Model predviđanja povraćanja nakon opće anestezije pri laparoskopskim ginekološkim zahvatima

Šimurina, Tatjana

Doctoral thesis / Disertacija

2011

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:105:009804

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**

Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository

DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI



Središnja medicinska knjižnica

Šimurina, Tatjana (2011) ***Model predviđanja povraćanja nakon opće anestezije pri laparoskopskim ginekološkim zahvatima [Predictive model for postoperative vomiting in patients undergoing general anesthesia for laparoscopic gynecological surgery].*** **Doktorska disertacija, Sveučilište u Zagrebu.**

http://medlib.mef.hr/993

University of Zagreb Medical School Repository
http://medlib.mef.hr/

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Tatjana Šimurina

Model predviđanja povraćanja nakon opće anestezije pri laparoskopskim ginekološkim zahvatima

DISERTACIJA

Zagreb, 2011.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Tatjana Šimurina

Model predviđanja povraćanja nakon opće anestezije pri laparoskopskim ginekološkim zahvatima

DISERTACIJA

Zagreb, 2011.

Disertacija je izrađena na Odjelu za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje Opće bolnice Zadar i Katedri za medicinsku statistiku, epidemiologiju i medicinsku informatiku Škole narodnog zdravlja “ Andrija Štampar”, Medicinskog fakultete Sveučilišta u Zagrebu, u sklopu projekta MZOŠ br. 108-0982560-0257 - Prediktivni modeli u zdravstvu

Voditelj rada: doc. dr. sc. Zdenko Sonicki, dr med.

Više je ljudi utjecalo na izradu ove disertacije i ovom prilikom im se svima želim zahvaliti.

U prvom redu zahvaljujem svom mentoru doc. dr. sc. Zdenku Sonickom, dr med. koji je uložio dosta strpljenja, vremana i truda kako bi se ovaj posao uspješno završio. Veliki poticaj, nesebičnu pomoć i podršku imala sam od Borisa Mraovića, MD, Associate Professor of Anesthesiology, s kojim sam unatoč udaljenosti ostvarila znanstvenu suradnju. Zahvaljujem i Predragu Jeličiću na tehničkom dotjerivanju disertacije.

Izradi ove disertacije prethodilo je petogodišnje prikupljanje podataka o bolesnicama operiranim na Odjelu za ginekologiju Opće bolnice Zadar pri kojem su mi pomogli ginekolozi i medicinske sestre s tog odjela kao i anesteziolozi i anesteziološki tehničari s Odjela za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje Opće bolnice Zadar, te im svima skupa zahvaljujem.

Ove disertacije ne bi bilo bez razumijevanja i podrške mojih najbližih koji su trpili moju stalnu zauzetost i kojima u znak zahvalnosti posvećujem ovaj rad.

SADRŽAJ

1. UVOD 1

1.1 Poslijeoperativne mučnine i povraćanja 1

1.2 Anatomski i fiziološki mehanizmi povraćanja 2

1.3 Nepoželjne posljedice poslijeoperativnih mučnina i povraćanja 4

1.4 Čimbenici rizika za poslijeoperativne mučnine i povraćanja 5

1.4.1 Individualni čimbenici rizika 5

1.4.2 Anesteziološki čimbenici rizika 5

1.4.3 Kirurški čimbenici rizika 6

1.4.4 Prediktori poslijeoperativnih mučnina i povraćanja 7

1.5 Učestalost poslijeoperativnih mučnina i povraćanja 8

1.6 Poslijeoperativne mučnine i povraćanja: sprječavati ili naknadno suzbijati? 9

1.7 Modeli predviđanja poslijeoperativnih mučnina i povraćanja 12

1.7.1 Pojednostavljeni bodovni zbroj prema Apfelu 13

1.7.2 Modeli predviđanja poslijeoperativnog povraćanja kod odraslih 15

1.7.2.1Apfelov model 15

1.7.2.2Koivurantin model 16

2. HIPOTEZA I CILJEVI ISTRAŽIVANJA 18

2.1 Hipoteza 18

2.2 Ciljevi istraživanja 18

3. ISPITANICE I METODE 19

3.1 Prikupljanje podataka 19

3.2 Kriterij za odabir prediktora poslijeoperativnog povraćanja 24

3.3 Anesteziološki postupci 24

3.4 Statistička analiza 27

3.4.1 Veličina uzorka 27

3.4.2 Analiza podataka 27

4. REZULTATI 31

4.1 Obilježja ispitanica podvrgnutih laparoskopskim ginekološkim zahvatima 31

4.1.1 Opća obilježja 31

4.1.2 Specifična obilježja ispitanica s obzirom na anamnestičke podatke o čimbenicima rizika poslijeoperativnog povraćanja 32

4.1.3 Obilježja operativnog zahvata na ispitanicama 34

4.1.4 Obilježja anestezije i primijenjene anesteziološke tehnike 34

4.1.5 Poslijeoperativna obilježja ispitanica 36

4.1.6 Podaci o povraćanju nakon laparoskopskih ginekoloških zahvata 36

4.2 Obilježja ispitanica s obzirom na pojavu povraćanja nakon laparoskopskih ginekoloških zahvata 37
4.2.1 Opća obilježja ispitanica 37
4.2.2 Specifična obilježja ispitanica 37
4.2.3 Obilježja operativnog zahvata 40
4.2.4 Obilježja anestezije i primijenjene tehnike opće anestezije 41
4.2.5 Poslijeoperativna obilježja 43
4.2.6 Podaci o poslijeoperativnom povraćanju 44
4.3 Analiza mogućih prediktora univarijatnom logističkom regresijom 44
4.4 Model predviđanja povraćanja nakon laparoskopskih ginekoloških zahvata u općoj anesteziji – primjena multivarijatne logističke regresije 47
4.5 Procjena utjecaja isključenih prediktora na mogući konačni predloženi model predviđanja povraćanja nakon laparoskopskih ginekoloških zahvata 51
4.6 Model predviđanja povraćanja nakon laparoskopskih ginekoloških zahvata - primjena metode CoPlot 51
4.7 Analiza međudjelovanja prediktora poslijeoperativnog povraćanja dobivenih logističkom regresijom uz primjenu CoPlot metode 55
4.8 Bodovni zbroj predviđanja povraćanja nakon laparoskopskih ginekoloških zahvata u općoj anesteziji 62
4.8.1 Bodovanje predloženih modela dobivenih logističkom regresijom i metodom CoPlot 62
4.8.2 Obilježja bodovnih zbrojeva temeljenih na logističkoj regresiji i metodi CoPlot s obzirom na pojavu povraćanja nakon laparoskopskih ginekoloških zahvata 64
4.8.3 Antiemetska profilaksa pomoću bodovnih zbrojeva temeljenih na logističkoj regresiji i CoPlot metodi 65
4.8.4 Obilježja bodovnih zbrojeva za predviđanje mučnina/povraćanja prema Apfelu i Koivuranti i njihova primjena kod ispitanica podvrgnutih laparoskopskim ginekološkim zahvatima 66
4.9 Usporedba prediktivnih obilježja četiri različita modela predviđanja poslijeoperativnog povraćanja 67
5. RASPRAVA 69
6. ZAKLJUČCI 87
7. SAŽETAK 89
8. SUMMARY 91
9. PRILOZI 93
10. POPIS LITERATURE 99
11. ŽIVOTOPIS 115

UVOD

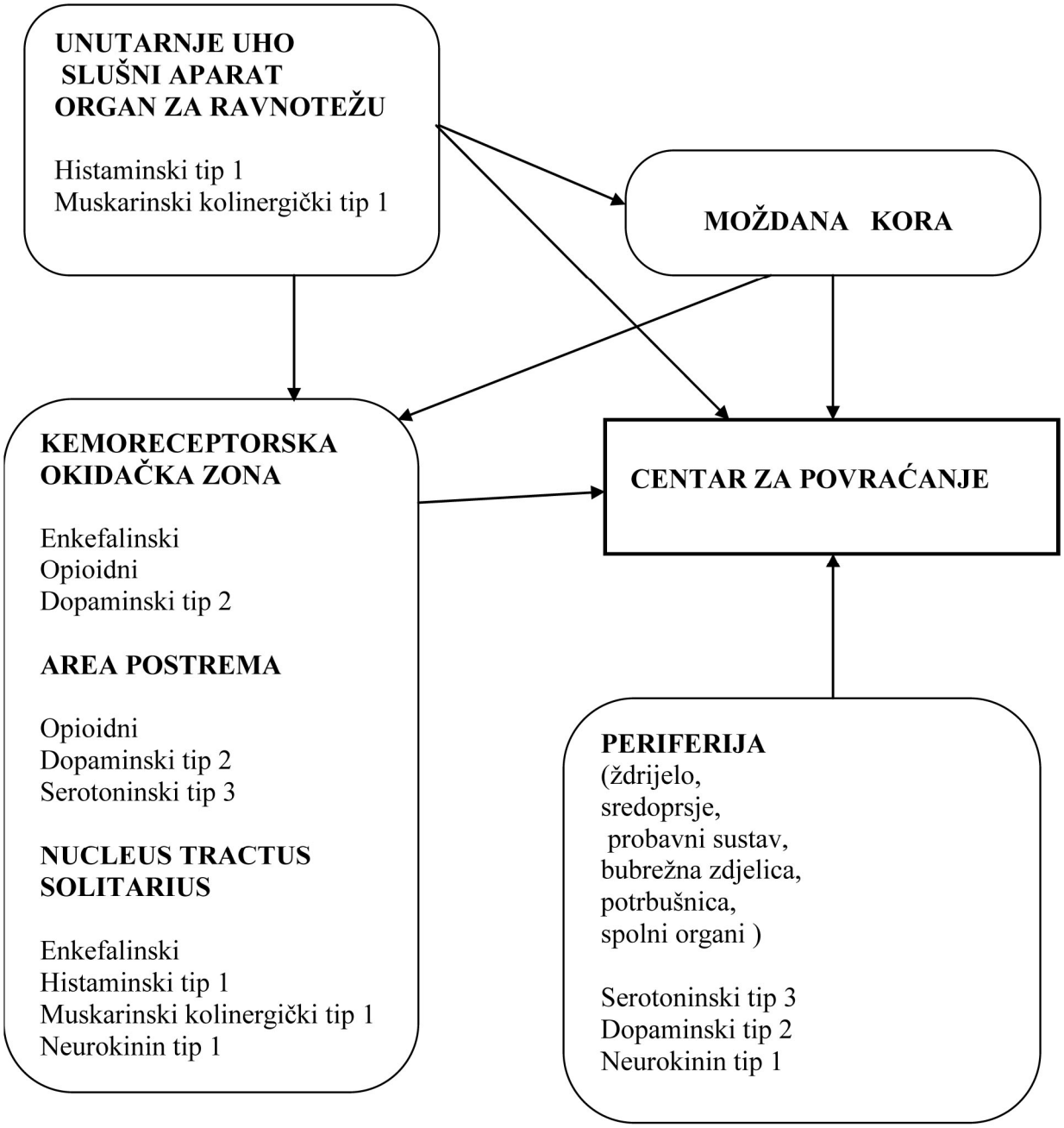
1.1 Poslijeoperativne mučnine i povraćanja

