17,08	45	15	103	

**Wilcoxon rank sum test, SD-standardna devijacija; Min-minimalna vrednost; Max-maksimalna vrednost*

Razvoj intraoperativne hipotenzije zabeležen je kod 40,3% ispitanika u grupi kod koje je primenjen EEG i kod 43,3% isitanika u grupi bez EEG-a. Međutim, razlika nije bila značajna (Tabela 56).

Tabela 56. Distribucija ispitanika prema primeni EEG monitoringa u odnosu na intraoperativnu hipotenziju

Intraoperativna hipotenzija	EEG monitoring		P*
	Ne Broj (%)	Da Broj (%)	
Ne	51 (56,7)	43 (59,7)	0,695
Da	39 (43,3)	29 (40,3)	
Ukupno	90 (100)	72 (100)	

**Pearson χ^2 test*

Prosečan intraoperativni gubitak krvi zabeležen među ispitanicima grupe sa EEG monitorigom bio je 413,2±282,97ml da u grupi bez EEG-a bio 380,8±321,23ml. Ova razlika nije bila značajna (Tabela 57).

Tabela 57. Prosečna vrednost, standardna devijacija, medijana, minimalna i maksimalna vrednost intraoperativnog gubitka krvi u odnosu na primenu EEG-a

EEG	Intraoperativni gubitak krvi (ml)					P*
	Srednja vrednost	SD	Medijana	Min	Max	
Ne	380,8	321,23	300	50	1400	0,172
Da	413,2	282,97	300	50	1400	

**Wilcoxon rank sum test, SD-standardna devijacija; Min-minimalna vrednost; Max-maksimalna vrednost*

Intraoperativnu transfuziju dobilo je 17 (23,6%) ispitanika u grupi sa EEG monitoringom i 22 (24,4%) ispitanika u grupi bez EEG monitoringa (Tabela 58). Razlika nije bila značajna.

Prosečna količina primenjene transfuzije bila je $384,1 \pm 135,15$ ml u grupi sa EEG monitoringom, a u grupi bez EEG monitoringa $312 \pm 97,21$ ml (Tabela 59). Razlika nije bila značajna.

Tabela 58. Distribucija ispitanika prema primeni EEG monitoringa u odnosu na intraoperativnu primenu transfuzije

Intraoperativna transfuzija	EEG monitoring		P*
	Ne Broj (%)	Da Broj (%)	
Ne	68 (75,6)	55 (76,4)	0,902
Da	22 (24,4)	17 (23,6)	
Ukupno	90 (100)	72 (100)	

*Pearson χ^2 test

Tabela 59. Prosečna vrednost, standardna devijacija, medijana, minimalna i maksimalna vrednost količine transfuzije u odnosu na primenu EEG-a

EEG	Količina transfuzije (ml)					P*
	Srednja vrednost	SD	Medijana	Min	Max	
Ne	312	97,21	282,5	235	610	0,147
Da	384,1	135,15	285	255	575	

*Wilcoxon rank sum test, SD-standardna devijacija; Min-minimalna vrednost; Max-maksimalna vrednost

U grupi ispitanika kod kojih je korišćen EEG monitoring prosečan intenzitet postoperativnog bola na NRS skali bio je $4,04 \pm 1,86$, a u grupi gde nije korišćen EEG monitoring $4,31 \pm 1,63$ (Tabela 60). Razlika nije bila značajna.

Tabela 60. Prosečna vrednost, standardna devijacija, medijana, minimalna i maksimalna vrednost intenziteta postoperativnog bola u odnosu na primenu EEG-a

EEG	Intenzitet postoperativnog bola (NRS)					P*
	Srednja vrednost	SD	Medijana	Min	Max	
Ne	4,31	1,63	4,3	1,3	8,7	0,384
Da	4,04	1,86	3,85	0	7,7	

*Wilcoxon rank sum test, SD-standardna devijacija; Min-minimalna vrednost; Max-maksimalna vrednost

4.3.3 EEG monitoring i postoperativni delirijum

U ovom istraživanju zabeleženo je ukupno 26 slučajeva nastanka POD. U grupi ispitanika kod kojih je korišćen EEG monitoring njih 9 (12,5%) je razvilo POD, dok je on zabeležen kod 17 (18,9%) ispitanika u grupi gde nije korišćen EEG monitoring. Analizom nije utvrđena značajna razlika između ove dve grupe ispitanika (Tabela 61). Takođe, nije postojala značajna razlika između ove dve grupe ispitanika u odnosu na vrstu postoperativnog delirijuma (Tabela 62) i dana kada se on javio (Tabela 63).

Tabela 61. Distribucija ispitanika sa POD u odnosu na primenu EEG-a

Postoperativni delirijum	EEG monitoring		P*
	Ne Broj (%)	Da Broj (%)	
Ne	73 (81,1)	63 (87,5)	0,271
Da	17 (18,9)	9 (12,5)	
Ukupno	90 (100)	72 (100)	

*Pearson χ^2 test

Tabela 62. Distribucija ispitanika sa različitim vrstama POD u odnosu na primenu EEG-a

Vrsta delirijuma	EEG monitoring		P*
	Ne Broj (%)	Da Broj (%)	
Hipoaktivni	1 (5,89)	3 (33,3)	0,155
Hiperaktivni	8 (47,1)	2 (22,2)	
Mešoviti	8 (47,1)	4 (44,4)	

*Fisher Exact Test

Tabela 63. Distribucija ispitanika sa različitim početkom POD u odnosu na primenu EEG-a

Početak POD	EEG monitoring		P*
	Ne Broj (%)	Da Broj (%)	
Prvi postoperativni dan	7 (41,2)	5 (55,6)	0,867
Drugi postoperativni dan	7 (41,2)	3 (33,3)	
Treći postoperativni dan	3 (17,6)	1 (11,1)	
Četvrti postoperativni dan	0 (0)	0 (0)	
Peti postoperativni dan	0 (0)	0 (0)	

*Fisher Exact Test

Prosečno trajanje postoperativnog delirijuma u grupi ispitanika sa EEG monitoringom bilo je $2,67 \pm 0,71$ dana. U grupi ispitanika bez EEG monitoringa prosečno trajanje delirijuma bilo je $2,94 \pm 0,83$ dana. Ova razlika između ispitanika dve grupe nije bila značajna (Tabela 64).

Tabela 64. Prosečna vrednost, standardna devijacija, medijana, minimalna i maksimalna vrednost trajanja POD u odnosu na primenu EEG-a

EEG	Trajanje delirijuma (dani)					P*
	Srednja vrednost	SD	Medijana	Min	Max	
Ne	2,94	0,83	3	2	4	0,437
Da	2,67	0,71	3	2	4	

*Wilcoxon rank sum test, SD – standardna devijacija; Min-minimalna vrednost; Max-maksimalna vrednost

5. DISKUSIJA

Incidencija postoperativnog delirijuma u našem istraživanju bila je 16,0% (26/162 ispitanika). Pojava POD bila je najčešća nakon totalne cistektomije (12/26 ispitanika), potom radikalne nefrektomije (10/26 ispitanika), radikalne prostatektomije (3/26 ispitanika) i nefroureterektomije (1/26 ispitanika). Prethodna istraživanja postoperativnog delirijuma fokusirala su se uglavnom na velike ortopedske ili kardiohirurške procedure, dok su urološki pacijenti bili nedovoljno zastupljeni (Dasgupta et al., 2006; Dyer et al., 1995). Međutim, postoji dosta razloga zašto je ispitivanje nastanka POD među urološkim bolesnicima značajno. Najčešće urološke bolesti, poput karcinoma i benigne hiperplazije prostate, snažno su povezane sa starošću bolesnika, koja predstavlja jedan od najznačajnijih faktora rizika za nastanak POD. Takođe, ovi bolesnici često imaju brojne komorbiditete, mnoge urološke bolesti i intervencije povezane su sa učestalim javljanjem infekcija, elektrolitnim poremećajima, upotrebom propisanih antiholinergičkih lekova, što sve može biti okidač za nastanak delirijuma (Barry et al., 1997; Sanyaolu et al., 2020). Prema podacima iz literature incidencija POD različita je nakon različitih uroloških procedura i kreće se između 4,7 i 40%. Nakon najčešćih endouroloških procedura, transuretralne resekcije prostate incidencija je oko 7,8-21%, a nakon resekcije tumora bešike oko 10%. Incidencija POD nakon velikih uroloških operacija je najveća nakon radikalne cistektomije (od 10 do 29%), nefrektomije i nefroureterektomije (oko 30%), potom parcijalne nefrektomije (oko 10%) i radikalne prostatektomije (oko 10%) (Leotsakos et al., 2019).

Vreme pojave simptoma POD u našem istraživanju u skladu je sa podacima iz prethodnih istraživanja prema kojima se pojava POD najčešće dešava u ranom postoperativnom toku (Togoni et al., 2011; Xue et al., 2016; Large et al., 2013). Tokom perioda praćenja od pet dana nakon operacije, POD se kod ispitanika javljao u prva tri postoperativna dana. U najvećem broju slučajeva simptomi su se javili već prvog postoperativnog dana (46,1%), potom drugog (38,5%) i trećeg (15,4%). Tokom četvrtog i petog postoperativnog dana ni jedan ispitanik nije razvio POD. Trajanje simptoma bilo je u proseku oko 3 dana. Po 10 ispitanika (38,5%) imalo je simptome u trajanju od dva i tri dana, dok je kod 6 (23,1%) ispitanika POD trajao četiri dana. Prema podacima iz literature najčešći tip POD predstavlja mešoviti oblik (Robinson et al., 2011; Peterson et al., 2006). U našem istraživanju je, takođe, najveći broj bolesnika imao simptome mešovite forme (46,1%), potom hiperaktivne (38,5%) i hipoaktivne (15,4%).

Prosečna starost ispitanika u našem istraživanju u trenutku operacije je iznosila 67,41 ($\pm 7,38$) godine. Najmlađi ispitanik imao je 50 godina a najstariji 84 godine. Dobro je poznato da starije

životno doba predstavlja jedan od najznačajnijih faktora rizika nastanka POD (Gracie et al. 2021; Sadeghirad et al., 2023). U skladu sa prethodnim izveštajima, naši rezultati su pokazali da je starije životno doba bilo značajan prediktor za nastanak POD. ROC curve analizom utvrđeno je da je starost $\geq 67,5$ godina optimalna granična vrednost za razvoj POD u našoj kohorti, sa osetljivošću od 88,5%, a rezultati pokazuju da je rizik od pojave POD mnogo veći kod pacijenata starosti $\geq 67,5$ godina. Rezultati meta analize koju su sprovedi Gracie i sar. pokazali su da POD predstavlja jednu od značajnijih komplikacija kod starijih osoba, sa incidencijom javljanja 7–56% kod pacijenata starijih od 65 godina (Gracie et al. 2021). U meta analizi Sadeghirad i sar. istraživači su pokazali da su pacijenti stariji od 65 godina imali visok rizik od razvoja POD, a da je rizik kod ispitanika starijih od 85 godina bio oko šest puta veći nego kod mlađih od 65 godina (Sadeghirad et al., 2023).

U ovo istraživanje uključeni su samo pacijenti muškog pola. Rezultati istraživanja o značaju ove varijable na nastanak POD su različiti. Sistematski pregled literature i meta analiza podataka koji su ispitivali faktore rizika za nastanak POD nakon operacije frakture kuka uključili su 44 studije sa ukupno 104.572 pacijenta (Wu et al., 2021). U 20 studija starost bolesnika bila je značajna za nastanak POD a analiza varijable pol bolesnika u 32 studije pokazala je značajnu povezanost pola i nastanka POD. Objedinjeni rezultati pokazali su da se nastanak ovog sindroma ređe javlja kod osoba ženskog pola (Wu et al., 2021). Sistematski pregled literature faktora rizika kod starijih bolesnika koji su podvrgnuti gastrointestinalnim operativnim zahvatima pokazao je da pol nije bio povezan sa nastankom POD (Scholz et al., 2016), dok je meta analiza podataka o faktorima rizika kod bolesnika nakon operacije kičme pokazala da osobe muškog pola imaju manji rizik od nastanka ovog sindroma (Wu et al., 2019).

Podaci o uticaju pojedinih varijabli kao što su stepen obrazovanja, bračni status i indeks telesne mase na nastanak POD su kontradiktorni. Ove varijable u našem istraživanju nisu pokazale značajnu vezu sa nastankom POD. Ovi rezultati u skladu su sa rezultatima brojnih istraživanja (Togoni et al., 2011; Xue et al., 2016; Large et al., 2013). Ipak, neka istraživanja su identifikovala ove varijable kao značajan faktor rizika za nastanak POD (Sadeghirad et al., 2023; Monk et al., 2008; Ha et al., 2018). U pomenutoj meta analizi koja je uključila 8382 ispitanika iz 21 istraživanja nizak edukacioni nivo kao i niske vrednosti BMI $<18,5$, odnosno pothranjenost bolesnika predstavljale su značajan faktor rizika za nastanak POD (Sadeghirad et al., 2023).

