

# Promjene električnoga potencijala kostiju tijekom operativnoga liječenja prijeloma

---

Žigman, Tomislav

Doctoral thesis / Disertacija

2016

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:674107>

*Rights / Prava:* [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-04-20**



*Repository / Repozitorij:*

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Tomislav Žigman**

**Promjene električnoga potencijala  
kostiju tijekom operativnoga liječenja  
prijeloma**

**DISERTACIJA**



**Zagreb, 2016.**

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Tomislav Žigman**

**Promjene električnoga potencijala  
kostiju tijekom operativnoga liječenja  
prijeloma**

**DISERTACIJA**

**Zagreb, 2016.**

Disertacija je izrađena na Klinici za Kirurgiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Voditelj rada: prof. dr. sc. Slavko Davila

Zahvaljujem:

- Svojoj djeci: Lari, Eleni i Vidu, iz tisuću razloga, najviše zbog dječjeg pogleda na "stvarnost". Njima posvećujem ovaj rad.
- Supruzi Tamari na ljubavi, poticaju, pohvali i kritici...
- Roditeljima Zdenki i Miroslavu jer su pažljivo njegovali marljivost i znanstveni pogled.
- Ljiljani Končar-Zgagi, Lini Zgagi i Veljku Zgagi zbog pomoći u više dimenzija, a Lini dodatno zbog pomoći u analizi podataka.
- Kolegama Klinike za kirurgiju i Klinike za anesteziologiju i intenzivno liječenje, a posebno svim kolegama Zavoda za traumatologiju i koštano-zglobnu kirurgiju zbog tehničke i stručne pomoći.
- Svim zaposlenicima Središnjeg operativnog bloka, a posebno "ekipi iz trauma sale" zbog tehničke i moralne podrške.
- Predstojnicima Klinike za kirurgiju prof.dr.sc.M.Majeroviću i prof.dr.sc.M.Škegri, te pročelnicima Katedre za kirurgiju prof.dr.sc.T.Luetiću i prof.dr.sc.D.Mijatoviću jer su podržali istraživanje.
- Poduzeću Radnik d.d. iz Križevaca, zbog financijske pomoći.
- Svom mentoru prof.dr.sc.Slavku Davili iskazujem posebnu zahvalnost i poštovanje zbog iznimnog truda pri poticanju kreativnosti i znanstvenog rada.

# SADRŽAJ

|        |                                                                                            |    |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1.     | Uvod.....                                                                                  | 1  |
| 1.1.   | Povijesni pregled .....                                                                    | 1  |
| 1.2.   | Koštani električni potencijali .....                                                       | 2  |
| 1.2.1. | Biopotencijal kosti u mirovanju.....                                                       | 2  |
| 1.2.2. | Stresom generirani potencijal kosti .....                                                  | 4  |
| 1.2.3. | Potencijal ozljede kosti .....                                                             | 7  |
| 1.3.   | Mehanizmi mehanotransdukcije .....                                                         | 10 |
| 1.3.1. | Izravno odlaganje hidroksiapatita na organski matriks uzrokovano piezoelektricitetom ..... | 10 |
| 1.3.2. | Proces stanične mehanotransdukcije neovisan o električnom potencijalu .....                | 11 |
| 1.3.3. | Odgovor koštanog tkiva na SGP.....                                                         | 12 |
| 1.4.   | Primjena elektriciteta u liječenju prijeloma kosti .....                                   | 13 |
| 1.5.   | Problemi vezani uz električne potencijale pri osteosintezi.....                            | 15 |
| 1.6.   | Intraoperativno mjerenje električnih potencijala i znanstveni doprinos                     | 17 |
| 2.     | Hipoteza .....                                                                             | 20 |
| 3.     | Ciljevi rada .....                                                                         | 20 |
| 4.     | Ispitanici i metode .....                                                                  | 21 |
| 4.1.   | Plan istraživanja .....                                                                    | 21 |
| 4.2.   | Metoda intraoperativnog mjerenja električnog potencijala kosti .....                       | 25 |
| 4.3.   | Analiza podataka.....                                                                      | 27 |
| 4.3.1. | Osnovne karakteristike istraživane populacije .....                                        | 29 |
| 4.3.2. | Promjene električnih potencijala tijekom operativnoga zahvata....                          | 29 |
| 4.3.3. | Povezanost izmjerenih električnih potencijala i tipa prijeloma .....                       | 30 |
| 4.3.4. | Ocjena ishoda.....                                                                         | 30 |
| 5.     | Rezultati .....                                                                            | 33 |
| 5.1.   | Osnovne karakteristike ispitivane populacije .....                                         | 33 |
| 5.2.   | Promjene električnih potencijala tijekom operativnoga zahvata .....                        | 36 |
| 5.3.   | Povezanost izmjerenih električnih potencijala i tipa prijeloma .....                       | 42 |
| 5.4.   | Ocjena ishoda .....                                                                        | 49 |
| 6.     | Rasprava.....                                                                              | 61 |
| 6.1.   | Osnovne karakteristike ispitivane populacije .....                                         | 61 |
| 6.2.   | Promjene električnih potencijala tijekom operativnoga zahvata .....                        | 63 |

|       |                                                                                    |    |
|-------|------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 6.3.  | Povezanost izmjerenih električnih potencijala i tipa prijeloma .....               | 64 |
| 6.4.  | Ocjena ishoda .....                                                                | 65 |
| 6.5.  | Znanstveni doprinos .....                                                          | 68 |
| 7.    | Zaključak .....                                                                    | 71 |
| 8.    | Kratki sadržaj na hrvatskom jeziku .....                                           | 72 |
| 9.    | Summary .....                                                                      | 73 |
| 10.   | Popis literature .....                                                             | 74 |
| 11.   | Kratka biografija .....                                                            | 83 |
| 12.   | Prilozi .....                                                                      | 84 |
| 12.1. | Prilog 1. Harrisova ljestvica za kuk (engl. <i>Harris Hip Score</i> – HHS)         | 84 |
| 12.2. | Prilog 2. Upitnik kvalitete života – SF36, s prijevodom na hrvatski<br>jezik ..... | 86 |

## POPIS OZNAKA I KRATICA

**engl.** – engleski jezik

**njem.** – njemački jezik

**SGP** – stresom generirani potencijal

**SRP** (engl. *strain related potential*) – potencijal povezan s naprezanjem

**sur.** – suradnici

**BMP** (engl. *Bone morphogenetic protein*) – koštani morfogenetski protein

**RANK/RANKL** (engl. *receptor activator of nuclear factor-kappaB / RANK ligand*) –

aktivator receptora jezgrenog kapaB faktora / RANK ligand

**OPG** – osteoprotegerin

**CC** (engl. *capacitative coupling*) – kapacitativna sprega

**IC** (engl. *inductive coupling*) – induktivna sprega

**TEP** – totalna endoproteza

**Zavod** – Zavod za traumatologiju i koštano-zglobnu kirurgiju, Klinike za kirurgiju,

Kliničkog bolničkog centra Zagreb

**KBC** – Klinički bolnički centar

**DHS** (engl. *Dynamic Hip Screw*) – dinamički vijak za kuk

**AO** (njem. *Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthesefragen*) – Radna skupina za pitanja osteosinteze

**K-žica** – Kirschnerova žica

**K mjesto** – oznaka za mjesto mjerenja električnog potencijala kosti: **K1** u neposrednoj blizini prijeloma, **K2** na distalnoj metafizi ozljeđene natkoljenične kosti, **K3** na proksimalnoj metafizi istostrane goljenične kosti

**T** – oznaka za vremenski interval mjerenja: **T1** neposredno po pristupanju na kost, **T2** nakon učinjene zadovoljavajuće repozicije prijeloma, **T3** nakon izvršene osteosinteze

**PP** – potencijal pločice

**KP** – korigirani potencijal (**KP1**, **KP2**, **KP3**, detaljnije: str.27–28)

**ANOVA** – analiza varijance

**OR** (engl. *odds ratio*) – omjer izgleda

**AIC** (engl. *Akaike information criterion*) – Akaikeov informacijski kriterij

**HHS** (engl. *Harris hip score*) – Harrisova ocjenska ljestvica za kuk

**SF-36** – istoimeni upitnik kvalitete života

**ASA** (engl. *American Society of Anesthesiologists*) – Američko anesteziološko društvo

**ECOG** (engl. *Eastern Cooperative Oncology Group*) – Istočna suradna grupa za onkologiju

**mV** – milivolt

**DVT** – duboka venska tromboza

**KOPB** – kronična opstruktivna plućna bolest

**TT** – tjelesna težina

**rtg snimke** – Röntgenske snimke

# 1. Uvod

## 1.1. Povijesni pregled

Činjenica da je naprezanje kosti povezano s rastom, pregradnjom i cijeljenjem, poznata je već više od 120 godina. Začeci ovakvih istraživanja sežu još iz 19. stoljeća, kada je njemački anatom i kirurg Julius Wolff opisao orijentaciju trabekula spongiozne kosti ovisno o stresu kojem je kost izložena.<sup>1</sup> Ovaj je fenomen usko vezan s električnim poljem koje se istovremeno inducira. Uloga električnih signala u razvoju i cijeljenju tkiva opisana je u većine životinjskih vrsta, a vjerojatno je najdojmljivija u vodozemaca, koji imaju sposobnost potpune regeneracije amputiranog ekstremiteta. U procesu regeneracije ključan je električni regulacijski sustav.<sup>2</sup> Na ovoj se činjenici temelje mnoge medicinske metode korištenja elektriciteta u cijeljenju prijeloma i pseudoartroza, međutim i dalje su prisutne brojne kontroverze; prvenstveno oko doze i načina primjene električne energije.<sup>3,4</sup>

Radi jasnijeg pregleda dosadašnje literature, praktično je koštane električne potencijale podijeliti na tri vrste, iako su sve tri vrste međusobno isprepletene i djeluju zajednički u svojim fiziološkim ulogama.

Prva je vrsta biopotencijal kosti koji se može mjeriti u mirovanju. Ova saznanja baziraju se na radu Friedenberga i Brightona, koji su pokazali da duga kost djeluje kao cjelina u generiranju biopotencijala.<sup>5</sup> U tipičnoj krivulji biopotencijala, metafize su elektronegativne u odnosu na epifizno područje i dijafizu. Vrhunci krivulje elektronegativnog potencijala mogu se izmjeriti na udaljenosti dva do tri centimetra od epifiznih pukotina.<sup>5</sup> Električni potencijal jest bitan za rast i remodelaciju kosti.<sup>6-9</sup>

Prije više od 60 godina pokazano je da se na mjestu djelovanja kompresijske sile na kost može mjeriti negativni električni potencijal, za razliku od pozitivnoga potencijala koji se može mjeriti na mjestima djelovanja tenzijske sile. Negativni potencijal povezan je sa stvaranjem kosti, a pozitivni s razgradnjom.<sup>10-15</sup> Ovaj se potencijal naziva stresom generirani potencijal (engl. *stress generated potential* – SGP) ili potencijal povezan s naprezanjem (engl. *strain related potential* – SRP).<sup>16,17</sup> U pokušaju da razjasne ove

fenomene Fukada i Yasuda su 1950-ih i 1960-ih godina istraživali piezoelektrički efekt,<sup>10</sup> a desetak godina kasnije Eriksson je opisao potencijal strujanja.<sup>18</sup>

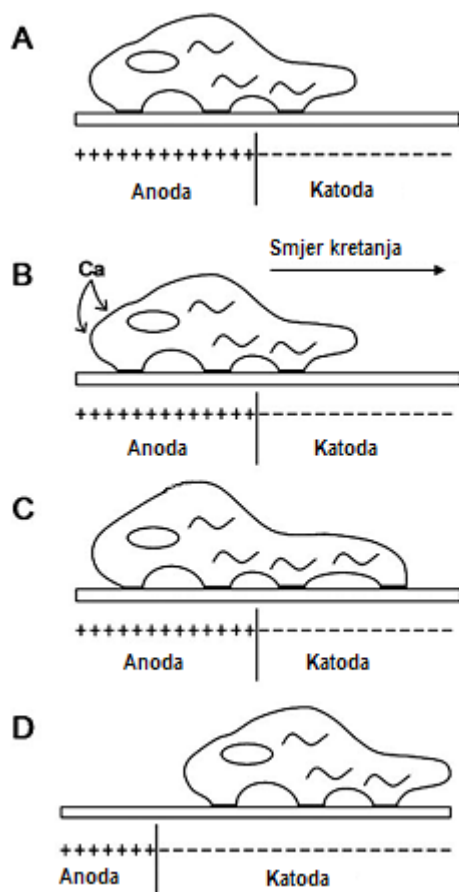
Treća vrsta potencijala kosti jest potencijal ozljede. U neposrednoj blizini mjesta prijeloma, kao i ozljede drugih tkiva, može se mjeriti izražen negativni potencijal. U slučaju prijeloma, cijela krivulja biopotencijala kosti postaje više elektronegativna, a izmjereni vršni potencijal na mjestu prijeloma premašuje vrijednost vršnih potencijala metafiza.<sup>5</sup> Ovaj potencijal povezan je s cijeljenjem prijeloma.<sup>6,8,19</sup> Povezanost koštanog elektriciteta i operativnog liječenja prijeloma u literaturi je mnogo oskudnije opisana. Svaka od tri navedene vrste električnog potencijala može imati presudan značaj za ishod operativnoga liječenja. Samo pojedini radovi spominju utjecaj samog operativnog pristupa, postupaka repozicije i fiksacije vodljivim metalnim implantatima.<sup>20</sup>

## **1.2. Koštani električni potencijali**

### **1.2.1. Biopotencijal kosti u mirovanju**

Pojam biopotencijala kosti opisan je 1966. godine u članku Friedenberga i Brightona, i odnosi se na potencijal koji se može mjeriti kada na kost ne djeluje vanjska mehanička sila.<sup>5</sup> Mjerenja su vršena elektrodama koje su načinjene od smotuljka tkanine umočenog u fiziološku otopinu, s ciljem da se minimalizira mehanički pritisak na kost. Mjerenja su vršena preko kože na ljudima, te na površini periosta i ogoljele kosti na eksperimentalnim životinjama. Objavljene su krivulje električnog potencijala žive kosti u mirovanju. U tipičnoj krivulji metafize su elektronegativne u odnosu na epifizno područje i dijafizu. Vrhunac elektronegativnoga potencijala može se izmjeriti na udaljenosti dva do tri centimetra od epifizne pukotine. Biopotencijal se smanjuje i potpuno nestaje nekoliko sati nakon smrti.<sup>5,20</sup> Biopotencijal generiraju koštane stanice, i njihova interakcija s koštanim matriksom.<sup>6,21,22</sup> Friedenberg i sur. su pokazali da je potencijal zavisn o populaciji funkcionalnih koštanih stanica, a ne o živčanoj transmisiji, mišićnoj aktivnosti, niti o prokrvljenosti kosti.<sup>23</sup> Velik broj radova pokazuje da se na mjestima stvaranja kosti može mjeriti negativni električni potencijal, a na

mjestima razgradnje pozitivni. Rubinacci i Tessari su usporedili uzorak površinske raspodjele negativnoga biopotencijala s topografskom kvantitativnom raspodjelom novostvorene kosti obilježene tetraciklinom; i pokazali su značajnu podudarnost.<sup>24</sup> Uzročno posljedična povezanost nije sasvim jasno utvrđena, ipak prevladavaju dokazi koji ukazuju na regulacijsku ulogu električnog potencijala u rastu i pregradnji kosti.<sup>6-13,25,26</sup> Pokazano je da se u električnom polju u laboratorijskim uvjetima, osteoklasti i osteoblasti pomiču u suprotnim smjerovima. Očekivano, osteoblasti se približavaju negativnoj elektrodi, dok se osteoklasti primiču pozitivnoj. Ovaj se fenomen naziva galvanotaksija. (SLIKA 1.) Iako galvanotaksija nije specifična samo za koštane stanice, ona podupire gore navedenu tvrdnju.<sup>3,7,27</sup>



**SLIKA 1.** Galvanotaksija osteoblasta. Osteoblasti u električnom polju (A) migriraju prema katodi zbog ulaska  $\text{Ca}^{2+}$  iona blizu anodne regije (B). Ovaj fenomen, nazvan gurni-povuci efekt, rezultira prijanjanjem i otpuštanjem fokalnih veza i galvanotaksijom osteoblasta (C i D). Prerađeno prema: Isaacson i Bloebaum.<sup>3</sup>

U posljednjem su desetljeću otkriveni dodatni mehanizmi kojima koštane stanice detektiraju električno polje: jedan od najzanimljivijih je signalni put fosfataze ovisne o voltaži stanične membrane. Ovaj enzim detektira promjene potencijala i

prenosi signal na unutarstaničnu molekularnu kaskadu. Ovaj je mehanizam posebno važan u prostornoj, tzv. lijevo-desnoj, orijentaciji stanica.<sup>8,9</sup> Rast i razvoj kosti jest složen proces, u kojem je bitna dioba i diferencijacija stanica, produkcija i razgradnja koštanog matriksa, te kompleksni molekularni signalni putevi. Na temelju sadašnjih dokaza možemo zaključiti da u procesu sudjeluje i električna regulacija.

### 1.2.2. Stresom generirani potencijal kosti

Kao što je ranije navedeno, električni potencijal kosti koji je generiran mehaničkom silom naziva se stresom generirani potencijal (engl. *stress generated potential* – SGP) ili potencijal povezan s naprezanjem (engl. *strain related potential* – SRP). Na mjestima kompresije može se mjeriti negativni potencijal, a na mjestima tenzije pozitivan. Generirani potencijal je proporcionalan deformaciji. Prema današnjim spoznajama u nastanku ovog potencijala bitna je zajednička uloga piezoelektričnog efekta i potencijala strujanja. Generator ove vrste potencijala jest koštani matriks.<sup>28</sup>

**Piezoelektrički efekt** se odnosi na pojavu naboja u određenim krutim tvarima kao odgovor na mehanički stres. Treba spomenuti i obrnuti piezoelektrični efekt kojim se podrazumijeva pojava deformacije krute tvari koja je izložena električnom polju. Za piezoelektrična se svojstva kosti zna još od 1950-ih godina. Piezoelektrički efekt primarno je vezan uz ne-centrosimetričnu prirodu molekula kolagena, i potpuno objašnjava pojavu SGP suhe kosti.<sup>10,29–33</sup> Iako su molekule kolagena ključne za piezoelektrički efekt, pokazano je da molekule hidroksiapatita imaju facilitirajuću ulogu, prvenstveno tako što održavaju molekule kolagena suhima u vodenom mediju.<sup>28,34</sup> Zanimljivo je da piezoelektricitet kolagena ima izravan učinak na odlaganje kristala hidroksiapatita, koji je neovisan o koštanim stanicama, što su u svom radu 2007. pokazali Noris- Suarez i sur.<sup>35,36</sup>

Generirani napon može se izraziti formulom:

$$V = \left( \frac{d_{ijk} L}{\varepsilon} \right) B \exp \left( -\frac{\sigma t}{\varepsilon} \right)$$

gdje je  $d_{ijk}$  piezoelektrični tenzor trećeg reda,  $L$  debljina uzorka,  $B$  sila aplicirana na uzorak i  $t$  vrijeme.<sup>28,37</sup> Navedena istraživanja rađena su uglavnom na suhoj kosti. Istraživanjem kosti uronjene u elektrolitsku otopinu, pokazalo se da se

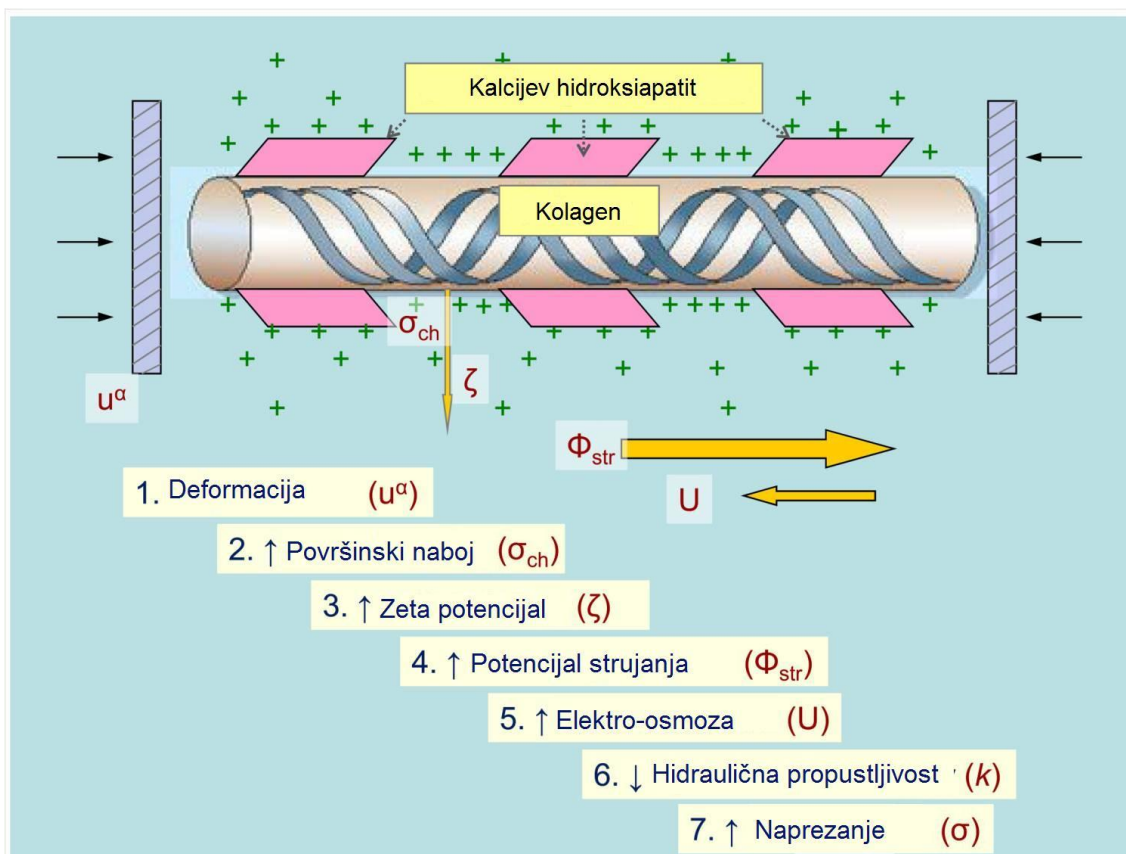
pojava SGP ne može objasniti isključivo ovim mehanizmom.<sup>31,38</sup> Pienkowski i Pollack su pokazali da generirani potencijal ovisi o viskoznosti i provodljivosti elektrolitske otopine, što se ne uklapa u formulu piezoelektričnog efekta. Također, vrijeme opuštanja SGP-a u vlažnoj kosti iznosi između 0.1 i 3.0 sekunde, što je značajno duže nego što se očekuje za piezoelektrični učinak. Piezoelektrični naboji se brzo neutraliziraju, a konstante vremena opuštanja iznose od 0.5 do 50ms.<sup>39</sup> U razdoblju koje je slijedilo nakon ovog istraživanja, otkriven je potencijal strujanja, te se smatralo da uloga piezoelektričnog efekta u nastanku SGP-a nije bitna.

**Potencijal strujanja** nastaje kad se ioni u elektrolitskoj otopini pomiču pod tlakom u kanalu s električki nabijenim zidovima. U tekućem mediju naboj proteina ostvaruje se ionizacijom karboksilnih (COO-) i amino (NH4+) skupina. Pri niskim pH vrijednostima oni će biti pozitivno nabijeni, a pri višim negativno. U tekućem mediju površina koja se sastoji od proteina jest električki nabijena (osim pri jednoj vrijednosti pH koja se naziva izoiionska točka). Uz električki nabijenu krutu površinu čvrsto je vezan jedan sloj suprotno nabijenih iona (hidrodinamski klizni sloj). Uz taj sloj postoji još jedan električki nabijeni sloj tekućine, unutar kojeg postoji neravnoteža pozitivnih i negativnih naboja, a uz samu površinu vezan je slabim silama. Taj sloj naziva se difuznim slojem. Pokretanjem tekućine unutar kanala pokreću se ioni ovog difuznog sloja i takvo pokretanje predstavlja električnu struju. Postavimo li dvije udaljene elektrode unutar ovakvog kanala, moći ćemo mjeriti potencijal strujanja. Jednadžba potencijala strujanja jest:

$$V = \frac{\zeta \epsilon \Delta P}{\sigma \eta}$$

gdje je  $\zeta$  zeta potencijal (razlika potencijala u poprečnom presjeku kanala kroz sam difuzni sloj);  $\epsilon$  dielektrična permitivnost;  $\Delta P$  gradijent tlaka kroz uzorak;  $\sigma$  vodljivost otopine; i  $\eta$  viskoznost otopine.<sup>18,28</sup> Kao što je ranije navedeno, mjerenjem vremena relaksacije SGP mokre kosti Pienkowski i Pollack pokazali su da se pojava SGP ne može objasniti isključivo piezoelektričnim efektom. Također, pokazali su da značajan učinak na pojavu SGP imaju viskoznost i provodljivost elektrolitske otopine u koju je kost uronjena.<sup>39</sup> Ovu pojavu nije bilo moguće objasniti u slučaju dominantnog učinka piezoelektriciteta, koji je zatim duži niz godina bio zanemaren u istraživanjima koštanog elektriciteta. Tek su nakon 2000.-te godine objavljeni noviji radovi o značaju piezoelektriciteta u *in vitro* i *in vivo* uvjetima, a te su rezultate u svom pregledu literature sistematski saželi Ahn i Grodzinsky.<sup>28</sup> Ovi su autori iznijeli vrlo vrijednu hipotezu o zajedničkom učinku piezoelektriciteta i potencijala strujanja u nastanku stresom

generiranih potencijala kosti. (SLIKA 2.) Pretpostavljeno je da su piezoelektrična svojstva kolagena pri naprezanju kosti ključna za stvaranje zeta potencijala, a zatim se pomicanjem tekućine u koštanim kanalićima, koje je uzrokovano deformacijom, generira potencijal strujanja.<sup>28</sup>



**SLIKA 2.** Zajedničko djelovanje piezoelektričnog učinka i potencijala strujanja u nastanku SGP-a. Molekule hidroksiapatita održavaju „suhi“ medij oko molekula kolagena. Deformacijom molekula kolagena, piezoelektričnim se učinkom, generira električni potencijal, koji pridonosi zeta potencijalu na zidovima koštanih kanalića, koji postoji i u mirovanju. Pomicanjem tekućine, pod utjecajem deformacije, unutar električki nabijenih kanalića, stvara se potencijal strujanja. Posljedica je elektroosmoza iona u stanice, smanjenje hidraulične propustljivosti i povećana otpornost kosti na stres. Prerađeno prema: Ahn i Grodzinsky.<sup>28</sup>

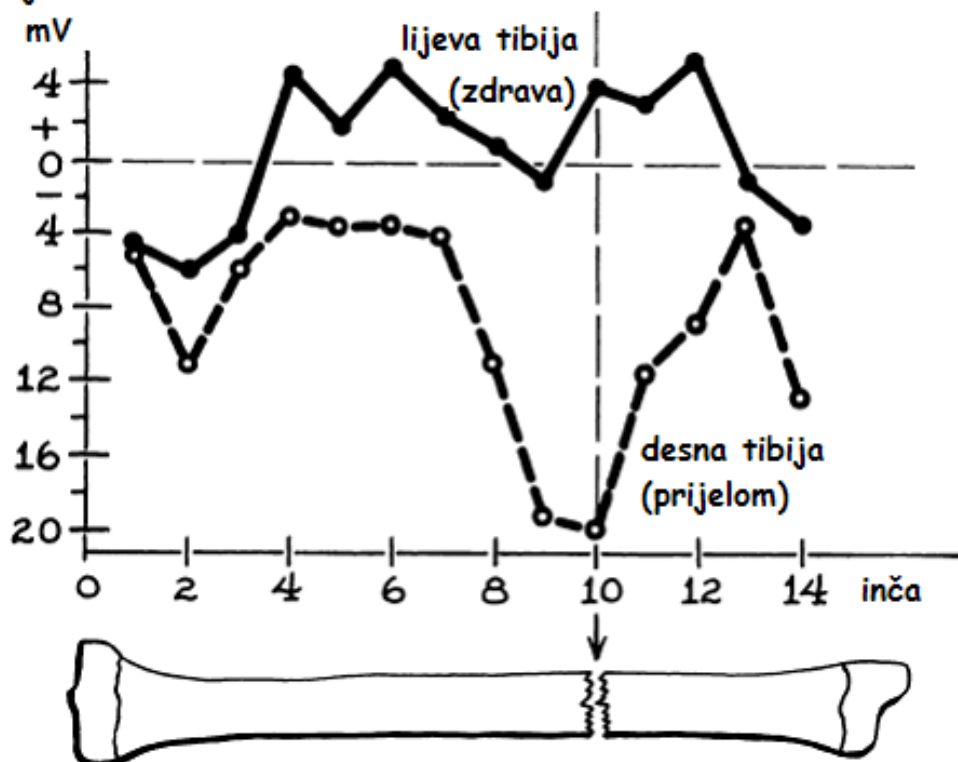
### 1.2.3. Potencijal ozljede kosti

Potencijal ozljede jest promjena normalnog obrasca potencijala neozlijeđenog tkiva. Karakteriziran je stabilnim, dugotrajnim istosmjernim voltažnim potencijalom, koji je induciran između ozlijeđenog i intaktnog tkiva. Ovaj potencijal traje dok tkivo ne zacijeli, a generiran je strujom iona koja teče kroz ozlijeđeno tkivo. U ozlijeđenom tkivu izmjerene su struje od 1-100  $\mu\text{A}/\text{cm}^2$ , a uz pretpostavku tkivne otpornosti od 100  $\Omega\cdot\text{cm}$ , generirani potencijali iznose od 10-100 mV/cm.<sup>2,6,40-43</sup> Smatra se da razlika potencijala nastaje zbog protoka iona kroz stanične membrane, koje zbog ozljede postaju propusne.<sup>3,44</sup>

Friedenberg i Brighton su ispitivali promjene električnog potencijala kosti u slučaju prijeloma, i pokazali da se uz mjesto prijeloma može mjeriti izražen negativni električni potencijal.<sup>5</sup> Također, pokazali su da potencijal cijele kosti postaje negativniji, što je najizraženije u području metafiza, gdje postoji negativni potencijal i u zdravoj kosti. (SLIKA 3.) Ova mjerenja su vršena izravno na periostu i ogoljenoj površini kosti na eksperimentalnim životinjama, te preko kože na ljudima s prijelomom dijafize tibije.<sup>5</sup> Iz ovog rada možemo zaključiti da kost na ozljedu reagira kao cjelina, a za pretpostaviti je da u promjenama potencijala cijele kosti, ulogu imaju i drugi mehanizmi, osim same lokalne elektropropusnosti oštećenih staničnih membrana. O kojim se točno mehanizmima radi, do danas nije razjašnjeno.