Poslijeoperativne mučnine i povraćanja (engl. Postoperative Nausea and Vomiting, PONV) obuhvaćaju tri vodeća simptoma koja se nakon anestezije mogu pojaviti zasebno ili najčešće zajedno: mučnina (engl. nausea), povraćanje (engl. vomiting) i napinjanje na povraćanje bez izbacivanja želučanog sadržaja (engl. retching). Mučnina je osobni, neugodni osjećaj pobude na povraćanje bez popratnih mišićnih kontrakcija na izgon i često prethodi povraćanju. Povraćanje je nagli izbačaj želučanog sadržaja na usta, a rezultat je usklađenog rada mišića trbušne stijenke, grkljana i ždrijela, te međurebrenih mišića što je popraćeno povratnom kontrakcijom mišićnog sloja tankog crijeva, opuštanjem svoda želuca, otvaranjem ulaznog otvora želuca, spuštanjem ošita, zatvaranjem ulaza u grkljan i podizanjem mekog nepca[1]. Povraćanje ili napinjanje na povraćanje bez povraćenog sadržaja koje se zaredom uzastopno ponavlja u razmacima do pet minuta u daljnjem se radu definiraju kao jedna emetska epizoda. Slijedom toga što se povraćanje javlja puno češće od napinjanja bez povraćenog sadržaja i zbog samog pojednostavljenja u daljnjem će se tekstu koristiti jedinstven naziv povraćanje. Povraćanje bez prethodne mučnine je izuzetno rijetka pojava dok je mučina često popraćena povraćanjem. Primjer povraćanja koje nije popraćeno mučninom je ono uslijed nadražaja stražnjeg dijela ždrijela prilikom laringoskopije. U svakom slučaju radi se o zasebnim pojavama koje tako treba i promatrati[2] jer iako se često prate, povraćanje ne možemo smatrati daljnjim stadijem mučnine. Mučnina ako potraje može biti teško podnošljiva, predstavljati čak i veći problem za bolesnika od recimo jednokratnog povraćanja nakon kojeg može uslijediti potpuno olakšanje. Međutim, radi se o subjektivnom osjećaju nestalne jakosti bez mogućnosti standardnog mjerenja što otežava usporedbu između pojedinih bolesnika i grupa bolesnika kao i rezultate raznih studija. Mučnine nije lako uočiti, mjeriti i uspoređivati dok je nasuprot tome povraćnje pojava koja se može jasno opažati.

1.2 Anatomski i fiziološki mehanizmi povraćanja

Mučnina i povraćanje spadaju u mehanizam zaštite organizma od unesenih otrovnih tvari. Patofiziologija zbivanja još nije u potpunosti razjašnjena[3]. Zna se da su za povraćanje zaduženi centar za povraćanje i kemoreceptorska okidačka zona u areji postremi. Centar za povraćanje nalazi se u lateralnoj retikularnoj formaciji produžene moždine na dnu četvrte moždane komore u blizini tractusa solitariusa u razini dorzalne motorne jezgre živca vagusa. Podražaji s periferije, primjerice iz srednjeg dijela ždrijela, sredoprsja, probavnog sustava, bubrežne zdjelice, potrbušnice, područja spolnih organa pristižu putem perifernih živaca glossopharyngealnog i vagusa, dok iz središnjih struktura poput moždane kore, unutarnjeg uha, slušnog aparata, organa za ravnotežu i vidnog centra podražaji pristižu preko kemoreceptorske okidačke zone u areji postremi[4] (slika 1). Prožetost kemoreceptorske okidačke zone krvožiljem i nepotpunost krvno-moždane barijere u tom području omogućuju njezinu aktivaciju dotokom kemijskih tvari putem krvi i cerebrospinalne tekućine. Enkefalinski, opioidni i dopaminski receptori u kemoreceptorskoj okidačkoj zoni, opioidni, dopaminski i serotoninski u areji postremi, enkefalinski, histaminski, muskarinski kolinergički i neurokinin tipa 1 (NK_1) u nukleus tractus solitariusu imaju ulogu u nastanku poslijeoperativnih mučnina i povraćanja (slika 1). Jaki bolovi, neki lijekovi, elektrolitske i metaboličke tvari mogu proizvesti podražaje na navedenim receptorima koji se zatim odašilju u centar za povraćanje[4,5]. Nasuprot ovome, blokiranje navedenih receptora lijekovima antiemeticima dovodi do suzbijanja poslijeoperativnih mučnina i povraćanja pri čemu je zamjećeno da neki mogu imati bolji učinak na mučninu a drugi na povraćanje[4,6-14]. Centar za povraćanje odašilje motoričke signale putem nekoliko moždanih živaca u gornji dio probavnog trakta, a preko moždinskih živaca u ošit i trbušne mišiće i na taj način koordinira čin povraćanja. Mučnina počinje u moždanoj kori procesom prepoznavanja podražaja koji pristižu izravno iz moždanih i vestibularnih područja ili iz produžene moždine konkretno centra za povraćanje kamo stižu impulsi iz probavnog trakta, nižih moždanih struktura ili moždane kore[3].

U neposrednoj blizini centra za povraćanje nalaze se visceralni centri odgovorni za fiziološke promjene koje prate mučninu i povraćanje u smislu slinjenja, gutanja, znojenja, bljedoće kože, ubrzanog disanja i pulsa i poremećaja srčanog ritma[15,16].



Slika 1. Shematski prikaz puteva prijenosa podražaja i važnijih receptora u nastanku mučnina i povraćanja.

1.3 Nepoželjne posljedice poslijeoperativnih mučnina i povraćanja

Poslijeoperativne mučnine i povraćanja najčešća su komplikacija nakon opće anestezije[1]. Otežavaju, usporavaju i poskupljuju oporavak bolesnika nakon kirurških zahvata. Povraćanje ako traje duže može dovesti do dehidracije i elektrolitske neravnoteže u organizmu, manjka kalija, klora, natrija i metaboličke alkaloze. Odgođeno ponovno uzimanje hrane, pića ili lijekova na usta, ortostatska hipotenzija, poremećaj srčanog ritma, moguće laceracije želuca i jednjaka, venska hipertenzija, slabije cijeljenje kirurške rane zbog krvarenja i rašivanja šavova, povećani očni i intrakranijski tlak daljnje su moguće nepoželjne posljedice. Prikazi slučajeva gdje su opisani aspiracija želučanog sadržaja, ruptura jednjaka[17] i dušnika, teški potkožni emfizem, pneumotoraks ili gubitak vida upozoravaju da se unatoč sporadičnom javljanju problem ne smije potcjeniti. Poslijeoperativne mučnine i povraćanja u većini slučajeva nije životno ugrožavajuća ali je izrazito neugodna nuspojava nakon anestezije koja smanjuje zadovoljstvo bolesnika zdravstvenom skrbi, može odgoditi njegov odlazak na kućni oporavak i povratak na posao i dovesti do neplaniranog povratka na bolničko liječenje koje time dodatno poskupljuje[16]. Svaka pojedina epizoda povraćanja odgađa izlazak iz sobe za oporavak nakon anestezije za približno 25 minuta[18]. Bolesnici naglašavaju povraćanje kao najnepoželjniju komplikaciju nakon izlaska iz anestezije, čak ispred poslijeoperativne boli, dok je mučnina na četvrtom mjestu[19]. Prema rezultatima jednog istraživanja voljni su sudjelovati sa 100 američkih dolara, odnosno 73 američka dolara dodatnih vlastitih sredstava samo da dobiju lijek potpuno učinkovit protiv povraćanja, odnosno mučnine i 56 američkih dolara za profilaksu poslijeoperativnih mučnina i povraćanja[20]. Prema drugoj studiji provedenoj u dvjema različitim populacijama spremni su za profilaksu poslijeoperativnih mučnina i povraćanja izdvojiti 65 i 68 eura, ali ako su poslijeoperativno već razvili mučnine i povraćanja i više, odnosno 96 i 99 eura[21]. Sve učestalije izvođenje kirurških zahvata na dnevnoj bazi kod ambulantnih bolesnika naglašava iznova problem ove nuspojave često nazivane „veliki mali problem“[22].

1.4 Čimbenici rizika za poslijeoperativne mučnine i povraćanja

Dobro poznavanje čimbenika rizika odgovornih za nastanak poslijeoperativnih mučnina i povraćanja pomaže anesteziologu u planiranju odgovarajućih postupaka s ciljem njihovog sprječavanja. Nastanku poslijeoperativnih mučnina i povraćanja doprinose brojni čimbenici koji ovise o bolesniku ili su povezani s anestezijom i kirurškim zahvatom. Čimbenici rizika za mučnine, odnosno povraćanja nakon anestezije u najvećem se broju slučajeva preklapaju, s manjim razlikama koje proizlaze iz nekih razlika u fiziologiji ovih nuspojava pa ih se ovom prilikom može razmotriti neodvojeno[7].