U našem istraživanju većina bolesnika koja je razvila POD živela je u ruralnim sredinama i razlika između dve grupe ispitanika u pogledu mesta stanovanja je bila značajna ($p < 0,01$). Brojne studije su pokazale da socijalni i ekonomski faktori, kao i faktori okruženja mogu uticati na opšte zdravlje i otpornost bolesnika što na kraju utiče na rizik od komplikacija poput POD. Iako sama ruralna

sredina stanovanja možda nije direktan faktor rizika za POD, socioekonomski nedostaci povezani sa određenim naseljima, koji mogu biti češći u nekim ruralnim područjima, mogu biti faktor rizika (Arias et al., 2020)

Pojava POD kod pacijenata koji zloupotrebljavaju alkohol je dobro poznata (Sousa et al., 2017). Istraživanja su pokazala da čak i umereno konzumiranje alkohola predstavlja značajan nezavisan faktor rizika za nastanak kognitivnih oštećenja uključujući i strukturne promene mozga poput redukcije volumena, povećanja volumena ventrikula, atrofije sive mase, atrofije hipokampusa itd. (Topiwala et al., 2017; Mukamal et al., 2001; Paul et al., 2008). Raniji sistematski pregled literature, objavljen 2013. godine sugerisao je da preoperativna upotreba alkohola povećava rizik od postoperativnih komplikacija nakon svih vrsta operacija (Eliassen et al. 2013).

Uprkos potencijalnom negativnom uticaju alkoholizma na hirurške ishode, skrining na alkoholizam pre operacije u našoj sredini ostaje problematičan. Pacijenti se često stide i ne daju tačne podatke koliko zapravo piju, a sa druge strane, ista količina alkohola ima različite interindividualne efekte. Podaci o konzumiranju alkohola u ovom istraživanju grupisani su upotrebom kriterijuma za poremećaje upotrebe alkohola 5. izdanja Dijagnostičkog i statističkog priručnika (Rolland et al., 2017; Lane et al., 2024). Konzumiranje alkohola je određeno na osnovu broja standardnih pića dnevno. Težina konzumiranja alkohola je definisana kao umereno pijenje (2 pića ili manje dnevno), prekomerno pijenje (5 ili više standardnih pića u roku od 2 sata) i teška konzumacija alkohola (5 ili više standardnih pića bilo kog dana i više od 15 pića nedeljno) (Rolland et al., 2017; Lane et al., 2024). Uzimajući u obzir navike konzumiranja alkohola, iz našeg istraživanja su isključeni ispitanici koji su imali prekomernu ili tešku konzumaciju alkohola, a uključeni oni koji nikada ne piju i oni koji umereno piju alkohol. Rezultati našeg istraživanja su pokazali da čak i umerena konzumacija alkohola kod starijih pacijenata značajno povećava rizik od razvoja POD (OR=20,73 95%, CI 3,67-117,03; $p<0,001$). Istraživanje Wu i saradnika je pokazalo da konzumiranje alkohola predstavlja faktor rizika za nastanak POD kod starijih osoba, i da se rizik povećava sa povećanjem količine alkoholnog unosa dnevno, odnosno najveći rizik u ovom istraživanju imali su ispitanici sa prosečnim unosom preko 24 g alkohola dnevno (Wu et al., 2023). Ha i sar. su u svom istraživanju pokazali da upotreba alkohola povećava rizik nastanka POD kod ispitanika sa malignitetima nakon velikih uroloških operacija (Ha et al., 2018). Za razliku od rezultata našeg istraživanja, Togoni i sar, Xue i sar, i Large i sar., u svojim istraživanjima nisu pokazali značajnu vezu između aktivne konzumacije alkohola i pojave POD nakon urološke operacije kod starijih osoba (Togoni et al., Xue et al., 2016; Large et al., 2013). U sistematskom pregledu literature koji je uključio ispitanike nakon uroloških procedura upotreba alkohola nije

identifikovana kao faktor rizika nastanka POD (42,6% ispitanika sa POD vs. 34,1% ispitanika bez POD) (Stoddard et al., 2020).

Pušenje cigareta može predstavljati potencijalno modifikovani faktor rizika za delirijum kod hospitalizovanih pacijenata. Primarni mehanizam putem kojeg se pretpostavlja da pušenje cigareta doprinosi delirijumu jeste apstinencijalna kriza usled naglog prekida pušenja usled bolesti i hospitalizacije (Skrobik, 2009; Girard, 2008). Ispitivanjem pušenja kao faktora rizika za nastanak POD različiti istraživači su objavili različite rezultate te trenutno nema dovoljno dokaza da bi se utvrdilo da li je pušenje cigareta faktor rizika za delirijum. U trenutku operacije skoro polovina ispitanika u našem istraživanju bila je u kategoriji nepušača (46,9%) dok je aktivnih pušača bilo 35,2% i bivših pušača 17,9%. Prosečan broj cigareta kod pušača bio je oko 20 cigareta dnevno, a prosečno trajanje pušačkog staža oko 30 godina. U grupi ispitanika bez POD bilo je 34,6% pušača a u grupi ispitanika koji su razvili POD 38,5% pušača. Razlika nije bila značajna. Ovi rezultati u skladu su sa rezultatima objavljenim u sistematskom pregledu literature Stoddard i sar. prema kojima upotreba cigareta nije potvrđeni faktor rizika za nastanak POD (Stoddard et al., 2020).

Bez obzira na činjenicu što se u svakodnevnoj anesteziološkoj praksi najčešće za procenu stanja pacijenta u odnosu na prisutne komorbiditete koristi ASA skor, on predstavlja subjektivni skor sa visokom varijabilnošću između posmatrača. U našem istraživanju komorbiditeti su iskazani kao apsolutni broj komorbiditeta. Više istraživača je u svojim studijama koristilo prisustvo ≥ 2 bolesti kao definiciju komorbiditeta (Tognoni et al., 2011; Xue et al., 2016). Jedna od ovih studija pokazala je značajnu povezanost između prisustva dva i više komorbiditeta i pojave POD (Xue et al., 2016). Ipak, neka istraživanja nisu pokazala da veći broj komorbiditeta kod bolesnika predstavlja faktor rizika za nastanak POD, iako su pokazali veće stope komorbiditeta u populacijama koje su razvile POD (Hamann et al., 2005; Large et al., 2013; Togoni et al., 2011). Sistematski pregled literature koji je uključio ova istraživanja u analizu pokazao je da objedinjeni rezultati ukazuju na moguću povezanost između prisustva ≥ 2 komorbiditeta i povećanog rizika od POD (OR 1,959, 95% CI: 0,984 - 3,903; $p=0,056$) (Sanuaoly et al., 2020).

Najveći broj bolesnika u našem istraživanju imao je prisustvo bar jednog komorbiditeta (88,9%), a najčešće prisutan komorbiditet bila je arterijska hipertenzija, čak 124 ispitanika imalo je ovaj komorbiditet (76,5%). Skoro trećina ispitanika imala je preoperativnu hroničnu bubrežnu insuficijenciju (27,8%) a u proseku je svaki peti ispitanik bolovao od dijabetes melitusa (19,7%). U odnosu na prisustvo komorbiditeta, ispitanici koji su razvili POD imali su značajno veći broj

komorbiditeta, a utvrđivanjem najbolje granične vrednosti ove varijable pokazano je da ispitanici sa dva i više komorbiditeta imaju značajno veći rizik od nastanka POD.

Identifikacija specifičnih komorbiditeta koji su značajno povezani sa nastankom POD može pomoći u njenoj prevenciji dobrom preoperativnom optimizacijom ovih stanja. Najčešće prisutni komorbiditeti u našoj kohorti HTA, dijabetes melitus i hronična bubrežna slabost nisu identifikovani kao značajni faktori za nastanak POD. Hronična arterijska hipertenzija može izazvati dugoročno oštećenje krvnih sudova mozga, povećavajući rizik od perioperativne cerebralne ishemije, koja je povezana sa kognitivnom disfunkcijom. Istraživanje preoperativnih faktora rizika za POD nakon transuretralne resekcije prostate uključilo je 485 muškaraca starijih od 65 godina. Komorbiditeti koji su ispitivani bili su arterijska hipertenzija, dijabetes melitus i hiperlipidemija. Nije pokazana značajna razlika između ovih komorbiditeta i razvoja POD (Tai et al., 2015). Cilj sistematskog pregleda iz 2023. godine bila je analiza preoperativnih faktora rizika koji su udruženi sa povećanjem incidencije POD kod bolesnika podvrgnutih svim vrstama operacija osim kardiohirurških i neurohirurških (Karageorgos et al., 2023). Od 165 studija uključenih u ovaj pregled, u 12 je dijabetes melitus razmatran kao potencijalni faktor rizika POD. U samo 4 studije dijabetes je identifikovan kao značajan ($OR=2.98$), dok 8 sudija nije pokazalo ovu značajnost. Samo su dva istraživanja u ovom pregledu literature pokazala značajnu korelaciju između prisustva hipertenzije i razvoja POD. Takođe, dva istraživanja su analizirala uticaj bubrežne slabosti na nastanak POD, a samo jedno je pokazalo značajan nivo povezanosti ova dva entiteta ($OR=1.4$) (Karageorgos et al., 2023).

Univarijantnom regresionom analizom u našem istraživanju identifikovana su dva komorbiditeta, atrijska fibrilacija i HOBP, kao prediktori nastanka POD, dok je multivarijantna analiza pokazala da HOBP predstavlja značajan nezavisan faktor rizika nastanka ovog sindroma. Perioperativna atrijska fibrilacija može biti značajan faktor rizika za razvoj postoperativnog delirijuma. Objašnjenje najčešće leži u tome da bolesnici sa ovim komorbiditetom imaju česte mikroembolizacije cerebralnih krvnih sudova, kao i epizode niskog krvnog pritiska, što povećava rizik od cerebralne hipoperfuzije i nastanak postoperativnog delirijuma (Banach et al., 2008). HOBP može povećati rizik za nastanak POD usled hronične sistemske inflamacije do koje dovodi i povećanjem rizika za nastanak postoperativnih respiratornih komplikacija (Rong et al., 2024, Ohi et al., 2019). Aktivacija inflamatornih ćelija u ovom hroničnom stanju ne utiče samo na plućno tkivo, već doprinosi i stvaranju ateroskleroze, dovodi do nepovratnih promena u arterijskim krvnim sudovima, uključujući i cerebralne (Andre et al., 2019). U velikom istraživanju Szylińska i sar. koje je uključilo 4151 bolesnika, rezultati su potvrdili vezu između HOBP i veće učestalosti

delirijuma nakon kardiohirurške procedure. Pacijenti koji su imali HOBP i razvili delirijum imali su duže vreme intubacije ($p=0,007$), češće im je bila potrebna reintubacija ($p=0,019$), imali su značajno više nivoe C-reaktivnog proteina tri dana nakon operacije ($p=0,009$) i češće im je dijagnostikovana pneumonija ($p<0,001$). Verovatnoća preživljavanja kod ovih pacijenata bila je značajno manja (Szylińska et al., 2020). Xu i sar. su pokazali da POD predstavlja značajan nezavisni faktor rizika dugoročnog i kratkoročnog mortaliteta kod pacijenata sa HOBP nakon prijema u JIL (Xu et al., 2024). Takođe, Kerber i dr. su identifikovali vezu između HOBP i delirijuma, ističući ga kao nezavisni prediktor neplanirane ekstubacije na intenzivnoj nezi. Stoga, posebnu pažnju treba posvetiti delirijumu kod pacijenata sa HOBP na intenzivnoj nezi (Kerber et al., 2020).

Podaci iz literature ukazuju na to da bi danas u preoperativnoj proceni starijih pacijenata trebalo koristiti Sveobuhvatnu gerijatrijsku procenu (*Comprehensive Geriatric Assessment* - CGA) jer preciznije identifikuje pacijente sa većim rizikom od komplikacija nego tradicionalna procena. CGA procenjuje ne samo komorbiditete, već uključuje i procenu krhkosti odnosno opšte slabosti, sarkopenije, nutritivnog statusa i funkcionalnog statusa, što je ključno za predviđanje postoperativnih ishoda (Theodorakis et al., 2024; Yamamoto et al., 2016).

Kognitivna rezerva bolesnika pre operacije najčešće se u svakodnevnoj anesteziološkoj praksi određuje samo subjektivno, a vrlo retko korišćenjem dostupnih testova. Nedavni pregled literature pokazao je da preoperativni MMSE skor može značajno predvideti POD nakon operacija različitih karcinoma (Varpaei et al., 2024). Međutim, specifičan optimalni granični MMSE skor koji bi ukazivao na moguću pojavu POD kod pacijenata različite starosti još uvek nije određen. Prosečana vrednost preoperativnog MMSE skora u celoj grupi ispitanika u našem istraživanju bila je 27,9. Većina ispitanika imala je normalne vrednosti ovog skora (24-30) dok su 4 ispitanika imala blaži kognitivni poremećaj (MMSE skor 20-23). Analizom ovog parametra između grupe bolesnika koja je razvila POD i grupe koja nije, pokazana je značajna razlika, odnosno ispitanici sa delirijumom imali su značajno niži MMSE skor (25,96 vs. 28,27). Multivarijantna analiza u našem istraživanju pokazala je da preoperativna kognitivna rezerva predstavlja nezavisan faktor rizika nastanka POD, a najbolja granična vrednost za njegovu predikciju određena ROC analizom bila je vrednost preoperativnog MMSE skora $\leq 25,5$. Pacijenti sa nižim vrednostima od ove imali su značajno veću incidenciju POD.