H.B., 23 godine. Prijelom: 5. lipnja 1965.

Mjereno: 24. kolovoza 1965.



**SLIKA 3.** Usporedba krivulja električnog potencijala normalne tibije i tibije s prijelomom dijafize. Mjerenja su vršena na ljudima, preko kože. Prerađeno prema: Friedenberga i Brighton.<sup>5</sup>

Znanje o cijeljenju prijeloma eksponencijalno se povećalo u posljednja dva desetljeća. Biološki aspekti cijeljenja došli su u fokus bazičnih i kliničkih istraživanja, i doveli su do promjene nekih osnovnih koncepata osteosinteze.<sup>45</sup> Kost je jedno od rijetkih tkiva koje cijeli bez formacije ožiljka, i pri cijeljenju ponavlja embrionalni razvoj. Zarastanje prijeloma predstavlja kompleksan dinamički proces, u kojem je važna vremenski usklađena interakcija stanica, citokina, receptora i enzima. Negativni potencijal ozljede, koji je prisutan u svakom tkivu, i ovdje ima važnu ulogu. U prvoj fazi frakturni hematoma privlači velik broj upalnih stanica, koje luče velike količine upalnih citokina. Ovoj fazi odgovara faza izraženog elektronegativnog napona. U kasnijim se fazama, na mjestu prijeloma, upalne stanice zamjenjuju mezenhimskim matičnim stanicama, te specijaliziranim koštanim stanicama. Također, mijenja se i sastav signalnih molekula: postaju izraženi signalni putevi specifični za kost i kontroliranu angiogenezu (BMP, RANK-RANKL, OPG i drugi). U toj se fazi smanjuju i vrijednosti

električnog potencijala ozljede, a postaje bitan električni odgovor na mehaničko opterećenje. Ravnoteža mehaničkih, kemijskih i električnih impulsa nužna je za stvaranje kalusa, njegovu mineralizaciju i remodelaciju.<sup>3,5,46–48</sup> Koštani se kalus sastoji od dva djela: jedan je izvan cirkumferencije kosti, odnosno ekstraperiostalno, a drugi unutar. U vanjskom djelu prevladava enhondralno okoštavanje – hrskavica stvorena na ovaj način ima ulogu primarne provizorne stabilnosti. U intraperiostalnog djelu prevladava intramembransko okoštavanje, s ciljem da koštano tkivo što prije preraste frakturnu pukotinu.<sup>46</sup> Možemo pretpostaviti da je za ovakvu organizaciju kalusa bitno električno polje na mjestu prijeloma.

Kad govorimo o ulozi električnog potencijala u cijeljenju prijeloma ne možemo izostaviti Perrenovu teoriju interfragmentarnog naprezanja, koja se temelji na životinjskim eksperimentima.<sup>49</sup> Prema ovoj teoriji mali razmak između prijelomnih ulomaka može zarasti samo uz mala naprezanja. Ako između ulomaka postoji naprezanje koje premašuje elastičnost tkiva unutar pukotine, tada kost reagira, osim stvaranjem ekstraosealnog kalusa, i resorpcijom koštanog tkiva uz prijelomnu pukotinu. Resorpcijom kosti povećava se razmak između fragmenata, sila se rasporedi na veću radnu duljinu, a naprezanje se smanjuje. Ako naprezanje više ne premašuje elastičnost regeneracijskog tkiva, kost će zarasti. Ako je naprezanje i dalje preveliko, resorpcija napreduje: izvjesno je stvaranje pseudoartroze.<sup>49</sup> S druge je strane dobro poznato da su mala naprezanja, koja ne premašuju elastičnost regeneracijskog tkiva, poželjna, možda čak i nužna u zarastanju prijeloma.<sup>50,51</sup> Obilan je broj dokaza koji podupiru da koštani električni signali imaju važnu ulogu u staničnom prepoznavanju lokalnih biomehaničkih uvjeta, te reakciji na njih, a navedeni fenomen nazivamo **mehanotransdukcijom**.<sup>52</sup>

### **1.3. Mehanizmi mehanotransdukcije**

Mehanotransdukcija je proces pretvaranja mehaničke energije u biokemijske signale, bilo izravno, bilo pomoću električnih signala. Koji je od dva navedena mehanizma ključan za odgovor kosti na opterećenje, ni danas nije do kraja razjašnjeno. Sama uloga električnog potencijala u pregradnji kosti također ostaje nejasna. Brojna istraživanja upućuju na utjecaj električnoga potencijala na pregradnju kosti, koji je neovisan o samom mehaničkom opterećenju. Ipak, treba spomenuti i radove koji opisuju direktnu reakciju stanice na mehaničku silu indukcijom membranskih proteina, koja je opisana neovisno o električnom potencijalu. Odgovor kosti na mehanički stres predstavlja komplicirani proces koji možemo provizorno objasniti pomoću tri mehanizma, koja su u živom organizmu najvjerojatnije u interakciji.<sup>53</sup>

#### **1.3.1. Izravno odlaganje hidroksiapatita na organski matriks uzrokovano piezoelektricitetom**

Noris-Suarez i sur. su 2007. godine opisali mehanizam mehanotransdukcije neovisan o koštanim stanicama.<sup>35</sup> Demineralizirane i acelularne koštane uzorke zeca podvrgnuli su mehaničkom opterećenju u otopini koja simulira tjelesnu tekućinu, te su pokazali odlaganje hidroksiapatita na mjestima kompresije. Ovaj je efekt uzrokovan piezoelektičnim svojstvima kolagena, i za pretpostaviti je da ima ulogu o odgovoru koštanog tkiva na stres *in vivo*. Također, možemo pretpostaviti da negativna polarizacija kolagena, u vanjskom električnom polju, isto tako uzrokuje odlaganje hidroksiapatita.<sup>35</sup> Ovaj mehanizam, iako zanimljiv, zasigurno ne djeluje neovisno, obzirom da je u mehanotransdukciji iznimno važan i odgovor koštanih stanica.

### **1.3.2. Proces stanične mehanotransdukcije neovisan o električnom potencijalu**

2009. godine Riddle i Donahue pokušali su pregledom literature poduprijeti tezu da je uloga električnoga potencijala u koštanoj pregradnji u fiziološkim uvjetima manje značajna, u odnosu na izravne mehanizme reakcija stanice na mehanički stres.<sup>54</sup> Važno je napomenuti da su naprezanja na razini koštanog tkiva u fiziološkim uvjetima u redu veličina od 0,1%, dok je u laboratorijskim uvjetima potrebno izazvati mnogo veća naprezanja (1-10%), da se izazove aktivacija koštanih stanica. Iz toga možemo zaključiti da postoji mehanizam kojim se signal naprezanja pojačava da bude prepoznat na celularnoj razini.<sup>55-57</sup> Na temelju dostupne literature Riddle i Donahue postavljaju fokus na intersticijski protok tekućine, koji je izazvan mehaničkim stresom. Intersticijski protok djeluje na transport kemijskih glasnika, koji izaziva stanični odgovor; te izravno, izazivajući stres na staničnoj membrani, koji potiče intracelularnu signalnu kaskadu. Dokazano je da osteociti, (kao i mnoge druge stanice), posjeduju cilije na svojoj površini, pomoću kojih mogu prepoznati smjer strujanja ekstracelularne tekućine, a za razliku od osteoblasta koji ih nemaju.<sup>54</sup> Zanimljiv je koncept o mehanosomima – membranskim proteinima koji mogu biti senzori za naprezanje. Među ovim molekulama na prvom mjestu treba spomenuti integrin, koji je membranska molekula koja povezuje ekstracelularni kolagen s citoskeletom. Postoji još čitav niz membranskih molekula koje se povezuju s mehanotransdukcijom, međutim niti jedna od njih nije ekskluzivno odgovorna za stanični odgovor na stres. Mnoge od ovih molekula su ionski kanali, koji su osjetljivi i na promjene membranskog potencijala, čime više ukazuju na ulogu elektriciteta u mehanotransdukciji.<sup>53,58</sup> Iako je u navedenoj literature dokazana izravna reakcija koštanih stanica na mehanički stres, točan mehanizam ovakve mehanotransdukcije nije ni približno do kraja razjašnjen. Također, ne postoji dokaz koji bi osporavao utjecaj električnog potencijala u mehanotransdukciji.

### 1.3.3. Odgovor koštanog tkiva na SGP

Godinu dana nakon rada Riddlea i Donahuea,<sup>54</sup> Isaacson i Bloebaum objavljuju pregled literature, u kojem je fokus koštane pregradnje postavljen na električni potencijal.<sup>3</sup> Izneseni su opsežni podaci o utjecaju elektriciteta na celularnoj razini, ali i na razini kosti kao cjelovitog organa.<sup>3</sup> Utjecaj elektriciteta na celularnoj razini, uz kemijske signale, poznat je više od 40 godina.<sup>59</sup> Osteoblasti su asimetrične stanice koje izlučuju ekstracelularni matriks samo s jedne strane. Na ovakav ustroj stanice može se utjecati elektricitetom.<sup>60-62</sup> Ranije spomenuta galvanotaksija osteoblasta i osteoklasta u suprotnim smjerovima u električnom polju, jest zasigurno najdojmljiviji dokaz električne mehanotransdukcije. Uzrokovana je priljevom  $\text{Ca}^{2+}$  iona u stanice u blizini odgovarajuće elektrode, kroz voltažne membranske kanale.<sup>7,27,44</sup> Pretpostavlja se da galvanotaksija ima ulogu i u procesu osteoindukcije, pri kojem nezrele mezenhimske stanice migriraju prema katodi, te se diferenciraju u preosteoblaste i osteoblaste, koji počinju lučiti koštani matriks.<sup>3,63,64</sup> Pregled kompleksnosti ovih interakcija pruža nam rad Haddada i sur. objavljen 2007.<sup>65</sup> Autori su pokušali sažeti mehanizme akcije električnih i elektromagnetskih polja na staničnoj razini. Naveli su brojna istraživanja koja potvrđuju utjecaj elektriciteta na fizikalno okruženje stanice, sekreciju faktora rasta i unutarstaničnu signalnu transdukciju.<sup>65</sup> Hopper i sur. pokazali su da osteoblasti stimulirani pulsnim elektromagnetskim poljem potiču proliferaciju humanih endotelijalnih stanica iz umbilikalne vene, a taj utjecaj je neovisan o VEGF-A.<sup>66</sup> Time se može objasniti i poticanje koštane vaskularizacije, koja je od ključne važnosti u pregradnji kosti i cijeljenju prijeloma.<sup>66</sup> Brighton i sur. su ispitivali transdukciju signala elektricitetom stimuliranih osteoblasta *in vitro*.<sup>67</sup> Stanice su stimulirali trima metodama koje su dostupne u kliničkoj praksi za liječenje pseudoartroza i prijeloma. Blokirajući određene mehanizme transdukcije, pokazali su da različiti oblici električne stimulacije utječu različitim mehanizmima, međutim svima je zajednički porast intracelularnog  $\text{Ca}^{2+}$ , aktivacija kalmodulina, te proliferacija stanica.<sup>67</sup> Pojavu koštanog elektriciteta i njegovu ulogu u pregradnji i cijeljenju prijeloma kosti ne možemo proučavati isključivo na celularnoj razini. Rjeđi su radovi koji bave se pojavom i ulogom elektriciteta na razini koštanog tkiva, a jedan od prvih je bio rad Friedenberga i Brightona iz 1966.<sup>5</sup> Kao što je prije navedeno, ovi su autori pokazali da kost u generaciji biopotencijala, u električnom odgovoru na stres i ozljedu, reagira kao cjelina. Možemo pretpostaviti da je za ovu reakciju bitna komunikacija osteocita koji su povezani preko svojih citoplazmatskih

izdanaka u koštanim kanalikulima, iako točan mehanizam nije razjašnjen.<sup>5,47</sup> Ovakva cjelovita reakcija kosti bitna je u svrhovitoj koštanoj pregradnji i cijeljenju prijeloma, a njenom razumijevanju trebalo bi posvetiti posebnu važnost kod operativnog liječenja koštanih bolesti.

## **1.4. Primjena elektriciteta u liječenju prijeloma kosti**

Primjena električne stimulacije u liječenju svježih i nesraslih prijeloma uspješno se koristi više od 40 godina, i predstavlja snažan dokaz o važnoj ulozi električnog potencijala u rastu, pregradnji i cijeljenju ozljeda kosti. Zbog toga je i opisujemo. Friedenberga je još 1971. objavio prvi slučaj liječenja nesraslog prijeloma primjenom jednosmjerne struje.<sup>68</sup> Nekoliko godina kasnije u suradnji s Brightonom pokazao je 70%-tnu uspješnost ove metode u kliničkom istraživanju na 57 bolesnika, a u slijedećih deset godina isti autori objavili su još dva članka koji ukazuju na uspješnu kliničku primjenu elektrostimulacije.<sup>69–71</sup> Od tada do danas je objavljen velik broj članaka o primjeni elektrostimulacije. Obzirom da je cijeljenje prijeloma izuzetno kompleksan proces u kojem je bitna usklađenost mehaničkih, kemijskih i električnih signala u mikro i makrookolini, najveća je dvojba oko doziranja električnih impulsa u terapiji.<sup>3,49,52,65</sup> Na tržištu postoji veliki broj različitih uređaja za elektrostimulaciju. Svi postojeći načini elektrostimulacije mogu se podijeliti u tri osnovne metode prenošenja električne energije na kost:<sup>72</sup>

1.) KONSTANTNA ISTOSMJERNA ELEKTRIČNA STIMULACIJA jest invazivna metoda, koja podrazumijeva perkutanu ugradnju elektroda u blizini nesraslog prijeloma, te ugradnju baterije slično kao kod srčanog električnog stimulatora. Jakost struje (odnosno doza) je ključna – premala doza ne potiče cijeljenje, dok prevelika doza uzrokuje osteonekrozu. Ove metode su korištene u začecima istraživanja elektrostimulacije i danas se rjeđe koriste.

2.) METODA KAPACITATIVNE SPREGA (engl. *capacitive coupling* – CC) jest neinvazivna metoda, koja podrazumijeva primjenu izmjenične električne struje u kosti između kapacitatora (metalnih elektroda) prislonjenih na kožu sa suprotnih strana ekstremiteta.

3.) METODA INDUKTIVNE SPREGE (engl. *inductive coupling* – IC) jest također neinvazivna, a podrazumijeva indukciju električnog potencijala kosti, pomoću varirajućeg vanjskog magnetskoga polja.

Metode CC i IC pojavile su se 1980-ih godina prošlog stoljeća, a prva su istraživanja dala ohrabrujuće rezultate.<sup>73–76</sup> Brighton i sur. su uspoređivali elektrostimulaciju metodom CC i primjenom jednosmjerne struje s operativnim liječenjem, primjenom koštanog transplantata. Nisu pronašli statistički značajnu razliku u uspješnosti između ovih metoda, kod nesraslih prijeloma tibije bez faktora rizika. U slučaju ranijeg neuspješnog operativnog zahvata, ponovljeno se operativno liječenje pokazalo manje učinkovitim u odnosu na metodu CC; dok se metoda CC pokazala neučinkovitom u liječenju atrofičnih pseudoartroza.<sup>77</sup> Dvostruko slijepi pokus Scotta i Kinga pokazuje uspješnost metode CC u usporedbi s placebom.<sup>77</sup> Brighton i sur. su pokazali da IC i CC potiču proliferaciju stanica u *in vitro* uvjetima, te istražuju stanične mehanizme ovog utjecaja.<sup>67</sup>

Osim primjene kod nesraslih prijeloma, ispitivana je učinkovitost primjene elektriciteta i u ranom tijeku cijeljenja, s ciljem prevencije nesrastanja. Metode elektrostimulacije se u ovom slučaju kombiniraju s imobilizacijom ili operativnim liječenjem, kao adjuvantna terapija, a rezultati su dvojbeni.<sup>79</sup> Osim primjene u cijeljenju, električna struja ispitivana je i nakon ugradnje totalne endoproteze (TEP) kuka. Steinberg je svojim istraživanjem pokazao da se električnom stimulacijom može učinkovito postići reverzija osteolize nakon ugradnje TEP kuka,<sup>80</sup> dok Dallari i sur. nisu uspjeli pronaći statistički značajnu razliku između elektricitetom stimuliranih bolesnika i kontrolne skupine.<sup>81</sup> Akai i Hayashi u kvalitetnoj metaanalizi zasebno proučavaju utjecaj elektriciteta na cijeljenje kosti i mekih tkiva.<sup>26</sup> Spominje se primjena elektrostimulacije kod svježih prijeloma, kod kojih postoji rizik nesrastanja (npr. prijeloma vrata femura), kod nesraslih prijeloma, korektivnih osteotomija, elongacija ekstremiteta te resekcija kosti zbog koštanih tumora. Zaključak metaanalize je da se povoljni rezultati navedenih istraživanja ne smiju zanemariti, uz napomenu da dokazi nisu jasni, zbog neujednačenog ili lošeg dizajna istraživanja.<sup>26</sup> Slična istraživanja, provedena u dentalnoj medicini, također ukazuju da ne treba zanemarivati povoljan učinak elektrostimulacije na oseointegraciju.<sup>6,82,83</sup>

Kao što je ranije navedeno doziranje elektrostimulacije ostaje neriješeno pitanje. Nisu poznate razlike potencijala koje bi trebalo održavati u ciljanom volumenu kosti, da bi se postigao željeni efekt, kao ni optimalno trajanje stimulacije. Bitna je i otpornost samog ciljanog tkiva, koja može izrazito varirati, ovisno o stupnju

mineralizacije, vaskularizacije i fibroze. Ciljanim naponom pri određenoj otpornosti tkiva postignemo protok struje po površini presjeka. Treba imati na umu da, što je veća otpornost tkiva, više struje prolazi zaobilaznim putem, susjednim tkivima, što je neželjeni efekt. Otpornost susjednih tkiva, bitna je kod vanjske elektrostimulacije, metodama IC i CC, što nam dodatno otežava izračun ciljane terapijske doze.<sup>47,83–86</sup> Zaključak je navedenih preglednih radova, da se povoljni utjecaji elektrostimulacije u liječenju problematičnog koštanog cijeljenja ne bi smjeli zanemariti, ali da su potrebna dodatna istraživanja da se utvrdi indikacijsko područje i efikasnost pojedinih metoda, odnosno da se razviju novi učinkovitiji modaliteti ovakvog liječenja.<sup>3,87</sup>

## **1.5. Problemi vezani uz električne potencijale pri osteosintezi**

U posljednja dva desetljeća razumijevanje cijeljenja prijeloma je rapidno napredovalo. Važno je istaknuti regeneracijsku sposobnost kosti i mogućnost cijeljenja bez formacije ožiljka, pri čemu ona rekapitulira embrionalni razvoj. Operativno liječenje prijeloma kosti također konstantno napreduje: svjedočimo brojnim novim dizajnima koštanih implantata, te uvođenju novih metoda liječenja. Usprkos napretku znanja i tehnologije, i dalje su relativno česte komplikacije u vidu sporijeg srastanja prijeloma, nesrastanja i srastanja u lošem položaju. Dio se tih komplikacija može objasniti faktorima rizika vezanim uz opće stanje bolesnika, lokalne uvjete prijeloma, te operativnu tehniku, međutim velik dio komplikacija ostaje nerazjašnjen.<sup>46</sup> Nije na odmet ponoviti da je u današnje vrijeme fokus kliničkih istraživanja osteosinteze usmjeren na biološke aspekte cijeljenja.<sup>45</sup> Radi boljeg razumijevanja cijeljenje prijeloma dijelimo na primarno i sekundarno. Primarno cijeljenje možemo očekivati kod operativnog liječenja, ako su postignuti uvjeti anatomske repozicije i apsolutne stabilnosti. Ovakva vrsta liječenja prijeloma razvila se u drugoj polovici 20. stoljeća s ciljem da se omogući bezbolna rehabilitacija, i da se izbjegne imobilizacija. U prirodnim uvjetima možemo očekivati sekundarno cijeljenje koje se ugrubo dijeli u tri faze: upalna faza, faza kalusa i faza remodelacije. Sve tri faze su međusobno isprepletene i predstavljaju izrazito kompliciran proces, u kojem je bitna usklađenost svih komponenti da bi se postiglo cijeljenje do početnog integriteta kosti. Za pretpostaviti je da ovim procesom upravljaju

1.) ekstracelularne glasničke molekule, 2.) mehaničke sile koje djeluju na mjestu prijeloma, 3.) elektricitet.<sup>65</sup> U svakom slučaju, pri operativnom liječenju, uzrokuje dodatnu ozljedu okolnih mekih tkiva i kosti, te time mijenjamo, među ostalim, i električna svojstva mjesta prijeloma. Najčešće se, pri operativnom zahvatu, ugrađuju vodljivi metalni imlantati, i za pretpostaviti je da je njihov utjecaj na koštani elektricitet značajan. Literaturni podaci o ovoj temi su izuzetno oskudni. Jedan od rijetkih radova koji dotiču ovu problematiku je onaj Weigerta i Werhahna.<sup>20</sup> Autori su ispitali utjecaj metalne i ne-metalne pločice na električni potencijal u mirovanju i na stresom generirani potencijal. Pločice su aplicirane na tibiju zeca, nakon učinjene osteotomije. Pokazali su da pločica ima minimalan utjecaj na potencijal u mirovanju, ali vodljiva pločica smanjuje amplitudu i mijenja oblik krivulje električnog odgovora kosti na mehaničko opterećenje. U drugom dijelu rada na pločicu su spojene elektrode, te je preko mjesta osteotomije aplicirana jednosmjerna struja. U kontrolnoj skupini je učinjen identičan postupak, samo što nije aplicirana struja. Pokazano je da uz elektrostimulaciju, dolazi do znatno manje koštane resorpcije uz mjesto osteotomije u usporedbi s kontrolnom skupinom; prati se brže periostalno, endostalno i kortikalno cijeljenje, te veća čvrstoća kosti 21. dan nakon zahvata (viša točka popuštanja u testovima savijanja) u odnosu na kontrolnu skupinu.<sup>20</sup> Pitanja vezana uz ovu temu spominju Hastings i Mahmud u svom radu iz 1988, te ističu vrijednost *in vivo* istraživanja na ljudima.<sup>88</sup> Ako metode repozicije prijeloma i osteosinteze utječu na promjenu potencijala kosti, tada bismo, teoretski, intraoperativno izmjerene potencijale mogli koristiti i za ocjenu kvalitete samih operativnih postupaka. Dobro je poznat problem neželjenih smičnih sila koje nastaju pri osteosintezi. Ove sile uzrokuju nepravilno opterećenje prijelomne pukotine i usporavaju zarastanje prijeloma. Ne postoji metoda kojom bismo mogli izmjeriti ove sile.<sup>89</sup> U trenu započinjanja našeg istraživanja, intraoperativna mjerenja električnog potencijala kod prijeloma kosti i osteosinteze na ljudima nisu bila objavljena.

Osim utjecaja metalnih implantata na prirodni električni potencijal kosti, bitan je i suprotan učinak. Na mjestu operativne implantacije koštanih implantata možemo očekivati pojavu biopotencijala mirovanja, potencijala ozljede i potencijala generiranog mehaničkom silom. Ovi potencijali, u teoriji, mogu djelovati na elektrolizu metala – elektorkoroziju. Povezanost stresom generiranih potencijala kosti i metalnih implantata, najopsežnije je opisana u stomatološkoj protetici. Brojni radovi opisuju povoljan utjecaj elektriciteta na osteointegraciju. Pojava električnog naboja inducira se najčešće primjenom posebnih obloga na bazi hidroksiapatita, ili rjeđe ugradnjom električnih

naprava.<sup>6</sup> Manji se broj radova bavi utjecajem prirodnoga potencijala na implantat. 2011. Gittens i sur. su u svom pregledu literature saželi nove spoznaje o utjecaju elektriciteta na osteosintegraciju titanskih implantata, ali uz fokus na elektrokoroziiju koja ima upravo suprotan, neželjen učinak.<sup>6</sup> Sadašnja znanstvena saznanja ni ovdje ne mogu dati jednoznačne odgovore, ali na ovu problematiku treba misliti kod odabira metala, kod problema vezanih uz implantate, koji se ne mogu drugačije objasniti, te u kreaciji novih istraživanja.<sup>6</sup>

Na kraju ovog izlaganja bitno je spomenuti i pitanje galvanske koroziije. Pri simultanoj primjeni različitih metala u elektrolitskoj otopini – odnosno ljudskom tijelu, što jest definicija baterije, dolazi do generiranja galvanskih struja, otapanja jednog metala i struje iona prema drugom metalu, što ovisi o njihovim električnim svojstvima. Noviji radovi ne podupiru klinički značaj ove koroziije, međutim ovo pitanje i dalje ostaje otvoreno, dok većina kirurga izbjegava simultanu primjenu različitih osteosintetskih materijala.<sup>90,91</sup> Ovaj bi problem mogao biti izražen kod implantacije različitih metala u neposrednoj blizini, pod uvjetom da između njih ne postoji kontakt metala na metal, međutim u literaturi ovakvi slučajevi nisu opisani. Na sve navedeno nadovezuje se i danas aktualno pitanje o nužnosti odstranjenja osteosintetskog materijala, nakon sanacije prijeloma, te se očekuju daljnja istraživanja da na njega odgovorimo.<sup>92,93</sup>

## **1.6. Intraoperativno mjerenje električnih potencijala i znanstveni doprinos**

Istraživanja bioelektriciteta kosti usko su povezana s rastom, pregradnjom i cijeljenjem kosti. Elektricitet ima ulogu u svrsishodnoj reakciji kosti na mehanički stres, koja je ključna za uspješnu funkciju uz minimalnu iskoristivost biološkog materijala. Razumijevanje bioelektriciteta kosti važno je za razumijevanje cijeljenja koštanih ozljeda, te razumijevanje i konzervativnog i operativnog liječenja. Interakcija električnih potencijala koji se javljaju kod prijeloma i samog osteosintetskog materijala je u literaturi izuzetno oskudno opisana i ostavlja mnogo mjesta za daljnja istraživanja. O povezanosti koštanog elektriciteta i koštano-zglobne kirurgije premalo se istražuje, piše i misli. Ovaj zanimljiv aspekt koštane biologije, koji nas, kirurge, na uvjerljiv način podsjeća da je kost živ i cjelovit organ, a ne samo mrtvi građevni materijal, motivirao je

naše istraživanje. U više se prethodno citiranih članaka ističe važnost *in vivo* istraživanja.