1.4.1 Individualni čimbenici rizika

Individualni čimbenici za odrasle bolesnike su ženski spol[1,23-26], nepušenje[1,23,24,26-28], anamnestički podatak o prijašnjim poslijeoperativnim mučninama i povraćanju[25,28] i/ili kinetozi („bolest putovanja“, engl. motion sickness, MS)[1,24,26,28,29] i migrenama kao riziku za mučnine[3,30], mlađa dob[23,26,30], izostanak značajnijih popratnih bolesti[23]. Određena obilježja bolesnika koji pristupa kirurškom zahvatu nisu još u potpunosti istražena, primjerice psihički poremećaji, napetost[29,31-33], mučnine i povraćanje prije zahvata, ortostatska disfunkcija[34], vrtoglavica[5], konzumiranje alkohola, lijekova i određene hrane[27], sklonost mučnini zbog gladovanja, odnosno povraćanju uslijed boli ili konzumiranja alkohola, smanjena pokretljivost probavnog sustava, alergija, nepravilni menstruacijski ciklusi[35], tjelesna visina[1], teškoće pri izvođenju intubacije[36], pripadnost određenim etničkim skupinama[27,37] i opća iscrpljenost organizma[1]. U novije vrijeme prevladava shvaćanje da indeks tjelesne mase nema značajnu prediktivnu vrijednost iako i tu postoje oprečni rezultati[23,29,38,39]. Unatoč oprečnim rezultatima ranijih studija smatra se da rana faza menstruacijskog ciklusa ne doprinosi značajno pojavi poslijeoperativnih mučnina i povraćanja[1,40-42].

1.4.2 Anesteziološki čimbenici rizika

Na individualne čimbenike rizika anesteziolog ne može utjecajati ali anesteziološke čimbenike može kontrolirati. Anesteziološki čimbenici se odnose u prvom redu na primjenu

opioida[23,25,36,43,44], hlapljivih anestetika[23,29,45,46] nasuprot totalnoj intravenskoj anesteziji propofolom[47,48,49,50,51], primjenu dušikovog oksidula[29,36,52-58], veće doze neostigmina (>2,5 mg), primjenu intubacije za osiguranje dišnog puta[23], produženo trajanje anestezije[23,26,28], izostanak premedikacije i antiemetske zaštite[59,60]. Osjećaj gladi i žeđi[1] prije operacije, način održavanja dišnog puta, odabir mišićnog relaksansa[25,36], praćenje i poništavanje živčanomišićne blokade[29,61-65], primjena kratkodjelujućih opioida nasuprot dugodjelujućim[26,66], utjecaj hipnotika[36], sniženi krvni tlak, usporeni puls, hipoksija i hiperkarbija u anesteziji[1,67] i nadoknada gubitka tekućine[68-75] čimbenici su koji još zahtijevaju daljnja istraživanja. Pokazalo se da ventilacija na masku tijekom uvoda u anesteziju[76] i nedovoljno iskustvo u vođenju anestezije[23,46] ne povećavaju značajno rizik. Nadalje, pražnjenje želučanog sadržaja nazogastričnom sondom ne utječe na mučnine ali u nekim slučajevima smanji povraćanje[46,77-79]. Pokazalo se da dodatne, visoke koncentracije kisika u perioperativnom razdoblju ne djeluju zaštitno ali je zamjećen koristan učinak na rano povraćanje nakon operacija u području trbuha[24,80-82]. Poslijeoperativni provokativni čimbenici odnose se u prvom redu na jačinu boli i način suzbijanja boli opioidima nasuprot neopioidnim analgeticima[28,29,36,44,83]. Otvoren je problem utjecaja premještanja i ustajanja bolesnika i ponovnog konzumiranja hrane i pića tijekom oporavka nakon kirurškog zahvata[1,29].

1.4.3 Kirurški čimbenici rizika

Kirurški čimbenici se odnose u prvom redu na dulje trajanje operacije[24,26,28,36]. Stavovi oko prediktivne vrijednosti samog tipa operacije u smislu načina izvođenja i anatomskog područja nad kojim se zahvat obavlja još nisu u potpunosti usaglašeni[1,23,30,46,84-88] velikim dijelom zbog istovremenog utjecaja različitih brojnih poticajnih čimbenika. Prevladava mišljenje da tip operacije (ginekološke, abdominalne, neurološke, oftalmološke i maksilofacijalne) utječe pretežno na pojavu mučnina[7]. Nadalje, do sada nije dovoljno istražen mogući utjecaj dijagnostičkih postupaka i nekirurških metoda liječenja, primarne kirurške dijagnoze[36], gladovanja prije[1,89] i poslije kirurškog

zahvata[90], kalendarskog razdoblja kad se zahvat izvodi[36] i vremenskih prilika i mjesečevih mijena na dan operacije[26], neposrednog bolničkog okruženja[36] i produljenog boravka u sobi za oporavak[36].

1.4.4 Prediktori poslijeoperativnih mučnina i povraćanja

Čimbenici rizika koji pokazuju značajnu prediktivnu vrijednost za nastanak poslijeoperativnih mučnina i povraćanja su nezavisni prediktori[1,16,23,24,30,66]. Združeno djelovanje dva zasebna čimbenika rizika može djelovati kao jedan nezavisni prediktor[26].

Društvo za ambulantnu anesteziju (engl. Society for Ambulatory Anesthesia, SAMBA) je zauzelo najnovije stavove o nezavisnim prediktorima (tablica 1.) i postupcima za sprječavanje i rješavanje poslijeoperativnih mučnina i povraćanja s kojima bi trebao biti upoznat svaki anesteziolog[24].

Tablica 1. Nezavisni prediktori poslijeoperativnih mučnina i povraćanja kod odraslih prema Društvu za ambulantnu anesteziju[24].

Prediktori poslijeoperativnih mučnina i povraćanja		
Individualni	Anesteziološki	Kirurški
Ženski spol (nakon puberteta)	Hlapljivi anestetici	Trajanje operacije[1]
Nepušenje	Dušikov oksidul	Tip operacije[2]
Prijašnje poslijeoperativne mučnine i povraćanja ili kinetoze	Opioidi[3]	

[1]povećanje rizika 60% za svakih narednih pola sata kirurške intervencije
[2]laparoskopija, laparotomija, operacije dojki, strabizma, maksilofacijalne, ginekološke, abdominalne, neurološke, oftalmološke, urološke
[3]količina tijekom i nakon anestezije.

Potrebno je poznavati neke razlike u prediktorima važnim za hospitalizirane i ambulantne bolesnike[91,92]. Postepenim uvođenjem novih kirurških metoda i anesteziooloških tehnika primjerenih ambulantnim uvjetima pažnja se sve više usmjerava na ambulantne bolesnike i njihove moguće poslijeoperativne komplikacije gdje su poslijeoperativne mučnine i povraćanja jedan od vodećih problema. Mučnine i povraćanja nakon anestezije mogu se nastavit i po otpustu iz bolnice kod jedne trećine bolesnika. Čimbenike rizika u ovom slučaju nije moguće jednostavno predvidjeti ali se zna da bol, svojstva i međudjelovanje lijekova, prerana aktivnost i slabo upoznavanje bolesnika s

ovim problemom mogu igrati značajnu ulogu[93]. Prediktori za ambulantne bolesnike su ženski spol, dob, anamnestički podatak o prijašnjim poslijeoperativnim mučninama i povraćanju i kinetozama, dulja anestezija, način izvođenja opće anestezije i tip operacije[92].

1.5 Učestalost poslijeoperativnih mučnina i povraćanja

Primjenom novijih kratkodjelujućih anestetika, boljih i primjerenijih anesteziooloških i kirurških tehnika, te uvođenjem farmakoloških i nefarmakoloških metoda[65] za sprječavanje poslijeoperativnih mučnina i povraćanja postiglo se značajno smanjenje opće incidencije koja danas općenito iznosi oko 30% tijekom 24 sata nakon opće anestezije. Ipak, bolesnici koji su visokorizični za ovu nuspojavu nakon anestezije mogu očekivati incidenciju čak do 80% ako nije uključena antiemetska profilaksa[15]. Regionalna anestezija kao što su centralni i posebno periferni živčani blokovi osiguravaju nižu incidenciju ali je jasno da se navedene anesteziološke tehnike ne mogu primijeniti kod svih vrsta kirurških zahvata niti za sve bolesnike[5,94]. Unatoč tome što intravenski anestetik propofol smanjuje relativni rizik za 19% i dušik kad se koristi umjesto dušikovog oksidula za 12%[66] u praksi se totalna intravenska anestezija (TIVA) koristi rjeđe od inhalacijske koja je cijenom još uvijek prihvatljivija osobito ako se koriste niski protoci. Farmakološka profilaksa ponekad u praksi nije potpuno zaživjela zbog povećanih troškova liječenja, nedostatka temeljitih ekonomskih analiza i nepostojanja potpuno uspješnog lijeka kojim bi se ova nuspojava nakon anestezije mogla zasigurno spriječiti i potpuno ukloniti i dobrim djelom zbog neopravdanog straha od mogućih nuspojava i međudjelovanja lijekova iako su antiemetici kojima se danas raspolaže u tom pogledu sve sigurniji[95]. Dapače, očekivano smanjenje relativnog rizika pojedinim antiemetikom je predvidljivo i iznosi oko 26% bez obzira na vrstu lijeka danog profilaktički[66]. Multimodalnim pristupom koji obuhvaća totalnu intravensku anesteziju (TIVA) i profilaktičku kombinaciju od dva antiemetika postiže se bolji potpuni odgovor (bez mučnina/povraćanja) i bolje zadovoljstvo bolesnika nego kad se takva navedena profilaksa primjeni kod anestezije hlapljivim anestetikom i dušikovim oksidulom ili da se primjeni jedino TIVA bez ikakve profilakse[47]. Multimodalni pristup

najviše koristi bolesnicima vrlo visokog rizika za ovu nuspojavu nakon anestezije[12,59,96]. Pojedinačne intervencije ne utječu pritom jedna na drugu već svaka odražava svoje djelovanje zasebno. Najveće se smanjenje apsolutnog rizika postigne početnom intervencijom tako da je u krajnjem slučaju moguće ostvariti smanjenje relativnog rizika najviše 70%[46]. Kada se usporedi prednost primjene antiemetske profilakse nasuprot tretiranju već nastalih simptoma najveće zadovoljstvo liječenjem pokazuju bolesnici vrlo visokog rizika za poslijeoperativne mučnine i povraćanja[97]. U svakom slučaju suzbijanje već nastalih simptoma trebalo bi započeti odmah kod umjerene mučnine i prve epizode povraćanja zbog izgledne vjerojatnosti da će se u protivnom slučaju ponoviti[98]. U novije vrijeme zbog niske cijene i pokazane učinkovitosti sve zanimljivije postaju nefarmakološke metode zaštite ili rješavanje već izraženih simptoma pomoću akupunkturne, akupresurne[99] ili električne stimulacije[100] na točkama P6 (Nei-Guan) ili K-K9 u području oko ručnog zgloba[101-105].