Studija koju su sprovedi Wu i saradnici istraživala je vezu između preoperativnog MMSE skora i POD kod mlađih-starijih (≤ 80 godina) i starijih-starijih (> 80 godina) bolesnika koji su podvrgnuti ortopedskoj proceduri. Optimalni granični MMSE skor povezan sa POD kod mlađih-starijih i starijih-starijih bio je različit (18,4 vs. 21,4) (Wu et al., 2015). Large i saradnici su takođe u svom

istraživanju pokazali da preoperativni MMSE skor ima značajnu ulogu u razvoju POD nakon totalne cistektomije (Large et al., 2013). Međutim, dva sistematska pregleda literature koja su istraživala faktore rizika za nastanak POD nakon uroloških operacija nisu potvrdila značaj preoperativnog MMSE skora kao faktora rizika (Sanyaolu et al., 2020; Stoddard et al., 2020).

Istraživanje POD kod starijih bolesnika pokazalo je i da je odnos preoperativnih i postoperativnih kognitivnih deficita uzajamno zavisna i dvosmeran. U studiji Sprung i sar. su potvrđeni raniji nalazi da u opštoj hirurškoj populaciji stariji bolesnici sa blagim kognitivnim oštećenjem imaju veći rizik za razvoj POD u poređenju sa bolesnicima bez kognitivnog oštećenja. Takođe, kod starijih bolesnika koji su prethodno imali normalan kognitivni status a koji su razvili POD nakon operacije pokazana je veća verovatnoća da će im naknadno biti dijagnostikovana demencija ili blaži kognitivni poremećaji (Sprung et al. 2017).

Perioperativna primena benzodijazepina prema brojnim istraživanjima predstavlja faktor rizika za nastanak POD. Pokazano je da je učestalost ovog sindroma dva do pet puta veća kod pacijenata koji su perioperativno primali benzodijazepine (Cui et al., 2020; Arizumi et al., 2021). Iako nekoliko velikih medicinskih i psihijatrijskih organizacija, uključujući Američko gerijatrijsko društvo, savetuju da se benzodijazepini ne koriste kod osoba starijih od 65 godina, oni se i dalje masovno propisuju grupi sa najvećim rizikom od ozbiljnih neželjenih efekata ovih lekova (Olsson et al., 2015). Stariji bolesnici imaju povećanu osetljivost na benzodijazepine, kao i smanjen metabolizam lekova dugog dejstva. Generalno, pokazano je da svi benzodijazepini povećavaju rizik od kognitivnog oštećenja, delirijuma, padova, preloma i saobraćajnih nesreća kod starijih osoba. Njihova primena može izazvati kratkotrajne kognitivne deficite, posebno u funkcijama kao što su pamćenje, učenje, pažnja, a takođe mogu biti povezani sa razvojem trajnih kognitivnih deficita i demencije (Zhong et al., 2015). Primena benzodijazepina u premedikaciji bolesnika u našem istraživanju bila je diskreciono pravo ordinirajućeg anesteziologa. Kod većine ispitanika (86,4%) je primenjena preoperativna intramuskularna premedikacija midazolamom. Njih 140 dobilo je premedikaciju a 22 bolesnika nije. Polovina ispitanika dobila je midazolam u dozi od 5mg, a 35,8% njih u dozi od 2,5mg. Količina benzodijazepina ordiniranog u preoperativnoj medikaciji nije bila značajna za razvoj POD u ovom istraživanju.

U našem istraživanju dužina trajanja operacije nije pokazala značaj za nastanak POD. Operacija je u grupi ispitanika bez POD prosečno trajala oko 169 minuta a u grupi ispitanika sa delirijumom oko 191 minut. Iako je prosečna dužina trajanja operacije bila različita između grupa ova razlika nije bila značajna. U velikom retrospektivnom istraživanju koje je obuhvatilo 68.131 ispitanika operisanih zbog frakture kuka, pokazana je značajna povezanost trajanja operacije sa nastankom

POD. Svaki sat dužeg trajanja operacije povećavao je verovatnoću nastanka POD za 6%, a rizik nastanka ovog sindroma bio je viši kod bolesnika koji su operisani u uslovima opšte anestezije (Ravi et al., 2019). U istraživanju Ha i saradnika, kod operacija koje su trajale duže od 8h ispitanici su značajno češće razvili POD. Čak 73% ispitanika sa delirijumom u ovom istraživanju imalo je operaciju dužu od 8h (Ha et al., 2018). U već navedenom sistematskom pregledu koji je ispitivao faktore rizika za nastanak POD nakon uroloških operacija tri studije uključene u ovaj pregled istraživale su uticaj dužine trajanja operacije na njegov nastanak (Sanaloy et al., 2020). Dve studije nisu pokazale dužinu trajanja operacije kao značajan faktor rizika (Large et al., 2013; Sato et al., 2016), dok su Hamman i saradnici pokazali da je duže trajanje operacije značajno povezano sa nastankom POD (Hamann et al., 2005).

Naše istraživanje je pokazalo da dve intraoperativne varijable – primena transfuzije i intraoperativna hipotenzija predstavljaju značajne faktore rizika za razvoj POD. Međutim, količina primenjene transfuzije nije bila značajna. Rezultati ranijih istraživanja o značaju ovih faktora su različiti. Intraoperativna transfuzija krvi identifikovana je kao nezavisan faktor rizika za nastanak POD nakon velikih nekardiohirurških operativnih zahvata, a najsnažniji prediktor ovog sindroma bila je količina transfuzije veća od 1000ml (Behrends et al., 2013). Ovakav efekat transfuzije najčešće se opisuje aktivacijom sistemskog inflamatornog odgovora i citokinskom disregulacijom koje mogu učestvovati u nastanku POD. Međutim, istraživanje Kwon i sar. pokazalo je drugačije rezultate. Istraživanje je uključilo 3967 bolesnika koji su podvrgnuti spinalnoj hirurgiji, 234 bolesnika je postoperativno razvilo delirijum, a multivarijantnom analizom kao nezavisni faktori rizika izdvojili su se Parkinsonova bolest, depresija, starija životna dob, boravak u jedinici intenzivnog lečenja i upotreba psihoaktivnih lekova. Intraoperativna kao ni postoperativna primena transfuzije nisu bile značajne za razvoj POD u ovom istraživanju (Kwon et al., 2022). OuYang i sar. su u svom istraživanju ispitivali uticaj intraoperativne primene alogene ili autologne transfuzije na nastanak POD. U istraživanje je uključeno 1143 bolesnika starijih od 65 godina kod kojih je urađena totalna artroplastika zgloba kuka ili kolena. U grupi bolesnika koji su primili alogenu transfuziju krvi postoperativni delirijum se javio kod 6,6% (49/742) ispitanika, dok se u grupi onih koji su primili autolognu transfuziju krvi javio značajno manje, kod 2,0% (8/401) ispitanika (OuYang et al., 2023). Potencijalni razlog zašto alogena transfuzija krvi može predstavljati veći rizik nego autologna transfuzija krvi jeste imuni odgovor bolesnika. Jedno od objašnjenja takođe može biti dugoročno skladištenje crvenih krvnih zrnaca u alogenim transfuzijama koje dovodi do značajnih funkcionalnih i strukturnih promena, što potom može rezultirati povećanim inflamatornim odgovorom i većim oksidativnim oštećenjem (Wang et al., 2012).

Multivarijantna logistička regresija u našem istraživanju pokazala je da intraoperativna hipotenzija predstavlja nezavisan faktor rizika za nastanak POD. Od 26 ispitanika koji su razvili postoperativni delirijum, kod čak 20 zabeležena je bar jedna epizoda hipotenzije tokom operacije. Ovaj parametar predstavlja dobro poznat faktor rizika za nastanak velikih neželjenih događaja i može doprineti nastanku POD razvojem neadekvatne cerebralne perfuzije. Ovo naročito dolazi do izražaja kod starijih bolesnika kod kojih je kompromitovana cerebralna autoregulacija (Salmasi et al., 2017). Uticaj intraoperativne hipotenzije na nastanak cerebralne hipoperfuzije i POD pored samih vrednosti arterijskog pritiska zavisi i od njenog trajanja. U istraživanju Duan i sar, pokazano je da intraoperativna hipotenzija koja traje duže do 5 minuta može uzrokovati cerebralnu hipoperfuziju i nastanak POD. Istraživanje je uključilo 605 bolesnika podvrgnutih torakalnoj ili ortopedskoj proceduri. Intraoperativna hipotenzija odnosno MAP ≤ 65 mmHg u trajanju kraćem od 5 minuta nije bila povezana sa nastankom POD, dok je trajanje hipotenzije ≥ 5 minuta značajno povećalo rizik od njegovog nastanka (OR 3,93; 95% CI: 2,07–7,45, $p < 0,001$) (Duan et al., 2023). Velika retrospektivna kohortna studija koja je uključila 316 717 hirurških bolesnika pokazala je da je intraoperativni MAP < 55 mmHg udružen sa nastankom POD i da je ova povezanost zavisna od trajanja. Naime, poređenjem grupe ispitanika kod kojih su ove vrednosti MAP bile u trajanju kraćem od 15 minuta sa grupom ispitanika kod kojih je hipotenzija trajala duže od 15 minuta pokazano je da duže trajanje hipotenzije značajno povećava rizik od nastanka POD (Wachtendorf et al., 2022). Povećanje incidencije nastanka POD ili drugih kognitivnih poremećaja nakon operacije kod intraoperativno hipotenzivnih bolesnika pokazano je i u drugim istraživanjima (Wang et al., 2015; Yu et al., 2020). Istraživanje koje je uključilo 1083 bolesnika koji su postoperativno smešteni u jedinicu intenzivnog lečenja pokazalo je da i intraoperativna i postoperativna hipotenzija značajno utiču na nastanak delirijuma u prvih pet postoperativnih dana (Maheshwari et al., 2020). Međutim, neki istraživači nisu dokazali ovu povezanost. U istraživanju Langer i sar. nije pokazan uticaj intraoperativne hipotenzije na nastanak postoperativne kognitivne disfunkcije ili delirijuma kod starijih bolesnika podvrgnutih nekardiohirurškim operacijama u opštoj anesteziji (Langer et al., 2019).

U našem istraživanju značajan faktor rizika za nastanak POD bio je i intenzitet postoperativnog bola, što je u skladu sa rezultatima nekih prethodno publikovanih istraživanja (Ristecu et al., 2021). Najbolja granična vrednost NRS skora određena ROC curve analizom u ovoj kohorti bila je 4,85. Ovo istraživanje je pokazalo da pacijenti koji razviju POD češće imaju bol jačeg intenziteta. Ispitanici u grupi koja je razvila delirijum češće su imali umeren i jak bol. Objašnjenje za ovakav uticaj intenziteta bola na nastanak POD najčešće leži u činjenici da može povećati inflamaciju odnosno neuroinflamaciju koja značajno korelira sa nastankom akutne kognitivne disfunkcije

(Zhao et al., 2021). Takođe, i postoperativna upotreba opioda u cilju smanjenja intenziteta jakog postoperativnog bola može da doprinese nastanku POD. U već pomenutom prospektivnom kohortnom istraživanju koje je uključilo 581 ispitanika nakon nekardiohirurških operativnih zahvata pokazano je da jak postoperativni bol kao i upotreba visokih doza opioda povećavaju rizik od nastanka POD kod svih bolesnika (Leung et al., 2013).

Nedavni sistematski pregled literature koji je obuhvatio 30 istraživanja, ukupno 9213 odraslih koji su podvrgnuti nekardiohirurškim procedurama, pokazao je da postoperativni bol može biti faktor rizika za razvoj POD, ali su dokazi da veći intenzitet bola može biti povezan sa klinički značajnim povećanjem pojave POD bili niske sigurnosti (Khaled et al., 2025). Objedinjeni podaci iz 13 studija (6098 ispitanika), u meta analizi pokazali su da je povećanje intenziteta bola za svaku jedinicu na skali od 0 do 10 povezano sa klinički značajno većom pojavom POD (aRR=1,26, 95% CI: 1.17–1.35). Opšti zaključak ovog istraživanja bio je da postoji niska sigurnost dokaza, snižena zbog ozbiljnog rizika od pristrasnosti, za klinički značajno povećanje pojave POD kod pacijenata sa većim intenzitetom akutnog postoperativnog bola nakon nekardijalnih operacija (Khaled et al., 2025). Nekoliko istraživanja pokazalo je da i prisustvo preoperativnog bola povećava rizik za nastanak POD 1,5 do 3 puta (Kosar et al., 2014; Tan et al., 2008).

Evropsko udruženje anesteziologa u svojim preporukama za postoperativni delirijum naglašava važnost adekvatne procene jačine postoperativnog bola i njegovog kupiranja. S obzirom na to da i opiodi mogu doprineti nastanku ovog sindroma jedna od preporuka jeste upotreba pacijent-kontrolisane analgezije. Ova vrsta analgezije mogla bi biti jedna od opcija ako je pacijent u stanju da titrira lek i pronađe pravu ravnotežu između analgezije i minimalne doze opioda, s obzirom da regionalna anestezija i regionalna analgezija nisu pokazale nikakvu korist u pogledu prevencije POD (Aldecoa et al., 2017). Prema ovim preporukama pažljiva titracija anestezije vođena monitoringom i adekvatna perioperativna kontrola bola predstavljaju najefikasnije strategije zasnovane na dokazima za smanjenje rizika za nastanak POD (Aldecoa et al., 2017).