Metoda intraoperativnoga mjerenja električnoga potencijala mora biti brza i jednostavna, s ciljem da se ne ugrozi sigurnost operacije i da se značajno ne produži vrijeme operativnoga zahvata. U isto vrijeme metoda mora biti dovoljno precizna, da se izbjegne utjecaj, za ovo istraživanje parazitskih, potencijala okolnih tkiva, posebno muskulature. Metoda intraoperativnog mjerenja električnog potencijala kosti pomoću tankih Kirschnerovih žica (dalje: K-žica) ispitana u našem *pilot* istraživanju, a rezultati su objavljeni 2013. godine.<sup>94</sup> Ova je metoda slična metodi Friedenberga i Brightona, za mjerenje električnog potencijala i primjenu elektrostimulacije kod pseudoartroza.<sup>47,95</sup> U *pilot* istraživanju su, prije uvođenja metode s K-žicama, vršena mjerenja na temelju ranije metode Friedenberga i Brightona sa smotuljkom tkanine namočenim u fiziološku otopinu, izoliranim unutar plastične cijevi.<sup>5,94</sup> Navedena se metoda pokazala teškom za primjenu u ovim eksperimentalnim uvjetima. Izmjereni su potencijali bili nestabilni, ovisili su o okolnim tkivima, hemostazi i količini fiziološke otopine, a vjerojatno i o drugim neprepoznatim faktorima. Također, ova metoda zahtjeva vremena i komplicirana je u operativnom okruženju. Poslužila je za mapiranje električnih potencijala u operativnom polju, i u odabiru optimalnog mjesta za mjerenja pomoću K-žica.

Podastri su dokazi da su električni potencijali bitni u cijeljenju, prikazane su opravdane pretpostavke da postoji mogućnost interakcije elektriciteta s našim operativnim metodama. Za pretpostaviti je da će vrijednosti električnih potencijala kosti, izmjerene tijekom operativnog zahvata osteosinteze, biti povezane s kvalitetom cijeljenja, a samim time i prognozom cjelokupnoga liječenja. Također, promjene električnoga potencijala tijekom operativnoga zahvata, u još znatnijoj mjeri nego samo jedna izmjerena vrijednost, mogle bi biti u korelaciji s biološkim kapacitetom kosti i s ekstenzivnošću same ozljede. Mjerenjima na više različitih mjesta, mogla bi se pokazati cjelovita reakcija kosti na stres. Na temelju ovih tvrdnji stvorena je hipoteza našeg istraživanja, te opći i specifični ciljevi.

Svrha ovog istraživanja jest pridonijeti boljem razumijevanje uloge električnog potencijala u cijeljenju prijeloma, a na temelju toga stvoriti mogućnosti za:

- Optimalizaciju osteosintetskih materijala,
- Pokuse ispitivanja elektrokorozijske metalnih implantata, koristeći izmjerene vrijednosti električnog potencijala,

- Intraoperativnu procjenu učinjene repozicije i fiksacije prijeloma, te prognoze, na temelju izmjerenih električnih potencijala,
- Optimalizaciju metoda elektrostimulacije u liječenju prijeloma i pseudoartroza, obzirom da doza elektrostimulacije još uvijek nije precizno utvrđena znanstvenim dokazima.

## 2. Hipoteza

Intraoperativno izmjereni električni potencijal kosti jest neovisni prediktor cijeljenja kosti.

## 3. Ciljevi rada

**OPĆI CILJ:** Etablirati brzu, jednostavnu i sigurnu metodu intraoperativnog mjerenja električnog potencijala kosti i osteosintetskog materijala, te opisati povezanost izmjerenih potencijala s tipom prijeloma, načinom operativnog liječenja i prognozom.

### **SPECIFIČNI CILJEVI:**

- Izmjeriti koštane električne potencijale ozljede na mjestu pertrohanternog prijeloma bedrene kosti u tri vremenska intervala:
  1. neposredno nakon operativnog pristupa na bedrenu kost
  2. nakon učinjene zadovoljavajuće repozicije, uz RTG kontrolu
  3. nakon učinjene fiksacije pomoću DHS implantata.
- Izmjeriti koštane električne potencijale distalne metafize iste bedrene kosti, te električne potencijale proksimalne metafize goljenične kosti iste noge; u istim vremenskim intervalima. Ovi bi se potencijali koristili kao kontrolne vrijednosti, radi umanjivanja utjecaja sistemskih i lokalnih čimbenika.
- Pratiti parametre ishoda na kontrolnim pregledima, najmanje šest mjeseci po operativnom zahvatu.
- Obzirom da se mjerenja tijekom zahvata vrše na tri mjesta u tri vremenska intervala, cilj nam je izdvojiti vrijednosti koji će se pokazati kao najbolji prediktori ishoda.
- Za pretpostaviti je da postoji međuovisnost izmjerenih potencijala. Jedan od ciljeva jest ispitati odnose vrijednosti potencijala izmjerenih na različitim mjestima mjerenja i promjene potencijala tijekom operativnog zahvata; te istražiti njihovu povezanost s ishodom.

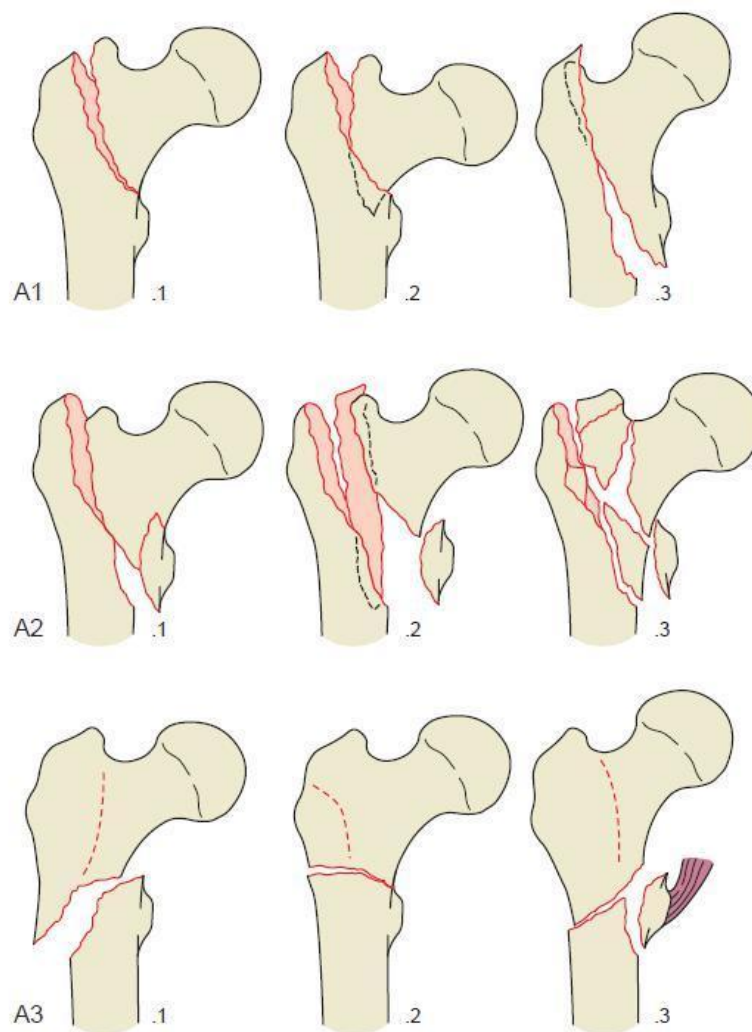
## 4. Ispitanici i metode

### 4.1. Plan istraživanja

Na Zavodu za traumatologiju i koštano-zglobnu kirurgiju (dalje: Zavod), Klinike za kirurgiju, Kliničkog bolničkog centra (KBC) Zagreb, provedeno je prospektivno istraživanje. Uključeni su svi bolesnici s tipovima 31-A1 i 31-A2 pertrohanternoga prijeloma natkoljenične kosti (SLIKA 4.), pod uvjetom da su potpisali informirani pristanak za sudjelovanje u istraživanju. Uvjet je bio i da su bolesnici liječeni operativno i da je učinjena osteosinteza dinamičkim vijkom za kuk (engl. *Dynamic Hip Screw* – DHS). Uključivani su svi bolesnici, pod navedenim uvjetima, dok nije izvršeno 100 intraoperativnih mjerenja. Bolesnici su uključivani u istraživanje od siječnja 2013. do veljače 2015., a poslijeoperativno je praćenje trajalo do kraja kolovoza 2015. godine. Operativne zahvate vršilo je pet kirurga i dva specijalizanta opće kirurgije, uz napomenu da je autor disertacije sudjelovao kao operater ili asistent u svim izvršenim operativnim zahvatima.

Koristili smo AO klasifikaciju prijeloma proksimalnog djela natkoljenične kosti.<sup>96,97</sup> (SLIKA 4.) Pregledni rad Parkera i Handolla ukazuje na kliničku primjenjivost ove klasifikacije u odabiru metode operativnoga liječenja, te u ocjeni ishoda.<sup>98</sup>

Pertrohanterni je prijelom izabran zbog visoke incidencije, te zbog unificiranog operativnog pristupa i metode osteosinteze. Prema preglednom radu Parkera i Handolla, DHS je metoda izbora u liječenju pertrohanternih prijeloma tipa 31-A1 i 31-A2, koji čine više od 90% svih pertrohanternih prijeloma.<sup>98</sup> Za liječenje prijeloma tipa 31-A3 preporučuje se osteosinteza intramedularnim implantatom, kod koje je drugačiji operativni pristup, a i implantat se biomehanički znatno razlikuje od DHS implantata.<sup>98</sup> Zbog toga bolesnici s ovim tipom prijeloma nisu bili uključeni u istraživanje.



**SLIKA 4.** AO klasifikacija izvanzglubnih prijeloma proksimalnog femura. Kod prijeloma tipa A1 i A2, osnovna je prijelomna pukotina paralelna s intertrohanternom linijom, a lateralni je korteks očuvan. A1 tip obuhvaća sve jednostavne (dvoiverne) prijelome, a A2 kompleksne (višeiverne). Kod podtipa A1.1 prijelomna pukotina prolazi kroz intertrohanternu liniju (zahvaća medijalni korteks proksimalno od malog trohantera), kod podtipa A1.2 prolazi kroz mali trohanter, a kod podtipa A1.3 zahvaća medijalni korteks distalno od malog trohantera. Kod podtipa A2.1 postoji samo jedan dodatni ulomak malog trohantera, a prijelomna se pukotina ne širi više od 1 cm distalno od donjeg ruba malog trohantera, kod podtipa A2.2 postoje dva ili više dodatna ulomka a prijelomna se pukotina ne širi više od 1 cm distalno od donjeg ruba malog trohantera, dok podtip A2.3 predstavlja višeiverne prijelome sa širenjem prijelomne pukotine više od 1 cm distalno od distalnog ruba malog trohantera. Kod prijeloma tipa A3 osnovna se prijelomna pukotina proteže od lateralnog korteksa distalno od velikog trohantera, do proksimalnog ruba malog trohantera. Prerađeno prema: Müller i sur.<sup>96</sup>

Prilikom primitka na Zavod bilježene su slijedeće prediktivne varijable: dob, spol, tjelesna težina, vrijeme proteklo od ozljede do operativnog zahvata u danima, tip anestezije (spinalna ili opća) i tip prijeloma (prema AO klasifikaciji). Za procjenu općeg stanja i općeg perioperativnog rizika uvrstili smo slijedeće prediktorne varijable: ASA status (Američko anesteziološko društvo, engl. *American Society of Anesthesiologists*)<sup>99</sup> i ECOG status (Istočna suradna grupa za onkologiju, engl. *Eastern Cooperative Oncology Group*).<sup>100,101</sup> Prednost ASA klasifikacije jest što je određuje anesteziolog za svakog kirurškog bolesnika, i time postoji neovisnost ovog faktora od ispitivača. Ipak, radi kvalitetnije procjene općeg stanja i perioperativnog rizika, javila se potreba za boljom diskriminacijom ovih bolesnika, uz uvjet da ocjenski sustav bude jednostavan i primjenjiv u uvjetima brzog zbrinjavanja pertrohanternog prijeloma. Iako je ECOG status osmišljen za odabir terapije onkoloških bolesnika, nije nužno ograničen na onkološke bolesnika, a zbog svoje jednostavnosti, i usmjerenosti prema osobama teže narušenog općeg stanja, smatramo da je primjenjiv i u našoj ispitivanoj populaciji. ECOG status je određivao autor disertacije.

Radi kvalitetnog intraoperativnog mjerenja električnoga potencijala kosti, izuzetno je bitno da se operativni pristup i metoda fiksacije minimalno razlikuju između ispitanika. Pristup je bio tipični lateralni u duljini od približno osam centimetara, s time da je proksimalni kraj incizije kod mršavijih ljudi bio određen palpacijski u odnosu na veliki trohanter, a kod pretilih, pomoću rtg snimaka, s ciljem da se pogodi idealno ulazno mjesto za implantaciju vijka za glavu femura.<sup>97</sup>

Operativnom se zahvatu u pravilu pristupalo unutar 48h od trenutka primanja u bolnicu, osim kad je bila potrebna dodatna preoperativna obrada, u konzultaciji s anesteziologom. U velikoj su većini slučajeva bolesnici primljeni u bolnicu istoga dana kad je bila ozljeda, iako su u iznimnim slučajevima bolesnici sami odgađali prvi liječnički pregled i hospitalizaciju. Vrijeme proteklo od ozljede do operativnog zahvata je u svim analizama uključeno kao prediktorna varijabla.

Uz svoju kroničnu terapiju, svi ispitanici su dobili antibiotsku profilaksu cefazolinom u dozi od 1 g (ili drugim odgovarajućim antibiotikom, npr. klindamicinom, u slučaju alergije), jedan sat prije operativnog zahvata. Ova se profilaksa nastavljala tijekom prva 24h, (ukupno 3 puta po 1 g cefazolina). U svih je ispitanika provedena tromboprofilaksa niskomolekularnim heparinom. Prva je doza, prilagođena tjelesnoj masi i trombotskoj diatezi, bila primjenjivana odmah po dolasku u bolnicu, ako zahvat nije bio planiran u slijedećih 12 sati. U suprotnom se s tromboprofilaksom započinjalo 8 h po operativnom zahvatu. Analgezija je dozirana individualno. U svih je bolesnika

tijekom hospitalizacije provedena fizikalna terapija, koja je započinjala odmah po operativnom zahvatu. Učenje hodanja (vertikalizacija) uz pomoć pomagala, najčešće hodalice, provedeno je u svih bolesnika, od drugog poslijeoperativnog dana. Uspješna vertikalizacija, u tom ranom poslijeoperativnom razdoblju, uzeta je kao prediktorna varijabla.

Minimalno vrijeme praćenja za sve preživjele bolesnike, koji su uključeni u analizu, bilo je šest mjeseci. Razdoblje od šest mjeseci je uobičajeno za ocjenu ishoda pertrohanternih prijeloma.<sup>102–104</sup> Također, ovo se razdoblje u kliničkoj praksi smatra granicom unutar koje završava normalno cijeljenje prijeloma.<sup>104</sup>

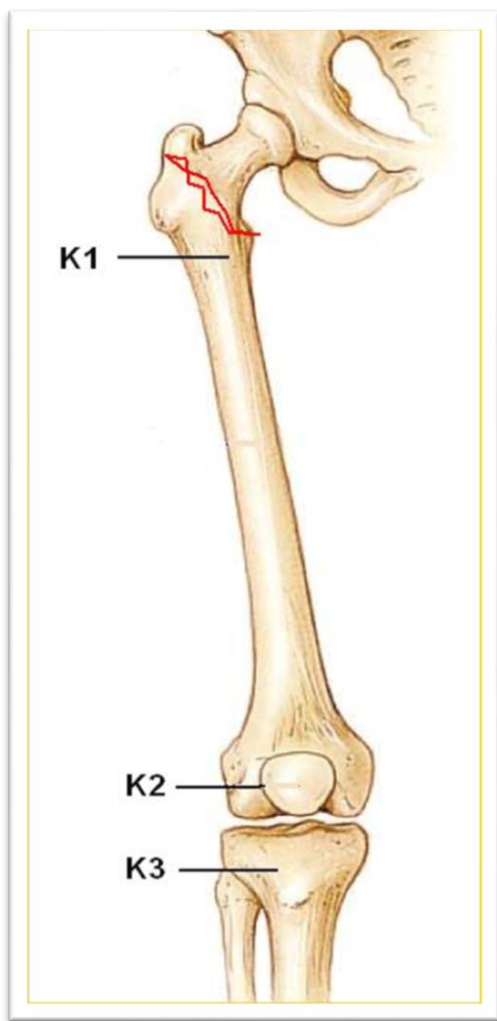
U razdoblju praćenja bilježene su lokalne i sistemske komplikacije, s posebnom pažnjom usmjerenom prema komplikacijama koje su zahtijevale revizijsku operaciju. Bolesnici su naručivani na kontrole u slijedećim intervalima nakon operativnog zahvata: tri i šest tjedana, tri i šest mjeseci, te godinu dana. Nakon druge kontrole (šest tjedana po operativnom zahvatu), svim bolesnicima koji su bilo pokretni i prije ozljede, i ako nije bilo komplikacija koje bi to priječile, dopuštena je vertikalizacija, pod nadzorom fizioterapeuta. Fizikalna terapija nakon otpusta iz bolnice provodila se u kući, u stacionarnoj ustanovi za rehabilitaciju u toplicama, u gerijatrijskim ustanovama i u domovima umirovljenika. Svi bolesnici koji se nisu odazvali na kontrolu, kontaktirani su telefonski, te se bilježio ishod, ili su naručeni na kontrolu u drugom terminu.

Nakon šest mjeseci bilježeni su pokazatelji ishoda. Bilježene su sve komplikacije i mortalitet. Bilježena je mogućnost pokretljivosti prema kategorijama: nemogućnost ustajanja iz kreveta, mogućnost kretanja u invalidskim kolicima, pokretljivost isključivo uz pomoć hodalice, odnosno jedne ili dviju štaka i pokretljivost bez pomagala. Pokretljivost je uspoređivana sa statusom prije ozljede. Učinjen je klinički pregled i mjereno je opseg pokreta kukova i koljena obje noge. Bilježena je prisutnost bolova pri hodu, bolesnici su zamoljeni da, koristeći vizualnu analognu skalu (ebgl. *Visual Analog Scale* VAS), usporede bolnost sa statusom prije ozljede. Opće zdravstveno stanje procijenjeno je pomoću ECOG statusa.<sup>100,101</sup> Učinjene su kontrolne rtg snimke, koje je očitavao autor disertacije i radiolog. Bilježeni su radiološki znakovi sanacije prijeloma, te položaj ulomaka i implantata. Bolesnici, koji su bili u mogućnosti, zamoljeni su da ispune ocjenske ljestvice, i to: Harrisovu ljestvicu za kuk (engl. *Harris Hip Score* – HHS)<sup>105–107</sup> (PRILOG 1.) i ocjensku ljestvicu za kvalitetu života – SF-36, s prijevodom na Hrvatski jezik.<sup>102,108</sup> (PRILOG 2.) Bolesnici su ispunjavali upitnike pod nadzorom autora disertacije, mjerenja opsega pokreta vršio je autor disertacije.

## **4.2. Metoda intraoperativnog mjerenja električnog potencijala kosti**

Metoda intraoperativnog mjerenja električnog potencijala kosti ispitana u našem *pilot* istraživanju, a rezultati su objavljeni 2013. godine.<sup>94</sup> Mjerenja su vršena pomoću pomoću tankih K-žica uvedenih kroz kortikalni sloj kosti na željenom mjestu, i zabijenih u kontralateralni kortikalni sloj, bez probijanja. Položaj K-žice je kontroliran rtg pojačivačem. Sve su korištene K-žice bile iste duljine (9cm) i promjera (1,2mm). Prva K-žica (K1) korištena je za mjerenje električnog potencijala u neposrednoj blizini mjesta prijeloma. Uvedena je 8 cm od vrha velikog trohantera u smjeru anterolateralno prema posteromedijalno, kako ne bi došla u kontakt s mjestom na kojem će biti implantiran DHS. Prilikom mjerenja nije bila u kontaktu s drugim tkivima osim kosti. Druga K-žica (K2) korištena je kao prva kontrola, i uvedena je u distalnu metafizu natkoljenične kosti na udaljenosti tri centimetra od zglobne hrskavice. Treća K-žica (K3), također korištena za kontrolna mjerenja, uvedena je u proksimalnu metafizu istostrane goljenične kosti, na istoj udaljenosti od zglobne hrskavice. (SLIKA 5.) K-žice su spojene kao aktivne elektrode pomoću sterilnih hvataljki i kablova. Kablovi su izvedeni iz operativnog polja te spojeni na multimeter (YF-78 Multimeter). Neutralna elektroda, načinjena od vodljive gume, fiksirana je ispod ipsilateralne glutealne regije, i spojena na multimeter. (SLIKA 6.)

U pojedinim ispitanika zabilježili smo tehničke poteškoće: u dva bolesnika se odspojila neutralna elektroda tijekom zahvata, u dva bolesnika se izvukla jedna od Kirschnerovih žica, a u jednog je bolesnika Kirschnerova žica u neposrednoj blizini prijeloma ometala postavljanje implantata, te je odstranjena prije kraja.



**SLIKA 5.** Raspored Kirschnerovih žica, koje su korištene kao aktivne elektrode za mjerenja električnog potencijala.



**SLIKA 6.** Spajanje aktivne elektrode na multimeter.

Cilj nam je bio učiniti što više mjerenja na svakom mjestu, tijekom različitih faza operativnog zahvata, s imperativom da značajno ne produljujemo trajanje operativnoga zahvata. Zato su jasno određena tri vremenska intervala u kojima su vršena mjerenja. Nakon što je dovršen operacijski pristup na kost, postavljene su sve K-žice za mjerenje potencijala, kako je ranije opisano, te su izvršena prva mjerenja na svim trima mjestima (vrijeme mjerenja T1). Ova mjerenja su nazvana oznakama: K1T1, K2T1 i K3T1. Potom se pristupilo repoziciji prijeloma. U svih je ispitanika repozicija vršena na ekstenzijskom stolu, metodama trakcije i pomicanja noge u potrebnom smjeru. U slučaju potrebe, vršena je dodatna repozicija hvataljkama ili kukama za kost. Repozicija je kontrolirana pomoću rtg pojačivača. Nakon postizanja zadovoljavajuće repozicije, vršena su druga mjerenja (vrijeme mjerenja T2). Ova mjerenja su nazvana oznakama: K1T2, K2T2 i K3T2. Zatim se pristupalo fiksaciji prijelomnih ulomaka DHS implantatom. Vijak za glavu femura je postavljen tipično.<sup>97</sup> U svih je bolesnika ugrađen DHS implantat s četiri provrta, te fiksiran četirima bikortikalnim vijcima za dijafizu femura. Na kraju je postavljen i vijak za kompresiju proksimalnog ulomka. Implantat je ugrađivan uz kontrolu rtg pojačivača. Kad je bilo indicirano, postavljen je i dodatni - antirotacijski vijak u glavu femura. Nakon završetka ugradnje, vršena je treća skupina mjerenja (vrijeme T3). Ova mjerenja su nazvana oznakama: K1T3, K2T3 i K3T3. Izmjeren je potencijal DHS pločice, koji je nazvan oznakom PP, te potencijal antirotacijskog vijka (ako je bio postavljen). Za svakog bolesnika navedenih deset mjerenja uvršteno je u statističku analizu.

### 4.3. Analiza podataka

Za statističku analizu podataka korišten je javno dostupan program R.<sup>109</sup> U svim se analizama stupanj značajnosti do 5% smatrao statistički značajnim ( $p < 0,05$ ), a stupanj do 10% ( $p < 0,1$ ) granično značajnim. U prikazu rezultata koristili smo slijedeće oznake za p vrijednosti: \*\*\* za  $p < 0,001$ , \*\* za  $p < 0,01$ , \* za  $p < 0,05$ , . za  $p < 0,1$ .

**KORIGIRANI POTENCIJALI.** Kako je ranije navedeno, promjene električnoga potencijala kosti tijekom operativnog zahvata i odnos tih promjena na različitim mjestima mjerenja imaju veću značajnost u usporedbi sa samim pojedinačnim

mjerenjima. U tu su svrhu, na temelju dobivenih rezultata, kreirane dodatne tri varijable korigiranih potencijala, koje su uvrštene u analizu podataka. Radi preglednosti kasnijeg prikaza, ovdje su sve tri navedene:

- **KORIGIRANI POTENCIJAL 1 (KP1).** Vrijednosti su dobivene za svaki interval mjerenja prema formuli:  $(K1 - ((K2 + K3)/2))$ . KP1 podrazumijeva tri varijable: KP1T1, KP1T2, KP1T3. Ova varijabla predstavlja razliku potencijala u neposrednoj blizini mjerenja (K1) i aritmetičke sredine potencijala izmjerenih na udaljenosti od prijeloma (K2 i K3). Na mjestu K1 zabilježene su najveće razlike potencijala između skupina s različitim tipom prijeloma. Svrha ove varijable jest da se pokažu razlike krivulja promjena potencijala tijekom operativnog zahvata, ovisno o tipu prijeloma, uz uvjet da se uzmu u obzir sve izmjerene vrijednosti potencijala.
- **KORIGIRANI POTENCIJAL 2 (KP2).** Predstavlja razliku potencijala izmjerenih na mjestu K2, između prvog i drugog mjerenja, prema formuli:  $K2T2 - K2T1$ . Potencijali izmjereni na K2 mjestu u prvom i drugom vremenskom intervalu (K2T1 i K2T2), u svim su se multivarijantnim analizama, pokazali kao značajni prediktori ishoda. Njihov učinak na ukupni ishod je suprotan: vrijednost izmjerena u prvom vremenskom intervalu smanjuje vjerojatnost dobrog ishoda, dok ona izmjerena u drugom povišuje tu vjerojatnost. Iz navedenog možemo zaključiti da je bitna razlika ova dva potencijala, odnosno da je promjena potencijala od prvog do drugog mjerenja pokazatelj ishoda.
- **KORIGIRANI POTENCIJAL 3 (KP3).** Izračunat je prema formuli:  $(K1T2 + K2T3)/2 - (K2T2 + K3T3)/2$ . Ova je varijabla korištena samo u multivarijantnoj analizi prediktora u kojoj je ispitivani ishod bio vertikalizacija unutar šest tjedana. Dobivena je iz omjera izgleda na temelju multivarijantne analize utjecaja na navedeni ishod, u koju su bile uvrštene sve varijable ispitivanih potencijala.

Analiza podataka podijeljena je u **ČETIRI CJELINE**: 1.) osnovne karakteristike ispitivane populacije; 2.) promjene električnih potencijala tijekom operativnoga zahvata; 3.) povezanost izmjerenih električnih potencijala i tipa prijeloma; 4.) ocjena ishoda. Ove su četiri cjeline jednako nazvane u ovom poglavlju, te u poglavljima „Rezultati“ i „Rasprava“.

#### **4.3.1. Osnovne karakteristike istraživane populacije**

U analizu podataka uvrštene su slijedeće varijable: dob, spol, tjelesna težina, vrijeme proteklo od ozljede do operativnog zahvata u danima, tip anestezije (spinalna ili opća) i tip prijeloma (prema AO klasifikaciji). Za procjenu općeg stanja i općeg perioperativnog rizika uvrstili smo slijedeće prediktorne varijable: ASA status <sup>106</sup> i ECOG status<sup>107,108</sup>. U prvom je djelu analize učinjen demografski pregled ispitivane populacije, uz općeniti prikaz i deskriptivnu statističku analizu ispitivanih varijabli.

#### **4.3.2. Promjene električnih potencijala tijekom operativnoga zahvata**

Za svakog ispitanika tijekom zahvata zabilježena su po tri mjerenja električnog potencijala, na tri različita mjesta mjerenja, te na kraju i potencijal DHS pločice, kako je ranije navedeno. Dakle, kod svakog bolesnika učinjeno je najmanje deset intraoperativnih mjerenja, koja su činila deset varijabli izmjerenih potencijala. Učinjeni su histogrami svih varijabli izmjerenih potencijala, te dijagrami promjene potencijala tijekom operativnog zahvata na sva tri mjesta mjerenja. Međusobno su T-testom uspoređene statističke značajnosti razlika svih navedenih varijabli, pod pretpostavkom normalne distribucije. Obzirom da se radi o ponovljenim mjerenjima, usporedba T-testom pruža nam samo orijentacijski pregled. Zbog toga smo, u nastavku, analizom varijance za ponovljena mjerenja (engl. *two-way repeated measures ANOVA*) uspoređivali promjene potencijala tijekom operativnog zahvata između svih mjesta mjerenja. Učinjena je usporedba mjerenja za sve parove mjesta mjerenja: K1/K2, K1/K3, i K2/K3. Ovom smo analizom odgovorili na tri pitanja: 1.) Postoji li statistički značajna razlika izmjerenih potencijala između pojedinih mjesta mjerenja, neovisno o vremenskom intervalu; 2.) Postoji li zajednički trend promjena potencijala tijekom operativnog zahvata na dva ispitivana mjesta mjerenja; 3.) Postoji li statistički značajna razlika između promjena potencijala tijekom operativnog zahvata na dva mjesta mjerenja?