1.6 Poslijeoperativne mučnine i povraćanja: sprječavati ili naknadno suzbijati?

Unatoč neprekidnim nastojanjima da se usaglase stavovi u vezi primjene antiemetske profilakse još se uvijek susreću određene dvojbe u prvom redu oko preciznosti procjene korisnosti za određenog bolesnika, odabira najprikladnijih lijekova koje bi u svakom slučaju trebalo primijeniti u povoljnom trenutku u najmanjoj mogućoj efektivnoj dozi kako bi se postigla odgovarajuća efikasnost a smanjila mogućnost nuspojava. U uvjetima svakodnevne prakse gdje se antiemetska profilaksa ne provodi sustavno, javlja se potreba za cjelovitim razmatranjem prednosti i nedostataka rutinske profilakse napose bolesnicima visokog rizika nasuprot uobičajenom rješavanju već nastalih simptoma ove nuspojave nakon anestezije.

Zagovaranju rutinskog davanja lijekova kojima se nastoji preduhitriti ova neugodna i teško podnošljiva nuspojava nakon anestezije, ide u prilog u prvom redu povećano zadovoljstvo bolesnika cjelokupnim postupkom liječenja. Naime, danas je poznat širok izbor različitih antiemetika, sve pristupačnijih cijenom i pouzdanog djelovanja dok se ozbiljno štetne nuspojave uslijed njihove

primjene pojavljuju uglavnom sporadično[106,107]. Rutinska antiemetska profilaksa općenito smanjuje učestalost i jačinu mučnina i povraćanja što je osobito važno za bolesnike osjetljive na čimbenike koji potiču nastanak ove nuspojave koja prijeti ugrozom cjelokupnog ishoda liječenja posebno nakon određenih vrsta kirurških zahvata[88].

Nasuprot opisanom pristupu moguće je primjeniti neodložno suzbijanje mučnina i povraćanja kad se pojave iza anestezije što je većinom slučaj u našoj svakodnevnoj praksi[108]. Na ovaj se način može izbjeći nepotrebno davanje lijekova onim bolesnicima za koje se pogrešno pretpostavljalo da će razviti simptome. Oni skloniji ovakvom pristupu ističu činjenicu da kako god nema potpuno djelotvornog lijeka u suzbijanju novonastalih simptoma tako nema ni u njihovom sprječavanju jer antiemetska profilaksa nije uvijek uspješna za sve bolesnike s potpuno ispravnom pretpostavkom pojave simptoma što iznova nameće pitanje neopravdanih troškova i nepotrebnog izlaganja bolesnika nuspojavama i međudjelovanju lijekova.

U svakom slučaju rutinska profilaksa najviše koristi bolesnicima visokog rizika za poslijeoperativne mučnine i povraćanja[108], a njena uspješnost ovisi kako o vrsti i količini lijeka tako o načinu i odabiru trenutka primjene. Ove činjenice najbolje se mogu predočiti izravno primjerom iz ranije objavljenih studija. Analizirane su[108] objektivne mjere ishoda liječenja nakon manjih kirurških zahvata u općoj anesteziji u ambulantnim uvjetima uz rutinsku primjenu antiemetske profilakse i usporedile s drugačijim pristupom koji se sastojao u neodgodivom rješavanju već nastalih simptoma. Rutinska profilaksa ondansetronom neposredno prije početka zahvata nije dovela do očekivanog poboljšanja ispitivanih mjera ishoda kao što su vrijeme provedeno do otpusta, općenito zadovoljstvo cjelokupnim iskustvom u jednodnevnoj kirurgiji, neplanirani povratak u bolnicu i vrijeme koje protekne do povratka uobičajenim dnevnim aktivnostima. Međutim, podskupina bolesnika velikog rizika a to su mahom bile žene s anamnestičkim podacima o prethodnim poslijeoperativnim mučninama i povraćanjima ili kinetozama, primale su profilaksu rutinski prije kirurških zahvata za koje se znalo da su često popraćeni ovom nuspojavom i postigle

su veće zadovoljstvo cjelokupnim postupkom njenog rješavanja od onog dijela takvih bolesnica koje nisu imale profilaksu već se pristupalo samo rješavanju nastalih simptoma[108]. U prospektivnoj, dvostruko slijepoj, placebo kontroliranoj studiji, rutinskom profilaksom istim lijekom, u jednakoj količini ali ovom prilikom uključenog pri završetku kirurškog zahvata, postiglo se značajno smanjenje učestalosti i težine simptoma i što je posebno bitno veće zadovoljstvo bolesnika[109].

Antiemetska profilaksa općenito je najpotrebnija bolesnicima s visokim rizikom za pojavu poslijeoperativnih mučnina i povraćanja. Rutinska primjena profilakse je najpouzdaniji način kako kod njih svesti ovu nuspojavu na najmanju moguću mjeru jer ne bi bilo razumno dopustiti pojavu simptoma bez nastojanja da se unaprijed spriječe unatoč tome što će je poneki bolesnik dobiti nepotrebno. Navedene činjenice opravdavaju troškove dodatnog uvođenja lijekova za profilaksu i ukoliko zatreba rješavanja njihovih mogućih nuspojava. Rezultate analize troškova i učinkovitosti treba gledati s obzirom na očekivanu incidenciju poslijeoperativnih mučnina i povraćanja u populaciji gdje se profilaksa želi primijeniti, cijenu i efikasnost lijekova ili drugih profilaktičkih metoda i troškove rješavanja mogućih nuspojava i međudjelovanja primijenjenih lijekova kao i mogućih komplikacija kojima bolesnik biva izložen zbog neprovođenja profilakse[107]. Općenito uzevši, bolesnici malog rizika nisu kandidati za profilaksu, umjerenog rizika su kandidati za profilaksu jednim lijekom, velikog rizika kombinacijom dva lijeka, a najvećeg rizika kombinacijom dva do tri lijeka[107]. Ako unatoč primijenjenoj profilaksi ipak nastanu mučnine i povraćanja tijekom prvih šest poslijeoperativnih sati potrebno bi bilo uvesti lijek koji nije davan profilaktički kako bi se djelovalo na drugačije receptorsko mjesto od onog na koje se već djelovalo[107]. Objavljena ekonomska analiza je pokazala dobru isplativost sredstava uloženih u antiemetsku profilaksu u usporedbi s troškovima tretiranja poslijeoperativnih mučnina i povraćanja i dodatno proizašlih komplikacija kod povratnika na bolničko liječenje[110].

Najnovije smjernice postignute usaglašavanjem stavova vodećih stručnjaka pod okriljem Društva za ambulantnu anesteziju (engl. The Society of Ambulatory Anesthesia, SAMBA)[24]

obuhvaćaju postupnik sprječavanja i rješavanja poslijeoperativnih mučnina i povraćanja temeljeno na individualnim, anesteziološkim i kirurškim prediktorima uzimajući pri tom u obzir osobitosti pojedinih bolesnika i analizu učinkovitosti izdataka. Smjernice se sastoje u prvom redu u procjeni rizika nastanka ove nuspojave nakon anestezije kod pojedinog bolesnika. Strategija smanjenja osnovnog rizika provodi se izbjegavanjem opće i davanjem prednosti regionalnoj anesteziji, korištenjem propofola za uvod i održavanje anestezije, izbjegavanjem dušikovog oksidula, hlapljivih anestetika, neostigmina u većim dozama, smanjenjem količine opioida tijekom i nakon anestezije, neopiodnom poslijeoperativnom analgezijom, odgovarajućom nadoknadom gubitaka tekućine. Nadalje, preporuča se profilaksa i korištenje jedne do dvije intervencije kod bolesnika umjerenog rizika, profilaksa kombinacijom nekoliko lijekova iz različitih skupina ili višenačinski pristup putem dvije ili više anesteziooloških intervencija kod onih velikog rizika i antiemetski tretman onim bolesnicima kojima profilaksa nije djelovala ili je nisu imali[24]. Bolesnici manjeg rizika ako ne postoji mogućnost ozbiljne ugroze rezultata kirurškog zahvata i općenito poslijeoperativnog ishoda ne bi trebali primati antiemetsku profilaksu već se pričeka i djeluje čim se mučnine i povraćanja pojave nakon anestezije[24].

U kolikoj će se mjeri antiemetska profilaksa i rješavanje poslijeoperativnih mučnina i povraćanja u praksi provoditi u skladu s utvrđenim smjernicama jednim dijelom ovisi o pristupu problemu i procjeni odgovornog anesteziologa kojem bi posao u donošenju konačnih odluka bio lakši i pouzdaniji korištenjem standardiziranog podsjetnika u okviru informatiziranog zdravstvenog sustava koji bi obuhvaćao elektronički unos i obradu bolesničkih podataka[111].

1.7 Modeli predviđanja poslijeoperativnih mučnina i povraćanja

Modeli predviđanja poslijeoperativnih mučnina i povraćanja koriste se za procjenu kojem bi bolesniku bilo potrebno uključiti antiemetsku profilaksu i prilagoditi anesteziološke postupke na način kako bi se izbjegla ili smanjila ova neugodna nuspojava nakon anestezije. Farmakološka profilaksa se ne provodi rutinski kod svih bolesnika povećanog rizika zbog nemogućnosti njegove

pouzdane procjene i nepostojanja potpuno učinkovitog lijeka za suzbijanje poslijeoperativnih mučnina i povraćanja, te mogućih nuspojava lijekova ili njihovih kombinacija. Procjena očekivane incidencije jedino na temelju tipa operacije i samo jednog prediktora i to najčešće podatka o prijašnjim poslijeoperativnim mučninama i povraćanjima nije dostatna. Tip operacije ili prethodno iskustvo poslijeoperativnih mučnina i povraćanja imaju lošu pouzdanost predviđanja kojem bi bolesniku bilo potrebno uvesti antiemetsku profilaksu. Pojednostavljeni bodovni zbroj koji kombinira nekoliko nezavisnih prediktora pokazuje umjerenu pouzdanost[84]. Pojednostavljeni bodovni zbroj od nekoliko najutjecajnijih prediktora zanimljiv je svakom anesteziologu zbog lake pamtljivosti a time i jednostavnije primjene u svakodnevnom radu, tim više jer samo pojednostavljenje ne umanjuje bitno pouzdanost cijelog modela predviđanja. Do sada je opisano više modela za predviđanje poslijeoperativnih mučnina i povraćanja za odrasle[28,29,31,36,37,92,112-116] i tri modela samo za povraćanje od toga dva za odrasle[114,117] i jedan za djecu[118].