Jedan od glavnih ciljeva našeg istraživanja bio je da se ispita uticaj intraoperativne upotrebe monitoringa dubine anestezije i analgezije na nastanak postoperativnog delirijuma. Kod 72 ispitanika titracija anestezije i analgezije vršena je uz pomoć EEG monitoringa dok je kod 90 ispitanika titracija anestezije i analgezije vršena bez primene ovog monitoringa. Poređenjem ove dve grupe ispitanika nije utvrđena značajna razlika u sociodemografskim i kliničkim karakteristikama. Poređenjem intraoperativnih karakteristika utvrđena je značajna razlika u količini opioda koju su pacijenti dobili. Analizom prosečne potrošnje fentanila tokom operacije utvrđena je značajna razlika između ispitanika kod kojih je korišćen EEG i onih kod kojih ovaj

monitoring nije korišćen. Kod ispitanika kod kojih je dubina anestezije titrirana praćenjem EEG-a korišćena je manja količina fentanila u odnosu na drugu grupu. Prosečna količina utrošenog fentanila u grupi ispitanika kod kojih je korišćen EEG bila je $398 \pm 87,5$ mcg, dok je prosečna količina utrošenog fentanila u grupi ispitanika kod kojih nije korišćen EEG bila $464,5 \pm 113,5$ mcg po ispitaniku ($p < 0,01$). Za razliku od potrošnje fentanila, prosečna potrošnja sevoflurana nije bila značajno različita između grupa. U grupi ispitanika kod kojih je korišćen EEG prosečna potrošnja iznosila je $44,90 \pm 17,08$ ml a u grupi ispitanika kod kojih nije korišćen EEG $40,92 \pm 15,61$ ml ($p = 0,114$).

Meta analiza 11 randomizovanih studija koje su istraživale upotrebu neuromonitoringa za titraciju anestetika u ambulantnoj hirurgiji pokazala je da upotreba BIS monitoringa omogućava bolju titraciju doze anestetika i smanjuje njihove doze za 11 do 27% (Liu, 2004). Značaj obrađenih EEG signala radi praćenja dubine anestezije istaknut je i u prevenciji intraoperativne budnosti bolesnika, što je retka pojava koja se javlja kod oko 0,1% do 0,2% opšte hirurške populacije (Sebel et al., 2004), ali koja kasnije može dovesti do ozbiljnih psiholoških poremećaja kao što su posttraumatski stresni poremećaj ili teška depresija. Učestalost može dostići 1% kod hirurških bolesnika sa visokim rizikom za intraoperativnu budnost, kao što su pacijenti sa slabom srčanom rezervom ili oni koji se podvrgavaju kardiohirurškim operativnim procedurama ili carskom rezu, gde se doze anestetika uglavnom moraju smanjiti na plići nivo anestezije. Upotreba monitoringa dubine anestezije tokom operacije smanjuje rizik za nastanak ove komplikacije. Sistematski pregled koji je uključio 36 istraživanja i ukupno 7761 visokorizičnog hirurškog ispitanika, pokazao je značajno smanjen rizik za nastanak intraoperativne budnosti kod ispitanika kod kojih je anestezija titrirana upotrebom BIS-a u odnosu na ispitanike kod kojih je anestezija titrirana na osnovu kliničkih parametara (Punjasawadwong et al., 2014). U istom sistematskom pregledu pokazana je manja potrošnja propofola i volatilnih anestetika kod ispitanika kod kojih je korišćen BIS monitoring. Takođe, vreme oporavka ovih bolesnika bilo je brže, imali su kraće vreme do otvaranja očiju, kraće vreme do odgovora na verbalne komande i kraće vreme do ekstubacije (Punjasawadwong et al., 2014).

Smatra se da preterano duboka anestezija u kombinaciji sa faktorima rizika bolesnika i hirurškim faktorima rizika može povećati rizik od nastanka POD. Međutim, treba naglasiti i da je osetljivost na anestetike individualna i značajno varira među pojedincima. Kao rezultat toga, mnogo studija je istraživalo vezu između praćenja dubine anestezije, korišćenjem obrađenog EEG signala i nastanka POD. U našem istraživanju zabeleženo je ukupno 26 slučajeva nastanka POD. U grupi ispitanika kod kojih je korišćen EEG monitoring njih 9 (12,5%) je razvilo delirijum, dok je on

zabeležen kod 17 (18,9%) ispitanika u grupi gde nije korišćen EEG monitoring. Analizom nije utvrđena statistički značajna razlika između ove dve grupe ispitanika. Takođe, statističkom analizom nije utvrđena značajna razlika između grupa u pogledu vrste postoperativnog delirijuma i postoperativnog dana kada se on javio. Prosečno trajanje postoperativnog delirijuma u obe grupe ispitanika bilo je slično. Sistematski pregled literature koji je ispitivao povezanost upotrebe neuromonitoringa i nastanka POD pokazao je da se praćenjem obrađenih EEG signala tokom operacije smanjuje verovatnoća za nastanak ovog sindroma za 38% (MacKenzie et al., 2018). Drugi sistematski pregled literature ispitivao je da li upotreba BIS monitoringa tokom operacije ima protektivni značaj za nastanak postoperativnih kognitivnih deficita. Istraživanje je analiziralo studije koje su poredile operacije sa i bez primene ovog monitoringa kao i one koje su poredile različite dubine anestezije izmerene BIS monitoringom ($BIS < 50$ i $BIS \geq 50$). Kod svih istraživača ishod praćenja bio je nastanak POD u prvih pet postoperativnih dana ili postoperativnih kognitivnih deficita nedelju dana nakon operacije koji su trajali 4 nedelje i duže. Upotreba BIS monitoringa u cilju titracije anestezije pokazala je protektivnu ulogu u nastanku POD prvog postoperativnog dana u kohorti od 2138 ispitanika. Međutim, protektivna uloga nije pokazana u nastanku postoperativnih kognitivnih deficita nedelju dana nakon operacije. Prilikom poređenja grupa sa različitom dubinom anestezije odnosno nižim i višim vrednostima BIS-a incidencija nastanka POD prvog postoperativnog dana bila je slična (Bocskai et al., 2020).

Multicentrična randomizovana klinička studija pratila je pojavu POD kod 655 pacijenata, koji su podvrgnuti velikim operativnim zahvatima u prvih pet dana postoperativno (Evered et al., 2021). Pokazano je da smanjena dubina anestezije smanjuje i rizik od nastanka POD. Incidencija POD u grupi sa vrednostima BIS 50 (plića anestezija) bila je 19% a u grupi sa vrednostima BIS 35 (dublja anestezija) 28%. Nakon godinu dana praćenja pacijenti iz grupe koja je dobila pliću anesteziju pokazali su značajno bolje kognitivne funkcije u odnosu na one koji su za vreme operacije bili u duboljoj anesteziji (Evered et al., 2021). Tokom opšte anestezije sprovedene primenom volatilnih anestetika, EEG bolesnika često pokazuje dominaciju delta talasa (0–4 Hz) zajedno sa teta talasima (4–8 Hz) i/ili alfa (8–12 Hz) i niskim beta (12–16 Hz) oscilacijama. Pokazano je da pacijenti sa povećanom EEG aktivnošću niske frekvencije tokom kardiohirurških operacija imaju povećan rizik od postoperativnih komplikacija, uključujući delirijum (Hofste et al., 1997). Kao odgovor na velike koncentracije anestetika na mestu dejstva u mozgu, kod bolesnika dolazi do nastanka tzv. *EEG burst suppression* odnosno suzbijanja EEG rafala, koje karakterišu periodi supresije koji se smenjuju sa kratkim naletima aktivnosti visoke amplitude. EEG supresija se ne javlja tokom fiziološkog sna i obično odražava patološko stanje, osim ako bolesnik nije u dubokoj opštoj anesteziji ili teškoj hipotermiji. Pacijenti sa dužim intervalima *burst suppression* aktivnosti tokom

operacije su u povećanom riziku od nastanka postoperativnih kognitivnih deficita, a pokazano je da su veće koncentracije volatilnih anestetika kao i niže doze opioida faktori rizika za nastanak EEG supresije. Danas postoji sve više dokaza koji predstavljaju *burst suppression* kao marker hipoksično-ishemijskog oštećenja mozga (Spalletti et al., 2016). Neka istraživanja su pokazala povezanost ovog parametra sa lošim ishodima lečenja, uključujući šestomesečni mortalitet kod mehanički ventiliranih pacijenata na intenzivnoj nezi, lošije neurološke ishode nakon pojedinih procedura, povećanu incidencu delirijuma kod pacijenata na intenzivnoj nezi nakon buđenja iz kome (Watson et al., 2008; Wennervirta et al., 2009; Andersen et al., 2014).

Opservaciona kohortna studija Fritz i sar., pokazala je značajnu povezanost EEG supresije i nastanka POD. Istraživanje je uključilo 727 ispitanika, predominantno starijeg životnog doba, koji su podvrgnuti kardiohirurškim ili ostalim operativnim zahvatima u uslovima opšte anestezije. Istraživači su poredili prediktivnu sposobnost trajanja EEG supresije i trajanja BIS<20 za POD. Prosečno trajanje EEG supresije u ovom istraživanju bilo je 4,5 minuta, a prosečno trajanje BIS<20 bilo je 11 minuta. Od 619 pacijenata uključenih u konačnu analizu, 162 (26%) je razvilo POD. Poređenjem bolesnika koji nisu imali EEG supresiju i bolesnika podeljenih u grupe na osnovu trajanja EEG supresije, pacijenti koji su iskusili dužu EEG supresiju tokom operacije imali su veću verovatnoću da razviju postoperativni delirijum ($p<0,0001$). Nasuprot tome, intraoperativna BIS vrednost <20 je takođe bila povezana sa većom incidencom postoperativnog delirijuma ali veza između trajanja BIS<20 i pojave POD nije bila linearna. Trajanje EEG supresije pokazalo je bolju predikciju delirijuma u odnosu na BIS < 20. Takođe, prediktori EEG supresije bili su viša *end-tidle* koncentracija volatilnog anestetika kao i niža intraoperativna količina opioida. Trideset dana nakon operacije ispitivan je kvalitet života bolesnika, njihova funkcionalna nezavisnost i kognitivne sposobnosti. Pokazano je da EEG supresija može biti povezana sa smanjenom funkcionalnom nezavisnošću bolesnika, ali da nema uticaj na postoperativne kognitivne sposobnosti i kvalitet života nakon operacije (Fritz et al., 2016).

Međutim, uprkos brojnim studijama, rezultati istraživanja o povezanosti dubine anestezije i nastanka POD su i dalje kontroverzni. Velika ENGAGES studija nije pokazala značaj upotrebe ove vrste monitoringa u prevenciji nastanka delirijuma (Wildes et al., 2019). Ovo randomizovano kliničko istraživanje je obuhvatilo 1232 pacijenta starosti 60 i više godina koji su podvrgnuti velikim operativnim zahvatima. Pojava POD praćena je tokom pet dana postoperativno. Pojava ovog sindroma zabeležena je kod 157 (26%) od 604 ispitanika u grupi u kojoj je titracija anestezije vođena primenom EEG monitoringa, i kod 140 (23%) od 609 ispitanika u grupi bez ovog monitoringa. Ova razlika od 3% nije bila statistički značajna (95%CI: 2.0-8.0; $p=0,22$). Srednja

vrednost end-tidal koncentracije volatilnog anestetika bila je značajno niža u grupi ispitanika sa monitoringom nego u grupi bez (0.69 vs 0.80 MAC, (95% CI: 0.13-0.10, $p < 0,001$). Kumulativno srednje vreme trajanja zabeležene EEG supresije bilo je statistički značajno kraće u grupi sa monitoringom (7 vs 13 minuta, 95% CI: 9.9–2.1, $p < 0,001$). U obe grupe pacijenti nisu prijavili budnost tokom operacije (Wildes et al., 2019).

Vodiči Američkog gerijatrijskog udruženja za postoperativni delirijum savetuju da sve zdravstvene ustanove treba da implementiraju kontinuirane edukacije zdravstvenog osoblja u cilju prevencije ovog sindroma. Naglasak je na nefarmakološkim interventnim procedurama koje treba da sprovodi interdisciplinarni tim lekara, medicinskih sestara i eventualno drugih zdravstvenih radnika tokom celog perioda hospitalizacije kod starijih osoba kod kojih je prisutan povišen rizik. U cilju optimizacije i kontrole postoperativnog bola preporučuje se upotreba pre svega neopioidnih analgetika. Međutim, preporuke za korišćenje EEG monitoringa radi praćenja dubine anestezije tokom sedacije ili opšte anestezije starijih bolesnika u cilju prevencije POD su jasno navedene u vodičima ali je naglašeno da nema dovoljno dokaza koji bi opravdali jačinu preporuke odnosno da je kvalitet dokaza nizak (American Geriatrics Society, 2015).

Evropsko udruženje anesteziologa ažuriralo je svoje preporuke za postoperativni delirijum kod adultnih bolesnika 2024. godine. Ovi vodiči naglašavaju preoperativnu procenu najznačajnijih faktora rizika za POD: starije životno doba, ASA status bolesnika >2 , Čarlsonov indeks komorbiditeta >2 i MMSE skor niži od 25 poena. Ne preporučuje se profilaktička primena bilo kojih lekova kao mera za smanjenje učestalosti POD, kao ni primena određene vrste anestezije ili hirurške procedure. Preporuka je da preoperativna anesteziološka procena bolesnika bude bazirana na skriningu faktora rizika i optimizaciji hroničnih stanja bolesnika. Vodiči preporučuju i titriranje dubine anestezije zasnovano na EEG monitoringu kako bi se smanjio rizik od nastanka POD, ali je kvalitet dokaza za ove preporuke nizak (Aldecoa et al., 2024).