#### 4.3.3. Povezanost izmjerenih električnih potencijala i tipa prijeloma

U svrhu da se identificiraju nezavisne varijable koje imaju utjecaj na izmjerene potencijale učinjena je multivarijatna linearna regresija, s postupnim isključivanjem varijabli (engl. *stepwise backwards*). Kao prediktorne varijable uključene su: dob, spol, ASA-status, ECOG-status, AO klasifikacija, vrijeme prošlo od ozljede do operacije (u danima), tjelesna težina i tip anestezije. Utjecaj ovih varijabli je ispitan za sve izmjerene vrijednosti potencijala. Tip prijeloma se nedvojbeno pokazao kao nezavisna varijabla koja ima statistički značajan utjecaj na izmjerene potencijale.

Bolesnici su, potom, podijeljeni u dvije skupine ovisno o tipu prijeloma (31-A1 i 31-A2). Koristeći ANOVA test za ponovljena mjerenja (engl. *two-way repeated measures ANOVA*) uspoređene su krivulje promjene potencijala između ove dvije skupine, i to redom za mjesta K1, K2 i K3. Najveće razlike potencijala između skupina s različitim tipom prijeloma zabilježene su za mjerenje K1T3. S ciljem da u analizu uključimo sve izmjerene vrijednosti, kreirana je nova varijabla - korigirani potencijal 1 (KP1, kako je ranije pojašnjeno), te su na kraju uspoređene krivulje potencijala ovisno o tipu prijeloma za navedenu varijablu.

#### 4.3.4. Ocjena ishoda

Kao prediktorne varijable, uz deset ranije navedenih varijabli izmjerenih potencijala, korištene su: dob, spol, tjelesna težina, vrijeme proteklo od ozljede do operativnog zahvata u danima, tip anestezije (spinalna ili opća) i tip prijeloma (prema AO klasifikaciji). Uvrštene su varijable vertikalizacije i to: rana (tijekom poslijeoperativne hospitalizacije) i vertikalizacija unutar šest tjedana. Za procjenu općeg stanja i općeg perioperativnog rizika uvrstili smo slijedeće prediktorne varijable: ASA status i ECOG status.

Pokazatelji ishoda bilježeni su kako je ranije opisano. Kao ključni pokazatelj ishoda kreirana je nova varijabla, nazvana konačni ishod. Izražena je u binarnom obliku koji je bilježen šest mjeseci nakon operativnog zahvata: ishod 1 je povoljan, koji

podrazumijeva rehabilitaciju bez značajne razlike u odnosu na preoperativni status; ishod 0 je nepovoljan, koji podrazumijeva sve druge ishode, uključujući i smrtni ishod. Konačni ishod smo procjenjivali prvenstveno procjenjujući pokretljivost bolesnika, sa ili bez pomagala, te mogućnost samostalnog života, bez pomoći. U slučajevima kad smo imali ispunjene upitnike, koristili smo i ove rezultate. U procjenu konačnoga ishoda bili su uključeni i rtg znakovi sanacije prijeloma u dobrom položaju. Svi bolesnici u kojih je nakon šest mjeseci zabilježeno značajno pogoršanje u odnosu na status prije ozljede, svi kod kojih je bila potrebna reoperacija i umrli svrstani su uskupinu s ishodom 0. Značajnim se pogoršanjem smatralo: ako ispitanici nisu u mogućnosti hodati, a prethodno su bili pokretni, ako su nakon šest mjeseci pokretni samo uz pomagala, a prije su bili pokretni bez pomagala, i ako nakon šest mjeseci imaju izražene bolove, a prethodno su hodali bez bolova, ili su imali značajno slabije bolove pri hodu.

U početku je učinjena univarijatna analiza pojedinačnih prediktora ishoda, zasebno za kategoričke i kontinuirane varijable.

Potom je učinjena multivarijatna analiza. U svima analizama je korištena logistička regresija, s postupnim odbacivanjem varijabli (engl. *stepwise backwards*). U početnom modelu uključene su sve nezavisne varijable, zatim je postupnim odbacivanjem varijabli redom prema statističkoj značajnosti u modelu, izabran najjednostavniji model s relativno najmanjim gubitkom informacija. U završne su modele, po mogućnosti, bile uključene samo značajne i granično značajne varijable. Modeli su uspoređivani i prema količini informacija koje su izgubljene u modelu, a ovaj gubitak je određen AIC kriterijem (engl. *Akaike information criterion*). U slučaju da je početni model bio prezasićen, ispitivano je više početnih modela koji su unaprijed osiromašeni za pojedine statistički neznačajne varijable. Usporedbom početnih modela prema AIC kriteriju, odabran je najbolji model od kojega smo započeli stupnjevitu regresiju.

Za sve varijable uključene u prikazane prediktorne modele izračunat je omjer izgleda (engl. Odds Ratio – OR) za određeni ishod, s intervalima pouzdanosti od 2,5% do 97,5%.

U prikazu modela, uz uključene prediktorne varijable, navedno je i presjecište (engl. *intercept*), koje pretstavlja logaritam vjerojatnosti određenoga ishoda, ako bi vrijednosti svih prediktornih varijabli u modelu bile 0. Presjecište nema značaj u traženju utjecaja prediktornih varijabli na ishod, već bi se moglo koristiti, ako bi se prediktorni model koristio za predviđanje vjerojatnosti ishoda.

Navedenom analizom prvo su istraženi utjecaji svih zavisnih varijabli na konačni ishod. Obzirom da je bila uključena je i vertikalizacija unutar šest tjedana, treba napomenuti da su iz analize isključeni svi bolesnici koji su preminuli unutar šest tjedana (8/22 (36.4%) smrti zabilježeno je u ovom razdoblju). Bez obzira na navedeno, postavlja se pitanje može li ova varijabla biti nezavisni prediktor ishoda, budući da je bilježena šest tjedana kasnije nego ostale varijable. Zbog toga je učinjena i analiza u kojoj je ova varijabla bila isključena iz početnoga modela.

Pokazan je značajan utjecaj varijabli potencijala K2T2 i K2T1, i njihov suprotan utjecaj na konačni ishod. Zaključeno je da je bitna promjena potencijala na mjestu K2 između prvog i drugog mjerenja. Kako je i ranije opisano, kreirana je nova varijabla KP2, prema formuli:  $K2T2 - K2T1$ . Ova je varijabla u daljnjoj analizi uvrštena u početni model, umjesto svih ostalih varijabli potencijala.

Zasebnom su analizom istraženi prediktori mortaliteta. Analiza je provedena na jednak način kao i analiza konačnog ishoda. Prethodno su učinjene univarijatne analize pojedinih varijabli na mortalitet. Utjecaj varijabli K2T2 i K2T1 na mortalitet, bio je istoznačan kao i na konačan ishod, te je u analizama također korištena varijabla KP2. Da se izbjegne ponavljanje, prikazan je samo model prediktora mortaliteta s ovom varijablom.

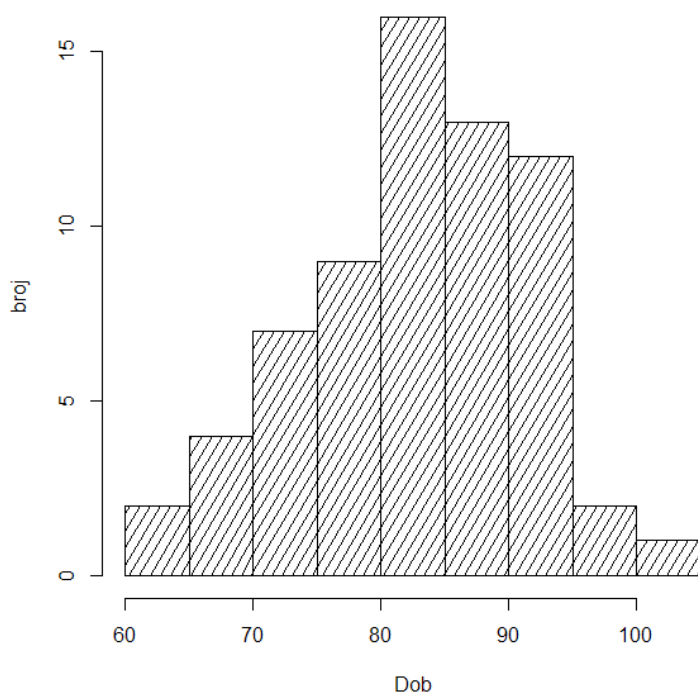
Obzirom na važnost rehabilitacije u prognozi, dodatnim smo analizama ispitali utjecaje prediktora na ranu vertikalizaciju i vertikalizaciju unutar šest tjedana. U analizu su u početku uvrštene sve varijable izmjerenih električnih potencijala. Za bolji prikaz prediktora vertikalizacija unutar šest tjedana, a na temelju modela sa svim varijablama potencijala, kreirana je varijabla KP3, kako je ranije navedeno. U prikazu rezultata navedeni je model u kojemu su u početku analize sve varijable potencijala zamijenjene varijablom KP3.

## 5. Rezultati

### 5.1. Osnovne karakteristike ispitivane populacije

U istraživanje je uključeno 100 bolesnika. 12 bolesnika je isključeno iz statističke analize: pet zbog tehničkih poteškoća prilikom intraoperativnog mjerenja (str. 25), tri bolesnika smo kontaktirali telefonski, ali su odustali od daljnjeg sudjelovanja u istraživanju, a s tri bolesnika nismo uspjeli uspostaviti kontakt u tijeku praćenja. Jednog smo bolesnika isključili jer je po dobi izrazito odudarao od ispitivane populacije (18 g.).

Uključeno je 76 žena (86,4%) i 12 muškaraca (13,6%). Prosječna dob ispitanika bila je 82 godine (standardna devijacija (SD) = 8,27 godina; median = 83 godine; interkvartalni raspon od 75,75 do 88,25 godina). (DIJAGRAM 1.)



**DIJAGRAM 1.** Histogram dobne raspodjele.

Prema tipovima prijeloma bilo je 62 ispitanika s A2 tipom (70,5%), i 26 ispitanika s A1 tipom (29,5%). Raspodjela prema podtipovima prikazana je u tablici 1. Bolesnici su operirani u prosjeku 4.3 dana nakon ozljede (raspon od 0 do 34 dana, medijan 3 dana, interkvartilni raspon od 1 do 5 dana). 55 (61,7%) ispitanika je operirano unutar 48h od ozljede, dok je kod ostalih bila indicirana opsežnija preoperativna obrada, a u manjem su broju slučajeva bolesnici sami odgađali prvi liječnički pregled. Tip anestezije je bio: spinalna u 53 (60,2%) ispitanika, a opća u 35 (39,8%).

Tipično vrijeme hospitalizacije na Zavodu za ovu vrstu prijeloma je sedam do osam poslijeoperativnih dana, a prosječno vrijeme hospitalizacije u istraživanju iznosilo je 11,2 dana.

**TABLICA 1.** Broj i postotak ispitanika prema tipu i podtipu prijeloma.

| <b>Tip prijeloma</b> | <b>Broj</b> | <b>%</b> |
|----------------------|-------------|----------|
| <b>A1.1</b>          | 13          | 14,6     |
| <b>A1.2</b>          | 11          | 12,4     |
| <b>A1.3</b>          | 2           | 2,2      |
| <b>A1 ukupno</b>     | 26          | 29,2     |
| <b>A2.1</b>          | 17          | 19,1     |
| <b>A2.2</b>          | 25          | 28,4     |
| <b>A2.3</b>          | 19          | 21,3     |
| <b>A2 ukupno</b>     | 62          | 70,5     |

Istraživana populacija imala je brojne komorbiditete: 65% ispitanika imalo je pozitivnu anamnezu kardiovaskularnih bolesti (najčešće arterijsku hipertenziju, ishemijsku kardiomiopatiju i fibrilaciju atriya), 25% neuroloških bolesti (najčešće ranije preboljen moždani udar i Parkinsonova bolest), 20% ispitanika je imalo šećernu bolest,

12% plućne bolesti (najčešće KOPB), 11% maligne bolesti. Raspodjela ispitanika prema ASA statusu navedena je u tablici 2, a prema ECOG statusu u tablici 3.

**TABLICA 2.** Broj i postotak ispitanika prema ASA statusu.

| ASA | Broj | %    |
|-----|------|------|
| 1   | 1    | 1,1  |
| 2   | 16   | 17,9 |
| 3   | 64   | 72,7 |
| 4   | 7    | 7,9  |
| 5   | 0    | 0    |

**TABLICA 3.** Usporedba raspodjele bolesnika prema ECOG statusu prije ozljede i šest mjeseci nakon operacije.

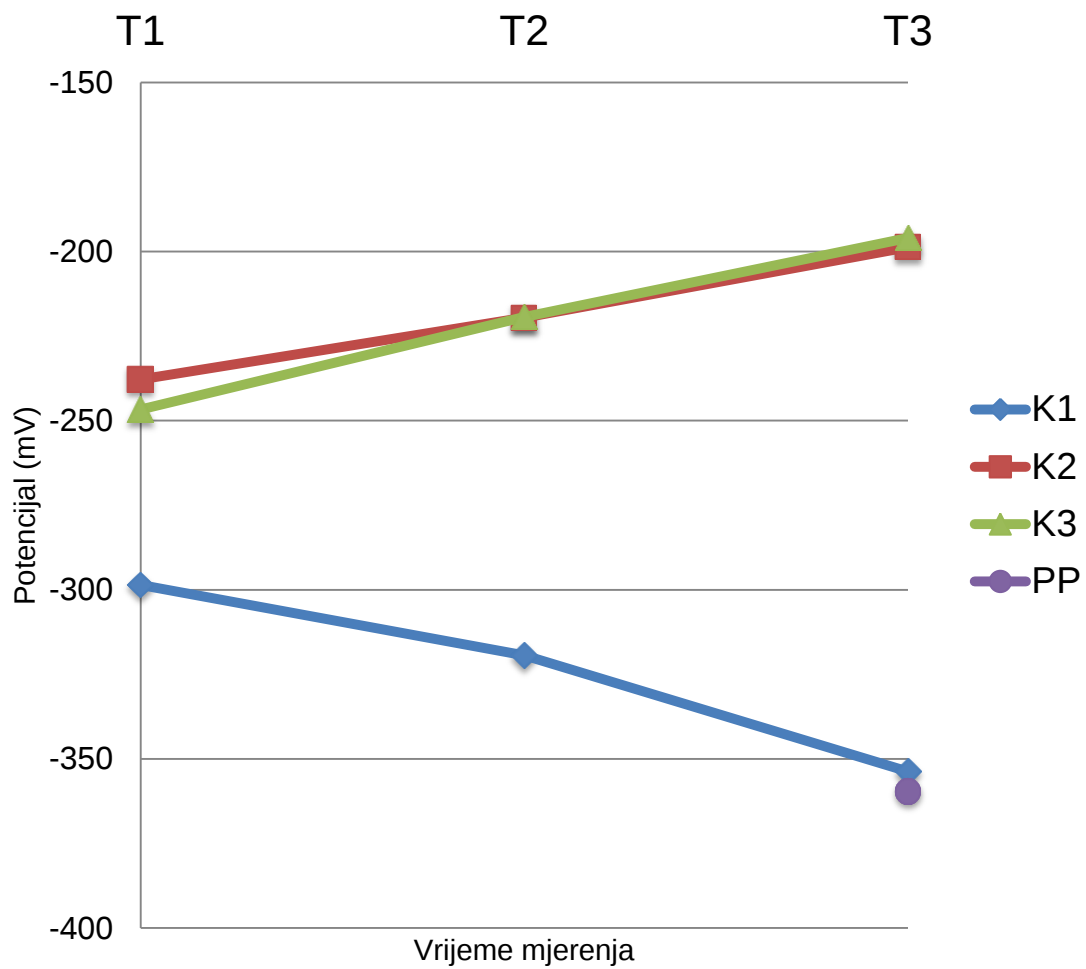
| ECOG | Broj (%) prije ozljede | Broj (%) nakon 6 mjeseci |
|------|------------------------|--------------------------|
| 0    | 0 (0)                  | 0 (0)                    |
| 1    | 10 (11,4)              | 7 (7,9)                  |
| 2    | 43 (48,9)              | 26 (29,6)                |
| 3    | 27 (30,7)              | 26 (29,6)                |
| 4    | 8 (9,1)                | 7 (7,9)                  |
| 5    | 0 (0)                  | 22 (25)                  |

## 5.2. Promjene električnih potencijala tijekom operativnoga zahvata

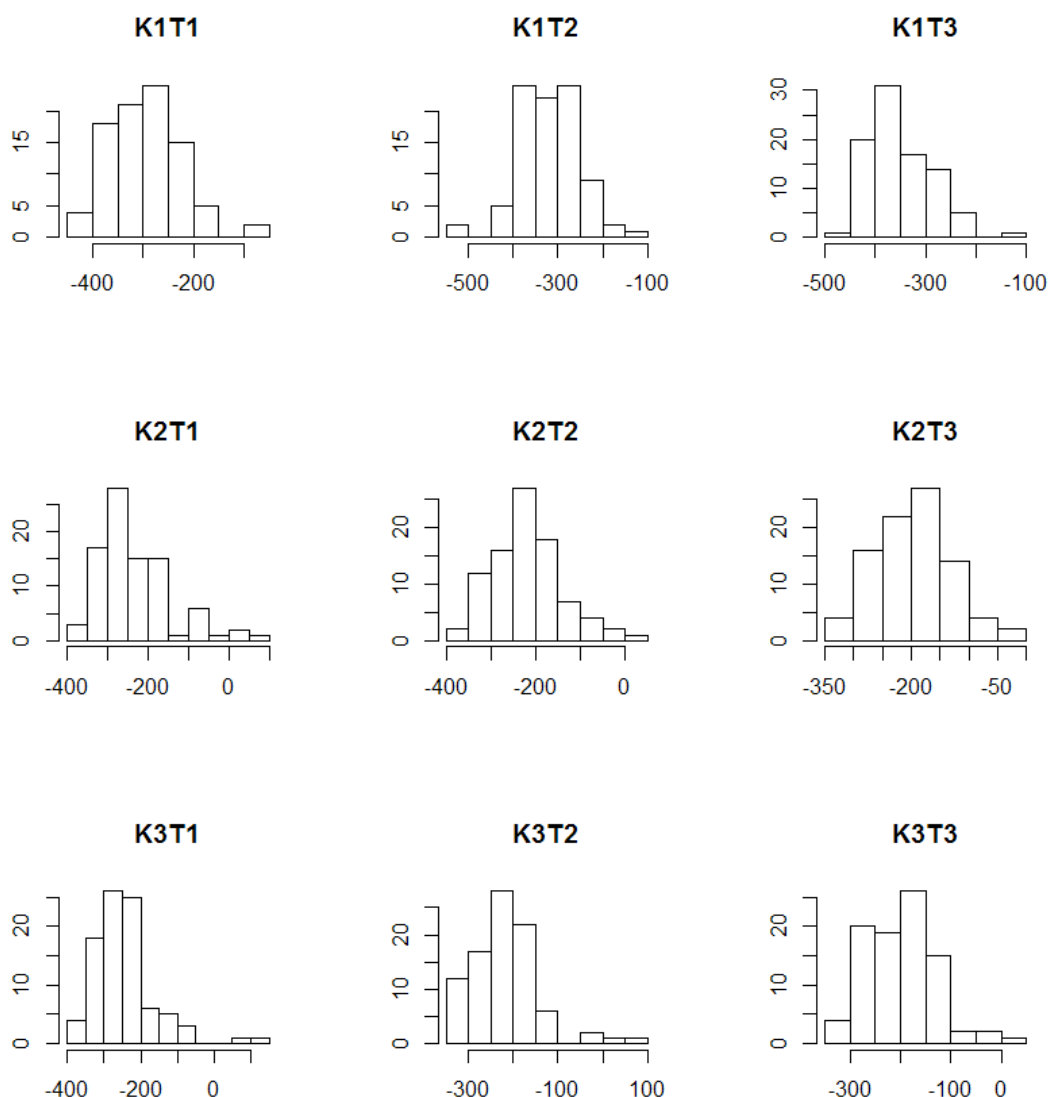
Prosječne vrijednosti i standardne devijacije izmjerenih potencijala u ispitivanoj populaciji prema mjestu i vremenu mjerenja navedeni su u tablici 4. Promjene električnih potencijala tijekom operativnog zahvata na pojedinim mjestima mjerenja, prikazane su u obliku krivulja u dijagramu 2. Histogrami raspodjele su prikazani u dijagramu 3. Mjerenja potencijala antirotacijskog vijka nisu se značajno razlikovala od potencijala pločice, te nisu zasebno analizirana.

**TABLICA 4.** Prosječne vrijednosti izmjerenih potencijala prema mjestu i vremenu mjerenja.

| Mjerenje           | Prosječna vrijednost (mV) | Standardna devijacija |
|--------------------|---------------------------|-----------------------|
| K1T1               | -298,6                    | 75,24                 |
| K2T1               | -237,8                    | 100,36                |
| K3T1               | -246,7                    | 96,41                 |
|                    |                           |                       |
| K1T2               | -319,4                    | 76,76                 |
| K2T2               | -219,5                    | 84,82                 |
| K3T2               | -219,4                    | 86,42                 |
|                    |                           |                       |
| K1T3               | -353,7                    | 68,08                 |
| K2T3               | -198,7                    | 70,26                 |
| K3T3               | -196,0                    | 78,07                 |
|                    |                           |                       |
| Potencijal pločice | -359,6                    | 67,03                 |



**DIJAGRAM 2.** Promjene električnih potencijala tijekom operativnog zahvata na pojedinim mjestima mjerenja.



**DIJAGRAM 3.** Histogrami raspodjele izmjerenih potencijala (mV) prema mjestu i vremenu mjerenja.

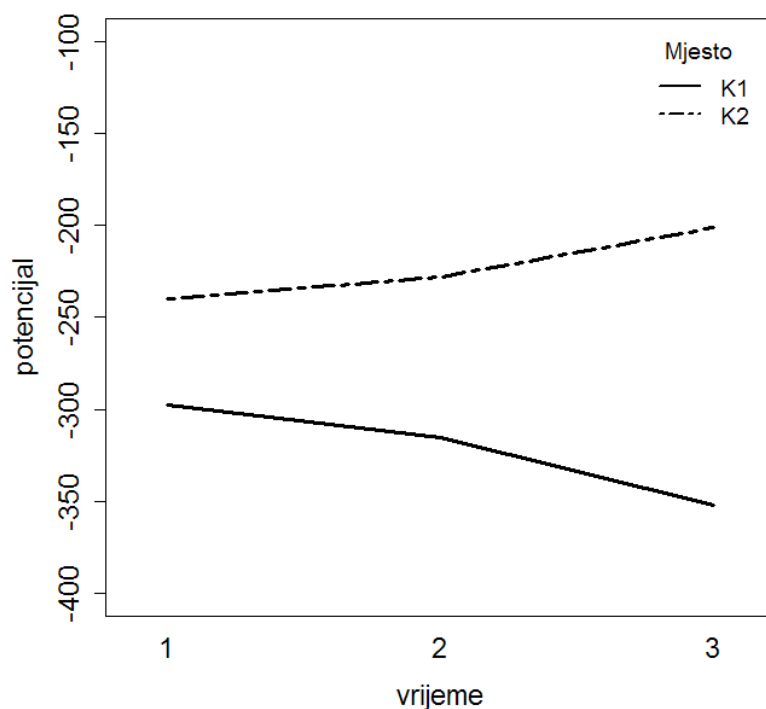
T-testom je pokazano je da se vrijednosti potencijala izmjerenih na K1 mjestu statistički značajno razlikuju od vrijednosti izmjerenih na mjestima K2 i K3, u sva tri vremenska intervala. Vrijednosti K2 i K3 međusobno se ne razlikuju niti u jednom intervalu. Potencijal izmjeren na DHS pločici (PP) ne razlikuje se od potencijala izmjerenog u posljednjem intervalu na mjestu K1, dok se znatno razlikuje od svih ostalih mjerenja.

**USPOREDBA PROMJENA POTENCIJALA NA POJEDINIM MJESTIMA MJERENJA.** Učinjena je analiza metodom ANOVA za usporedbu dviju skupina s ponovljenim mjerenjima za svaki par mjesta mjerenja:

**USPOREDBA K1 i K2.** Analiza je prikazana u tablici 5, a grafički u dijagramu 4. Iz rezultata zaključujemo da se mjerenja, uzevši u obzir sva tri vremenska intervala zajedno, značajno razlikuju obzirom na mjesto mjerenja. Ne postoji razlika ukupnih vrijednosti u vremenu: potencijali na K1 mjestu se u vremenskim intervalima mijenjaju suprotno od onih na K2 mjestu, te se učinak poništava. U interakciji mjesta i vremena postoji značana razlika, što nam govori da se potencijali izmjereni na K1 mjestu značajno drugačije mijenjaju u odnosu na one na K2 mjestu, što se vidi iz dijagrama 4.

**TABLICA 5.** Analiza promjena potencijala tijekom operativnog zahvata na mjestima K1 i K2.

| Učinak           | f-vrijednost | p-vrijednost |
|------------------|--------------|--------------|
| K mjesto         | 61,35        | 1,39e-12 *** |
| vrijeme          | 1,565        | 0,211        |
| K mjesto:vrijeme | 55,550       | <2e-16 ***   |

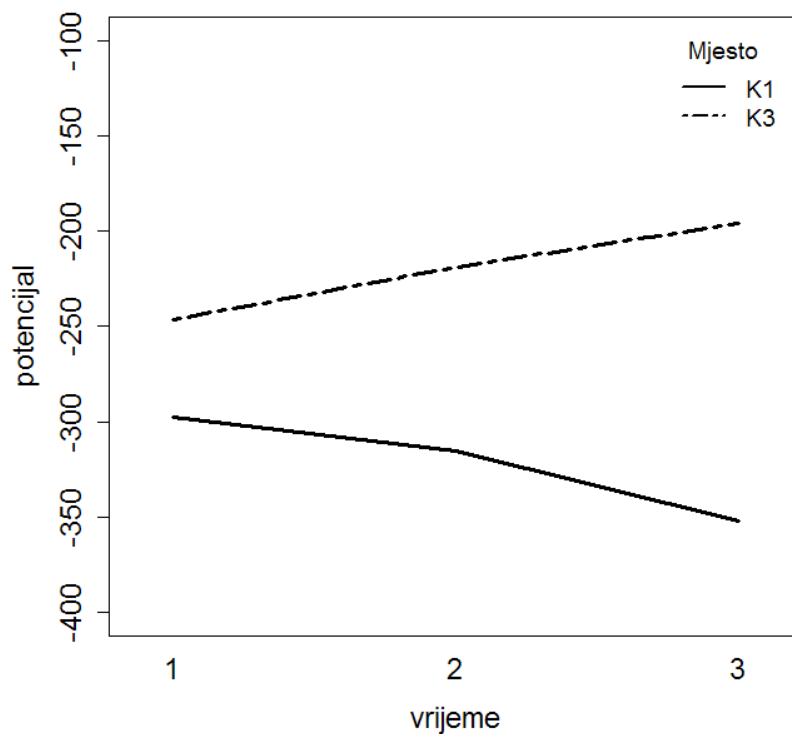


**DIJAGRAM 4.** Krivulje promjena potencijala tijekom operativnog zahvata na mjestima K1 i K2.

**USPOREDBA K1 i K3.** Analiza je prikazana u tablici 6, a grafički na dijagramu 5. Iz rezultata zaključujemo da je usporedba K1 i K3 mjesta sukladna usporedbi K1 i K2 mjesta.