1.7.1 Pojednostavljeni bodovni zbroj prema Apfelu

Od modela predviđanja poslijeoperativnih mučnina i povraćanja kod odraslih najpoznatiji je i zbog jednostavnosti najčešće primjenjivan Apfelov pojednostavljeni zbroj bodova[115].

Pojednostavljeni zbroj bodova ovdje definiramo kao skup čimbenika rizika pomoću kojih se predviđa vjerojatnost pojave poslijeoperativnih mučnina i povraćanja. Ovaj model je znatno jednostavniji od drugih jer koristi samo četiri prediktora (tablica 2.).

Tablica 2. Pojednostavljeni bodovni zbroj prediktora za poslijeoperativnu mučninu i povraćanje prema Apfelu i suradnicima[115].

PREDIKTOR	BODOVI
Ženski spol	1
Prijašnje poslijeoperativne mučnine i povraćanja ili «bolest putovanja»	1
Nepušenje	1
Poslijeoperativni opioidi	1
ZBROJ	0, 1, 2, 3, 4

Određeni broj čimbenika povezan je s određenim postotkom očekivane incidencije mučnina i povraćanja za poslijeoperativni period od 24h gdje bolesnici sa tri ili četiri prediktora imaju velik rizik nastanka poslijeoperativnih mučnina i povraćanja, približno od 60 do 80% (tablica 3.).

Tablica 3. Približna vjerojatnost pojave poslijeoperativnih mučnina i povraćanja prema pojednostavljenom bodovnom zbroju po Apfelu i suradnicima.

Rizik PONV-a	Broj prediktora	Očekivana incidencija PONV-a (%)
Veoma mali	0	10
Mali	1	21
Umjereni	2	39
Veliki	3	61
Veoma veliki	4	79

PONV – poslijeoperativne mučnine i povraćanja (engl. postoperative nausea and vomiting).

Navedeni model je izrađen u dvije studije i to u finskoj studiji na uzorku od 520 bolesnika i njemačkoj na uzorku od 2202 bolesnika, starijih od 18 godina, u uvjetima opće balansirane anestezije. Bodovni zbroj dobiven u jednoj studiji mogao se uspješno primijeniti u uvjetima druge studije. Površina ispod ROC krivulje u modelu iz finske studije iznosi 0,69, a kad se model primjeni na uvjete njemačke studije 0,65. Površina ispod ROC krivulje u njemačkoj studiji iznosi 0,75, a kad se model primjeni u uvjetima finske studije 0,69. U svakom slučaju, pojednostavljenjem modela

prediktivna snaga diskriminacije bitno ne slabi i model se uz neke ograde pokazao primjenjivim u kliničkoj praksi.

1.7.2 Modeli predviđanja poslijeoperativnog povraćanja kod odraslih

Do sada su opisana dva modela predviđanja poslijeoperativnog povraćanja za odrasle: model prema Apfelu i suradnicima i model prema Koivuranti i suradnicima.

1.7.2.1 Apfelov model

Poznato je da se čimbenici rizika za poslijeoperativno povraćanje preklapaju s onima za mučnine s nekim manjim razlikama. Tako su sklonost migrenama i tip operacije često u vezi s nastankom mučnina[7,23], a bol i konzumiranje alkohola mogu uključiti mehanizme koji su povezani s povraćanjem[1]. Nakon modela za predviđanje poslijeoperativne mučnine i povraćanja Apfel i suradnici izradili su model predviđanja poslijeoperativnog povraćanja[117]. Najvažniji nezavisni prediktori u najvećoj se mjeri odnose na bolesnika i samo jedan na anesteziju:

1. ženski spol
2. mlađa dob
3. nepušenje
4. prijašnje poslijeoperativne mučnine i povraćanja ili «bolesti putovanja»
5. duže trajanje anestezije.

Vjerojatnost poslijeoperativnog povraćanja (engl. Postoperative Vomiting, POV) izračunava se prema sljedećoj formuli:

$POV = 1/(1+\exp(-z))$, $z = 1{,}28 \times (\text{spol}) - 0{,}029 \times (\text{dob u godinama}) - 0{,}74 \times (\text{pušenje}) + 0{,}63 \times (\text{povijest PONV ili MS}) + 0{,}26 \times (\text{trajanje u satima}) - 0{,}92$

Navedena formula se temelji na rezultatima dobivenim logističkom regresijom. Negativni predznak označava obrnutu korelaciju. Ovdje su ženski spol, pušenje, prethodne PONV ili MS kodirane sa 1

dok je muški spol i nenazočnost navedenih prediktora sa 0. Autori preporučuju koristiti gotovu tablicu s već unesenim prediktorima i izračunatim vjerojatnostima za poslijeoperativno povraćanje. Originalni model je izveden na populaciji od ukupno 1137 odraslih bolesnika podvrgnutih otorinolaringološkim (ORL) operacijama u općoj balansiranoj anesteziji. Utjecaj tipa operacije (endoskopske, timpanoplasika, operacije na sinusima i ostale) na incidenciju povraćanja nije pokazao statističku značajnost. Incidencija povraćanja 24h nakon operacije u «evaluacijskom setu» (evaluacija čimbenika rizika) (N=553) je iznosila 21%, dok je u «validacijskom» (vrednovanje bodovnog zbroja) (N=584) 22,1%. Površina ispod ROC krivulje iznosi 0,77. Nakon interne validacije nametnula se potreba dodatno istražiti primjenjivost ovog bodovnog zbroja u drugim centrima i za drugi tip operacija. Ovaj bodovni zbroj originalno izveden za ORL operacije vrednovan je u narednoj Apfelovoj studiji na dijelu populacije bolesnika («validacijski set», N=542) podvrgnutih različitim tipovima operacija[119]. U «evaluacijskom setu» (N=549) su analizirani čimbenici rizika i izveden novi bodovni zbroj sa sljedećim nezavisnim prediktorima:

1. ženski spol
2. mlađa dob
3 «bolest putovanja» ili prijašnje poslijeoperativne mučnine i povraćanja
4. tip operacije.

Ovdje su nezavisan kirurški čimbenik bile jedino operacije na štitnjači što se može dovesti u vezu s kirurškim manipulacijama oko glossopharyngealnog živca i vagusa. Snaga predikcije oba bodovna zbroja je testirana na «validacijskom setu» i nije nađena značajna razlika među njima. Dakle, bodovni zbroj originalno izveden na ORL operacijama mogao se uspješno primijeniti kod bolesnika podvrgnutih raznim tipovima operacija u općoj balansiranoj anesteziji.

1.7.2.2 Koivurantin model

Originalni model izveden je na ukupno 1107 bolesnika u dobi iznad 4 godine, podvrgnutih različitim tipovima operacija najčešće u općoj balansiranoj anesteziji, rjeđe u regionalnoj ili

kombinirano obje tehnike[114]. Najveća incidencija mučnina i povraćanja je bila nakon ginekoloških laparotomija i ORL operacija. Incidencija povraćanja prva dva sata poslije operacije (u «sobi za buđenje») bila je 5%, dok je tijekom cijelog 24h perioda 25%. Na temelju zastupljenosti pet najjačih nezavisnih prediktora izračunate su pretpostavljene vjerojatnosti poslijeoperativnog povraćanja u obliku pojednostavljenog modela predviđanja.

Tablica 4. Pojednostavljeni model predviđanja poslijeoperativnog povraćanja prema Koivuranti i suradnicima.

PREDIKTOR	BODOVI
Ženski spol	1
Prijašnje poslijeoperativne mučnine i povraćanja	1
Operacije dužeg trajanja (>60 min)	1
Nepušenje	1
«Bolest putovanja»	1
ZBROJ	0, 1, 2, 3, 4, 5

Tablica 5. Rizik nastanka poslijeoperativnog povraćanja prema pojednostavljenom modelu po Koivuranti i suradnicima.

Rizik POV-a	Broj prediktora	Očekivana incidencija POV-a (%)
Veoma mali	0	7
Veoma mali	1	7
Mali	2	17
Umjereni	3	25
Veliki	4	38
Veoma veliki	5	61

POV – poslijeoperativno povraćanje

Ostali manje važni čimbenici koji slijede su: ASA klasifikacija fizikalnog stanja, dob (>50 god), BMI (>25 kg/m²). Površina ispod ROC krivulje za osam najjačih prediktora iznosi 0,721, dok je za pet prediktora 0,71.

Nezavisni prediktori za poslijeperativno povraćanje ujedno vrijede i za mučnine s nekim razlikama u statistički manje važnim čimbenicima poput poslijeoperativnih opioida, anesteziološka tehnika (opća nasuprot regionalnoj), BMI (>25 kg/m²), sklonosti migrenama i ASA klasifikaciji fizikalnog stanja bolesnika.

2. HIPOTEZA I CILJEVI ISTRAŽIVANJA

2.1 Hipoteza

Analizom i uključivanjem međudjelovanja potencijalnih prediktora u model predviđanja poslijeoperativnog povraćanja osnažuje se prediktivna vrijednost predmnijevanog prediktivnog sklopa.

2.2 Ciljevi istraživanja

- Razviti model predviđanja poslijeoperativnog povraćanja temeljen na prikupljenim podacima ginekoloških laparoskopskih operacija, korištenjem logističke regresije i/ili specifičnog pristupa temeljenog na višedimenzionalnom skaliranju.
- Izgraditi bodovni sustav predviđanja.
- Usporediti novi model s Apfelovim i Koivurantinim modelom predviđanja.

Svrha ovog rada je izgraditi model predviđanja poslijeoperativnog povraćanja nakon ginekoloških laparoskopskih operacija u općoj anesteziji za koji se očekuje da će zbog specifičnog metodološkog pristupa imati jednostavniju strukturu i/ili bolje prediktivne karakteristike i primjereniju uporabivost u anesteziološkoj praksi od postojeća dva modela predviđanja prema Apfelu i suradnicima i Koivuranti i suradnicima. Također će se procijeniti relativne prednosti/nedostaci prediktivnih karakteristika navedena dva postojeća modela, u specifičnim uvjetima planiranih ginekoloških laparoskopskih operacija. Očekivan je i doprinos u metodološkom pristupu analize medicinskih podataka kada postoji slaba asocijacija s višestrukim, složenim prediktivnim čimbenicima.