Peta internacionalna radna grupa za perioperativnu neurotoksičnost u svojim preporukama postavila je ključna pitanja vezana na prevenciju nastanka POD (Berger et al., 2018). Razmatrano je da li bi rizici za nastanak POD i kognitivne disfunkcije trebalo da budu predloženi starijim bolesnicima tokom preoperativne vizite i uključeni u saglasnost za operaciju i anesteziju. Razmatrano je da li bi preoperativnu neurokognitivnu procenu trebalo vršiti kod starijih bolesnika pre operacije i da li bi takvu procenu trebalo sprovoditi kod svih ili samo kod pacijenata sa visokim rizikom. Postavljeno je pitanje da li bi tokom intraoperativnog perioda trebalo koristiti određenu vrstu anesteziološke tehnike u cilju unapređenja postoperativnog zdravlja mozga, izbegavati pojedine lekove i koristiti određeni monitoring poput BIS monitoringa, sirovog EEG monitoringa,

cerebralne oksimetrije. Vodiči ove radne grupe preporučuju da svim bolesnicima preko 65 godina pre operativnog lečenja treba predložiti rizike za nastanak postoperativnih kognitivnih deficita uključujući konfuznost, smanjenje pažnje i probleme sa pamćenjem. Bazalni kognitivni status treba objektivno proceniti pre operacije kratkim skrining testom kod svih bolesnika starijih od 65 godina i kod svakog sa prisutnim faktorima rizika za nastanak kognitivnog oštećenja. Intraoperativne preporuke za unapređenje postoperativnog zdravlja mozga uključuju izbegavanje centralno delujućih antiholinergika, benzodijazepina, meperidina, izbegavanje hipotenzije i održavanje normotermije. Ova radna grupa preporučuje monitoring koncentracije volatilnih anestetika podešene prema starosti bolesnika tokom operacije, kao i upotrebu monitoringa baziranog na EEG signalima u cilju titracije doze anestetika da bi se prevenirala njegova prekomerna administracija (Berger et al., 2018).

Međunarodni standardi za bezbednu anesteziološku praksu Svetske zdravstvene organizacije (*The World Health Organization World Federation of Societies of Anaesthesiologists - WHO-WFSA*), objavljeni 2018. godine, sugerišu upotrebu elektronskih uređaja namenjenih za praćenje funkcije mozga pod opštom anestezijom, posebno kod pacijenata sa rizikom za nastanak budnosti tokom anestezije i postoperativnog delirijuma. Dubinu anestezije treba redovno procenjivati kliničkim posmatranjem a upotreba elektronskog uređaja baziranog na elektroencefalografiji, iako se ne preporučuje ili ne koristi univerzalno, predlaže se, kod bolesnika sa navedenim rizicima (Gelb et al., 2018).

Naše istraživanje ima potencijalna ograničenja. Obavljeno je u jednom centru i zato se rezultati ne mogu generalizovati. Takođe, istraživanje je obuhvatilo samo jedan pol. Razlozi za ovo ograničenje su metodološke prirode i povezani su sa hirurškom intervencijom. Većina hirurških procedura pomenutih u studiji (radikalna prostatektomija, cistektomija, nefrektomija i nefroureterektomija) su pretežno muške procedure u uključenoj starosnoj grupi (posebno prostatektomija). Ograničavanjem uzorka na jedan pol (muški), smanjena je varijabilnost uzrokovana razlikama među polovima. Cilj je bio da se preciznije izoluje uticaj drugih perioperativnih faktora fiksiranjem pola. Nekoliko rezultata multivarijantne logističke regresije pokazuje veoma široke intervale poverenja koji mogu odražavati ograničen broj POD događaja i potencijalno prekomerno prilagođavanje modela. Zato, ovakvo istraživanje treba ponoviti na uzorku sa većim brojem POD događaja. Takođe, s obzirom na to da je broj pacijenata sa POD bio relativno mali, veličina uzorka može biti premala da bi se identifikovale sve značajne asocijacije povezane sa POD.

6. ZAKLJUČCI

U skladu sa zadatim ciljevima istraživanja a na osnovu predstavljenih rezultata mogu se doneti sledeći zaključci:

1. Incidencija POD kod muškaraca nakon velikih otvorenih uroloških operacija je 16,0%.
2. POD se najčešće javlja nakon totalne cistektomije (46,1%), potom radikalne nefrektomije (38,5%), radikalne prostatektomije (11,5%) i nefroureterektomije (3,8%).
3. Značajni faktori rizika za nastanak POD su starije životno doba, život u ruralnoj sredini, umereno konzumiranje alkohola, veći broj komorbiditeta, prisustvo atrijalne fibrilacije, prisustvo HOBP, niže preoperativne vrednosti MMSE skora, intraoperativna hipotenzija, intraoperativna primena transfuzije i jači intenzitet postoperativnog bola.
4. Prema rezultatima multivarijantne logističke regresione analize značajni nezavisni prediktori za nastanak POD su: starost ispitanika $\geq 67,5$ godina ($p=0,036$), HOBP ($p=0,007$), umereno konzumiranje alkohola ($p=0,001$), MMSE vrednost $\leq 25,5$ ($p=0,008$), intraoperativna hipotenzija ($p=0,002$) i postoperativni intenzitet bola na NRS skali $\geq 4,85$ ($p=0,001$).
5. Primena EEG monitoringa radi praćenja dubine anestezije i nocicepcije i titracije doze anestetika i analgetika nije značajno uticala na incidenciju javljanja POD, ali je doprinela smanjivanju intraoperativne upotrebe opioidnog analgetika.
6. Prevencija, zasnovana na modifikaciji faktora rizika koji se dovode u vezu sa POD, mora biti prioritet u lečenju starijih uroloških bolesnika.

7. LITERATURA

- Abate SM, Checkole YA, Mantedafro B, Basu B, Aynalem AE (2021). Global prevalence and predictors of postoperative delirium among non-cardiac surgical patients: A systematic review and meta-analysis. *Int. J. Surg. Open* 32:100334.
- Adam EH, Haas V, Lindau S, Zacharowski K, Scheller B (2020). Cholinesterase alterations in delirium after cardiosurgery: a German monocentric prospective study. *BMJ Open* 10:e031212.
- Aldecoa C, Bettelli G, Bilotta F, Sanders RD, Aceto P, Audisio R, et al (2024). Update of the European Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine evidence-based and consensus based guideline on postoperative delirium in adult patients. *Eur J Anaesthesiol* 41(2):81–108.
- Aldecoa C, Bettelli G, Bilotta F, Sanders RD, Audisio R, Borozdina A, et al (2017). European Society of Anaesthesiology evidence-based and consensus-based guideline on postoperative delirium. *Eur J Anaesthesiol*. 34(4):192-214.
- Alvarez-Bastidas L, Morales-Vera E, Valle-Leal JG, Marroquín-González J (2018). Delirium in the elderly patient after anesthesia: associated factors. *Colomb J Anesthesiol*. 46(4):273-8.
- Amato L, Minozzi S, Vecchi S, Davoli M (2010). Benzodiazepines for alcohol withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev* 3:CD005063.
- American Geriatrics Society 2015 Beers Criteria Update Expert Panel (2015). American Geriatrics Society 2015 updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 63(11):2227–46.
- American Geriatrics Society Expert Panel on Postoperative Delirium in Older Adults (2015). American Geriatrics Society abstracted clinical practice guideline for postoperative delirium in older adults. *J Am Geriatr Soc* 63:142–150.
- American Psychiatric Association (2013). American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed. Arlington, VA.
- American Society of Anesthesiologists (2006). Practice Advisory for Intraoperative Awareness and Brain Function Monitoring. *Anesthesiology* 104(4):847-64.
- Andre S, Conde B, Fragoso E, Boleo-Tome JP, Areias V, Cardoso J (2019). COPD and Cardiovascular Disease. *Pulmonology* 25:168–176.

Andresen JM, Girard TD, Pandharipande PP, Davidson MA, Ely EW, Watson PL. Burst suppression on processed electroencephalography as a predictor of postcoma delirium in mechanically ventilated ICU patients. *Crit Care Med*. 2014; 42:2244–51.

Ansaloni L, Catena F, Chattat R, Fortuna D, Franceschi C, Mascitti P, Melotti RM (2010). Risk factors and incidence of postoperative delirium in elderly patients after elective and emergency surgery, *Br J Surg*, 97(2):273–80.

Arias F, Chen F, Fong TG, Shiff H, Alegria M, Marcantonio ER, et al (2020). Neighborhood-Level Social Disadvantage and Risk of Delirium Following Major Surgery. *J Am Geriatr Soc*. 68(12):2863-2871

Arizumi F, Maruo K, Kusuyama K, Kishima K, Tachibana T (2021). Efficacy of intervention for prevention of postoperative delirium after spine surgery. *Spine Surgery and Related Research* 5(1):16–21.

Banach M, Mariscalco G, Ugurlucan M, Mikhailidis DP, Barylski M, Rysz J (2008). The significance of preoperative atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery: preoperative atrial fibrillation-still underestimated opponent. *Europace* 10(11):1266-70.

Barr J, Fraser GL, Puntillo K, Ely EW, Gélinas C, Dasta JF, et al.; American College of Critical Care Medicine (2013). Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit. *Crit Care Med* 41:263–306

Barry MJ, Fowler FJ, Jr., Bin L, Oesterling JE (1997). A nationwide survey of practicing urologists: current management of benign prostatic hyperplasia and clinically localized prostate cancer. *J Urol*. 158(2):488–91

Bedford PD (1955). Adverse cerebral effects of anaesthesia on old people. *Lancet Lond Engl*. 269:259–63.

Behrends M, DePalma G, Sands L et al (2013) Association between intraoperative blood transfusions and early postoperative delirium in older adults. *J Am Geriatr Soc* 61(3):365-70.

Berger M, Schenning KJ, Brown CH 4th, Deiner SG, Whittington RA, Eckenhoﬀ RG, et al (2018). Best Practices for Postoperative Brain Health: Recommendations From the Fifth International Perioperative Neurotoxicity Working Group. *Anesth Analg*. 127(6):1406-13.

Biro P (2014). Calculation of volatile anaesthetics consumption from agent concentration and fresh gas flow. *Acta Anaesthesiol Scand*. 58(8):968-72.

- Bocskai T, Kovács M, Szakács Z, Gede N, Hegyi P, Varga G, et al (2020). Is the bispectral index monitoring protective against postoperative cognitive decline? A systematic review with meta-analysis. *PLoS One*. 15(2):e0229018.
- Campbell AM, Axon DR, Martin JR, Slack MK, Mollon L, Lee JK (2019). Melatonin for the prevention of postoperative delirium in older adults: a systematic review and meta-analysis. *BMC Geriatr*. 19(1):272.
- Cao SJ, Chen D, Yang L, Zhu T (2019). Effects of an abnormal mini-mental state examination score on postoperative outcomes in geriatric surgical patients: a meta-analysis. *BMC Anesthesiol*. 19:74.
- Chen CC, Li H, Liang J, et al (2017). Effect of a modified hospital elder life program on delirium and length of hospital stay in patients undergoing abdominal surgery: a cluster randomized clinical trial. *JAMA Surg* 152: 827e34.
- Chen H, Mo L, Hu H, Ou Y, Luo J (2021). Risk factors of postoperative delirium after cardiac surgery: a meta-analysis. *J Cardiothorac Surg*. 16(1):113.
- Chen K, Lu Z, Xin YC, Cai Y, Chen Y, Pan SM (2015). Alpha-2 agonists for long-term sedation during mechanical ventilation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev*, 1:CD010269.
- Chung CKE, Poon CCM, Irwin MG (2022). Peri-operative neurological monitoring with electroencephalography and cerebral oximetry: a narrative review. *Anaesthesia*. 77 Suppl 1:113-122.
- Clegg A, Young JB (2011). Which medications to avoid in people at risk of delirium: a systematic review. *Age Ageing*. 40(1):23-9.
- Cui Y, Li G, Cao R, Luan L, Kla KM (2020). The effect of perioperative anesthetics for prevention of postoperative delirium on general anesthesia: a network meta-analysis. *J Clin Anesth*. 59:89–98.
- Dasgupta M, Dumbrell AC (2006). Preoperative risk assessment for delirium after noncardiac surgery: a systematic review. *J Am Geriatr Soc*. 54(10):1578–89.
- De Carolis A, Giubilei F, Caselli G, Casolla B, Cavallari M, Vanacore N, Leonori R, Scrocchia I, Fersini A, Quercia A, Orzi F (2011). Chronic obstructive pulmonary disease is associated with altered neuropsychological performance in young adults. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra* 1(1):402-8.
- Deiner S, Fleisher LA, Leung JM, Peden C, Miller T, Neuman MD (2020). ASA Committee on Geriatric Anesthesia and the ASA Perioperative Brain Health Initiative. Adherence to recommended practices for perioperative anesthesia care for older adults among US anesthesiologists: results

from the ASA Committee on Geriatric Anesthesia Perioperative Brain Health Initiative ASA member survey. *Perioperative Medicine*, 9:1-8.