**TABLICA 6.** Analiza promjena potencijala tijekom operativnog zahvata na mjestima K1 i K3.

| Učinak           | f-vrijednost | p-vrijednost |
|------------------|--------------|--------------|
| K mjesto         | 52,551       | 2,21e-12 *** |
| vrijeme          | 0,039        | 0,844        |
| K mjesto:vrijeme | 28,874       | 1,32e-07 *** |

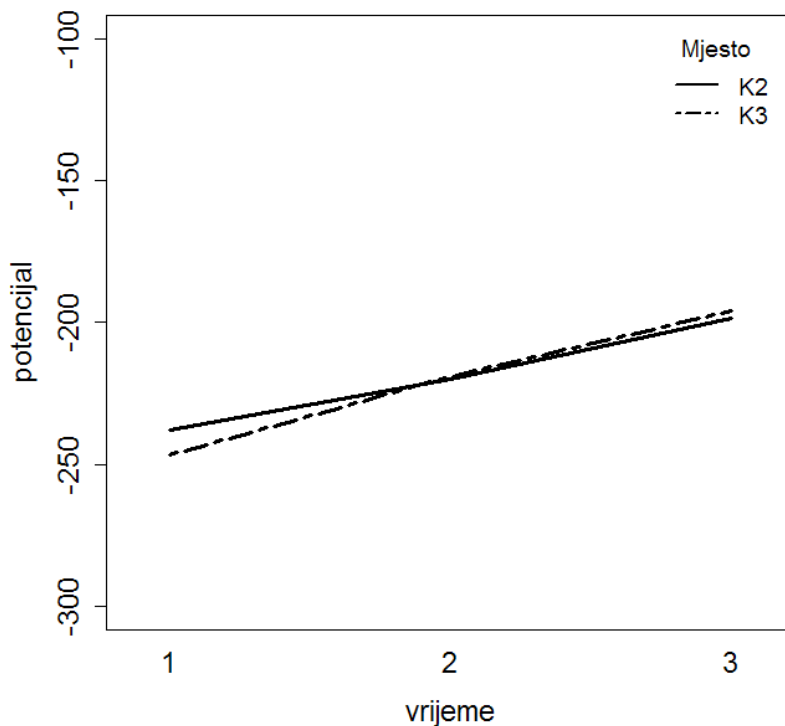


**DIJAGRAM 5.**  
Krivulje promjena potencijala tijekom operativnog zahvata na mjestima K1 i K3.

**USPOREDBA K2 i K3.** Analiza je prikazana u tablici 7, a grafički u dijagramu 6. Iz rezultata zaključujemo da se mjerenja tek u manjoj mjeri razlikuju obzirom na mjesto mjerenja. Ukupna promjena potencijala u vremenu je značajna jer se potencijali na K2 i K3 mjestu mijenjaju proporcionalno. Interakcija mjesta i vremena mjerenja nije značajna: zaključujemo da se intraoperativne promjene potencijala na K2 i K3 mjestu ne razlikuju.

**TABLICA 7.** Analiza promjena potencijala tijekom operativnog zahvata na mjestima K2 i K3.

| Učinak           | f-vrijednost | p-vrijednost |
|------------------|--------------|--------------|
| K mjesto         | 3,112        | 0,0785 .     |
| vrijeme          | 18,371       | 2,28e-05 *** |
| K mjesto:vrijeme | 0,308        | 0,5795       |



**DIJAGRAM 6.**

Krivulje promjena potencijala tijekom operativnog zahvata na mjestima K2 i K3.

### 5.3. Povezanost izmjerenih električnih potencijala i tipa prijeloma

Obzirom da su najveće razlike potencijala ovisno o tipu prijeloma zabilježene za mjerenje K1T3, prikazani su rezultati utjecaja varijabli na varijablu K1T3, dobiveni metodom multiple linearne regresije. (TABLICA 8.) Izabran je model prema kojem značajan utjecaj imaju slijedeće varijable AO klasifikacija (prijelomi su klasificirani u dvije grupe: 31-A1 i 31-A2, u grupi A2 izmjereni su izraženiji negativni potencijali), tip anestezije (kod ispitanika kod kojih je učinjena spinalna anestezija, zabilježeni su manje izraženi negativni potencijali (pozitivniji), tjelesna težina (kod bolesnika s većom tjelesnom težinom izmjereni su izraženiji negativni potencijali) i dan nakon ozljede (s vremenom proteklom od ozljede smanjuju se vrijednosti potencijala, dakle potencijal se približava nuli: postaje pozitivniji). Iz rezultata je vidljiva jaka povezanost izmjerenih potencijala s tipom prijeloma (negativniji potencijal u A2 skupini). Vrijednosti izmjerenih potencijala prema tipovima i podtipovima prijeloma navedeni su u tablici 9.

**TABLICA 8.** Prikaz rezultata multiple linearne regresije: povezanost nezavisnih varijabli s električnim potencijalom (mjerenje K1T3).

| Varijable                                                         | Procjena  | Standardna greška | t-vrijednost | p-vrijednost |
|-------------------------------------------------------------------|-----------|-------------------|--------------|--------------|
| Presjecište                                                       | -267,0149 | 44,3674           | -6,018       | 1,5e-07 ***  |
| AO (2)                                                            | -53,9612  | 16,2006           | -3,331       | 0,00155 **   |
| Anest. (s)                                                        | 33,3204   | 16,0820           | 2,072        | 0,04298 *    |
| TT                                                                | -1,3407   | 0,6185            | -2,168       | 0,03452 *    |
| Dan                                                               | 4,3842    | 1,6917            | 2,592        | 0,01221 *    |
| Multipli R-kvadrat: 0,3048, prilagođeni R-kvadrat: 0,2542         |           |                   |              |              |
| F-statistika: 6,028 na 4 i 55 st.slobode, p-vrijednost: 0,0004273 |           |                   |              |              |

**LEGENDA:** AO – AO klasifikacija(1= 31A1, 2=31A2); Anest – tip anestezije ( s=spinalna, o=opća); TT – tjelesna težina (kg); Dan – vrijeme od ozljede do operacije u danima.

**TABLICA 9.** Prosječne vrijednosti izmjerenih potencijala prema tipu i podtipu prijeloma.

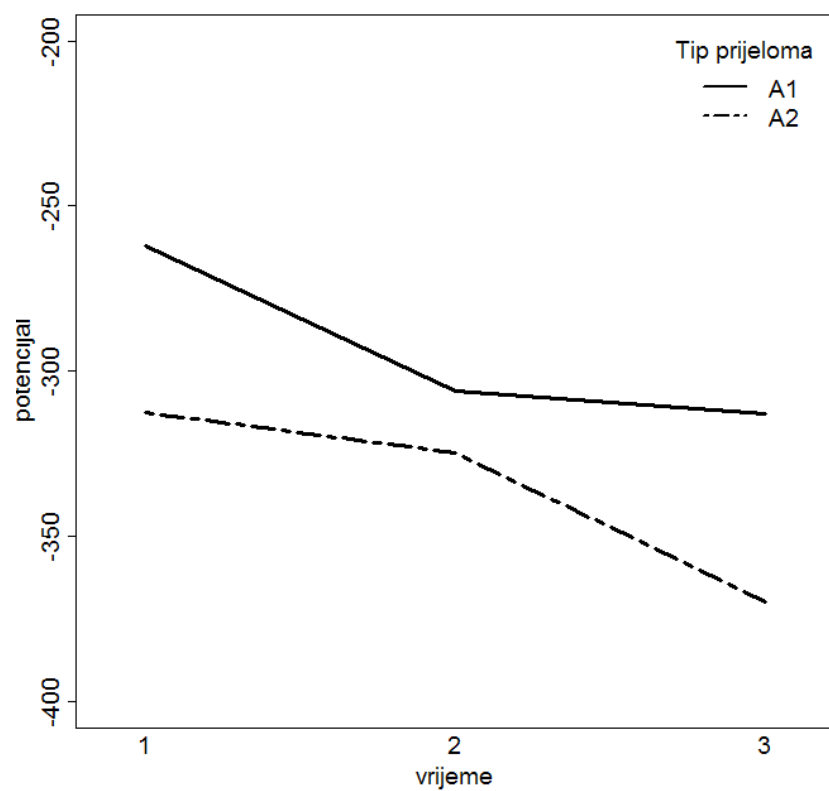
| <b>Mjesto/Tip<br/>prijeloma<br/>(mV)</b> | K1T1 | K2T1 | K3T1 | K1T2 | K2T2 | K3T2 | K1T3 | K2T3 | K3T3 | PP   |
|------------------------------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| <b>A1.1</b>                              | -255 | -199 | -243 | -260 | -158 | -201 | -290 | -152 | -184 | -302 |
| <b>A1.2</b>                              | -270 | -206 | -235 | -188 | -221 | -304 | -179 | -210 | -318 | -318 |
| <b>A1.3</b>                              | -239 | -126 | -218 | -122 | -222 | -342 | -118 | -187 | -347 | -380 |
| <b>A1 ukupno</b>                         | -259 | -191 | -234 | -278 | -159 | -205 | -303 | -150 | -192 | -318 |
| <b>A2.1</b>                              | -320 | -261 | -268 | -328 | -239 | -232 | -352 | -219 | -224 | -346 |
| <b>A2.2</b>                              | -335 | -266 | -248 | -378 | -238 | -179 | -390 | -233 | -204 | -414 |
| <b>A2.3</b>                              | -259 | -211 | -233 | -327 | -204 | -223 | -383 | -186 | -201 | -373 |
| <b>A2 ukupno</b>                         | -305 | -246 | -250 | -342 | -227 | -216 | -373 | -211 | -211 | -374 |

**USPOREDBA PROMJENA POTENCIJALA TIJEKOM OPERATIVNOG ZAHVATA, OBZIROM NA TIP PRIJELOMA.** Učinjena je analiza metodom ANOVA za usporedbu dviju skupina s ponovljenim mjerenjima. Zasebno su prikazani rezultati za svako mjesto mjerenja i korigirane potencijale 1 (KP1):

**MJESTO K1.** Analiza je prikazana u tablici 10, a promjene potencijala su grafički prikazane u dijagramu 7. Iz ovih rezultata možemo zaključiti da, uzimajući u obzir cjelokupnu promjenu električnih potencijala tijekom operativnog zahvata, postoji razlika između skupina. Ukupna promjena u vremenu je izrazito značajna, jer potencijali postaju elektronegativniji tijekom vremena u obje skupine. Interakcija tipa prijeloma i vremena nam govori da se potencijali ipak različito mijenjaju tijekom vremena, što se vidi na grafičkom prikazu. U skupini A1 postoji izraženija promjena potencijala između prva dva mjerenja (od početka operacije do repozicije), dok je u A2 skupini izraženija promjena između drugog i trećeg mjerenja (od repozicije do kraja ugradnje implantata).

**TABLICA 10.** Analiza promjena potencijala tijekom operativnog zahvata na mjestu K1, ovisno o tipu prijeloma.

| Učinak                | f-vrijednost | p-vrijednost |
|-----------------------|--------------|--------------|
| Tip prijeloma         | 6,119        | 0,016 *      |
| Vrijeme               | 31,340       | 7,8e-12 ***  |
| Tip prijeloma:vrijeme | 3,453        | 0,0346 *     |



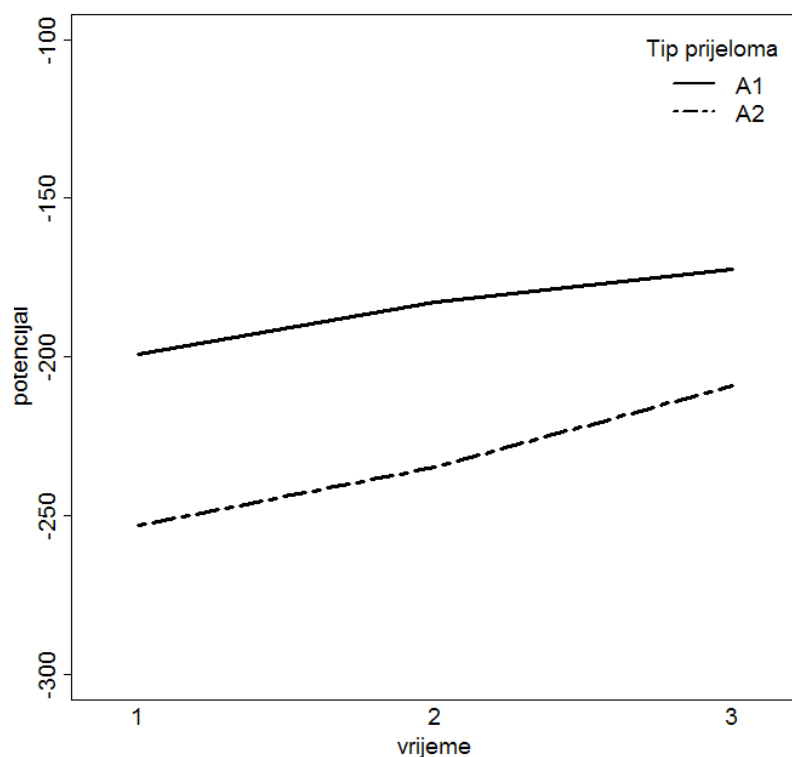
#### DIJAGRAM 7.

Krivulje promjena potencijala tijekom operativnog zahvata na mjestu K1, ovisno o tipu prijeloma.

**MJESTO K2.** Analiza je prikazana u tablici 11, a promjene potencijala su grafički prikazane u dijagramu 8. Iz rezultata zaključujemo da i na K2 mjestu postoji statistički značajna razlika između skupina. Ukupna promjena u vremenu je značajna, ali promjene potencijala u vremenu ne razlikuju se između skupina.

**TABLICA 11.** Analiza promjena potencijala tijekom operativnog zahvata na mjestu K2, ovisno o tipu prijeloma.

| Učinak                | f-vrijednost | p-vrijednost |
|-----------------------|--------------|--------------|
| Tip prijeloma         | 4,799        | 0,0321 *     |
| Vrijeme               | 31,539       | 6,82e-12 *** |
| Tip prijeloma:vrijeme | 1,534        | 0,22         |



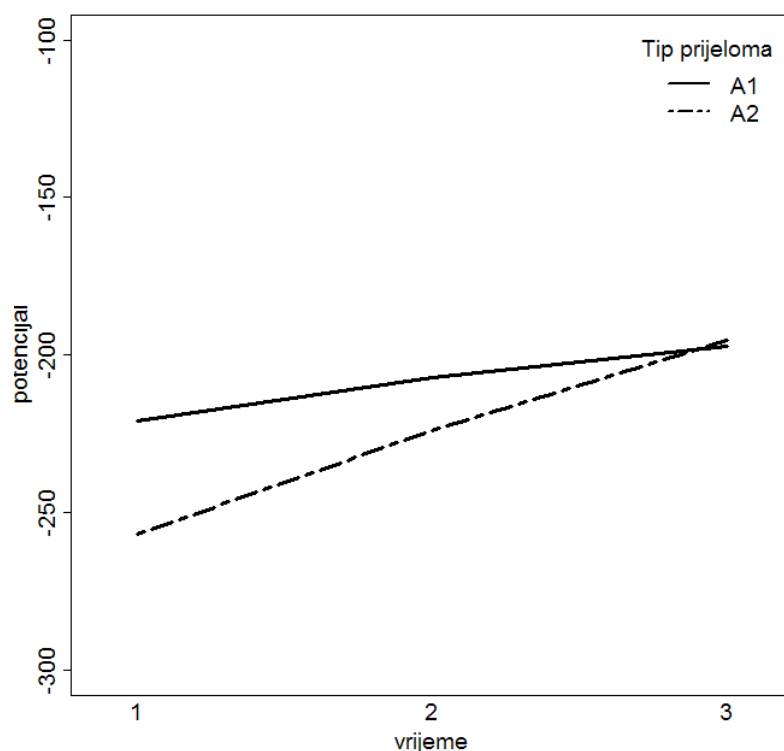
**DIJAGRAM 8.**

Krivulje promjena potencijala tijekom operativnog zahvata na mjestu K2, ovisno o tipu prijeloma.

**MJESTO K3.** Analiza je prikazana u tablici 12, a promjene potencijala su grafički prikazane u dijagramu 9. Iz rezultata zaključujemo da nema statistički značajne razlike u mjerenjima na K3 mjestu između skupina prema tipu prijeloma. Ukupna razlika u vremenu nam govori samo da se potencijali i na ovom mjestu značajno mijenjaju tijekom operativnog zahvata. Postoji određena razlika dviju skupina prema samoj dinamici promjene tijekom zahvata (nagib krivulja).

**TABLICA 12.** Analiza promjena potencijala tijekom operativnog zahvata na mjestu K3, ovisno o tipu prijeloma.

| Učinak                | f-vrijednost | p-vrijednost |
|-----------------------|--------------|--------------|
| Tip prijeloma         | 0,572        | 0,452        |
| Vrijeme               | 39,294       | 4,49e-14 *** |
| Tip prijeloma:vrijeme | 4,397        | 0,0142 *     |

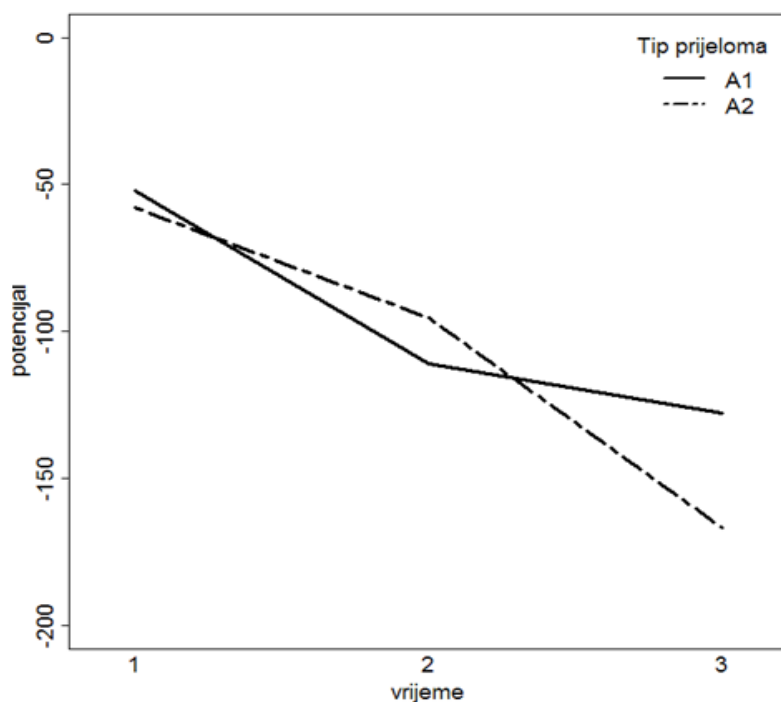


**DIJAGRAM 9.** Krivulje promjena potencijala tijekom operativnog zahvata na mjestu K3, ovisno o tipu prijeloma.

**KORIGIRANI POTENCIJAL1 (KP1, str. 28.).** Analiza je prikazana u tablici 13, a promjene potencijala su grafički prikazane u dijagramu 10. Iz rezultata zaključujemo da se ukupne vrijednosti korigiranih potencijala ne razlikuju između skupina. Postoji značajna promjena potencijala tijekom vremena. Značajna interakcija tipa prijeloma s vremenom ukazuje na to da je promjena korigiranih potencijala različita u dvije skupine, sukladno kao i za mjerenja na K1 mjestu, s napomenom da su razlike krivulja korigiranih potencijala izraženije.

**TABLICA 13.** Analiza promjena korigiranog potencijala tijekom operativnog zahvata, ovisno o tipu prijeloma.

| Učinak                | f-vrijednost | p-vrijednost |
|-----------------------|--------------|--------------|
| Tip prijeloma         | 0,544        | 0,464        |
| Vrijeme               | 80,899       | < 2e-16 ***  |
| Tip prijeloma:vrijeme | 5,052        | 0,00771 **   |

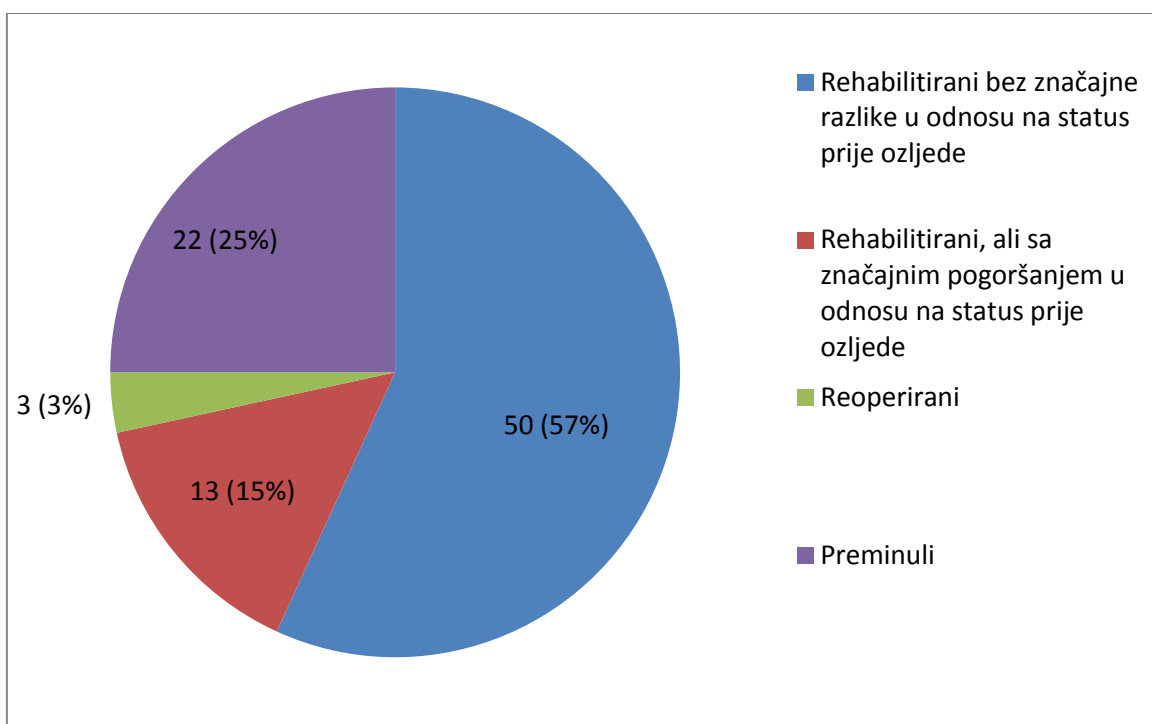


**DIJAGRAM 10.**

Krivulje promjena korigiranog potencijala tijekom operativnog zahvata, ovisno o tipu prijeloma.

## 5.4. Ocjena ishoda

Nakon šest mjeseci praćenja povoljan ishod smo zabilježili u 50 (56,8%) ispitanika, a nepovoljan u 38 (43,2%). (DIJAGRAM 11.)



**DIJAGRAM 11.** Prikaz ishoda liječenja bolesnika uključenih u istraživanje, nakon šest mjeseci.

Zabilježeno je 12 lokalnih komplikacija (6 ranih unutar mjesec dana i 6 kasnih): u dva su bolesnika izraženi dekubitusi, koji su zahtijevali kirurško liječenje - terapiju asistiranu negativnim tlakom, u jednog bolesnika plitka infekcija rane, u jednog bolesnika kontraktura kuka i koljena, koje nije bilo moguće ispraviti unutar 6 mjeseci, u osam bolesnika pomak položaja implantata i/ili ulomaka nakon operativnog zahvata. Od navedenih sekundarnih pomaka 4 je bilo tolerantno, te su prijelomi srasli s korektibilnim skraćanjem ekstremiteta, kod jednog bolesnika reoperacija nije došla u obzir, zbog teže poremećenog općeg stanja i sistemskih komplikacija, dok je u 3 bolesnika (3,4%) učinjena reoperacija.

Zabilježeno je 28 sistemskih komplikacija (17 ranih unutar mjesec dana i 11 kasnih): u četiri bolesnika plućna embolija, u jednog bolesnika duboka venska

tromboza, u šest bolesnika pneumonija, u dva bolesnika srčana dekompenzacija, u pet bolesnika urinarni infekt praćen septičkim stanjem, u šest bolesnika dominantno pogoršanje kognitivne funkcije, u dva bolesnika egzacerbacija KOPB-a i u dva bolesnika moždani udar.

U ranom poslijeoperativnom periodu, tijekom hospitalizacije, uspješno je vertikalizirano 32 (36%) bolesnika. U šest tjedana vertikalizirano je 48 (54%) bolesnika, a nakon šest mjeseci 61 (69%) bolesnika. Važno je napomenuti da je 38 (43%) ispitanika i prije prijeloma bilo teško pokretno (pokretni isključivo uz pomagala) ili nepokretno. Usporedni ECOG status nakon šest mjeseci prikazan je u tablici 3.

Upitnici HHS i SF-36 pokazali su slabije korisnim u ukupnoj ocjeni ishoda. Od ukupnog broja ispitanika, samo 31 (35,2%) ih je ispunilo oba upitnika nakon završetka razdoblja praćenja. Rezultati su prikazani u tablici 14. Velika većina ispitanika koji su ispunili upitnike spada u grupu s povoljnim ishodom (N=28 (90,3%)) , što u svakom utječe na pogrešku u statističkoj analizi ishoda.

**TABLICA 14.** Prikaz ishoda liječenja bolesnika uključenih u istraživanje, mjerenih ocjenskim ljestvicama nakon šest mjeseci.

| Ocjenska ljestvica | Rezultat (standardna devijacija)      |
|--------------------|---------------------------------------|
| <b>SF-36</b>       | <b>Komponente percepcije zdravlja</b> |
|                    | Fizičko funkcioniranje                |
|                    | Fizička ograničenja                   |
|                    | Tjelesna bol                          |
|                    | Opće zdravlje                         |
|                    | Vitalnost                             |
|                    | Socijalno funkcioniranje              |
|                    | Emocionalna ograničenja               |
|                    | Mentalno zdravlje                     |
| <b>HHS</b>         |                                       |

LEGENDA: HHS – Harris Hip Score.

**REZULTATI UNIVARIJATNE ANALIZE POVEZANOSTI POJEDINIHI PREDIKTORNIH VARIJABLI S ISHODOM.** U tablici 15 prikazane su kategoričke prediktorne varijable, a u tablici 16 kontinuirane prediktorne varijable.

**TABLICA 15.** Kategoričke prediktorne varijable i njihova zasebna povezanost s konačnim ishodom liječenja bolesnika uključenih u istraživanje.

| Kategoričke varijable               | N (%) svi | N (%) ishod 1 | N (%) ishod 0 | X-kvadrat | p-vrijednost | OR    | Intervali pouzdanosti (2.5%–97.5%) |
|-------------------------------------|-----------|---------------|---------------|-----------|--------------|-------|------------------------------------|
| Spol                                |           |               |               |           |              |       |                                    |
| Ž                                   | 76 (86,4) | 44 (57,9)     | 32 (42,1)     | 0,039     | 0,84         | –     | –                                  |
| M                                   | 12 (13,6) | 6 (50)        | 6 (50)        |           |              | –     | –                                  |
| AO klasifikacija                    |           |               |               |           |              |       |                                    |
| 1                                   | 26 (29,6) | 20 (76,9)     | 6 (23,1)      | 5,285     | 0,02151*     | 3,67  | 1,12/12,01                         |
| 2                                   | 62 (70,4) | 30 (48,4)     | 32 (51,6)     |           |              | 0,27  | 0,08/0,89                          |
| ASA status                          |           |               |               |           |              |       |                                    |
| 1                                   | 1 (1,1)   | 1 (100)       | 0 (0)         | 0,771     | 0,8564       | –     | –                                  |
| 2                                   | 16 (17,9) | 9 (56,3)      | 7 (43,7)      |           |              | –     | –                                  |
| 3                                   | 64 (72,7) | 36 (56,3)     | 28 (43,7)     |           |              | –     | –                                  |
| 4                                   | 7 (7,9)   | 4 (57,1)      | 3 (42,9)      |           |              | –     | –                                  |
| ECOG status                         |           |               |               |           |              |       |                                    |
| 1                                   | 10 (11,4) | 7 (63,6)      | 4 (36,3)      | 3,579     | 0,3107       | –     | –                                  |
| 2                                   | 43 (48,9) | 25 (58,1)     | 18 (41,9)     |           |              | –     | –                                  |
| 3                                   | 27 (30,7) | 16 (59,3)     | 11 (40,7)     |           |              | –     | –                                  |
| 4                                   | 8 (9,1)   | 2 (25)        | 6 (75)        |           |              | –     | –                                  |
| Tip anestezije                      |           |               |               |           |              |       |                                    |
| S                                   | 53 (60,2) | 29 (54,7)     | 24 (45,3)     | 0,073     | 0,7873       | –     | –                                  |
| O                                   | 35 (39,8) | 21 (60)       | 14 (40)       |           |              | –     | –                                  |
| Rana vertikalizacija                |           |               |               |           |              |       |                                    |
| DA                                  | 32 (36,3) | 25 (78,1)     | 7 (21,9)      | 8,432     | 0,003687**   | 4,57  | 1,48/14,15                         |
| NE                                  | 56 (63,6) | 25 (44,6)     | 31 (55,4)     |           |              | 0.22  | 0.07/0.70                          |
| Vertikalizacija unutar šest tjedana |           |               |               |           |              |       |                                    |
| DA                                  | 47 (58,6) | 40 (85,1)     | 7 (14,9)      | 21,088    | 4,38e-06***  | 11,50 | 3,41/38,73                         |
| NE                                  | 33 (41,4) | 10(30,3)      | 23(69,7)      |           |              | 0,09  | 0,02/0,29                          |

**LEGENDA:** povoljan ishod je označen kao „ishod 1“, dok je nepovoljan označen kao „ishod 0“. Prikazan je broj ispitanika i postotak prema kategorijama prediktornih varijabli i ishoda, rezultati chi-kvadrat testa i p-vrijednost; te omjer izgleda (OR) s intervalom pouzdanosti od 2,5 do 97,5%, za statistički značajne varijable. Spol (M= muški, Ž= ženski); AO klasifikacija (1=31A1, 2=31A2); ASA – status perioperativnog rizika, ECOG – status općeg stanja; Tip anestezije (s= spinalna, o= opća); Rana vertikalizacija – vertikalizacija tijekom hospitalizacije nakon operativnog zahvata (DA i NE); Vertikalizacija unutar šest tjedana od operativnog zahvata (DA i NE; isključeni su bolesnici preminuli u navedenom razdoblju).