3. ISPITANICE I METODE

Istraživanje je provedeno u okviru znanstvenoistraživačkog projekta financiranog od Ministarstva znanosti, obrazovanja i športa Republike Hrvatske, "Prediktivni modeli u zdravstvu" broj 108-0982560-0257 uz odobrenje Etičkih povjerenstava Medicinskog fakulteta u Zagrebu (broj: 04-1384-2006) i Opće bolnice Zadar (broj: 01-522/08). Od početka 2006. do kraja 2010. godine prospektivno su prikupljani prijeoperativni i operativni podaci o čimbenicima rizika za poslijeoperativna povraćanja nakon planiranih ginekoloških laparoskopskih operacija u općoj anesteziji na Odjelu za ginekologiju i porodništvo Opće bolnice Zadar.

3.1 Prikupljanje podataka

Na sam dan operacije glavni istraživač ujedno zadužen za vođenje anestezije obilazio je bolesnice, upoznavao ih s postupnikom studije, odgovarao na sva pitanja postavljena u vezi anestezije i praćenja nakon nje, ispunjavao s njima upitnike o mogućim čimbenicima rizika za poslijeoperativno povraćanje (upitnici br. 1 i 2 u prilogu), te ponudio informirani pristanak na uvid i potpis. Prikupljani su podaci o fazi menstruacijskog ciklusa koja se za pojedine ispitanice izračunavala počevši od prvog dana krvarenja. Izračun dana ovulacije temeljio se na prosječnom ukupnom broju dana cijelog ciklusa od kojeg se oduzme 14 dana koliko traje luteinska faza. Ovulatorna faza ciklusa definirana je u ovom istraživanju trajanjem dva dana oko ovulacije što se kod većine ispitanica moglo potvrditi ultrazvučnim pregledom neposredno prije kirurškog zahvata. Preglede i kirurške zahvate izvodila su dvojica iskusnih ginekologa sa specijalističkim radnim stažom dužim od 10 godina.

Kriteriji za uključivanje u studiju bili su sljedeći:

- bolesnice starije od 18 godina
- ASA I-II (procjena fizikalnog stanja prema American Society of Anesthesiologists)
- planirane laparoskopske ginekološke operacije
    - odstranjivanje cista i tumora na jajnicima

    - miomektomije
    - dijagnostički i terapijski zahvati zbog steriliteta
    - laparoskopski asistirane vaginalne histerektomije (LAVH)
- predviđeno trajanje opće anestezije najmanje pola sata
- boravak u bolnici od najmanje 24 sata.

Kriteriji neuključenja u studiju su:

- ASA >II
- prijeoperativne mučnine i povraćanja
- bolesti koje oštećuju pokretljivost probavnog sustava
    - diabetes mellitus
    - kronični cholecystitis
    - želučane i crijevne bolesti
    - živčanomišićne bolesti
    - bolesti jetre
    - ozljede središnjeg živčanog sustava
    - prijašnje operacije na probavnom sustavu
- smetnje u sustavu za ravnotežu
- bubrežne bolesti
- plućne bolesti
- trudnoća
- dojenje
- nepravilni menstruacijski ciklusi (kraći od 21 ili duži od 35 dana)
- alkoholizam
- ovisnost o narkoticima
- osjetljivost na lijekove primijenjene u studiji

- uzimanje lijekova 48h prije operacije
    - protiv mučnina i povraćanja
    - psihotropnih lijekova
    - hormona (estrogen, progesteron)
    - steroida
    - opioida.

Kriteriji isključenja iz studije bili su:

- neočekivana alergija na lijekove
- otežana ili nemoguća ventilacija pomoću anesteziološke maske za lice
- postavljanje orofaringealnog tubusa (eng. *airway*) tijekom uvoda u anesteziju i izlaska iz nje
- ponovljeni pokušaj intubacije
- krvni gubici koji zahtijevaju nadoknadu
- hemodinamske nestabilnosti
    - hipotenzija koja traje duže od 5 minuta
    - varijacije sistoličkog tlaka >35%
    - bradikardija koja se ne uspijeva riješiti atropinom
- pad saturacije hemoglobina kisikom tijekom i nakon operacije (SpO_2 <90%)
- porast izdahnute koncentracije ugljičnog dioksida ($etCO_2$ >6,1 kPa)
- prijelaz na laparotomiju
- potreba mehaničke ventilacije nakon operacije
- poslijeoperativne komplikacije koje zahtijevaju dodatnu intervenciju
- nepridržavanje postupnika tijekom istraživanja.

Anesteziolog zadužen za anesteziju i unošenje podataka u ranije pripremljene upitnike o individualnim čimbenicima prikupljao je i podatke o anesteziološkim i kirurškim čimbenicima rizika prije i tijekom kirurškog zahvata. Ujedno je bilježio razloge naknadnog isključenja iz

istraživanja 47 ispitanica koje su zadovoljile kriterije uključivanja ali su se tijekom istraživanja prema kriterijima isključivanja pokazale neprimjerene.

Poslijeoperativne mučnine i povraćanja uobičajeno se prate do 24 sata nakon kirurškog zahvata, pri čemu su mučnine i povraćanja u prva dva sata definirane kao rane, a od 2 do 24 sata kao kasne[2]. Drugi i 24. sat nakon kirurškog zahvata anesteziolog koji nije bio upoznat s primijenjenom anestezиološkom tehnikom obilazio je bolesnice i prikupljao podatke o učestalosti povraćanja i jakosti mučnina tijekom ranog (prva dva sata u „sobi za oporavak“) i kasnog (od 2. do 24. sata na ginekološkom odjelu) razdoblja praćenja oporavka i unosio ih u upitnik (upitnik br. 3 u prilogu).

Najveće vrijednosti na VAS ljestvici (0-100 mm, 0=bez mučnine, 100=maksimalna mučnina) za procjenu mučnina tijekom ranog (0-2h) i kasnog (2-24h) razdoblja praćenja zabilježene su i unesene u upitnik (broj 3 u prilogu). Drugi i 24. sat nakon kirurškog zahvata su prikupljani podaci o jačini boli u mirovanju uz pomoć VAS ljestvice (0-100 mm, 0=bez boli, 100=najjača bol). U studiji su sudjelovale i tri medicinske sestre s Odjela za ginekologiju i porodništvo osposobljene za ovo istraživanje, koje nisu bile upoznate s primijenjenom anestezиološkom tehnikom ali su bile upućene u način praćenja i potrebne postupke s bolesnicama. One su tijekom 24 sata nakon kirurškog zahvata također pratile pojavu mučnina i povraćanja i bilježile vrijeme nastanka i jačinu mučnina u navedeni upitnik, pratile jačinu boli i sudjelovale u tretiranju boli, mučnine i povraćanja. Anesteziolog zadužen za poslijeoperativno praćenje provjeravao je temeljitost praćenja od strane tih medicinskih sestara, ispravnost unošenja podataka i poštivanje postupnika studije. Istovremeno je uz službujuće osoblje motrio pojavu poslijeoperativnih komplikacija, nuspojave lijekova i provjeravao postoji li sjećanje na događaje iz okoline tijekom anestezije («intraoperativna budnost») i da li su uslijed svega navedenoga poduzimane mjere koje bi mogle utjecati na postupnik studije.

Prikupljani su sljedeći podaci:

- *Individualni čimbenici rizika*:

- dob
- ASA klasifikacija (procjena fizikalnog stanja)
- tjelesna visina
- tjelesna težina
- indeks tjelesne mase (engl. body mass index, BMI)
- prethodne epizode poslijeoperativnog povraćanja i mučnina
- anamnestički podatak o kinetozama («bolest putovanja»)
- anamnestički podatak o alergijama
- podatak o medikamentoznoj terapiji kroničnih bolesti
- informacija o pušenju
- menstruacijski ciklus (folikularna, ovulatorna i lutealna faza ciklusa) i postmenopauza
- anamnestički podatak sklonosti glavoboljama
- procjena psihičke napetosti neposredno prije kirurškog zahvata prema izjavi same bolesnice - mala, osrednja, jaka napetost (engl. verbal rating scale, VRS) i amsterdamskoj ljestvici za procjenu preoperativne anksioznosti i želje za informiranošću (engl. Amsterdam Preoperative Anxiety and Information Scale, APAIS) detaljnije su opisane drugdje[120]
- informacija o osjećaju gladi i žeđi neposredno prije operacije
- anamnestički podatak o povraćanju i mučnini nakon uzimanja alkohola
- anamnestički podatak o povraćanju i mučnini nakon jake boli
- anamnestički podatak o povraćanju i mučnini nakon gladovanja.

- *Anesteziološki čimbenici rizika*:

- trajanje anestezije (min)
- intraoperativna količina opioida (fentanyl, μg)
- dušikov oksidul (N_2O) (da/ne)
- inspiratorna frakcija dušikovog oksidula tijekom anestezije, FI N_2O (0,5/ 0,7)

- inspiratorna frakcija kisika tijekom anestezije FI O_2 (0,3/ 0,4/ 0,5/ 0,8)
- hlapljivi anestetik sevofluran ili izofluran
- korištenje opioidne analgezije (meperidin, mg) za suzbijanje poslijeoperativne boli
- procjena jakosti poslijeoperativne boli prema vizualno-analognoj ljestvici (VAS)
- procjena jakosti mučnine prema vizualno-analognoj ljestvici (VAS)

- *Kirurški čimbenici rizika*:

- trajanje (min) i
- tip operacije (operacije na jajnicima, operacije na maternici, kirurški zahvati zbog steriliteta).

Svi prikupljeni podaci o navedenim čimbenicima rizika bili su šifrirani i pohranjivani za svaku ispitanicu ponaosob pod šifrom.