Duan W, Zhou CM, Yang JJ, Zhang Y, Li ZP, Ma DQ, Yang JJ (2023). A long duration of intraoperative hypotension is associated with postoperative delirium occurrence following thoracic and orthopedic surgery in elderly. *J Clin Anesth*. 88:111125.

Dyer CB, Ashton CM, Teasdale TA (1995). Postoperative delirium. A review of 80 primary data-collection studies. *Arch Intern Med*. 155(5):461–5.

Eliassen M, Gronkjær M, Skov-Ettrup LS, Mikkelsen SS, et al. (2013). Preoperative alcohol consumption and postoperative complications: a systematic review and meta-analysis. *Ann. Surg.*, 258(6), 930-942.

Ely EW, Bernard GR, Speroff T, Gautam S, Dittus R, May L, et al (2001). Delirium in mechanically ventilated patients: validity and reliability of the confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU). *JAMA*. 286:2703–10.

Evered L, Silbert BS, Knopman DS, et al. and the Nomenclature Consensus Working Group (2018). Recommendations for the nomenclature of cognitive change associated with anaesthesia and surgery - 2018. *Br J Anaesth*. 121:1005–12.

Evered LA, Chan MTV, Han R, Chu MHM, Cheng BP, Scott DA, et al (2021). Anaesthetic depth and delirium after major surgery: a randomised clinical trial. *Br J Anaesth*. 127(5):704-12.

Fahy BG, Chau DF (2018). The technology of processed electroencephalogram monitoring devices for assessment of depth of anesthesia. *Anesth Analg*. 126:111–7.

Feinkohl I, Winterer G, Spies CD, Pischon T (2017). Cognitive Reserve and the Risk of Postoperative Cognitive Dysfunction. *Dtsch Arztebl Int*. 114(7):110-7.

Fritz BA, Kalarickal PL, Maybrier HR, Muench MR, Dearth D, Chen Y, Escallier KE, Ben Abdallah A, Lin N, Avidan MS (2016). Intraoperative Electroencephalogram Suppression Predicts Postoperative Delirium. *Anesth Analg*. 122(1):234-42.

Gelb AW, Morriss WW, Johnson W, Merry AF, Abayadeera A, Belii N, et al (2018). World Health Organization-World Federation of Societies of Anaesthesiologists (WHO-WFSA) international standards for a safe practice of anesthesia. *Anesth Analg*. 126:2047–55.

Girard TD, Pandharipande PP, Ely EW (2008). Delirium in the intensive care unit. *Crit Care*12:S3.

- Gracie TJ, Caufield-Noll C, Wang NY, Sieber FE (2021). The Association of Preoperative Frailty and Postoperative Delirium: A Meta-analysis. *Anesth Analg* 133, 314-23.
- Greaves D, Psaltis PJ, Davis DHJ, Ross TJ, Ghezzi ES, Lampit A, Smith AE, Keage HAD (2020). Risk Factors for Delirium and Cognitive Decline Following Coronary Artery Bypass Grafting Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc.* 9(22):e017275.
- Ha A, Krasnow RE, Mossanen M, Nagle R, Hshieh TT, Rudolph JL, et al (2018). A contemporary population-based analysis of the incidence, cost, and outcomes of postoperative delirium following major urologic cancer surgeries. *Urol Oncol Semin Orig Investig* 36:e15–22.
- Haefeli M, Elfering A (2006). Pain assessment. *Eur Spine J.* 15:S17-24.
- Hamann J, Bickel H, Schwaibold H, Hartung R, Forstl H (2005). Postoperative acute confusional state in typical urologic population: incidence, risk factors, and strategies for prevention. *Urology* 65(3):449–53.
- Harris A, Frey M, DeBenedetti A, Bradley K (2008). Alcohol misuse prevalence and associations with post-operative complications in US surgical patients: a review. *TOSJ* 2:50-8.
- Hayhurst CJ, Pandharipande PP, Hughes CG (2016). Intensive Care Unit Delirium: A Review of Diagnosis, Prevention, and Treatment. *Anesthesiology* 125(6):1229-1241.
- Heinke W, Koelsch S (2005). The effects of anesthetics on brain activity and cognitive function. *Curr Opin Anaesthesiol* 18:625–31.
- Hermanides J, Qeva E, Preckel B, Bilotta F (2018). Perioperative hyperglycemia and neurocognitive outcome after surgery: a systematic review. *Minerva Anesthesiol.* 84(10):1178-88.
- Hirsch J, Vacas S, Terrando N, et al (2016). Perioperative cerebrospinal fluid and plasma inflammatory markers after orthopedic surgery. *J Neuroinflammation* 13(1):211.
- Hofste WJ, Linssen CA, Boezeman EH, Hengeveld JS, Leusink JA, de-Boer A (1997). Delirium and cognitive disorders after cardiac operations: Relationship to pre- and intraoperative quantitative electroencephalogram. *Int J Clin Monit Comput.* 14:29–36.
- Iamaroon A, Wongviriyawong T, Sura-arunsumrit P. et al (2020). Incidence of and risk factors for postoperative delirium in older adult patients undergoing noncardiac surgery: a prospective study. *BMC Geriatr* 20:40.
- Inouye SK, Bogardus ST, Jr, Charpentier PA, et al (1999). A multicomponent intervention to prevent delirium in hospitalized older patients. *N Engl J Med.* 340:669–676.

- Jin Z, Hu J, Ma D (2020). Postoperative delirium: perioperative assessment, risk reduction, and management. *Br J Anaesth*. 125(4):492-504.
- Ju JW, Nam K, Sohn JY, Joo S, Lee J, Lee S, Cho YJ, Jeon Y (2023). Association between intraoperative body temperature and postoperative delirium: A retrospective observational study. *J Clin Anesth*. 87:111107.
- Karageorgos V, Mevorach L, Silvetti M, Bilotta F (2023). Preoperative Risk Factors Associated with Increased Incidence of Postoperative Delirium: Systematic Review of Qualified Clinical Studies. *Geriatrics*. 8(1):24.
- Kerber K, Zangmeister J, McNett M (2020). Relationship between delirium and ventilatory outcomes in the medical intensive care unit. *Crit Care Nurse* 40(2):24–31.
- Khaled M, Sabac D, Fuda M, Koubaesh C, Gallab J, Qu M, et al (2025). Postoperative pain and neurocognitive outcomes after noncardiac surgery: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Br J Anaesth*. 134(1):89-101.
- Kosar CM, Tabloski PA, Travison TG, Jones RN, Schmitt EM, Puella MR, et al, (2014). Effect of preoperative pain and depressive symptoms on the development of postoperative delirium. *Lancet Psychiatry*. 1(6):431-436.
- Kotekar N, Shenkar A, Nagaraj R (2018). Postoperative cognitive dysfunction – current preventive strategies. *Clin Interv Aging* 13:2267–73.
- Kotfis K, Szylińska A, Listewnik M, Brykczyński M, Ely EW, Rotter I (2019). Diabetes and elevated preoperative HbA1c level as risk factors for postoperative delirium after cardiac surgery: an observational cohort study. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 15:511-21.
- Kwon YS, Kim JH, Lee JJ et al (2022). The Relationship between Perioperative Blood Transfusion and Postoperative Delirium in Patients Undergoing Spinal Fusion Surgery: Clinical Data Warehouse Analysis. *Medicina (Kaunas)* 58(2):268.
- Lane O, Ambai V, Bakshi A, Potru S (2024). Alcohol use disorder in the perioperative period: a summary and recommendations for anesthesiologists and pain physicians. *Reg Anesth Pain Med*. 49:621-627.
- Langer T, Santini A, Zadek F, et al (2019). Intraoperative hypotension is not associated with postoperative cognitive dysfunction in elderly patients undergoing general anesthesia for surgery: results of a randomized controlled pilot trial. *J Clin Anesth*. 52:111–18.

Large MC, Reichard C, Williams JT, Chang C, Prasad S, Leung Y, et al (2013). Incidence, risk factors, and complications of postoperative delirium in elderly patients undergoing radical cystectomy. *Urology* 81, 123–8.

Lee C, Lee CH, Lee G, Lee M, Hwang J (2018). The effect of the timing and dose of dexmedetomidine on postoperative delirium in elderly patients after laparoscopic major non-cardiac surgery: a double blind randomized controlled study. *J Clin Anesth* 47:27-32.

Leon-Salas B, Trujillo-Mart in MM, del Castillo LPM, et al (2020). Pharmacologic interventions for prevention of delirium in hospitalized older people: a meta-analysis. *Arch Gerontol Geriatr*. 90:104171.

Leotsakos I, Katafigiotis I, Gofrit ON, Duvdevani M, Mitropoulos D (2019). Postoperative Delirium after Urological Surgery: A Literature Review. *Curr Urol*. 13(3):133-140.

Leung JM, Sands LP, Lim E, Tsai TL, Kinjo S (2013). Does preoperative risk for delirium moderate the effects of postoperative pain and opiate use on postoperative delirium? *Am J Geriatr Psychiatry*. 21(10):946-56.

Li T, Li J, Yuan L, Wu J, Jiang C, Daniels J, Mehta RL, Wang M, Yeung J, Jackson T, Melody T, Jin S, Yao Y, Wu J, Chen J, Smith FG, Lian Q; RAGA Study Investigators (2022). Effect of Regional vs General Anesthesia on Incidence of Postoperative Delirium in Older Patients Undergoing Hip Fracture Surgery: The RAGA Randomized Trial. *JAMA*. 327(1):50-8.

Liu SS (2004). Effects of Bispectral Index monitoring on ambulatory anaesthesia: A meta-analysis of randomized controlled trials and a cost analysis. *Anesthesiol*. Agosto de. 101(2):311–315.

Liu X, Yu Y, Zhu S (2018). Inflammatory markers in postoperative delirium (POD) and cognitive dysfunction (POCD): a meta-analysis of observational studies. *PloS One* 13: e0195659.

MacKenzie KK, Britt-Spells AM, Sands LP, Leung JM (2018). Processed Electroencephalogram Monitoring and Postoperative Delirium: A Systematic Review and Meta-analysis. *Anesthesiology*. 129(3):417-427.

Maheshwari K, Ahuja S, Khanna AK, et al (2020). Association between perioperative hypotension and delirium in postoperative critically ill patients: a retrospective cohort analysis. *Anesth Analg*. 130(3):636-43.

Marcantonio ER, Flacker JM, Wright RJ, et al (2001). Reducing delirium after hip fracture: A randomized trial. *J Am Geriatr Soc*. 49:516–522.

Mekonnen SA, Checkole YA, Mantedafo B, et al (2021). Global prevalence and predictors of postoperative delirium among non-cardiac surgical patients: A systematic review and meta-analysis. *Int J Surg Open* 32:100334.

Miller D, Lewis SR, Pritchard MW, Schofield-Robinson OJ, Shelton CL, Alderson P, Smith AF (2018). Intravenous versus inhalational maintenance of anaesthesia for postoperative cognitive outcomes in elderly people undergoing non-cardiac surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 8(8):CD012317.

Miranda F, Gonzalez F, Plana MN, Zamora J, Quinn TJ, Seron P (2023). Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU) for the diagnosis of delirium in adults in critical care settings. *Cochrane Database Syst Rev*. 11:CD013126.

Monk TG, Weldon BC, Garvan CW, Dede DE, van der Aa MT, Heilman KM, Gravenstein JS (2008). Predictors of cognitive dysfunction after major noncardiac surgery. *Anesthesiology* 108, 18-30.

Mukamal KJ, Longstreth WT Jr, Mittleman MA, Crum RM, Siskovick DS (2001). Alcohol consumption and subclinical findings on magnetic resonance imaging of the brain in older adults: the cardiovascular health study. *Stroke* 32:1939-46.

Ohi M, Toiyama Y, Omura Y, et al (2019). Risk factors and measures of pulmonary complications after thoracoscopic esophagectomy for esophageal cancer. *Surg Today* 49(2):176–86.

Olfson M, King M, Schoenbaum M (2015). Benzodiazepine use in the United States. *JAMA Psychiatry*. 72(2):136-42.

OuYang CL, Hao XY, Yu Y, Lou JS, Cao JB, Yu YQ, Mi WD (2023). Intraoperative allogeneic transfusion is associated with postoperative delirium in older patients after total knee and hip arthroplasty. *Front Surg*. 9:1048197.

Paul CA, Au R, Fredman L, et al (2008). Association of alcohol consumption with brain volume in the Framingham study. *Arch Neurol* 65:1363-7.

Peterson JF, Pun BT, Dittus RS, Thomason JW, Jackson JC, Shintani AK, et al (2006). Delirium and its motoric subtypes: A study of 614 critically ill patients. *J Am Geriatr Soc* 54:479-84.

Pinho C, Cruz S, Santos A, Abelha FJ (2016). Postoperative delirium: age and low functional reserve as independent risk factors. *J Clin Anesth*. 33:507-13.

Punjasawadwong Y, Phongchiewboon A, Bunchungmongkol N (2014). Bispectral index for improving anaesthetic delivery and postoperative recovery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014(6):CD003843.

Purdon PL, Pavone KJ, Akeju O, et al (2015). The Ageing Brain: agedependent changes in the electroencephalogram during propofol and sevoflurane general anaesthesia. *BJA* 115 (Suppl 1): i46–57.