**TABLICA 16.** Kontinuirane prediktorne varijable i njihova zasebna povezanost s konačnim ishodom liječenja bolesnika uključenih u istraživanje.

| Kontinuirane varijable | Prosječna vrijednost (SD) Svi | Prosječna vrijednost (SD) Ishod 1 | Prosječna vrijednost (SD) Ishod 0 | t-vrijednost | p-vrijednost |
|------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|--------------|--------------|
| Dob                    | 82,33 (11,70)                 | 79,91 (14,55)                     | 84,82 (7,19)                      | -1,7576      | 0,08512 .    |
| TT                     | 63,80 (12,34)                 | 64,28 (12,36)                     | 63,28 (12,52)                     | 0,31504      | 0,7539       |
| Dan                    | 4,43 (4,55)                   | 3,88 (3,53)                       | 5,00 (5,40)                       | -0,99915     | 0,3221       |
| K1T1                   | -298,60 (75,24)               | -290,26 (81,32)                   | -307,12 (61,60)                   | 0,91806      | 0,362        |
| K1T2                   | -319,40 (76,76)               | -318,74 (86,77)                   | -320,09 (66,37)                   | 0,071997     | 0,9428       |
| K1T3                   | -353,70 (68,09)               | -347,21 (77,23)                   | -360,39 (57,62)                   | 0,79381      | 0,4304       |
| K2T1                   | -237,84 (100,36)              | -238,74 (101,48)                  | -236,91 (100,76)                  | -0,073908    | 0,9413       |
| K2T2                   | -219,52 (84,82)               | -212,82 (88,19)                   | -226,42 (81,98)                   | 0,65402      | 0,5154       |
| K2T3                   | -198,72 (70,26)               | -195,82 (72,98)                   | -201,69 (68,34)                   | 0,34014      | 0,7349       |
| K3T1                   | -246,72 (96,41)               | -238,12 (113,04)                  | -255,58 (76,39)                   | 0,74265      | 0,4607       |
| K3T2                   | -219,40 (86,42)               | -207,24 (100,91)                  | -231,94 (67,69)                   | 1,1799       | 0,2429       |
| K3T3                   | -195,96 (78,07)               | -189,29 (87,24)                   | -202,82 (68,02)                   | 0,70879      | 0,4811       |
| PP                     | -359,59 (67,03)               | -354,79 (76,89)                   | -364,54 (55,87)                   | 0,59513      | 0,554        |
| KP2                    | 18,31 (29,66)                 | 25,91 (30,70)                     | 10,48 (30,70)                     | 2,193        | 0,03193*     |

**LEGENDA:** povoljan ishod je označen kao „ishod 1“, dok je nepovoljan označen kao „ishod 0“. Prikazane su prosječne vrijednosti i standardne devijacije svih ispitanika, u skupini s povoljnim i nepovoljnim ishodom, te rezultati t-testa. Dob je izražena u godinama; TT – tjelesna težina (kg); Dan – vrijeme proteklo od ozljede do operativnog zahvata u danima; K1T1, K1T2, K1T3, K2T1, K2T2, K2T3, K3T, K3T2, K3T3, PP – varijable izmjerenih potencijala (vidjeti ranije); KP2 – korigirani potencijal 2 (str.28.); u svim varijablama potencijala mjerna jedinica jest mV.

**REZULTATI MULTIVARIJATNE ANALIZE POVEZANOSTI PREDIKTORNIH VARIJABLI S KONAČNIM ISHODOM LIJEČENJA BOLESNIKA UKLJUČENIH U ISTRAŽIVANJE.** U prvom djelu analize, u početnom modelu uključene su sve nezavisne varijable. Najbolji model prema AIC kriteriju prikazan je u tablici 17, a jednostavniji model s isključivo značajnim varijablama u tablici 18. Iz svih su analiza, u kojima je u početnom modelu kao prediktorna varijabla bila uključena vertikalizacija unutar šest tjedana, isključeni bolesnici koji su preminuli unutar šest tjedana od operativnog zahvata.

**TABLICA 17.** Kompleksniji prediktorni model konačnog ishoda liječenja bolesnika uključenih u istraživanje, dobiven iz početnog modela sa svim varijablama.

| Varijable                                                                                                      | Procjena | Standardna pogreška | p-vrijednost | OR   | Intervali pouzdanosti (2,5%/97,5%) |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|---------------------|--------------|------|------------------------------------|
| Presjecište                                                                                                    | 2,84544  | 2,61434             | 0,27642      | -    | -                                  |
| Vertikalizacija 6 tj. (NE)                                                                                     | 2,76647  | -0,77999            | 0,00039***   | 0,06 | 0,01/0,29                          |
| K2T1                                                                                                           | -0,03496 | 0,01631             | 0,03214 *    | 0,97 | 0,94/0,99                          |
| K2T2                                                                                                           | 0,03693  | 0,01911             | 0,05330 .    | 1,04 | 0,99/1,08                          |
| AO (2)                                                                                                         | -1,55319 | 0,95758             | 0,10481      | 0,21 | 0,03/1,38                          |
| Spol (Ž)                                                                                                       | 1,21514  | 1,15219             | 0,29160      | 3,37 | 0,35/32,25                         |
| TT                                                                                                             | -0,01772 | 0,03108             | 0,56859      | 0,98 | 0,92/1,04                          |
| Nulta devianca: 71,174 na 52 stupnja slobode. Rezidualna devianca: 46,255 na 46 stupnjeva slobode. AIC: 60,255 |          |                     |              |      |                                    |

**LEGENDA:** Vertikalizacija 6 tj. – Vertikalizacija unutar šest tjedana od operativnog zahvata (DA i NE); K2T1, K2T2 – varijable izmjerenih električnih potencijala (vidjeti ranije, promjena omjera izgleda (OR) izražena po mV); AO – AO klasifikacija (1=31A1, 2=31A2); spol (M= muški, Ž= ženski); TT – tjelesna težina (promjena omjera izgleda (OR) izražena po kg). Omjer izgleda (OR) izračunat je za povoljan ishod.

**TABLICA 18.** Reducirani prediktorni model konačnog ishoda liječenja bolesnika uključenih u istraživanje, dobiven iz početnog modela sa svim varijablama.

| Varijable                                                                                                           | Procjena | Standardna<br>pogreška | p-vrijednost | OR   | Intervali<br>pouzdanosti<br>(2,5%/97,5%) |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|------------------------|--------------|------|------------------------------------------|
| Presjecište                                                                                                         | 2,35616  | 1,10749                | 0,033381 *   | -    | -                                        |
| Vertikalizacija<br>6 tj. (NE)                                                                                       | -2,68016 | 0,69397                | 0,000112***  | 0,07 | 0,02/0,27                                |
| K2T1                                                                                                                | -0,02980 | 0,01382                | 0,031079 *   | 0,97 | 0,94/0,99                                |
| K2T2                                                                                                                | 0,03566  | 0,01708                | 0,036838 *   | 1,04 | 1,00/1,07                                |
| Nulta devijanca: 80,413 na 58 stupnjeva slobode. Rezidualna devijanca: 55,971 na 55 stupnjeva slobode. AIC: 63,971. |          |                        |              |      |                                          |

**LEGENDA:** Vertikalizacija 6 tj. – Vertikalizacija unutar šest tjedana od operativnog zahvata (DA i NE); K2T1, K2T2 – varijable izmjerenih električnih potencijala (vidjeti ranije, promjena omjera izgleda (OR) izražena po mV). Omjer izgleda (OR) izračunat je za povoljan ishod.

Potom je učinjena je analiza u kojoj varijabla vertikalizacije unutar šest tjedana izostavljena u početnom modelu. Odabrani je model prikazan u tablici 19.

**TABLICA 19.** Odabrani prediktorni model konačnog ishoda liječenja bolesnika uključenih u istraživanje, u kojem je od početka analize isključena varijabla vertikalizacije unutar šest tjedana.

| Varijable                                                                                                     | Procjena | Standardna<br>pogreška | p-<br>vrijednost | OR   | Intervali<br>pouzdanosti<br>(2,5%/97,5%) |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|------------------------|------------------|------|------------------------------------------|
| Presjecište                                                                                                   | 1,10497  | 1,16777                | 0,3440           | -    | -                                        |
| K2T1                                                                                                          | -0,03127 | 0,01289                | 0,0152 *         | 0,97 | 0,94/0,99                                |
| K2T2                                                                                                          | 0,03552  | 0,01504                | 0,0182 *         | 1,04 | 1,01/1,07                                |
| Rana<br>vertikalizacija<br>(NE)                                                                               | -1,38815 | 0,73576                | 0,0592 .         | 0,25 | 0,06/1,06                                |
| AO(2)                                                                                                         | -1,47402 | 0,80109                | 0,0658 .         | 0,23 | 0,06/1,06                                |
| Spol (Ž)                                                                                                      | 1,74126  | 0,95572                | 0,0685 .         | 5,70 | 0,88/37,13                               |
| Nulta devianca: 92,867 na 66 stupnja slobode. Rezidualna devianca: 74,633 na 61 stupnja slobode. AIC: 86,633. |          |                        |                  |      |                                          |

**LEGENDA:** K2T1, K2T2 – varijable izmjerenih električnih potencijala (vidjeti ranije, promjena omjera izgleda (OR) izražena po mV); rana vertikalizacija – vertikalizacija tijekom hospitalizacije nakon operativnog zahvata (DA i NE); AO - AO klasifikacija (1=31A1, 2=31A2); spol (M= muški, Ž= ženski);. Omjer izgleda (OR) izračunat je za povoljan ishod.

KORIGIRANI POTENCIJAL 2 (KP2, str 28.). U daljnjoj je analizi umjesto svih varijabli izmjerenog potencijala, uvršten korigirani potencijal 2 (KP2). Učinjena je analiza s varijablom vertikalizacije unutar šest tjedana (TABLICA 20.) i bez ove varijable. (TABLICA 21.) Prikazani su najbolji modeli prema AIC kriteriju. Vidljivo je da izabrani modeli s varijablom KP2 imaju manje prediktornih varijabli u usporedbi sa sukladnim modelima bez ove varijable, uz manji gubitak podataka (niži AIC).

**TABLICA 20.** Odabrani prediktorni model konačnog ishoda liječenja bolesnika uključenih u istraživanje, u kojem su u početku analize sve varijable izmjerenih potencijala zamijenjene korigiranim potencijalom 2 (KP2).

| Varijable                                                                                                       | Procjena | Standardna pogreška | p-vrijednost | OR   | Intervali pouzdanosti (2,5%/97,5%) |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|---------------------|--------------|------|------------------------------------|
| Presjecište                                                                                                     | 2,56203  | 2,51097             | 0,307569     | -    | -                                  |
| Vertikalizacija 6 tj. (NE)                                                                                      | -2,77130 | 0,77823             | 0,000369 *** | 0,06 | 0,01/0,29                          |
| KP2                                                                                                             | 0,03228  | 0,01451             | 0,026121 *   | 1,03 | 1,00/1,06                          |
| AO (2)                                                                                                          | -1,63361 | 0,93225             | 0,079718 .   | 0,19 | 0,03/1,21                          |
| Spol (Ž)                                                                                                        | 1,28360  | 1,14303             | 0,261444     | 3,61 | 0,38/33,92                         |
| TT                                                                                                              | -0,01932 | 0,03085             | 0,530987     | 0,98 | 0,92/1,04                          |
| Nulta devianca: 71,174 na 52 stupnja slobode. Rezidualna devianca: 46,407 na 47 stupnjeva slobode. AIC: 58,407. |          |                     |              |      |                                    |

**LEGENDA:** Vertikalizacija 6 tj. – Vertikalizacija unutar šest tjedana od operativnog zahvata (DA i NE); KP2 – korigirani potencijal 2 (vidjeti ranije, promjena omjera izgleda (OR) izražena po mV); AO - AO klasifikacija (1=31A1, 2=31A2); spol (M= muški, Ž= ženski); TT – tjelesna težina (promjena omjera izgleda (OR) izražena po kg). Omjer izgleda (OR) izračunat je za povoljan ishod.

**TABLICA 21.** Odabrani prediktorni model konačnog ishoda liječenja bolesnika uključenih u istraživanje, u kojem su u početku analize sve varijable izmjerenih potencijala zamijenjene korigiranim potencijalom 2 (KP2), a isključena je varijabla vertikalizacije unutar šest tjedana.

| Varijable                                                                                                    | Procjena | Standardna pogreška | p-vrijednost | OR        | Intervali pouzdanosti (2,5%/97,5%) |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|---------------------|--------------|-----------|------------------------------------|
| Presjecište                                                                                                  | 0,29541  | 0,89167             | 0,7404       | -         | -                                  |
| KP2                                                                                                          | 0,02573  | 0,01140             | 0,0240 *     | 1,03      | 1,00/1,05                          |
| AO(2)                                                                                                        | -1,69601 | 0,77510             | 0,0287 *     | 0,18      | 0,04/0,84                          |
| Spol (Ž)                                                                                                     | 1,82501  | 0,95007             | 0,0547 .     | 6,2028329 | 0,96/39,93                         |
| Rana vertikalizacija (NE)                                                                                    | -1,32015 | 0,73364             | 0,0719 .     | 0,2670948 | 0,06/ 1,12                         |
| Nuta devianca: 92,867 na 66 stupnja slobode. Rezidualna devianca: 75,822 na 62 stupnja slobode. AIC: 85,822. |          |                     |              |           |                                    |

**LEGENDA:** KP2 – korigirani potencijal 2 (vidjeti ranije, promjena omjera izgleda (OR) izražena po mV); AO - AO klasifikacija (1=31A1, 2=31A2); spol (M= muški, Ž= ženski); rana vertikalizacija – vertikalizacija tijekom hospitalizacije nakon operativnog zahvata (DA i NE); Omjer izgleda (OR) izračunat je za povoljan ishod.

**ANALIZA PREDIKTORNIH VARIJABLI MORTALITETA.** U analizi prediktora mortaliteta varijabla vertikalizacije unutar šest tjedana nije uključena jer je 36,4% smrtnih ishoda zabilježeno unutar šest tjedana. Univarijatnim analizama za slijedeće varijable je pokazaja značajna statistička povezanost s mortalitetom: ECOG status (Chi kvadrat test, X-kvadrat=12,73, p-vrijednost=0,005\*\*), KP2 (t-test, t-vrijednost=2,11, p-vrijednost=0,039\*), dob (t-test, t-vrijednost=2,05, p-vrijednost=0,045\*), te granično značajno rana vertikalizacija (Chi kvadrat test, X-kvadrat=3,049, p-vrijednost=0,08). Multivarijatnim je analizama, prema AIC kriteriju, izabran model, u kojem su sve varijable izmjerenih potencijala zamijenjene varijablom KP2 (str. 24.). (TABLICA 22.)

**TABLICA 22.** Odabrani prediktorni model mortaliteta.

| Varijable                                                                                                         | Procjena | Standardna pogreška | p-vrijednost | OR   | Intervali pouzdanosti (2,5%/97,5%) |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|---------------------|--------------|------|------------------------------------|
| Presjecište                                                                                                       | -5,13794 | 2,28047             | 0,02426 *    | -    | -                                  |
| KP2                                                                                                               | -0,04049 | 0,01521             | 0,00778 **   | 0,96 | 0,93/0,99                          |
| dan                                                                                                               | 0,15973  | 0,07655             | 0,03692 *    | 1,17 | 1,02/1,39                          |
| TT                                                                                                                | 0,05170  | 0,02994             | 0,08418 .    | 1,05 | 0,99/1,12                          |
| AO (2)                                                                                                            | 1,13644  | 0,81539             | 0,16340      | 3,12 | 0,70/18,44                         |
| Nulta devianca: 75,674 na 60 stupnjeva slobode. Rezidualna devianca: 59,339 na 56 stupnjeva slobode. AIC: 69,339. |          |                     |              |      |                                    |

**LEGENDA:** KP2 – korigirani potencijal 2 (vidjeti ranije, promjena omjera izgleda (OR) izražena po mV); dan – vrijeme proteklo od ozljede do operativnog zahvata u danima; TT tjelesna težina (kg); AO - AO klasifikacija (1=31A1, 2=31A2). Omjer izgleda (OR) izračunat je za povoljan ishod.

MULTIVARIJATNA ANALIZA PREDIKOTRNIH VARIJABLI VERTIKALIZACIJE. Izabrani model prediktora rane vertikalizacije naveden je u tablici 23. Model prediktora vertikalizacije unutar šest tjedana u tablici 24, s napomenom da je u prikazanom modelu umjesto svih izmjerenih potencijala uvrštena varijabla korigirani potencijal 3 (KP3, str. 28.). Navedena varijabla izračunata je na temelju kompleksnijih modela s uvrštenim svim varijablama potencijala, kako je ranije navedeno.

**TABLICA 23.** Odabrani prediktorni model rane vertikalizacije.

| Varijable                                                                                              | Procjena | Standardna<br>pogreška | p-vrijednost | OR       | Intervali<br>pouzdanosti<br>(2,5%/97,5%) |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|------------------------|--------------|----------|------------------------------------------|
| Presjecište                                                                                            | -2,9317  | 0,9558                 | 0,00216 **   |          |                                          |
| ECOG (2)                                                                                               | 2,1044   | 0,8829                 | 0,01715 *    | 8,20     | 1,45/46,29                               |
| ECOG (3)                                                                                               | 2,9101   | 0,9668                 | 0,00261 **   | 18,36    | 2,76/122,13                              |
| ECOG (4)                                                                                               | 19,3231  | 1285,5515              | 0,98801      | 2,46e+08 | 0,00/Inf                                 |
| AO (2)                                                                                                 | 1,8690   | 0,5823                 | 0,00133 **   | 6,48     | 2,07/20,29                               |
| Nulta devianca: 116,262 na 88 stupnja. Rezidualna devianca: 86,628 na 84 stupnja slobode. AIC: 96,628. |          |                        |              |          |                                          |

**LEGENDA:** ECOG – status općeg stanja (1-5, vidjeti ranije); AO - AO klasifikacija (1=31A1, 2=31A2). Omjer izgleda (OR) izračunat je za povoljan ishod.

**TABLICA 24.** Odabrani prediktorni model vertikalizacije unutar šest tjedana.

| Varijable                                                                                               | Procjena | Standardna<br>pogreška | p-vrijednost | OR     | Intervali<br>pouzdanosti<br>(2,5%/97,5%) |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|------------------------|--------------|--------|------------------------------------------|
| Presjecište                                                                                             | -3,58422 | 1,67654                | 0,03253 *    |        |                                          |
| Rana<br>vertikalizacija<br>(NE)                                                                         | 4,69494  | 1,66023                | 0,00469 **   | 109,39 | 4,22/2832,57                             |
| KP3                                                                                                     | 0,02329  | 0,01096                | 0,03356 *    | 1,02   | 1,00/1,05                                |
| dan                                                                                                     | 0,17521  | 0,08535                | 0,04010 *    | 1,19   | 1,01/1,41                                |
| Nulta devianca: 80,959 na 58 stupnja. Rezidualna devianca: : 53,724 na 55 stupnja slobode. AIC: 61,724. |          |                        |              |        |                                          |

**LEGENDA:** Rana vertikalizacija – vertikalizacija tijekom hospitalizacije nakon operativnog zahvata (DA i NE); vidjeti ranije); KP3 – korigirani potencijal 3 (vidjeti ranije, promjena omjera izgleda (OR) izražena po mV); dan – vrijeme proteklo od ozljede do operativnog zahvata u danima. Omjer izgleda (OR) izračunat je za povoljan ishod.

## 6. Rasprava

Koštani električni potencijali, mjereni tijekom operativnoga liječenja pertrohanternih prijeloma bedrene kosti, ovisni su o tipu prijeloma. Kod kompleksnijih viševrtnih prijeloma tipa A2 izmjereni su izraženiji elektronegativni potencijali, u usporedbi s jednostavnijim dvoivrtim prijelomima tipa A1. Tijekom operativnoga zahvata zabilježene su značajne promjene mjenoga potencijala, a te su promjene ovisne o tipu prijeloma, kao i o operativnome postupku. Promjena električnoga potencijala tijekom zahvata, mjerena na definiranom mjestu (mjesto K2) u definiranom vremenskom intervalu (između T1 i T2 mjerenja), jest neovisni prediktorni faktor u prognozi liječenja ove vrste prijeloma, čime je potvrđena hipoteza istraživanja. Možemo pretpostaviti da je navedena promjena potencijala odraz biološke reaktivnosti kosti, a isto tako i ekstenzivnosti ozljede. U raspravi je korišten sukladan redoslijed kao u prikazu rezultata.

### 6.1. Osnovne karakteristike ispitivane populacije

Iako je osnovna ideja ovog istraživanja usmjerena na električne potencijale kosti, rezultate je nemoguće komentirati bez razumijevanja specifičnoga tipa prijeloma koji je odabran, a prema tome i ispitivane populacije. Pertrohanterni prijelom je čest; klasifikacija je jasna i dobro prihvaćena; operativni pristup, metode repozicije i fiksacije su unificirane.<sup>98,110</sup> Odabirom drugog prijeloma, bilo bi nemoguće prikupiti dovoljan broj ispitanika s ozljedama različitog stupnja kompleksnosti, a da su liječeni na usporediv način, ili bi bilo potrebno znatno više vremena. S druge strane, naša je ispitivana populacija visoke životne dobi (prosječna dob je 82 (SD=8,27) godina) s brojnim komorbiditetima, od ranije otežanom pokretljivošću, smanjenom koordinacijom i mišićnom snagom. Pertrohanterni prijelom je hitno stanje koje značajno narušava opće stanje bolesnika.<sup>110</sup> Posljedično je i visok šestomjesečni mortalitet (22/88; 25%). Slični rezultati objavljeni su i u drugim istraživanjima dostupnim u literaturi.<sup>111-113</sup> Ista istraživanja pokazuju da je rehabilitacija važan faktor u smanjenju mortaliteta, a

rehabilitacija ovisi o brzom i kvalitetnom zarastanju prijeloma.<sup>111-113</sup> Svaki dan ležanja u krevetu, prije i poslije operacije, povećava rizik razvoja sistemskih komplikacija.<sup>114,115</sup> I za nepokretne je bolesnike bitno optimalno cijeljenje prijeloma, jer bol otežava osnovnu njegu i vježbe u krevetu, što nedvojbeno utječe na morbiditet i mortalitet ovih bolesnika. Rehabilitacija ovisi o čitavom nizu nepromjenjivih faktora, ali i o nekim promjenjivim: optimalnoj repoziciji i osteosintezi, preporukama kirurga za dinamiku rehabilitacije, te o dostupnosti i kvaliteti rehabilitacije.<sup>114,115</sup> Zbog svega navedenog možemo prihvatiti da je i mortalitet sastavni dio ishoda liječenja ovih prijeloma, te su naše analize temeljene na toj pretpostavci.

Raspodjela bolesnika po spolu odgovara rezultatima drugih istraživanja.<sup>111-113</sup> Zbog značajno manjeg udjela muškaraca u ispitivanoj populaciji, postoji mogućnost pogreške u analizi utjecaja spola. Raspodjela bolesnika prema tipu prijeloma, bila je adekvatna za kvalitetnu analizu utjecaja, dok bi za analizu svih podtipova, bilo potrebno znatno više ispitanika. Također, raspodjela ispitanika prema vrsti anestezije bila je adekvatna za analizu utjecaja. Vrijeme proteklo od ozljede do operativnoga zahvata je relativno dugo, a uvjetovano je, u najvećoj mjeri, potrebom za opsežnijom preoperativnom obradom u pojedinim ispitanika.

Upitnici HHS i SF-36 pokazali su se slabo korisnima u procjeni zdravstvenog stanja i ocjeni ishoda, zbog slabog odaziva ispitanika. Slab odaziv je u velikom broju slučajeva uzrokovan objektivnom onemogućenošću. Također, znatan dio bolesnika je bio voljan sudjelovati u istraživanju, ali su odbili ispunjavati upitnike. Ovakva pojava je uobičajena i u drugim radovima koji ispituju navedene upitnike u ocjeni ishoda pertrohanternih prijeloma, te se prijavljuje odaziv od 10-40% na kraju razdoblja praćenja, što zbog narušenog zdravstvenog stanja, što zbog odbijanja sudjelovanja.<sup>102,106,107</sup> Iako se, u nedostatku boljeg specifičnog upitnika, HHS koristi i za procjenu ishoda liječenja pertrohanternih prijeloma,<sup>106,107</sup> postoje određeni nedostaci jer je ovaj upitnik prvenstveno namijenjen ocjeni ishoda nakon artroplastike kuka.<sup>116</sup> Prema HHS upitniku jednako se boduje pokretljivost pomoću dvije štake, te hodalice, kao i potpuna nepokretljivost. U populaciji bolesnika s pertrohanternim prijelomom, ova je razika često vrlo bitna. Treba ponovo spomenuti i značajan mortalitet, koji također utječe na pogrešku pri ovakvoj analizi ishoda.

Još jedan od problema s kojim smo se susreli jest nepostojanje adekvatnog sustava za jednostavnu preoperativnu procjenu općeg stanja, vitalne rezerve, biološke starosti i rizika liječenja. Ovakav sustav je izrazito bitan u multivarijatnim analizama ishoda liječenja. U našem se istraživanju ASA status, kao prediktivni faktor ukupnoga

ishoda i mortaliteta, pokazao potpuno beskorisnim. Iz rezultata je vidljivo da je u gotovo 72 % ispitanika određen ASA status 3, što je dovelo do gubitka diskriminacijske vrijednosti ovog faktora. Ovi rezultati se razlikuju od istraživanja Donegana i sur., prema kojem ASA status ima značajnu prediktivnu vrijednost.<sup>99</sup> Možemo zaključiti da se u našem istraživanju ECOG status pokazao nešto korisnijim u ocjeni ishoda. Naime, značajno je povezan s mortalitetom u univarijatnim analizama. Međutim, u multivarijatnim analizama, nije uključen u prediktivne modele ni ukupnoga ishoda, ni mortaliteta.

## **6.2. Promjene električnih potencijala tijekom operativnoga zahvata**

Procjenu kliničkoga značaja intraoperativno izmjerenih električnih potencijala kosti, započeli smo analizom promjena električnih potencijala tijekom operativnoga zahvata. Cilj ponovljenih mjerenja na tri različita mjesta jest da pokaže da smo uspjeli mjeriti potencijal ozljede kosti. Na izmjereni potencijal osim inicijalne ozljede kosti, utječe i operativna ozljeda kosti, biopotencijal kosti, i potencijal naprezanja kosti. Nadalje, tu se pridodaje potencijal ozljede mekih tkiva, što inicijalno, što tijekom operativnoga pristupa.<sup>5,47</sup> Također, akcijski potencijal susjednih i udaljenih tkiva, posebno mišića, utječe na mjerene vrijednosti. I samo uvođenje Kirschnerove žice u kost stvara ozljedu i generira električni potencijal.<sup>5,47</sup>

Jasno smo pokazali da se mjerenja u blizini prijeloma (K1) značajno razlikuju od mjerenja na udaljenoj metafizi iste natkoljenične kosti (K2) i mjerenja na metafizi istostrane goljenične kosti. Također, promjene ovih potencijala tijekom operativnog zahvata su suprotne: potencijal na K1 mjestu postaje negativniji, dok na K2 i K3 mjestu postaje pozitivniji. Ipak, na temelju ove razlike ne možemo mnogo zaključiti. Naime, K1 mjesto se nalazi unutar operativnog polja, dok su K2 i K3 žice postavljene perkutano. Daljnje su analize bile usmjerene da pokažemo da ne mjerimo isključivo potencijal ozljede uzrokovan samim operativnim pristupom. Treba uočiti suptilnu razliku između mjerenja na K2 i K3 mjestu, koja je, kao što ćemo kasnije prikazati, izuzetno bitna u shvaćanju cjelokupne analize.