3.2 Kriterij za odabir prediktora poslijeoperativnog povraćanja

Od prikupljenih podataka isključene su varijable koje nemaju kvalitetne prediktivne karakteristike: procjena zdavstvenog stanja jer ispitanicama s izraženim popratnim bolestima (ASA $\geq$ 3) nije rađena laparoskopija već laparotomija; trajanje nekonzumiranja hrane i pića jer se ispitanice nisu mogle pouzdano sjetiti; povraćanje/mučnine uslijed boli i prijeoperativna napetost jer su izrazito subjektivne varijable kojima su neke ispitanice davale veću a druge manju pažnju i nisu bile dovoljno pouzdane za predviđanje ishoda; varijable koje su se mjerile nakon dva sata po kirurškom zahvatu konkretno varijabla poslijeoperativna bol nakon 24 sata. Mučnina i antiemetik su izlazne varijable gdje je mučnina simptom koji često neposredno prethodi povraćanju kad je kasno primijeniti profilaksu, a antimetik (metoklopramid) se primjenjivao po pojavi simptoma.

3.3 Anesteziološki postupci

Bolesnice su smjele objedovati najkasnije do šest sati i popiti bistre tekućine do tri sata prije početka anestezije. Nadoknada tekućine bolesnicima na sami dan prije zahvata obavljala se kristaloidnim otopinama 1 ml/kg za svaki sat prijeoperativnog neunošenja tekućine. Nadoknada

tekućine tijekom operacije postizala se kristaloidnim otopinama 10 ml/kg/h, a tijekom prva tri sata nakon operacije 5ml/kg/h. Nije se koristila profilaksa poslijeoperativnih mučnina i povraćanja što je bilo u skladu sa standardima uobičajene skrbi o bolesniku (engl. standard of hospital care) na Odjelu za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje Opće bolnice Zadar. Bolesnice su premedicirane midazolamom 7,5 mg u tableti s malom količinom vode približno oko jedan sat prije operacije. Tijekom anestezije primjenjivao se standardni monitoring koji se sastoji od neprekidnog EKG praćenja, neinvazivnog mjerenja krvnog tlaka i pulsa, pulsne oksimetrije za praćenje saturacije hemoglobina kisikom (SpO_2), kapnografije za praćenje izdahnutog ugljičnog dioksida ($etCO_2$) i tlaka u dišnim putevima.

Uvod u anesteziju započinjao je fentanylom (1-2 μg/kg), thiopentalom (5 mg/kg) i mišićna relaksacija vecuronijumom (0,1 mg/kg), intravenski (i.v.). Ventilacija kisikom izvodila se ručno pomoću anesteziološke maske dok se s obzirom na stanje svijesti i mišićnu relaksaciju nisu postigli zadovoljavajući uvjeti za intubaciju. Postupak nije uključivao umetanje želučane sonde radi pražnjenja želučanog sadržaja. Nakon osiguranog dišnog puta bolesnice su postavljane na kontroliranu mehaničku ventilaciju uz održavanje normokapnije ($etCO_2$ = 4,8–5,1 kPa). Sve su laparoskopije izvođene upuhivanjem ugljičnog dioksida u trbušnu šupljinu i bolesnice postavljane u Trendelenburgov položaj do kraja samog kirurškog zahvata. Anestezija se održavala hlapljivim anestetikom sevofluranom za operacije pretpostavljenog trajanja do 60 minuta ili izofluranom za duže operacije (oko jedne minimalne alveolarne koncentracije ~1 MAC) u plinskoj smjesi s kisikom (inspiratorne frakcije FIO_2 0,3/ 0,5) i dušikovim oksidulom (N_2O), odnosno kisikom (FIO_2=0,3/ 0,4/ 0,5/ 0,8) i zrakom. Odabirom hlapljivog anestetika ovisno o pretpostavljenom trajanju operacije nastojalo se u postojećim uvjetima strogo ograničene potrošnje prema međusobnom dogovoru anesteziologa na Odjelu za anesteziologiju i reanimatologiju smanjiti troškove anestezije. Odabir anesteziološke tehnike bez ili sa dušikovim oksidulom tijekom cijele anestezije ili uključenog tek oko pola sata prije završetka kirurškog zahvata kao i različitih

koncentracija kisika obavio se randomizacijom pomoću kompjutorski izrađene tablice slučajnih brojeva u okviru istovremeno provedenih triju studija o utjecaju različitih koncentracija kisika, odnosno dušikovog oksidula na poslijeoperativne mučnine i povraćanja kao i brzinu izlaska iz anestezije[56,82,121]. U konačnici je primijenjeno osam različitih anesteziooloških tehnika ovisno o koncentraciji (inspiratornoj frakciji) primijenjenih anesteziooloških plinova i njihovoj kombinaciji:

1. zrak, 30% kisik, sevofluran
2. zrak, 40% kisik, sevofluran
3. zrak, 50% kisik, sevofluran
4. zrak, 80% kisik, sevofluran
5. 50% dušikov oksidul, kisik, sevofluran
6. 70% dušikov oksidul, kisik, sevofluran
7. zrak, 30% kisik, izofluran
8. zrak, 30% kisik, izofluran, oko pola sata prije kraja operacije zrak je zamjenjen 70% dušikovim oksidulom.

U svrhu održavanja krvnog tlaka i pulsa unutar 20% u odnosu na prijeoperativne vrijednosti povremeno su dodavani bolusi 1-2 μg/kg fentanyla i.v., a za održavanje mišićne relaksacije 1-2 mg vecuronijuma i.v. Za reverziju mišićne blokade koristio se neostigmin 2,5 mg uz dodatak 1 mg atropina i.v.

Za poslijeoperativnu procjenu boli i mučnina koristila se vizualno-analogna ljestvica (VAS), ravna crta dužine 0-100 mm (0=bez boli ili mučnine / 100 mm = najjača moguća bol ili mučnina) koja je bolesnicama predočena i objašnjena prije dobivanja lijeka za premedikaciju. Nakon laparoskopskih ginekoloških operacija koristio se diklofenak intramuskularno (i.m.) i meperidin i.v. protiv bolova, a protiv mučnina i/ili povraćanja metoklopramid i.v. Nakon završene operacije a prije izlaska iz anestezije sve su bolesnice primile diklofenak 75 mg i.m. Poslijeoperativna bol jača od 40 mm na VAS ljestvici suzbijala se meperidinom u dozama po 25 mg do najviše 100 mg i.v. dok se nije

postigao zadovoljavajući efekt što bi se na zahtjev bolesnice ponovilo ako je potrebno svaka naredna 4 sata. Povraćanje uz izbačen želučani sadržaj ili napinjanje bez izbačenog sadržaja u uzastopnim razmacima do 5 min definirali smo jednom epizodom povraćanja. Ukoliko bi se bolesnice požalile na mučnine primijenjen je antiemetik metoklopramid 0,2 mg/kg tjelesne težine i.v. koji se po potrebi ponovio u istoj dozi. Antiemetik se obvezno primijenio nakon dvije i više epizoda povraćanja tijekom vremenskog razdoblja do pola sata, kod mučnine jakosti VAS >50 mm ili mučnine bilo koje jakosti koja traje dulje od 15 minuta.

Sve su bolesnice nakon kirurškog zahvata po isteku propisane parenteralne nadoknade tekućina mogle piti bistru tekućinu. U kasnijim poslijepodnevnim satima mogle su uzimati laganu večeru i samostalno ustajati iz postelje.

3.4 Statistička analiza

3.4.1 Veličina uzorka

Temeljem preliminarnog istraživanja[56] procijenjena je potrebna veličina uzorka, uz kriterij snage logističke regresije od 0,8 i vjerojatnosti pogreške 0,05. Dobiveni rezultat je sugerirao veličinu uzorka od 221 ispitanice. S obzirom na opaženu incidenciju poslijeoperativnih povraćanja nakon ginekoloških laparoskopskih operacija, činjenice da bi neki prikupljani podaci mogli nedostajti, veličina uzorka je povećana za 90% na ukupno 421 ispitanicu.

3.4.2 Analiza podataka

Prikupljeni podaci prikazani su tablično aritmetičkim sredinama, standardnim devijacijama, medijanom, minimalnim i maksimalnim vrijednostima, te interkvartilnim rasponom, odnosno apsolutnom frekvencijom pojavljivanja i pripadajućim postocima. Jačina povezanosti potencijalnih prediktorskih varijabli za pojavu poslijeoperativnog povraćanja analizirana je i opisana univarijatnom logističkom regresijom. Za izvođenje modela predviđanja temeljenog na prikupljenim podacima primijenjena je multivarijatna logistička regresija, i specifičan analitički pristup temeljen na višedimenzionalnom skaliranju. Klinički i statistički značajne prediktorske

varijable su uključene u početni model multivarijatne logističke regresije, te su odabrane one prediktorske varijable čija je statistička značajnost bila manja od 0,20. Kod ovakvog postupka odabira prediktorskih varijabli, gdje se ne koristi koračna logistička regresija (engl. Stepwise Logistic Regression), uobičajeno je primijeniti kriterij statističke značajnosti veće od 0,10, stoga je kao kriterij u ovom istraživanju odabrana kao granična vrijednost statistička značajnost od 0,20. U sljedećim koracima u multivarijatnom logističkom modelu zadržavani su prediktori sa statističkom značajnošću manjom od 0,05, dok su ostali prediktori isključivani iz modela sve dok se nije dobio model s prediktorima koji su svi bili statistički značajni na razini manjoj od 0,05. S obzirom na moguće interakcije isključenih prediktora na multivarijatni sustav zadržanih prediktora, interakcije su procijenjene analizom utjecaja svakog pojedinog isključenog prediktora na statističku značajnost zadržanih prediktora u modelu multivarijatne logističke regresije. Ukoliko ponovnim uključivanjem isključenih prediktora dođe do promjene statističke značajnosti zadržanih prediktora za više od 20%, isključeni prediktor se vraćao u konačni prediktorski sustav multivarijatne logističke regresije. Smatra se da ukoliko pojedini prediktor mijenja statističke značajnosti sustava prediktora za više od 20% tada postoji značajan skriveni, odnosno posredni utjecaj tog prediktora na sustav, te ga zbog toga treba zadržati u prediktorskom sustavu.