Radtke FM, Franck M, Lendner J, et al (2013). Monitoring depth of anaesthesia in a randomized trial decreases the rate of postoperative delirium but not postoperative cognitive dysfunction. *Br J Anaesth* 110(Suppl 1): i98–i105.

Ravi B, Pincus D, Choi S, Jenkinson R, Wasserstein DN, Redelmeier DA (2019). Association of Duration of Surgery With Postoperative Delirium Among Patients Receiving Hip Fracture Repair. *JAMA Netw Open*. 2(2):e190111.

Reddy SV, Irkal JN, Srinivasamurthy A (2017). Postoperative delirium in elderly citizens and current practice. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 33(3):291-299.

Riker RR, Shehabi Y, Bokesch PM, Ceraso D, Wisemandle W, Koura F, Whitten P, et al; SEDCOM (Safety and Efficacy of Dexmedetomidine Compared With Midazolam) Study Group (2009). Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients: A randomized trial. *JAMA* 301(5):489-99.

Ristescu AI, Pintilie G, Moscalu M, Rusu D, Grigoras I (2021). Preoperative Cognitive Impairment and the Prevalence of Postoperative Delirium in Elderly Cancer Patients-A Prospective Observational Study. *Diagnostics (Basel)*. 11(2):275.

Robinson TN, Raeburn CD, Tran ZV, Brenner LA, Moss M (2011). Motor subtypes of postoperative delirium in older adults. *Arch Surg* 146:295-300.

Rolland B, Naassila M (2017). Binge Drinking: Current Diagnostic and Therapeutic Issues. *CNS Drugs*. 31, 181-186.

Rong Y, Hao Y, Wei D, Li Y, Chen W, Wang L, Li T, (2024). Association between preoperative anxiety States and postoperative complications in patients with esophageal cancer and COPD: a retrospective cohort study. *BMC Cancer*. 24:606.

Rudolph JL, Marcantonio ER (2011). Review articles: postoperative delirium: acute change with long-term implications. *Anesth Analg* 112:1202–11.

Sadeghirad B, Dodsworth BT, Schmutz Gelsomino N, Goettel N, Spence J, Buchan TA, et al (2023). Perioperative Factors Associated With Postoperative Delirium in Patients Undergoing Noncardiac Surgery: An Individual Patient Data Meta-Analysis. *JAMA Netw Open*. 6(10):e2337239.

Salis F, Costaggu D, Mandas A (2023). Mini-mental state examination: optimal cut-off levels for mild and severe cognitive impairment. *Geriatrics (Basel)*, 8 (1).

Salmasi V, Maheshwari K, Yang D, Mascha EJ, Singh A, Sessler DI, et al (2017). Relationship between intraoperative hypotension, defined by either reduction from baseline or absolute thresholds, and acute kidney and myocardial injury after noncardiac surgery: a retrospective cohort analysis. *Anesthesiology*. 126: 4765.

Sanyaolu L, Scholz AFM, Mayo I, Coode-Bate J, Oldroyd C, Carter B, Quinn T, Hewitt J (2020). Risk factors for incident delirium among urological patients: a systematic review and meta-analysis with GRADE summary of findings. *BMC Urol*. 20(1):169.

Sato T, Hatakeyama S, Okamoto T, Yamamoto H, Hosogoe S, Tobisawa Y et al (2016). Slow gait speed and rapid renal function decline are risk factors for postoperative delirium after urological surgery. *PloS one*. 11(5).

Scholz AF, Oldroyd C, McCarthy K, Quinn TJ, Hewitt J (2016). Systematic review and meta-analysis of risk factors for postoperative delirium among older patients undergoing gastrointestinal surgery. *Br J Surg*. 103(2):e21-8.

Sebel PS, Bowdle TA, Ghoneim MM, Rampil IJ, Padilla RE, Gan TJ, Domino KB (2004). The incidence of awareness during anesthesia: a multicenter United States study. *Anesth Analg* 99(3):833-9.

Sessler CN, Gosnell MS, Grap MJ, Brophy GM, O'Neal PV, Keane KA, Tesoro EP, Elswick RK. The Richmond Agitation-Sedation Scale: validity and reliability in adult intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(10):1338-44.

Sessler DI, Bloomstone JA, Aronson S, Berry C, Gan TJ, Kellum JA, et al (2019). Perioperative quality initiative consensus statement on intraoperative blood pressure, risk and outcomes for elective surgery. *Br J Anaesth*. 122:563–74.

Silva AR, Regueira P, Albuquerque E, et al (2021). Estimates of geriatric delirium frequency in noncardiac surgeries and its evaluation across the years: a systematic review and Meta-analysis. *J Am Med Dir Assoc* 22(3):613–20e9.

Skrobik Y (2009). Broadening our perspectives on ICU delirium risk factors. *Crit Care* 13:160.

Smith D, Andrzejowski J, Smith A (2013). Certainty and uncertainty: NICE guidance on 'depth of anaesthesia' monitoring. *Anaesthesia*. 68(10):1000-1005.

- Soiza RL, Myint PK (2019). The Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) 157: Guidelines on Risk Reduction and Management of Delirium. *Medicina (Kaunas)*. 55(8):491.
- Sorrell JM (2013). Diagnostic and statistical manual of mental Disorders-5: implications for older adults and their families. *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv* 51(3): 19–22.
- Sousa G, Pinho C, Santos A, Abelha FJ (2017). Postoperative delirium in patients with history of alcohol abuse. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 64(4):214–22
- Spalletti M, Carrai R, Scarpino M, Cossu C, Ammannati A, Ciapetti M, et al (2016). Single electroencephalographic patterns as specific and timedependent indicators of good and poor outcome after cardiac arrest. *Clin Neurophysiol*. 127:2610–7.
- Sprung J, Roberts RO, Knopman DS, et al (2017). Mild cognitive impairment and exposure to general anesthesia for surgeries and procedures: a population-based case-control study. *Anesth Analg* 124:1277–90.
- Sprung J, Roberts RO, Weingarten TN, Nunes Cavalcante A, Knopman DS, Petersen RC, Hanson AC, Schroeder DR, Warner DO (2017). Postoperative delirium in elderly patients is associated with subsequent cognitive impairment. *Br J Anaesth*. 119(2):316-23.
- Steiner LA (2011). Postoperative delirium. Part 1: pathophysiology and risk factors. *Eur J Anaesthesiol* 28:628–36.
- Stoddard MD, Cho A, Chen SA, Dunphy C, Wright DN, Chughtai B (2020). A Systematic Review of Postoperative Delirium in the Urologic Patient. *Curr Urol Rep*. 21(12):60.
- Sun JY (2020). Anesthesia and Alzheimer's: A review. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 36(3):297-302.
- Swarbrick CJ, Partridge JSL (2022). Evidence-based strategies to reduce the incidence of postoperative delirium: a narrative review. *Anaesthesia*. 77(Suppl 1):92-101.
- Szylinska A, Rotter I, Listewnik M, Lechowicz K, Brykczyński M, Dzidek S, et al. (2020) Postoperative Delirium in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease after Coronary Artery Bypass Grafting. *Medicina (Kaunas)*. 56:342.
- Tai S, Xu L, Zhang L, Fan S, Liang C (2015). Preoperative risk factors of postoperative delirium after transurethral prostatectomy for benign prostatic hyperplasia. *Int J Clin Exp Med* 8:4569–74.
- Tan MC, Felde A, Kuskowski M, Ward H, Kelly RF, Adabag AS, Dysken M (2008). Incidence and predictors of post-cardiotomy delirium. *Am J Geriatr Psychiatry*. 16(7):575-83.

Terrando N, Eriksson LI, Ryu JK, et al (2011). Resolving postoperative neuroinflammation and cognitive decline. *Ann Neurol* 70:986e95.

Theodorakis N, Nikolaou M, Hitas C et al (2024). Comprehensive Peri-Operative Risk Assessment and Management of Geriatric Patients. *Diagnostics (Basel)* 14(19):2153.

Tognoni P, Simonato A, Robutti N, Pisani M, Cataldi A, Monacelli F, et al (2011). Preoperative risk factors for postoperative delirium (POD) after urological surgery in the elderly. *Arch Gerontol Geriatr.* 52(3):e166–9.

Topiwala A, Allan C, Valkanova V, et al (2017). Moderate alcohol consumption as risk factor for adverse brain outcomes and cognitive decline: longitudinal cohort study. *BMJ (Clinical research ed.)*357:j2353.

van Eijk MM, van Marum RJ, Klijn IA, de Wit N, Kesecioglu J, Slooter AJ (2009). Comparison of delirium assessment tools in a mixed intensive care unit. *Crit Care Med* 2009; 37:1881–5.

Varpaei HA, Robbins LB, Farhadi K, Bender CM (2024). Preoperative cognitive function as a risk factor of postoperative delirium in cancer surgeries: A systematic review and meta-analysis. *J Surg Oncol* 130(2):222-240.

Wachtendorf LJ, Azimaraghi O, Santer P et al (2022) Association Between Intraoperative Arterial Hypotension and Postoperative Delirium After Noncardiac Surgery: A Retrospective Multicenter Cohort Study. *Anesth Analg* 134(4):822-833.

Wagner D, Hooper V, Bankieris K, Johnson A (2021). The Relationship of Postoperative Delirium and Unplanned Perioperative Hypothermia in Surgical Patients. *J Perianesth Nurs.* 36(1):41-46.

Wang D, Sun J, Solomon SB, Klein HG, Natanson C (2012). Transfusion of older stored blood and risk of death: a meta-analysis. *Transfusion.* 52(6):1184-95.

Wang J, Li Z, Yu Y, Li B, Shao G, Wang Q (2015). Risk factors contributing to postoperative delirium in geriatric patients postorthopedic surgery. *Asia Pac Psychiatry.* 7(4):375–82.

Wang Y, Yue J, Xie D, et al (2020). Effect of the Tailored, Family-Involved Hospital Elder Life Program on Postoperative Delirium and Function in Older Adults: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med* 180(1):17–25.

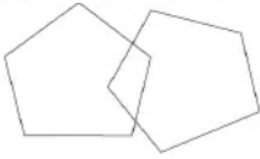
Watson PL, Shintani AK, Tyson R, Pandharipande PP, Pun BT, Ely EW (2008). Presence of electroencephalogram burst suppression in sedated, critically ill patients is associated with increased mortality. *Crit Care Med.* 36:3171–7.

- Wei LA, Fearing MA, Sternberg EJ, Inouye SK (2008). The confusion assessment method: a systematic review of current usage. *J Am Geriatr Soc* 56(5):823–30.
- Weinberg L, Li SY, Louis M, et al (2022). Reported definitions of intraoperative hypotension in adults undergoing non-cardiac surgery under general anaesthesia: a review. *BMC Anesthesiol* 22:69.
- Wennervirta JE, Ermes MJ, Tiainen SM, Salmi TK, Hynninen MS, Sarkela MO, Hynynen MJ, Stenman UH, Viertio-Oja HE, Saastamoinen KP, Pettila VY, Vakkuri AP (2009). Hypothermia-treated cardiac arrest patients with good neurological outcome differ early in quantitative variables of EEG suppression and epileptiform activity. *Crit Care Med*. 37:2427–35.
- Wildes TS, Mickle AM, Ben Abdallah A, Maybrier HR, Oberhaus J, Budelier TP, et al (2019). ENGAGES Research Group. Effect of Electroencephalography-Guided Anesthetic Administration on Postoperative Delirium Among Older Adults Undergoing Major Surgery: The ENGAGES Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 321(5):473-83.
- World Health Organization (2019). International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. 10th Revision. Version 2019. <http://apps.who.int/classifications/apps/icd/icd10online/>
- Wu J, Yin Y, Jin M, Li B (2021). The risk factors for postoperative delirium in adult patients after hip fracture surgery: a systematic review and meta-analysis. *Int J Geriatr Psychiatry*. 36(1):3-14.
- Wu X, Sun W, Tan M (2019). Incidence and Risk Factors for Postoperative Delirium in Patients Undergoing Spine Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomed Res Int*. 2019:2139834.
- Wu X, Zhang N, Zhou B, Liu S, Wang F, Wang J, et al. (2023). Alcohol consumption may be associated with postoperative delirium in the elderly: the PNDABLE study. *BMC Anesthesiol* 23(1):222.
- Wu Y, Shi Z, Wang M, Zhu Y, Li C, Li G, Marcantonio ER, Xie Z, Shen Y (2015). Different MMSE Score Is Associated with Postoperative Delirium in Young-Old and Old-Old Adults. *PLoS One*. 10(10):e0139879.
- Xu HB, Xue F, Ye Y, Zhang H-G (2024). Association of delirium with long-term mortality in critically ill patients with COPD who survived to discharge: A retrospective cohort study. *Lung* 202(5):533–41.