### **6.3. Povezanost izmjerenih električnih potencijala i tipa prijeloma**

Slijedeći je cilj bio prikazati razlikuju li se izmjereni potencijali bolesnika s različitim tipovima prijeloma. Učinjena je multivarijatna analiza faktora koji su povezani s izmjerenim potencijalima. Uočljivo je da je tip prijeloma, prema AO klasifikaciji, nedvojbeno povezan sa izmjerenim potencijalima. Ovaj je rezultat bio preduvjet za daljnje analize. Osim AO klasifikacije vrijednosti potencijala povezane su s tipom anestezije, tjelesnom težinom i danom nakon ozljede. Izraženiji negativni potencijali izmjereni su kod opće anestezije, ispitanika s većom tjelesnom težinom, dok su potencijali u prosjeku postajali pozitivniji s vremenom nakon ozljede.

Slijedila je analiza električnih potencijala ovisno o tipu prijeloma. Pokazana je značajna razlika potencijala izmjerenih u neposrednoj blizini prijeloma (K1), između skupine s prijelomom tipa A1 i one s prijelomom A2. Potencijali su u A2 skupini izraženiji – više negativni u odnosu na A1 skupinu. Sam operativni pristup bio je u načelu jednak za oba tipa prijeloma, tako da možemo zaključiti da zaista mjerimo potencijal ozljede kosti, a ne potencijal ozljede zbog operativnog pristupa. Također, pokazano je da je trend promjene potencijala (nagib krivulja) značajno različit između skupina. Uočeno je da se najveća promjena potencijala u skupini A1 bilježi između prva dva mjerenja, dok je u A2 skupini ta promjena veća između drugog i trećeg mjerenja. Zašto je to tako, možemo samo pretpostavljati. A1 tip prijeloma je stabilniji i samom trakcijom postižemo dobru repoziciju i kontakt ulomaka, što hipotetski bilježimo kao izraženiju promjenu potencijala u prvom razdoblju mjerenja. Weigert i Werhahn su na eksperimentalnim životinjama pokazali da postavljanje pločice smanjuje amplitudu koštanog potencijala ovisnog o stresu (SGP), dakle manje izražen elektronegativni potencijal prilikom kompresije kosti.<sup>20</sup> Zbog navedenoga razloga, električni odgovor kosti na kompresiju DH vijkom je slabiji, nego što bismo očekivali. Prijelom tipa A2 je nestabilniji: često ne možemo postići dobru repoziciju i kontakt samom trakcijom, te ponekad koristimo hvatalice i sam DHS implantat za dodatnu korekciju položaja ulomaka, uz značajniju kompresiju ulomaka, što hipotetski mjerimo kao izraženiju promjenu potencijala u drugom razdoblju.

Rezultati su nešto drugačiji na udaljenoj metafizi femura. Ipak, i ovdje bez dvojbe pokazujemo značajnu razliku između skupina s A1, odnosno A2 tipom

prijeloma. Utjecaj ozljede zbog operativnog pristupa je na ovom mjestu zanemariv, tako da ovi rezultati potvrđuju da su mjereni potencijali kosti. Također, razlika u potencijalu između dva tipa prijeloma izmjerena na ovom mjestu, ukazuje nam na to da kost na prijelom reagira kao cjelina, što se uklapa i u rezultate koje su u svom vrlo vrijednom radu prikazali Friedenberga i Brighton.<sup>5</sup>

Na mjestu K3, u neposrednoj blizini mjesta K2, ali na drugoj kosti (proksimalna metafiza istostrane goljenične kosti), nema statistički značajne razlike u zbirnim vrijednostima potencijala između skupina A1 i A2, što nam potvrđuje zaključak o cjelovitoj reakciji kosti na ozljedu. Ipak, pokazana je značajna razlika trenda promjene potencijala na mjestu K3 tijekom zahvata, kod različitih tipova prijeloma. Ovo objašnjavamo činjenicom da prilikom repozicije na ekstenzijskom stolu povlačimo cijeli ekstremitet manipulacijom stopala. Ranije je pojašnjena pretpostavka da se postupci repozicije i fiksacije djelom razlikuju za prijelome tipa A1 i A2, a to se se očito odražava i na K3 mjernom mjestu.

S ciljem da naglasimo razliku krivulja promjene potencijala između ova dva tipa prijeloma, formirana je nova varijabla, koja uključuje vrijednosti potencijala sa sva tri mjesta mjerenja. Ona predstavlja razliku potencijala mjerenih u neposrednoj blizini prijeloma (K1), i srednje vrijednosti dva udaljena potencijala (K2,K3). Vidljivo je da se zbirne vrijednosti ovih korigiranih potencijala ne razlikuju značajno, ovisno o tipu prijeloma, ali se razlikuju krivulje njihove promjene tijekom zahvata. Korigirani potencijal prema navedenoj, ili sličnoj formuli, mogao bi se koristiti za intraoperativnu procjenu kvalitete repozicije i fiksacije, iako su potrebna dodatna istraživanja.

## **6.4. Ocjena ishoda**

Učinjene su univarijatne i multivarijatne analize značaja električnih potencijala kosti kao prediktornog faktora prognoze, što je i hipoteza istraživanja. Iako su učinjene opsežne analize svih varijabli ishoda, koje su nabrojene ranije, kao ključnu varijablu izabrali smo binarni konačni ishod, s time da je oznaka 1 predstavljala rehabilitaciju bez značajne razlike u odnosu na status prije ozljede, dok je oznaka 0 predstavljala sve druge ishode, uključujući i smrtni ishod. Navedeni ishod je bilježen šest mjeseci nakon

operativnoga zahvata. Nakon šest mjeseci se rehabilitacijom postiže maksimum u većine ispitanika.<sup>103,110</sup> Također, ovo se razdoblje u kliničkoj praksi smatra granicom unutar koje završava normalno cijeljenje prijeloma.<sup>99</sup>

Pojedinačnim analizama prediktora ukupnoga ishoda, slijedeće su se varijable pokazale značajnima: tip prijeloma prema AO klasifikaciji, rana vertikalizacija i vertikalizacija unutar razdoblja od šest tjedana, te granično dob. Pojedinačnim analizama vrijednosti potencijala na jednom mjestu u jednom vremenskom intervalu, nismo pokazali statistički značajnu povezanost, što i ne čudi jer je, u stvari, promjena potencijala najbitniji odraz biologije kosti i prijeloma. Kad smo svih deset varijabli izmjerenih potencijala zajedno uvrstili u multivarijatnu analizu ishoda, u svim smo slučajevima pokazali značajnost varijabli K2T1 i K2T2. Izračunali smo omjer izgleda (engl. *odds ratio* - OR), te pokazali da te dvije varijable imaju suprotan učinak na ishod, s približno obrnuto proporcionalnom promjenom OR po mV. Drugim rječima, izraženiji negativni potencijal K2T2 mjerenja je povezan s dobrim ishodom, dok obrnuto vrijedi za K2T1 mjerenje. Iz ovog smo zaključili da je bitna promjena potencijala na K2 mjestu između prvog i drugog mjerenja. Ovu razliku smo formirali u novu varijablu, pod nazivom korigirani potencijal 2 (KP2, str. 28.). Pojedinačnom analizom povezanosti KP2 s ishodom, dokazana je statistička značajnost.

U multivarijatnim analizama konačnoga ishoda prikazano je pet modela. U prva dva su uključeni svi potencijali kao pojedinačne varijable. Pokazuje se da je vertikalizacija unutar šest tjedana najjači prediktor ishoda. I u kompliciranijem i jednostavnijem modelu, varijable K2T1 i K2T2 se pokazuju značajnima, i utječu na ishod kako je to ranije opisano. Kompliciraniji model je odabran prema AIC kriteriju, dakle u ovom modelu imamo manji gubitak prediktivnih informacija. Osim vertikalizacije unutar šest tjedana i navednih potencijala, ovaj model čine i varijable: tip prijeloma prema AO klasifikaciji, spol i tjelesna težina. Ove tri varijable imaju granični statistički značaj, i služe u predviđanju ishoda jedino u sklopu tog modela u interakciji sa značajnim varijablama. U drugome prikazanome modelu ove su varijable sučesno isključene i pokazano je da su dvije varijable izmjerenih potencijala značajne u predikciji ishoda, zajedno s vertikalizacijom unutar šest tjedana.

Postavlja se pitanje može li se varijabla vertikalizacije unutar šest tjedana koristiti kao neovisni prediktor ishoda jer je ona mjerena šest tjedana nakon ostalih varijabli. Treba ponoviti da su u svim analizama, u kojima se koristila ova varijabla, isključeni umrli unutar šest tjedana (8/22, 36,4% ukupnog mortaliteta). U trećemu je prikazanom modelu ova varijabla izostavljena od početka analize. U ovakvoj su analizi

izmjereni potencijali (opet K2T1 i K2T2) najsnažniji prediktori ishoda. Uz njih su značajni i rana vertikalizacija, tip prijeloma prema AO klasifikaciji i spol, ali uvjetno u manjoj mjeri.

U četvrtome prikazanom modelu uvrštena je nova varijabla - KP2, koja je ranije objašnjena. Ona je uvrštena u početni model umjesto svih ostalih varijabli izmjerenoga potencijala. Izabran je model koji je usporediv s prvim modelom. Vidljivo je da je AIC ovog modela niži u usporedbi s prvim modelom, dakle manji je gubitak prediktivnih informacija, te ga, zbog manjega broja varijabli, možemo prihvatiti kao bolji model. Sukladni su rezultati dobiveni izostavljenjem varijable vertikalizacije unutar šest tjedana, i prikazani su u petome modelu, koji je usporedivo bolji od trećega modela.

Potencijali su se pokazali i kao snažan prediktor mortaliteta. Uvrštavanjem svih varijabli potencijala, dobili smo slične rezultate kao za ukupni ishod, te su u daljnjim analizama sve varijable potencijala zamijenjene korigiranim potencijalom 2, prema ranije navedenoj formuli. U prikazanom je modelu izostavljena varijabla vertikalizacije šest tjedana, što je razumno obzirom na visoki postotak mortaliteta u ovome razdoblju. Postavlja se pitanje kako izmjereni potencijal, odnosno razlika potencijala na K2 mjestu, može biti prediktor mortaliteta. Prema literaturnim podacima mortalitet je, u prvih šest mjeseci nakon ozljede, u skupini bolesnika s prijelomom kuka dva puta veći u usporedbi sa skupinom bez prijeloma prilagođenom po dobi, spolu i rasi. Kad se skupine prilagode i prema funkcionalnom, socioekonomskom i općem zdravstvenom statusu, mortalitet je i dalje značajno viši.<sup>111</sup> Brojna istraživanja ukazuju na važnost što ranijeg operativnoga liječenja, rane i kvalitetne rehabilitacije, koja ovisi o urednom cijeljenju prijeloma i o uspješnom operativnom liječenju.<sup>112–115</sup> Prema tome, možemo pretpostaviti da se pola smtnih slučajevima u našem istraživanju, ne bi moglo izbjeći, dok je druga polovica vezana uz sam prijelom i liječenje. Teoretski, idealnom metodom liječenja, u što kraćem vremenu nakon ozljede, ove bi se smrtno slučajevne moglo spriječiti. Ako prihvatimo tezu da izmjereni potencijali, odnosno promjena potencijala na udaljenoj metafizi iste natkoljениčne kosti (K2 mjesto), ukazuju na opsežnost ozljede (koju određujemo prema tipu prijeloma prema AO klasifikaciji), ali i na biološki status kosti i potencijal zarastanja, tada možemo prihvatiti da ova varijabla može biti i prediktor mortaliteta.

Važna poveznica između preoperativnih prediktora ishoda i samog ishoda je uspješna rehabilitacija. Rehabilitacija ovisi o nizu čimbenika, a mi smo nastojali da bude standardizirana u našem istraživanju. Samo kod bolesnika koji su i prije operacije bili nepokretni (<10%) nije ni pokušana vertikalizacija. Kod njih je provedena fizikalna

terapija jačanja mišićne i razgibavanja zglobova, po mogućnosti, bolesnici su posjedani. Svim ranije pokretnim bolesnicima s prijelomom tipa A1 (24/89 - dva su bila nepokretna od ranije, 26,9%), i svima onima s prijelomom A2, ako je ocijenjeno da je operativnim zahvatom postignuta zadovoljavajuća stabilnost (37/89, 41,6%), preporučena je vertikalizacija već drugog dana poslije operativnog zahvata. U ranom poslijeoperativnom periodu, tijekom hospitalizacije, uspješno je vertikalizirano 32 (36%) bolesnika. U šest tjedana vertikalizirano je 48 (54%) bolesnika. Odgođena vertikalizacija je započinjala prema našoj preporuci četiri, odnosno šest do osam tjedana poslije operativnog zahvata, ovisno o rtg znacima sanacije i kliničkim znacima stabilnosti prijeloma, koji su bilježeni na kontrolnim pregledima. Možemo pretpostaviti da je kvaliteta rehabilitacije varirala jer je fizikalna terapija provedena u toplicama, gerijatrijskim bolnicama, različitim domovima umirovljenika i kod nekih bolesnika u kući. Subjektivna ocjena ispitivača o režimu vertikalizacije i pretpostavljena različita kvaliteta rehabilitacije mogla je dovesti do grešaka u analizama. Ipak, da se naglasi važnost faktora rehabilitacije, konkretno učenja hodanja- vertikalizacije, učinjene su i prikazane multivarijatne analize u kojima su analizirani faktori koji utječu na ranu vertikalizaciju i vertikalizaciju unutar šest tjedana. Vidljivo je da su za ranu vertikalizaciju najbitniji ECOG status prije ozljede i vrijeme prošlo od ozljede do operativnog zahvata. Za vertikalizaciju unutar šest tjedana su, osim rane vertikalizacije i vremena nakon ozljede, bitni su i izmjereni potencijali. Uvršteni su korigirani potencijali, prema formuli  $KP3=(K1T2+K2T3)/2-(K2T2+K3T3)/2$  (str. 28.), koja je dobivena na temelju analiza s pojedinačnim varijablama potencijala. Ovi rezultati su sukladni s rezultatima našeg *pilot* istraživanja, koje je objavljeno 2013.godine, s napomenom da je to istraživanje provedeno s manjim brojem ispitanika, vremenom praćenja od šest tjedana i manjim brojem ispitivanih prediktornih faktora.<sup>94</sup>

## 6.5. Znanstveni doprinos

Važnost je koštanog električnog potencijala opsežno opisana u literaturi; na tim se radovima temelji i klinička uporaba elektriciteta u liječenju prijeloma i pseudoartroza.<sup>3</sup> U više se radova ističe važnost *in vivo* mjerenja na ljudima.<sup>3,28,35,88</sup> Znanstveni doprinos ove disertacije proizlazi iz činjenice da ovakvo istraživanje nije bilo

opisano u literaturi, do objavljivanja rezultata našeg *pilot* istraživanja.<sup>94</sup> U usporedbi s *pilot* istraživanjem, ova disertacija donosi nove rezultate, proizašle iz mnogo kompleksnije analize značaja potencijala, na većem broju ispitanika, s duljim vremenom praćenja i većim brojem analiziranih varijabli.

U posljednja dva desetljeća u operativnome liječenju koštanih ozljeda sve značajniji postaje biološki pristup. Razvijaju se metode liječenja koje manje narušavaju fiziološke uvjete u neposrednoj blizini prijeloma. Na temelju hipoteze našega istraživanja možemo zaključiti da su izmjereni električni potencijali odraz siline ozljede i biološkog potencijala same kosti. U svojem smo istraživanju pokazali da su električni potencijali povezani s tipom prijeloma, i možemo zaključiti da su proporcionalni s kompleksnošću same ozljede. Na temelju literaturnih podataka o električnom potencijalu kosti, možemo pretpostaviti da su izmjereni potencijali i njihove promjene odraz biološkoga potencijala kosti.<sup>3,5,47,88</sup> Promjenu električnih potencijala tijekom operativnoga zahvata možemo shvatiti i kao reakciju kosti na stres kojem je izložena tijekom samog zahvata. U svom smo istraživanju pokazali da se izmjereni potencijali, odnosno njihova promjena, može dovesti u korelaciju s prognozom ishoda liječenja. U našoj zdravstveno ugroženoj ispitivanoj populaciji, prijelom predstavlja izuzetan stres za cijeli organizam, i dovodi do težeg narušenja općega stanja, s mortalitetom između 20-25% u prvih šest mjeseci. Izuzetno je bitno kvalitetno i brzo zarastanje prijeloma, što omogućuje ranu i kvalitetnu rehabilitaciju. U suprotnom, ne možemo očekivati povoljan ishod.

Možemo pretpostaviti da bi mjerenja potencijala kod drugih prijeloma, isto tako, mogla biti povezana s prognozom, ali u svakom bi slučaju tu povezanost bilo teže ispitati.

Pokazali smo i da metode repozicije i fiksacije prijeloma utječu na promjenu potencijala u neposrednoj blizini prijeloma, a time i nedvojbeno mijenjaju lokalne fiziološke uvjete. Činjenica, da se krivulje promjene potencijala na K1 mjestu razlikuju kod tipova prijeloma A1 i A2, može upućivati da su te promjene odraz metoda repozicije i fiksacije. Možemo pretpostaviti da bi slične krivulje mogle koristiti i za kontrolu kvalitete samih operativnih postupaka, iako bi u tom slučaju bila potrebna dodatna opsežnija ispitivanja. Poznato je da neželjene smične sile preko prijelomne pukotine, koje su posljedica naših operativnih postupaka, a ne mogu se izravno mjeriti, dovode do usporenog zarastanja ili izostanka zarastanja prijeloma.<sup>89</sup>

Izmjerene apsolutne vrijednosti električnih potencijala, njihova korelacija s tipom prijeloma i promjene tijekom zahvata mogle bi djelom odgovoriti na pitanja doze i

načina primjene elektrostimulacije u liječenju prijeloma i pseudoartroza, koja i dalje ostaje otvorena u preglednim člancima u ovom području.<sup>3,88</sup> U daljnjim istraživanjima bilo bi korisno osmisliti metodu kontinuiranog mjerenja električnoga potencijala, koja bi bila manje invazivna, i omogućila mjerenje promjena potencijala tijekom razdoblja cijeljenja prijeloma. Također, na temelju naših rezultata može se kreirati istraživanje elektrokorozijske metalnih implantata u *in vitro* uvjetima.

## 7. Zaključak

- Pokazali smo da je električni potencijal kosti, mjeran tijekom operativnoga liječenja prijeloma, odnosno njegova promjena tijekom zahvata, neovisni prediktor cijeljenja pertrohanternoga prijeloma bedrene kosti, čime je potvrđena hipoteza istraživanja.
- Električni potencijali izmjereni intraoperativno u neposrednoj blizini prijeloma (mjesto K1) povezani su s tipom prijeloma. Kod višeičernoga prijeloma tipa A2 izmjereni su značajno negativniji potencijali, nego kod jednostavnoga prijeloma tipa A1.
- Različit trend promjena potencijala mjerenih u neposrednoj blizini prijeloma (mjesto K1) tijekom operativnoga zahvata u usporedbi s promjenama na udaljenim mjestima mjerenja, ukazuje da postupci repozicije i fiksacije mijenjaju elektrofiziološke uvjete u neposrednoj blizini prijeloma.
- Krivulje promjena električnog potencijala mjerenoga na mjestu K1 su različite u skupina s prijelomom A2 i A1. Iz navedenoga možemo pretpostaviti da su ove promjene potencijala povezane s metodama repozicije i fiksacije.
- Mjerenja na udaljenoj metafizi istog femura (mjesto K2) isto su tako povezana s tipom prijeloma.
- Intraoperativna promjena potencijala na K2 mjestu je značajan prediktor mortaliteta i konačnog ishoda liječenja. Možemo zaključiti da nam mjerenja na ovom mjestu ukazuju, uz silinu ozljede, i na biološki potencijal kosti. Također, zaključujemo da kost na ozljedu reagira kao cjelina.
- Mjerenja na mjestu K3 (proksimalna metafiza istostrane goljenične kosti) služila su za kontrolu. Na ovom mjestu nismo pronašli korelaciju izmjerenih potencijala s tipom prijeloma niti s prognozom. Ova mjerenja mogu poslužiti za korekciju izmjerenih potencijala na mjestu K1 i K2, radi isključivanja sistemskih utjecaja.

## 8. Kratki sadržaj na hrvatskom jeziku

Važnost koštanoga električnoga potencijala u rastu i remodelaciji, te cijeljenju prijeloma je opsežno opisana u literaturi. Ipak, i dalje su prisutna brojna proturječja, a ističe se važnost *in vivo* istraživanja na ljudima. Znanstveni doprinos ove disertacije proizlazi iz činjenice da intraoperativno mjerenje električnih potencijala kod prijeloma kostiju nije bilo opisano u literaturi, do objavljivanja rezultata našeg *pilot* istraživanja; kao i na pretpostavci da postoji interakcija između metoda repozicije i fiksacije prijeloma vodljivim metalnim implantatima i biološke funkcije koštanih električnih potencijala.

U istraživanje su uključeni bolesnici s pertrohanternim prijelomom natkoljenične kosti. Mjerenja su vršena u tri vremenska intervala tijekom operativnog zahvata osteosinteze, pomoću tankih Kirschnerovih žica; i to na tri mjesta mjerenja: u neposrednoj blizini prijeloma, na udaljenoj metafizi iste natkoljenične kosti, te na bližoj metafizi istostrane goljenične kosti, kao kontrolna mjerenja.

Koštani potencijali ozljede, uzrokovani prijelomom, mogu se mjeriti tijekom operativnog zahvata. Rezultati ukazuju na to da operativni postupci utječu na stvaranje i promjenu ovih potencijala. Izmjereni potencijali zavisni su o tipu prijeloma, a njihove promjene tijekom operativnoga zahvata imaju prediktivni značaj u ocjeni ishoda.

## 9. Summary

### **Changes in the electrical potential of bone during the surgical treatment of fractures**

**Tomislav Žigman  
2016.**

The importance of electrical potential in bone growth, remodeling and fracture healing has been extensively described in the literature. Nevertheless, numerous controversies still exist, which highlight the importance of *in vivo* studies in humans. The scientific contribution of this thesis derives from the fact that intraoperative measurements of electrical potentials in bone fractures have not been described in the literature, until we published the results of our *pilot* study; as well as from the assumption that there is an interaction between methods of reposition and fixation of fractures with conductive metal implants and the biological function of bone electrical potentials.

The patients with pertrochanteric fractures of the femur have been included in the study. Measurements were performed using thin Kirschner wires, at three time intervals during osteosynthesis of fracture; and in three spatial points: in the vicinity of the fracture, in the distant metaphysis of the same femur, and in the proximal metaphysis of ipsilateral tibia, which were used as control measurements.

Bone electric potentials, caused by fracture, can be measured intraoperatively. The operative procedure appears to influence their generation and changes. Measured potentials depend on the fracture type, and their changes during the operation have a predictive value in assessing outcomes.

## 10. Popis literature

1. Wolff J. The law of bone remodeling [translated from the 1892 original, *Das Gesetz der Transformation der Knochen*, by P. Maquet and R. Furlong]. Berlin: Springer Verlag; 1986, str. 4–5.
2. Borgens RB, Venable JW Jr, Jaffe LF. Bioelectricity and regeneration: Large currents leave the stumps of regenerating newt limbs. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1977;74:4528–32.
3. Isaacson BM, Bloebaum RD. Bone bioelectricity: What have we learned in the past 160 years? *J Biomed Mater Res Part A* 2010;95A:1270–9.
4. Pearson OM, Lieberman DE. The aging of "Wolff's law": ontogeny and responses to mechanical loading in cortical bone. *Am J Phys Anthropol* 2004;Suppl 39:63–99.
5. Friedenbergs ZB, Brighton CT. Bioelectric potentials in bone. *J Bone Joint Surg Am* 1966;48:915–23.
6. Gittens RA, Olivares-Navarrete R, Tannenbaum R, Boyan BD, Schwartz Z. Electrical implications of corrosion for osseointegration of titanium implants. *J Dent Res* 2011;90:1389–97.
7. Ferrier J, Ross SM, Kanehisa J, Aubin JE. Osteoclasts and osteoblasts migrate in opposite directions in response to a constant electrical field. *J Cell Physiol* 1986;129:283–88.
8. Levin M. Large-scale biophysics: ion flows and regeneration. *Trends Cell Biol* 2007;17:261–70.
9. Levin M, Thorlin T, Robinson KR, Nogi T, Mercola M. Asymmetries in H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase and cell membrane potentials comprise a very early step in left-right patterning. *Cell* 2002;111:77–89.
10. Fukada E, Yasuda I. On the piezoelectric effect of bone. *J Phys Soc Jpn* 1957;10:1158–69.
11. Bassett CAL, Becker RO. Generation of electric potentials by bone in response to mechanical stress. *Science* 1962;137:1063–64.
12. Bassett CA, Pawluk RJ, Becker RO. Effects of electric currents on bone in vivo. *Nature* 1964;204:652–4.

13. Becker R, Bassett C, Bachmann C. Bioelectric factors controlling bone structure. U: Frost H, ur. Bone Biodynamics. Boston: Little, Brown and Co.; 1964, str. 209.
14. Starkebaum W, Pollack SR, Korostoff E. Microelectrode studies of stress-generated potentials in four-point bending of bone. J Biomed Mater Res 1979;13:729–51.
15. Nade S. Stimulating osteogenesis. Injury 1994;25:577–83.
16. Korostoff E. Stress generated potentials in bone: relationship to piezoelectricity of collagen. J Biomech 1977;10:41–4.
17. Black J, Korostoff E. Strain related potentials in living bone. Ann N Y Acad Sci 1974;238:95–120.
18. Eriksson C. Streaming potentials and other water-dependent effects in mineralized tissues. Ann N Y Acad Sci 1974;238:321–38.
19. Becker RO, Spadaro JA, Marino AA. Clinical experiences with low intensity direct-current stimulation of bone-growth. Clin Orthop Relat Res 1977;124:75–83.
20. Weigert M, Werhahn C. The influence of electric potentials on plated bones. Clin Orthop Relat Res 1977;124:20–30.
21. Behari J, Singh S. Bioelectric characteristics of unstressed in vivo bone. Med Biol Eng Comput 1981;19:49–54.
22. Behari J. Bioelectric Phenomena in Bone. U: Behari J, ur. Biophysical Bone Behavior: Principles and Applications. Chichester: John Wiley & Sons, Ltd; 2009, str. 103–19.
23. Friedenber ZB, Harlow MC, Heppenstall RB, Brighton CT. The cellular origin of bioelectric potentials in bone. Calcif Tissue Res 1973;13:53–62.
24. Rubinacci A, Tessari L. A correlation analysis between bone formation rate and bioelectric potentials in rabbit tibia. Calcif Tissue Int 1983;35:728–31.
25. Gold P. The electrical phenomena in bone: a review. A possible direction for the treatment of osseous defects. J Periodontol 1967;38:119–23.
26. Akai M, Hayashi K. Effect of electrical stimulation on musculoskeletal systems: A meta-analysis of controlled clinical trials. Bioelectromagnetics 2002;23:132–43.
27. Mycielska ME, Djamgoz MB. Cellular mechanisms of direct-current electric field effects: Galvanotaxis and metastatic disease. J Cell Sci 2004;117:1631–9.

28. Ahn AC, Grodzinsky AJ. Relevance of collagen piezoelectricity to "Wolff's Law": a critical review. *Med Eng Phys* 2009;31:733–41.
29. Shamos MH, Lavine LS. Physical bases for bioelectric effects in mineralized tissues. *Clin Orthop Relat Res* 1964;35:177–88.
30. Shamos MH, Lavine LS. Piezoelectricity as a fundamental property of biological tissues. *Nature* 1967;213:267–9.
31. Anderson JC, Eriksson C. Piezoelectric properties of dry and wet bone. *Nature* 1970;227:491–2.
32. Marino AA, Becker RO, Soderholm SC. Origin of the piezoelectric effect in bone. *Calcif Tissue Res* 1971;8:177–80.
33. Bassett CAL. Biological significance of piezoelectricity. *Calcif Tissue Res* 1968;1:252–72.
34. Marzec E, Kubisz L, Jaroszyk F. Dielectric studies of proton transport in air-dried fully calcified and decalcified bone. *Int J Biol Macromol* 1996;18:27–31.
35. Noris-Suarez K, Lira-Olivares J, Ferreira AM, i sur. In vitro deposition of hydroxyapatite on cortical bone collagen stimulated by deformation-induced piezoelectricity. *Biomacromolecules* 2007;8:941–8.
36. Stroe MC, Crolet JM, Racila M. Mechanotransduction in cortical bone and the role of piezoelectricity: a numerical approach. *Comput Methods Biomech Biomed Engin* 2013;16:119–29.
37. Petrov N. On the electromechanical interaction in physiologically wet bone. *Biomechanics* 1975;2:43–52.
38. Anderson JC, Eriksson C. Electrical properties of wet collagen. *Nature* 1968;218:166–8.
39. Pienkowski D, Pollack SR. The origin of stress-generated potentials in fluid-saturated bone. *J Orthop Res* 1983;1:30–41.
40. Lokietek W, Pawluk RJ, Bassett CA. Muscle injury potentials— source of voltage in undeformed rabbit tibia. *J Bone Joint Surg Br* 1974;56:361–9.
41. McCaig CD, Rajnicek AM, Song B, Zhao M. Controlling cell behavior electrically: Current views and future potential. *Physiol Rev* 2005;85:943–78.
42. Borgens RB, Jaffe LF, Cohen MJ. Large and persistent electrical currents enter the transected lamprey spinal-cord. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1980;77:1209–13.