- Xue P, Wu Z, Wang K, Tu C, Wang X (2016). Incidence and risk factors of postoperative delirium in elderly patients undergoing transurethral resection of prostate: a prospective cohort study. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 12:137-42.
- Yamamoto M, Yamasaki M, Sugimoto K et al (2016). Risk Evaluation of Postoperative Delirium Using Comprehensive Geriatric Assessment in Elderly Patients with Esophageal Cancer. *World J Surg* 40(11):2705-2712.
- Yu Q, Qi J, Wang Y (2020). Intraoperative hypotension and neurological outcomes. *Curr Opin Anaesthesiol*. 33(5): 646–50.
- Zhao B, Ni Y, Tian X (2019). Low plasma cholinesterase activity is associated with postoperative delirium after noncardiac surgery in elderly patients: a prospective observational study. *Psychosomatics* 60:190e6.
- Zhao J, Liang G, Hong K, Pan J, Luo M, Liu J, Huang B (2022). Risk factors for postoperative delirium following total hip or knee arthroplasty: A meta-analysis. *Front Psychol* 13:993136.
- Zhao YF, Yang HW, Yang TS, Xie W, Hu ZH (2021). TNF- α - mediated peripheral and central inflammation are associated with increased incidence of PND in acute postoperative pain. *BMC Anesthesiol*. 21(1):79.
- Zhong G, Wang Y, Zhang Y, Zhao Y (2015). Association between Benzodiazepine Use and Dementia: A Meta-Analysis. *PLoS One*. 10(5):e0127836.

PRILOZI

Prilog 1. Mini mental skala (Mini-Mental State Examination – MMSE)

	PITANJE	VREME	SKOR
1	a. Koja je godina ?	10 sec.	/ 1
	b. Koji je mesec ?	10 sec.	/ 1
	c. Koje je godišnje doba ?	10 sec.	/ 1
	d. Koji je datum ?	10 sec.	/ 1
	e. Koji je dan u nedelji ?	10 sec.	/ 1
2.	a. U kojoj smo zemlji ?	10 sec.	/ 1
	b. U kojoj oblasti ?	10 sec.	/ 1
	c. U kojem gradu ?	10 sec.	/ 1
	d. U kojoj ulici ? / U kojoj zgradi ? (ako je u stanu) (ako je u bolnici)	10 sec.	/ 1
	e. U kojoj sobi ? / Na kom spratu ? (ako je u stanu) (ako je u bolnici)	10 sec.	/ 1
3.	Kazati: „Reći ću vam tri predmeta, Vi ih ponovite. Zapamtite ih, jer ću ih za par minuta ponoviti“ Npr. auto, drvo, čovek...	20 sec.	/ 3
4.	Reći pacijentu da od 100 oduzima 7 (93, 86, 79, 72, 65). Za svaki tačan odgovor po jedan poen.	30 sec.	/ 5
5.	Kazati pacijentu da ponovi predmete iz pitanja 3.	10 sec.	/ 3
6.	Pokazati ručni sat i pitati: „Šta je ovo ?“	10 sec.	/ 1
7.	Pokazati olovku i pitati: „Šta je ovo ?“	10 sec.	/ 1
8.	Reći pacijentu: „Ponovite ovo za mnom : <u>Nikakvih zašto, kako i kada ?“</u>	10 sec.	/ 1
9.	Napisati na papiru : <u>Zatvorite oči</u> ! Pacijent treba naglas da pročita frazu i da zatvori oči. Ako ne zatvori oči, ponoviti pitanje tri put. Bodovati samo ako zatvori oči.	10 sec.	/ 1
10.	Dati pacijentu papir i olovku i reći mu da napiše smislenu rečenicu, ignorisati pravopisne greške.	30 sec.	/ 1
11.	Kazati pacijentu da nacрта identičnu sliku kao ova  Dozvoliti nekoliko pokušaja, bodovati samo sa četvorostranom slikom između petougona.	1 min.	/ 1
12.	Dati pacijentu papir da prihvati nedominantnom rukom i reći mu da ga presavije na pola i postavi na pod. Bodovati pojedinačno za svaki ispunjeni zadatak (uzimanje, presavijanje, spuštanje)	30 sec.	/ 3
	UKUPAN SKOR		/ 30

Prilog 2. Ričmondova skala agitacije i sedacije (RASS)

+4	Borben	Nasilan, opasan po osoblje
+3	Veoma agitiran	Povlači ili uklanja drenove i katetere, agresivan
+2	Agitiran	Često nesvrshodni pokreti, „bori” se sa ventilatorom
+1	Nemiran	Anksiozan, neposlušan, ali bez agresivnih pokreta
0	Budan i miran	
-1*	Pospan	Lako se budi na poziv (otvara oči i održava kontakt >10s)
-2*	Plitka sedacija	Brzo se budi na poziv (otvara oči i kontakt se uspostavlja do 10s)
-3*	Umerena sedacija	Pomera se i otvara oči na poziv (bez kontakta očima)
-4**	Duboka sedacija	Bez odgovora na poziv, ali se pomera na stimulaciju
-5**	Najdublje sediran	Bez odgovora na poziv i fizičku stimulaciju

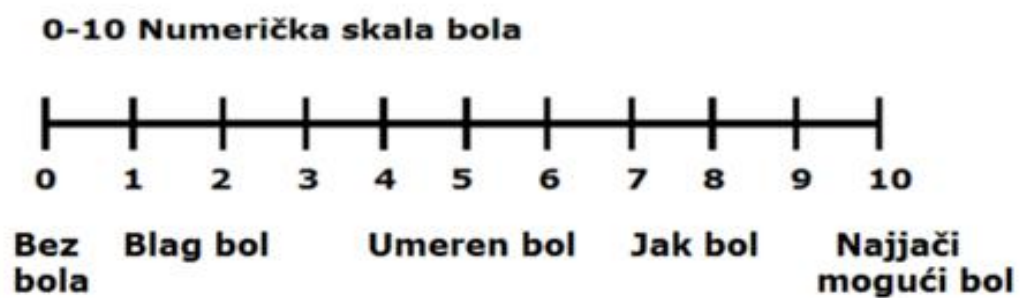
**RASS -1 do -5 – različiti nivoi sedacije*

***RASS -4 i -5 – nisu pogodni za procenu delirijuma CAM-ICU testom*

Prilog 3. CAM-ICU test (Confusion Assessment Method for the ICU)

1. odlika: Akutni promena ili fluktuiranje mentalnog statusa	Zbir	Obeleži ovde ako postoji
Da li se mentalni status pacijenta razlikuje od bazičnog stanja pacijenta? ILI Da li je pacijent imao bilo kakvu izmenu mentalnog statusa u poslednjih 24 časa evidentiranu kao promena na sedacija/nivo svesti skali (tj., RASS/SAS), GCS, ili prethodna procena delirijuma?	Odgovor na bilo koje pitanje Da →	☐
2. odlika: Poremećaj pažnje		
Slovni test pažnje (Pogledaj obuku za korisnike za alternativne Slike) Uputstva: Recite pacijentu, "Čitaću vam niz od 10 slova. Kad god čujete glas 'A,' stegnite svoju ruku." Čitajte slova sa liste koja sledi normalnim tonom, sa pauzama od 3 sekunde. SAVEAHAART ili CASABLANCA ili ABADBADAAY Greške se računaju kada pacijent propusti da stegne ruku na glas "A" i kada pacijent steže ruku na drugi glas koji nije "A."	Broj grešaka >2 →	☐
3. odlika: Izmenjen nivo svesti		
Postoji ako je aktuelni RASS zbir različit od nule	RASS sve osim 0 →	☐
4. odlika: Dezorganizovano mišljenje		
Da/Ne Pitanja (Pogledaj obuku za korisnike za alternativnu grupu pitanja) 1. Da li će kamen plutati na vodi? 2. Da li u moru postoje ribe? 3. Da li je jedan kilogram teži od dva kilograma? 4. Da li možete koristiti čekić za zakucavanje eksera? Greške se računaju kada pacijent netačno odgovori na pitanje. Nalog Recite pacijentu: "Podignite ovoliko prstiju" (Podignite 2 prsta ispred pacijenta) "Sada, učinite isto drugom rukom" (Ne ponavljajte broj prstiju) Ako pacijent ne može da pomera obe ruke, za drugi deo naloga naložite pacijentu "Podignite još jedan prst" Greška se računa ako pacijent ne može da izvrši ceo nalog.	Ukupan broj grešaka >1 →	☐
Ukupni CAM-ICU Odlika 1 plus 2 ili prisustvo 3 ili 4 = CAM-ICU pozitivan	Kriterijumi zadovoljeni →	☐ CAM-ICU Pozitivan (Delirijum postoji)
	Kriterijumi nisu zadovoljeni →	☐ CAM-ICU Negativan (Nema Delirijuma)

Prilog 4. Numerička skala bola (Numeric rating scale – NRS)



**PUBLIKOVANI RADOVI KOJI SU PROIZAŠLI KAO REZULTAT ISTRAŽIVANJA U OKVIRU
DOKTORSKE TEZE:**

1. Jovanovic V, Sipetic Grujicic S, Petrovic N, Terzic B, Lazic M, Burgic Vidanovic K, Ladjevic NN, Markovic I, Ladjevic N. Incidence and Perioperative Risk Factors for Postoperative Delirium After Major Urological Surgery. *Diagnostics*. 2025;15(24):3165.
<https://doi.org/10.3390/diagnostics15243165> M21 (IF 3.3)
2. Jovanović V, Sandra Šipetić Grujičić, Nebojša Lađević. Značaj intraoperativnog praćenja elektroencefalografije u prevenciji nastanka postoperativnog delirijuma kod odraslih. *Medicinski podmladak* 2027;78(6). doi:10.5937/mp78-54854
3. Jovanović V, Lađević N, Šipetić Grujičić S. Faktori rizika za nastanak postoperativnog delirijuma. *Zdravstvena zaštita* 2023;52(4):20-35. DOI: 10.5937/zdravzast52-47258

BIOGRAFIJA AUTORA

Vesna Jovanović (devojačko Antonijević) rođena je 26.07.1982. godine. Osnovnu školu kao i gimnaziju završila je u Leposaviću. Na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu diplomirala je 2008.godine, sa prosečnom ocenom 9,31.

Poslediplomske specijalističke akademske studije završila je na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu 2013. godine, odbranivši završni akademski specijalistički rad pod nazivom „Prognostički faktori kod sporadične forme medularnog karcinoma štitaste žlezde“, pod mentorstvom prof. dr Ivana Paunovića, i stekla zvanje akademskog specijaliste. Doktorske studije iz epidemiologije je upisala školske 2014/2015 godine.

Od 2011. godine zaposlena je u Centru za anesteziologiju i reanimatologiju Univerzitetskog Kliničkog centra Srbije, a od 2014. godine radi na Odeljenju za anesteziju Klinike za urologiju Univerzitetskog Kliničkog centra Srbije. Specijalizaciju iz Anesteziologije, reanimatologije i intenzivne terapije započela je 2014. godine na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu, a specijalistički ispit položila je 27.10.2017.godine, sa odličnom ocenom. Užu specijalizaciju iz Medicine bola upisala je 2018.godine a 22.02.2022.godine odbranila završni rad pod nazivom „Preemptivna primena oralnog oksikodona u tretmanu akutnog postoperativnog bola kod bolesnika podvrgnutih radikalnoj retropubičnoj prostatektomiji“ pod mentorstvom prof. dr Nebojše Lađevića.

U zvanje kliničkog asistenta za užu naučnu oblast Hirurgija sa anesteziologijom (anesteziologija sa reanimatologijom) na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu izabrana je 27.03.2019., a reizabrana 23.03.2022. i 12.03.2025.godine. Do sada je kao autor/koautor publikovala više naučnih radova, od kojih su neki u istaknutim međunarodnim časopisima. Autor je i koautor 14 poglavlja u udžbenicima i praktikumima Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu.

Stručno se usavršavala kontinuirano, u okviru različitih kurseva, škola, simpozijuma i sl. Izlagala je na brojnim domaćim i međunarodnim stručnim skupovima, a bila je i član organizacionog odbora domaćih stručnih skupova sa međunarodnim učešćem.

Изјава о ауторству

Име и презиме аутора **Весна Јовановић**

Број индекса **ЕП-10/14**

Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом

„Инциденција и предиктори постоперативног делиријума код старијих мушкараца после великих уролошких оперативних захвата спроведених са интраоперативним мониторингом дубине анестезије и интензитета бола и без њега“

- 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, _____

Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Име и презиме аутора **Весна Јовановић**

Број индекса **ЕП- 10/14**

Студијски програм **Докторске академске студије, модул Епидемиологија**

Наслов рада **„Инциденција и предиктори постоперативног делиријума код старијих мушкараца после великих уролошких оперативних захвата спроведених са интраоперативним мониторингом дубине анестезије и интезитета бола и без њега“**

Ментор **Проф.др Небојша Лађевић**

Коментор **Проф. др Сандра Шипетић Грујичић**

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, _____

Изјава о коришћењу

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

„Инциденција и предиктори постоперативног делиријума код старијих мушкараца после великих уролошких оперативних захвата спроведених са интраоперативним мониторингом дубине анестезије и интентитета бола и без њега“

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.

1. Ауторство (CC BY)

2. Ауторство – некомерцијално (CC BY-NC)

☒ 3. Ауторство – некомерцијално – без прерада (CC BY-NC-ND)

4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима (CC BY-NC-SA)

5. Ауторство – без прерада (CC BY-ND)

6. Ауторство – делити под истим условима (CC BY-SA)

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци.

Кратак опис лиценци је саставни део ове изјаве).

Потпис аутора

У Београду, _____

1. **Ауторство.** Дозвољаваје 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.

2. **Ауторство – некомерцијално.** Дозвољаваје 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.

3. Ауторство – некомерцијално – без прерада. Дозвољаваје 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.

4. **Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима.** Дозвољаваје 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.

5. **Ауторство – без прерада.** Дозвољаваје 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.

6. **Ауторство – делити под истим условима.** Дозвољаваје 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.