43. Faes TJ, van der Meij HA, de Munck JC, Heethaar RM. The electric resistivity of human tissues (100 Hz-10 MHz): a meta-analysis of review studies. *Physiol Meas* 1999;20:1–10.
44. Chao PH, Roy R, Mauck RL, Liu W, Valhmu WB, Hung CT. Chondrocyte translocation response to direct current electric fields. *J Biomech Eng* 2000;122:261–7.
45. Perren SM. Evolution of the internal fixation of long bone fractures. The scientific basis of biological internal fixation: choosing a new balance between stability and biology. *J Bone Joint Surg Br* 2002;84:1093–110.
46. Marsell R, Einhorn TA. The biology of fracture healing. *Injury* 2011;42:551–5.
47. Friedenbergh ZB, Brighton CT. Bioelectricity and fracture healing. *Plast Reconstr Surg*. 1981;68:435–43.
48. Robinson KR. The responses of cells to electrical fields: A review. *J Cell Biol* 1985;101:2023–7.
49. Perren SM. Physical and biological aspects of fracture healing with special reference to internal fixation. *Clin Orthop Relat Res* 1979;138:175–96.
50. Sarmiento A, Sobol PA, Hoy AL, Ross SDK, Racette WL, Tarr RR. Prefabricated functional braces for the treatment of fractures of the tibial diaphysis. *J Bone Joint Surg Am* 1984;66:1328–39.
51. Meadows TH, Bronk JT, Chao EYS, Kelly PJ. Effect of weight-bearing on healing of cortical defects in the canine tibia. *J Bone Joint Surg Am* 1990;72:1074–80.
52. Chao EY, Inoue N. Biophysical stimulation of bone fracture repair, regeneration and remodelling. *Eur Cell Mater* 2003;6:72–84.
53. Moss ML. The functional matrix hypothesis revisited. 1. The role of mechanotransduction. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1997;112:8–11.
54. Riddle RC, Donahue HJ. From streaming potentials to shear stress: 25 years of bone mechanotransduction. *J Orthop Res* 2009;27:143–9.
55. Buckley MJ, Banes AJ, Levin LG, i sur. Osteoblasts increase their rate of division and align in response to cyclic, mechanical tension in vitro. *Bone Miner* 1988;4:225–36.
56. Harter LV, Hruska KA, Duncan RL. Human osteoblast-like cells respond to mechanical strain with increased bone matrix protein production independent of hormonal regulation. *Endocrinology* 1995;136:528–35.

57. Cowin SC, Weinbaum S. Strain amplification in the bone mechanosensory system. *Am J Med Sci* 1998;316:184–8.
58. Pavalko FM, Norvell SM, Burr DB, Turner CH, Duncan LR, Bidwell JP. A model for mechanotransduction in bone cells: The load-bearing mechanosomes. *J Cell Biochem* 2003;88:104–12.
59. Lavine LS, Lustrin I, Shamos MH, Moss ML. The influence of electric current on bone regeneration in vivo. *Acta Orthop Scand* 1971;42:305–14.
60. Rodan GA, Rodan SB. Expression of the osteoblast phenotype. U: Peck WA, ur. *Bone and Mineral Research*. Amsterdam: Elsevier Science Publishers BV; 1983, str. 244–62.
61. Matsunaga S. Histological and histochemical investigations of constant direct current stimulated intramedullary callus. *J Jpn Orthop Assoc* 1986;60:1293–303.
62. Korenstein R, Somjen D, Fischler H, Binderman I. Capacitative pulsed electric stimulation of bone cells. Induction of cyclic-AMP changes and DNA synthesis. *Biochim Biophys Acta* 1984;803:302–7.
63. Titushkin IA, Cho MR. Controlling cellular biomechanics of human mesenchymal stem cells. U: *Engineering in Medicine and Biology Society*. Minneapolis: Annual international Conference of the IEEE; 2009, str. 2090–3.
64. Albrektsson T, Johansson C. Osteoinduction, osteoconduction and osseointegration. *Eur Spine J* 2001;10Suppl 2:96–101.
65. Haddad JB, Obolensky AG, Shinnick P. The biologic effects and the therapeutic mechanism of action of electric and electromagnetic field stimulation on bone and cartilage: New findings and a review of earlier work. *J Altern Complement Med* 2007;13:485–90.
66. Hopper RA, VerHalen JP, Tepper O, i sur. Osteoblasts stimulated with pulsed electromagnetic fields increase HUVEC proliferation via a VEGF-A independent mechanism. *Bioelectromagnetics* 2009;30:189–97.
67. Brighton CT, Wang W, Seldes R, Zhang G, Pollack SR. Signal transduction in electrically stimulated bone cells. *J Bone Joint Surg Am* 2001;83:1514–23.
68. Friedenbergs ZB, Harlow MC, Brighton CT. Healing of nonunion of the medial malleolus by means of direct current: A case report. *J Trauma* 1971;11:883–5.
69. Brighton CT, Friedenbergs ZB, Mitchell EI, Booth RE. Treatment of nonunion with constant direct current. *Clin Orthop Relat Res* 1977;124:106–23.

70. Brighton CT, Friedenber g ZB, Zemsky LM, Pollis PR. Direct-current stimulation of non-union and congenital pseudarthrosis. Exploration of its clinical application. *J Bone Joint Surg Am* 1975;57:368–77.
71. Brighton CT. The treatment of non-unions with electricity. *J Bone Joint Surg Am* 1981;63:847–51.
72. Ryaby JT. Clinical effects of electromagnetic and electric fields on fracture healing. *Clin Orthop Relat Res* 1998;355Suppl:205–15.
73. Lavine LS, Grodzinsky AJ. Electrical stimulation of repair of bone. *J Bone Joint Surg Am* 1987;69:626–30.
74. Brighton CT, Pollack SR. Treatment of recalcitrant non-union with a capacitively coupled electrical field. A preliminary report. *J Bone Joint Surg Am* 1985;67:577–85.
75. Heckman JD, Ingram AJ, Loyd RD, Luck JV Jr, Mayer PW. Nonunion treatment with pulsed electromagnetic fields. *Clin Orthop Relat Res* 1981;161:58–66.
76. Bassett CA, Mitchell SN, Gaston SR. Treatment of ununited tibial diaphyseal fractures with pulsing electromagnetic fields. *J Bone Joint Surg Am* 1981;63:511–23.
77. Brighton CT, Sharnan P, Hoppenstall RB, Esterhai JL Jr, Pollack SR, Friedenber g ZB. Tibial nonunion treated with direct current, capacitive coupling, or bone graft. *Clin Orthop Relat Res* 1995;321:223-34.
78. Scott G, King JB. A prospective, double-blind trial of electrical capacitive coupling in the treatment of non-union of long bones. *J Bone Joint Surg Am* 1994;76:820–6.
79. Poolman RW. Adjunctive non-invasive ways of healing bone fractures. *BMJ* 2009;338:11.
80. Steinberg GG. Reversible osteolysis. *J Arthroplasty* 1995;10:556–9.
81. Dallari D, Fini M, Giavaresi G, i sur. Effects of pulsed electromagnetic stimulation on patients undergoing hip revision prostheses: A randomized prospective double-blind study. *Bioelectromagnetics* 2009;30:423–30.
82. Song JK, Cho TH, Pan H, i sur. An electronic device for accelerating bone formation in tissues surrounding a dental implant. *Bioelectromagnetics* 2009;30:374–84.
83. Shayesteh YS, Eslami B, Dehghan MM, i sur. The effect of a constant electrical field on osseointegration after immediate implantation in dog mandibles: A preliminary study. *J Prosthodont* 2007;16:337–42.

84. Hassler CR, Rybicki EF, Diegle RB, Clark LC. Studies of enhanced bone healing via electrical stimuli. Comparative effectiveness of various parameters. Clin Orthop Relat Res 1977;124:9–19.
85. Baranowski TJ Jr, Black J, Brighton CT, Friedenbergr ZB. Electrical osteogenesis by low direct current. J Orthop Res 1983;1:120–8.
86. Mortimer JT, Kaufman D, Roessman U. Intramuscular electrical stimulation: Tissue damage. Ann Biomed Eng 1980;8:235–44.
87. Kakar S, Einhorn TA. Biology and Enhancement of Skeletal Repair. U: Browner BD, ur. Skeletal trauma: basic science, management, and reconstruction. Philadelphia: Saunders; 2009, str. 33–50.
88. Hastings GW, Mahmud FA. Electrical effects in bone. J Biomed Eng 1988;10:515–21.
89. Hipp JA, Hayes WC. Biomechanics of fractures. U: Browner BD, ur. Skeletal trauma: basic science, management, and reconstruction. Philadelphia: Saunders; 2009, str. 61–81.
90. Serhan H, Slivka M, Albert T, Kwak SD. Is galvanic corrosion between titanium alloy and stainless steel spinal implants a clinical concern? Spine J 2004;4:379–87.
91. Høl PJ, Mølster A, Gjerdet NR. Should the galvanic combination of titanium and stainless steel surgical implants be avoided? Injury 2008;39:161–9.
92. Vos D, Hanson B, Verhofstad M. Implant removal of osteosynthesis: the Dutch practice. Results of a survey. J Trauma Manag Outcomes 2012;6:6.
93. Krettek C, Müller C, Meller R, Jagodzinski M, Hildebrand F, Gaulke R. Is routine implant removal after trauma surgery sensible? Unfallchirurg 2012;115:315–22.
94. Žigman T, Davila S, Dobrić I, Antoljak T, Augustin G, Rajačić D, Kovač T, Ehrenfreund T. Intraoperative measurement of bone electrical potential: a piece in the puzzle of understanding fracture healing. Injury 2013;44Suppl 3:16–9.
95. Lilly-Masuda D, Towne S. Bioelectricity and bone healing. J Orthop Sports Phys Ther 1985;7:54–8.
96. Müller ME, Allgower M, Shneider R, Willenegger H. The comprehensive classification of fractures of long bones. U: Allgower M ur. Manual of internal fixation. Berlin: Springer-Verlag; 1991, str. 978–3.
97. Raaymakers E, Schipper I, Simmermacher R, van der Werken C. AO surgery reference: Proximal femur. AO foundation. Dostupno:

- <https://www2.aofoundation.org/wps/portal/surgery?showPage=diagnosis&bone=Femur&segment=Proximal>. Pristupljeno: 07. rujna 2012. godine.
98. Parker MJ, Handoll HH. Gamma and other cephalocondylic intramedullary nails versus extramedullary implants for extracapsular hip fractures in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;9.
  99. Donegan DJ, Gay AN, Baldwin K, Morales EE, Esterhai JL Jr, Mehta S. Use of medical comorbidities to predict complications after hip fracture surgery in the elderly. *J Bone Joint Surg Am* 2010;92:807–13.
  100. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, i sur. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982;5:649–55.
  101. Scaramuzzo L, Maccauro G, Rossi B, Messuti L, Maffulli N, Logroscino CA. Quality of life in patients following percutaneous PMMA acetabuloplasty for acetabular metastasis due to carcinoma. *Acta Orthop Belg* 2009;75:484–9.
  102. Peterson MG, Allegrante JP, Cornell CN, i sur. Measuring recovery after a hip fracture using the SF-36 and Cummings scales. *Osteoporos Int* 2002;13:296–302.
  103. Morris VA, Baumgaertner M, Cooney LM. Medical Management of the Patient with Hip Fracture. U: Browner BD, ur. *Skeletal trauma: basic science, management, and reconstruction*. Philadelphia: Saunders; 2009, str. 1819–31.
  104. Brinker MR, O'Connor DP. Nonunions: Evaluation and Treatment. U: Browner BD, ur. *Skeletal trauma: basic science, management, and reconstruction*. Philadelphia: Saunders; 2009, str. 615–707.
  105. Harris WH. Traumatic arthritis of the hip after dislocation and acetabular fractures: treatment by mold arthroplasty. An end-result study using a new method of result evaluation. *J Bone Joint Surg Am* 1969;51:737–55.
  106. Schipper IB, Steyerberg EW, Castelein RM i sur. Treatment of unstable trochanteric fractures. Randomised comparison of the gamma nail and the proximal femoral nail. *J Bone Joint Surg Br* 2004;86:86–94.
  107. Zhou Z, Zhang X, Tian S, Wu Y. Minimally invasive versus conventional dynamic hip screw for the treatment of intertrochanteric fractures in older patients. *Orthopedics* 2012;35:244–9.
  108. Maslić Sersić D, Vuletić G. Psychometric evaluation and establishing norms of Croatian SF-36 health survey: framework for subjective health research. *Croat Med J* 2006;47:95–102.

109. R: Regulatory Compliance and Validation Issues. A Guidance Document for the Use of R in Regulated Clinical Trial Environments. The R Foundation for Statistical Computing. Dostupno: <https://www.r-project.org/doc/R-FDA.pdf>.  
Pristupljeno: 01. siječnja 2015. godine.
110. Baumgaertner MR, Oetgen ME. Intertrochanteric hip fractures. U Browner BD, ur. Skeletal trauma: basic science, management, and reconstruction. Philadelphia: Saunders; 2009, str. 1913–56.
111. Tosteson AN, Gottlieb DJ, Radley DC, Fisher ES, Melton LJ 3rd. Excess mortality following hip fracture: the role of underlying health status. *Osteoporos Int* 2007;18:1463–72.
112. Petersen MB, Jørgensen HL, Hansen K, Duus BR. Factors affecting postoperative mortality of patients with displaced femoral neck fracture. *Injury* 2006;37:705–11.
113. Karaman Ö, Özkazanlı G, Orak MM, Mutlu S, Mutlu H, Çalışkan G, Karakuş Ö, Saygı B. Factors affecting postoperative mortality in patients older than 65 years undergoing surgery for hip fracture. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2015;21:44–50.
114. Heyes GJ, Tucker A, Marley D, Foster A. Predictors for 1-year mortality following hip fracture: a retrospective review of 465 consecutive patients. *Eur J Trauma Emerg Surg* 2015 Aug 11. [Epub ahead of print].
115. Hansson S, Rolfson O, Åkesson K, Nemes S, Leonardsson O, Rogmark C. Complications and patient-reported outcome after hip fracture. A consecutive annual cohort study of 664 patients. *Injury* 2015;46:2206–11.
116. Söderman P, Malchau H. Is the Harris hip score system useful to study the outcome of total hip replacement? *Clin Orthop Relat Res* 2001;384:189–97.

## 11. Kratka biografija

Rođen sam 18.03.1981. godine u Zagrebu, oženjen sam i otac troje djece.

### OBRAZOVANJE:

2015. dovršio sam užu specijalizaciju, te položio ispit uže specijalizacije iz traumatologije.

2011. dovršio specijalizaciju te položio specijalistički ispit iz opće kirurgije.

2007.-2015. pohađao veći broj međunarodnih tečajeva iz područja traumatologije i koštano-zglobne kirurgije.

2006. položio stručni ispit za doktora medicine, nakon završenog pripravničkoga staža.

2005.-2006. obavio liječnički pripravnički staž u KB «Sestre milosrdnice» u Zagrebu.

2005.-2015. Odslušao nastavu, te položio sve ispite znanstvenog poslijediplomskog studija „Biomedicina i zdravstvo“.

1999.-2005. - završio Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu s prosječnom ocjenom 4,94. Nagrađen sam Dekanovom nagradom u akademskoj godini 2001/2002.

### RADNO ISKUSTVO:

Od 2011. godine radim na mjestu specijalista opće kirurgije, odnosno od 2015. godine na mjestu supspecijalista traumatologije, na Zavodu za traumatologiju i koštano-zglobnu kirurgiju, Klinike za kirurgiju, KBC Zagreb. Bavim se hitnim i elektivnim zbrinjavanjem traumatiziranih bolesnika, u širokom rasponu od lakših ozljeda do onih najtežih u sklopu politraume, uključujući sportske i gerijatrijske ozljede.

2007.-2011. radio sam na mjestu liječnika specijalizanta opće kirurgije na Klinici za kirurgiju, KBC Zagreb, te odradio velik broj dežurstava u jednoj od najfrekventnijih hitnih službi u državi.

2005.-2006. obavljao pripravnički staž u KB «Sestre milosrdnice» u Zagrebu.

### ZNANSTVENI RAD:

Autor sam i koautor nekoliko radova objavljenih u časopisima indeksiranim u *current contents*, te više kongresnih sažetka s međunarodnih znanstvenih skupova.

## 12. Prilozi

### 12.1. Prilog 1. Harrisova ljestvica za kuk (engl. *Harris Hip Score* – HHS)

|                                                                                     |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>BOL</b>                                                                          |    |
| Bez bolova                                                                          | 44 |
| Blaga, povremena bol, bez ograničenja aktivnosti                                    | 40 |
| Blaga bol pri uobičajenoj aktivnosti, pri težim aktivnostima povremeno umjerena bol | 30 |
| Umjerena bol, koja djelom ometa uobičajene aktivnosti i rad                         | 20 |
| Izražena bol, koja znatno ometa aktivnosti                                          | 10 |
| Nemogućnost obavljanja bilo kakvih aktivnosti, vezan uz krevet                      | 0  |
| <b>ŠEPANJE</b>                                                                      |    |
| Ne šepa                                                                             | 11 |
| Blago                                                                               | 8  |
| Umjereno                                                                            | 5  |
| Izraženo                                                                            | 0  |
| <b>POMAGALA ZA HODANJE</b>                                                          |    |
| Bez pomagala                                                                        | 11 |
| Štap za duže šetnje                                                                 | 7  |
| Štap većinu vremena                                                                 | 5  |
| Jedna štaka                                                                         | 3  |
| Dva štapa                                                                           | 2  |
| Dvije štake ili nepokretan                                                          | 0  |
| <b>USPINJANJE / SILAŽENJE PO STEPENICAMA</b>                                        |    |
| Normalno                                                                            | 4  |
| Normalno uz pridržavanje za rukohvat                                                | 2  |
| Na bilo koji način, uz poteškoće                                                    | 1  |
| Ne može po stepenicama                                                              | 0  |
| <b>JAVNI PRIJEVOZ</b>                                                               |    |
| Koristi                                                                             | 1  |
| Ne može koristiti                                                                   | 0  |
| <b>SJEDENJE</b>                                                                     |    |
| Na bilo kojoj stolici udobno                                                        | 5  |
| Na visokoj stolici može udobno sjediti 30 minuta                                    | 3  |
| Ni na kojoj stolici ne može udobno sjediti 30 minuta                                | 0  |
| <b>OBUVANJE CIPELA I ČARAPA</b>                                                     |    |
| Obuva s lakoćom                                                                     | 4  |
| Otežano                                                                             | 2  |
| Onemogućeno                                                                         | 0  |

| HODNA PRUGA                             |                       |    |
|-----------------------------------------|-----------------------|----|
| Bez ograničenja                         |                       | 11 |
| Najduže 1 km                            |                       | 8  |
| Najduže 500 m                           |                       | 5  |
| Samo po kući                            |                       | 2  |
| Ne može hodati                          |                       | 0  |
| KONTRAKTURE I DEFORMACIJE               |                       |    |
| Fleksijska kontraktura > 30°            | Ništa od navedenog    | 4  |
| Unutarnja rotacija u ekstenziji > 10°   |                       |    |
| Adukcijaska kontraktura > 10°           | Bilo što od navedenog | 0  |
| Razlika u duljini ekstremiteta > 3,2 cm |                       |    |
| OPSEG POKRETA ( u stupnjevima )         |                       |    |
| Fleksija                                |                       |    |
| Abdukcija                               |                       |    |
| Adukcija                                |                       |    |
| Vanjska rotacija                        |                       |    |
| UKUPNO                                  |                       |    |

| <b>INDEKSI OPSEGA POKRETA</b> |                                          |        |                                     |
|-------------------------------|------------------------------------------|--------|-------------------------------------|
| Kretnja                       | Opseg pokreta u stupnjevima unutar ranga | Indeks | Opseg u stupnjevima * Indeks * 0,05 |
| Fleksija                      | 0-45                                     | 1      |                                     |
|                               | 45-90                                    | 0,6    |                                     |
|                               | 90-110                                   | 0,3    |                                     |
|                               | 110-130                                  | 0      |                                     |
| Abdukcija                     | 0-15                                     | 0,8    |                                     |
|                               | 15-20                                    | 0,3    |                                     |
|                               | 20-45                                    | 0      |                                     |
| Vanjska rotacija              | 0-15                                     | 0,4    |                                     |
|                               | >15                                      | 0      |                                     |
| Adukcija                      | 0-15                                     | 0,2    |                                     |
|                               | >15                                      | 0      |                                     |
| Un.rotacija                   | Bilo koja                                | 0      |                                     |
| Ekstenzija                    | Bilo koja                                | 0      |                                     |
| <b>UKUPNO</b>                 |                                          |        |                                     |

## 12.2. Prilog 2. Upitnik kvalitete života – SF36, s prijevodom na hrvatski jezik

*Ovim istraživanjem želimo saznati kako Vi vidite i procjenjujete svoje zdravlje. Nema točnih ili netočnih odgovora, već se radi o Vašem osobnom doživljaju. Molim Vas da odgovorite na svako pitanje na način da zaokružite jedan od ponuđenih odgovora.*

---

1. Općenito, biste li rekli da je Vaše zdravlje:

- |                 |   |
|-----------------|---|
| odlično         | 1 |
| vrlo dobro      | 2 |
| dobro           | 3 |
| zadovoljavajuće | 4 |
| loše            | 5 |

2. U usporedbi s prošlom godinom, kako biste sada ocijenili svoje zdravlje?

- |                                      |   |
|--------------------------------------|---|
| puno bolje nego prije godinu dana    | 1 |
| malo bolje nego prije godinu dana    | 2 |
| otprilike isto kao prije godinu dana | 3 |
| malo lošije nego prije godinu dana   | 4 |
| puno lošije nego prije godinu dana   | 5 |

3. Slijedeća se pitanja odnose na aktivnosti kojima se bavite tijekom jednog tipičnog dana.

Ograničava li Vas trenutno Vaše zdravlje u obavljanju navedenih aktivnosti i u kojoj mjeri?

| AKTIVNOSTI                                                                                                     | DA<br>puno | DA<br>malo | NE<br>nimalo |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|------------|--------------|
| Fizički naporne aktivnosti kao što su naporni sportovi, trčanje, podizanje teških predmeta, težak fizički rad. | 1          | 2          | 3            |
| Umjereno naporne aktivnosti.                                                                                   | 1          | 2          | 3            |
| Podizanje i/ili nošenje torbe s namirnicama.                                                                   | 1          | 2          | 3            |
| Uspinjanje uz stepenice (nekoliko katova)                                                                      | 1          | 2          | 3            |
| Uspinjanje uz stepenice (jedan kat)                                                                            | 1          | 2          | 3            |
| Saginjanje, pregibanje, klečanje                                                                               | 1          | 2          | 3            |
| Hodanje više od 1 km.                                                                                          | 1          | 2          | 3            |

|                        |   |   |   |
|------------------------|---|---|---|
| Hodanje oko 500 m.     | 1 | 2 | 3 |
| Hodanje 100 m.         | 1 | 2 | 3 |
| Kupanje ili oblačenje. | 1 | 2 | 3 |

4. Jeste li u protekla 4 tjedna u svom radu ili drugim redovitim aktivnostima imali neki od slijedećih problema zbog svog fizičkog zdravlja?

|                                                                                                             | DA | NE |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|----|
| Skratili ste vrijeme provedeno u radu i drugim aktivnostima.                                                | 1  | 2  |
| Obavili ste manje nego što ste željeli.                                                                     | 1  | 2  |
| Niste mogli obaviti neke poslove ili druge aktivnosti.                                                      | 1  | 2  |
| Imali ste poteškoća pri obavljanju poslova ili drugih aktivnosti<br>(npr. morali ste uložiti dodatni trud). | 1  | 2  |

5. Jeste li u protekla 4 tjedna imali neke od dolje navedenih problema u svom radu ili drugim redovitim aktivnostima zbog bilo kakvih emocionalnih problema (npr. osjećaj tjeskobe, depresije)?

|                                                              | DA | NE |
|--------------------------------------------------------------|----|----|
| Skratili ste vrijeme provedeno u radu i drugim aktivnostima. | 1  | 2  |
| Obavili ste manje nego što ste željeli.                      | 1  | 2  |
| Obavili ste posao manje pažljivo nego inače.                 | 1  | 2  |

6. U kojoj su mjeri, u protekla 4 tjedna, Vaše fizičko zdravlje ili emocionalni problemi utjecali na Vaše uobičajene društvene aktivnosti u obitelji, s prijateljima i drugim ljudima?

|                |   |
|----------------|---|
| uopće ne       | 1 |
| u manjoj mjeri | 2 |
| umjereno       | 3 |
| prilično       | 4 |
| izrazito       | 5 |

7. Kakve ste tjelesne bolove imali u protekla 4 tjedna?

|            |   |
|------------|---|
| nikakve    | 1 |
| vrlo blage | 2 |
| blage      | 3 |
| umjerene   | 4 |
| teške      | 5 |
| vrlo teške | 6 |

8. U kojoj su Vas mjeri ti bolovi ometali u Vašem uobičajenom radu (uključujući kućanske poslove i rad izvan kuće)?

|          |   |
|----------|---|
| uopće ne | 1 |
| malo     | 2 |
| umjereno | 3 |
| prilično | 4 |
| izrazito | 5 |

9. Slijedeće tvrdnje govore o tome kako se osjećate i kako ste se osjećali u protekla 4 tjedna.

Molimo Vas da za svaku tvrdnju zaokružite jedan od navedenih odgovora koji će najbolje opisati kako ste se osjećali.

**Koliko ste (se) u protekla 4 tjedna:**

|                                                            | stalno | skoro uvijek | dobar dio vremena | povremeno | rijetko | nikada |
|------------------------------------------------------------|--------|--------------|-------------------|-----------|---------|--------|
| Osjećali puni života                                       | 1      | 2            | 3                 | 4         | 5       | 6      |
| Bili nervozni                                              | 1      | 2            | 3                 | 4         | 5       | 6      |
| Osjećali tako potišteni da Vas ništa nije moglo razvedriti | 1      | 2            | 3                 | 4         | 5       | 6      |
| Osjećali spokojni i mirni                                  | 1      | 2            | 3                 | 4         | 5       | 6      |
| Bili puni energije                                         | 1      | 2            | 3                 | 4         | 5       | 6      |
| Osjećali malodušni i tuzni                                 | 1      | 2            | 3                 | 4         | 5       | 6      |
| Osjećali iscrpljeni                                        | 1      | 2            | 3                 | 4         | 5       | 6      |
| Bili sretni                                                | 1      | 2            | 3                 | 4         | 5       | 6      |
| Osjećali umorni                                            | 1      | 2            | 3                 | 4         | 5       | 6      |

10. Koliko su Vas vremena **tijekom protekla 4 tjedna** Vaše fizičko zdravlje ili emocionalni problemi ometali u društvenim aktivnostima (npr. posjete rodbini, prijateljima, druženja i sl.)?

|              |   |
|--------------|---|
| stalno       | 1 |
| skoro uvijek | 2 |
| povremeno    | 3 |
| rijetko      | 4 |
| nikada       | 5 |

11. Koliko je za Vas TOČNA ili NETOČNA svaka od dolje navedenih tvrdnji?

|                                                   | potpuno<br>točno | uglavnom<br>točno | ne<br>znam | uglavnom<br>netočno | potpuno<br>netočno |
|---------------------------------------------------|------------------|-------------------|------------|---------------------|--------------------|
| Čini mi se da se razbolim lakše nego drugi ljudi. | 1                | 2                 | 3          | 4                   | 5                  |
| Zdrav sam kao i bilo tko drugi koga poznajem.     | 1                | 2                 | 3          | 4                   | 5                  |
| Mislim da će mi se zdravlje pogoršati.            | 1                | 2                 | 3          | 4                   | 5                  |
| Zdravlje mi je odlično.                           | 1                | 2                 | 3          | 4                   | 5                  |