Drugi analitički pristup za izgradnju modela predviđanja poslijeoperativnog povraćanja temeljio se na modificiranom višedimenzionalnom skaliranju, odnosno CoPlot-u kao metodi vizualizacije multivarijatnih odnosa varijabli. Ta metoda analize međuovisnosti mjerenih varijabli omogućuje redukciju dimenzionalnosti, ujedno otkrivajući „skrivenu strukturu“ izmjerenih podataka. Specifičnost tog analitičkog pristupa je u evaluaciji asocijacija između varijabli i asocijacija između pojedinih opažanja, odnosno konkretnih ispitanica. To se postiže naslojavanjem dvaju grafičkih prikaza, gdje prvi grafički prikaz predstavlja udaljenosti među opažanjima (ispitanicama), dok drugi grafički prikaz, uvjetovan prvim, prikazuje vektorski prostor odnosa među varijablama. Prednost ovog postupka u odnosu na klasično višedimenzionalno skaliranje je opis međuodnosa varijabli

temeljen na njihovim korelacijama. Tim postupkom se dobija informacija o međuodnosima opažanja vrijednosti za pojedine ispitanice i definiranih varijabli.

Udaljenost između pojedinih opažanja definira se metrikom poznatom pod nazivom „udaljenost gradskih blokova“ (engl. city-block distance). Umjesto klasične tehnike grafičkog prikaza matrice udaljenosti, primijenjuje se ne-metrička metoda temeljena na analizi najmanjeg prostora[122,123], kako bi se dobio dvodimenzionalni prikaz svih opažanja. Drugi grafički prikaz koji se naslojava na prikaz međuodnosa opažanja, dobija se regresijskom metodom.

Kako bi se validirao takav postupak, izračunavaju se mjere kojima se procjenjuje koliko dobro su prikazana opažanja, i koliko dobro su prikazane varijable (engl. goodness of fit diagnostics). Za procjenu relativnog gubitka informacija koji se javlja kada se višedimenzionalni podaci transformiraju u dvodimenzionalne koristi se koeficijent alijenacije[123]. Također se izračunava magnituda maksimalnih korelacija, kao mjera izračuna korelacija između originalnih vrijednosti svake varijable i projekcija svakog opažanja na tu varijablu. Varijable s malim magnitudama korelacija se isključuju iz analize, odnosno prediktivnog modela. Kriterij za određivanje dimenzionalnosti konačnog modela je bio jednostavnost primjene u praksi i usporedivost sa dosad poznatim modelima. Stoga je definirano da se zadrži maksimalno četiri prediktora s najvećom korelacijom.

Dobiveni modeli su pojednostavljeni bodovanjem, odnosno izvođenjem bodovnog zbroja pomoću kojega se izvodi procjena potrebne primjene antiemetske profilakse. Boduje se prisutnost faktora rizika, odnosno pojava vrijednosti pojedinih prediktora iznad predviđenih graničnih vrijednosti. Granične vrijednosti pojedinih prediktora definirane su ili prema literaturnim navodima gdje je to bilo dostupno, ili prema vrijednosti medijana pojedinih prediktorskih varijabli.

Za validaciju dobivenog modela koristila se osjetljivost, specifičnost, te apsolutna i relativna prediktivna točnost i rangovi mjera prediktivnosti modela.

Za pripremu podataka koristio se Microsoft Excel, a za analizu SAS 9.1, i programska podrška za statističku i grafičku analizu R, te posebno programiran CoPlot algoritam[124,125].

4. REZULTATI

U razdoblju od početka 2006. do kraja 2010. godine prikupljeni su podaci o čimbenicima rizika poslijeoperativnog povraćanja za 421 ispitanicu koje su bile liječene na Odjelu za ginekologiju i porodništvo Opće bolnice Zadar i podvrgnute planiranim laparoskopskim ginekološkim zahvatima zbog steriliteta, odstanjenja cista ili tumora na jajnicima, tumora na maternici i odstranjenja maternice u općoj anesteziji. Kriterije uključenja u studiju nisu zadovoljile 53 ispitanice. Od ukupnog broja uključenih ispitanica isključeno je tijekom istraživanja njih 47 (18 zbog neplanirane laparotomije, 10 zbog kršenja postupnika istraživanja, 5 zbog hemodinamske nestabilnosti, 4 zbog dobivanja kortikosteroida po pojavi urtikarije, 3 zbog iznenadnog pada saturacije hemoglobina kisikom, 3 zbog trajanja anestezije < 30 min., 1 zbog otežane intubacije, 1 zbog otežane ventilacije na anesteziološku masku, 1 zbog porasta izdahnute koncentracije CO_2, 1 zbog težih poslijeoperativnih komplikacija). Od ukupno 374 ispitanice koje su uspješno završile istraživanje tijekom prva 24 sata nakon anestezije povratilo je njih 121 (32,35%).

4.1 Obilježja ispitanica podvrgnutih laparoskopskim ginekološkim zahvatima

4.1.1 Opća obilježja

Opća obilježja svih ispitanica uključenih u studiju (dob, težina, visina, BMI) prikazana su u tablici 6. Uključene su ispitanice koje su bile procijenjene s obzirom na zdravstveno stanje kao ASA I i II gdje je ASA I bilo 260 od 374 ispitanice (69,5%) i ASA II 114 od 374 ispitanice (30,5%).

Tablica 6. Opća obilježja svih ispitanica podvrgnutih laparoskopskim ginekološkim zahvatima u općoj anesteziji.

Obilježje	Aritmetička sredina	Standardna devijacija	Medijan	Minimalna vrijednost	Maksimalna vrijednost	Interkvartilni raspon
Dob (god)	39,35	11,89	38,00	18	76	17
Težina (kg)	67,56	10,85	65,00	45	105	14
Visina (cm)	168,89	6,42	168,50	153	192	9
BMI (kg/m²)	23,69	3,66	22,94	16,65	35,08	5,09

4.1.2 Specifična obilježja ispitanica s obzirom na anamnestičke podatke o čimbenicima rizika poslijeoperativnog povraćanja

Specifična obilježja svih ispitanica s obzirom na čimbenike rizika za poslijeoperativno povraćanje (podatak o uzimanju lijekova, prethodnim poslijeoperativnim mučninama i/ili povraćanju, menstruacijskom statusu – faza ciklusa i razdoblje nakon menopauze, krvnom tlaku, pušenju, sklonosti kinetozama, alergijama i migrenama, mučninama uslijed gladovanja i povraćanju nakon konzumiranja alkohola, mučninama i povraćanju zbog jake boli, napetosti i želji za informiranošću o anesteziji i kirurškom zahvatu, nekonzumiranju hrane i pića, osjećaju gladi i žeđi prije kirurškog zahvata) prikazane su pregledno u tablicama 7. i 8.

Tablica 7. Specifična obilježja (procjena napetosti i želje za informiranošću o anesteziji i kirurškom zahvatu, neuzimanje jela i pića prije laparoskopskih ginekoloških zahvata) za sve ispitanice.

Obilježje	Aritmetička sredina	Standardna devijacija	Medijan	Minimalna vrijednost	Maksimalna vrijednost	Inter-kvartilni raspon
APAIS* (bodovi 6-30)	17,24	5,39	18,00	6	30	8
APAIS anksioznost (bodovi 4-20)	10,90	3,92	11,00	4	20	6
APAIS informiranost (bodovi 2-10)	6,34	2,17	6,00	2	10	3
Gladovanje prije zahvata (h)	18,00	3,93	18,25	7	27	6
Neuzimanje tekućine prije zahvata (h)	13,33	3,64	13,00	2	26	4

**APAIS (6-30 bodova) (opisano u prilogu, upitnik 2)*

Tablica 8. a. Specifična obilježja ispitanica podvrgnutih laparoskopskim ginekološkim zahvatima s obzirom na čimbenike rizika za poslijeoperativno povraćanje.

Obilježje		Ukupno (N=374) N	%
Uzimanje lijekova	Da	87	23,3
	Ne	287	76,7
Prethodne poslijeoperativne mučnine i povraćanja	Da	46	12,3
	Ne	164	43,9
	Nepoznato	164	43,9
Kinetoze	Da	129	34,5
	Ne	245	65,5
Pušenje	Da	159	42,5
	Ne	215	57,5

Tablica 8. b. Specifična obilježja ispitanica s obzirom na poslijeoperativno povraćanje – nastavak.

Obilježje		Ukupno (N=374) N	%
Prethodne poslijeoperativne mučnine i povraćanja ili kinetoze	Da	154	41,2
	Ne	220	58,8
Prethodne poslijeoperativne mučnine i povraćanja i kinetoze	Da	21	5,6
	Ne	353	94,4
Povraćanje nakon konzumiranja alkohola	Da	21	5,6
	Ne	218	58,3
	Nepoznato	135	36,1
Mučnina uslijed gladovanja	Da	60	16,0
	Ne	178	47,6
	Nepoznato	136	36,4
Glad prije kirurškog zahvata	Da	72	19,3
	Ne	168	44,9
	Nepoznato	134	35,8
Žeđ prije kirurškog zahvata	Da	137	36,6
	Ne	103	27,5
	Nepoznato	134	35,8
Podatak o alergijama	Da	92	24,6
	Ne	282	75,4
Podatak o migrenama	Da	38	10,2
	Ne	216	57,8
	Nepoznato	120	32,1
Podatak o mučnini i povraćanju uslijed boli	Da	33	8,8
	Ne	171	45,7
	Nepoznato	170	45,5
Krvni tlak	Snižen	81	21,7
	Normalan	252	67,4
	Povišen	41	11,0
Napetost prije kirurškog zahvata	Da	174	46,5
	Ne	64	17,1
	Nepoznato	136	36,4
Osobna procjena napetosti prije kirurškog zahvata	Bez napetosti	64	17,1
	Mala napetost	74	19,8
	Srednja napetost	71	19,0
	Jaka napetost	29	7,8
	Nepoznato	136	36,4
Menstruacijski status	Folikularna faza	150	40,1
	Ovulacija (± 2 dana)	90	24,1
	Lutealna faza	59	15,8
	Postmenopauza	69	18,4
	Nepoznato	6	1,6

4.1.3 Obilježja operativnog zahvata na ispitanicama

Ispitanice su bile podvrgnute laparoskopskim ginekološkim zahvatima zbog steriliteta, cista ili tumora na jajnicima ili tumora na maternici trajanja prosječno do sat vremena i laparoskopski potpomognutom odstranjivanju maternice prosječnog trajanja dulje od sat vremena. Aritmetička sredina trajanja svih operativnih zahvata iznosila je 59,47 min sa standardnom devijacijom 32,40 min, medijan je 53,50 min, minimalna - maksimalna vrijednost 10 - 195 min i interkvartilni raspon 45 min. Vrste ginekoloških laparoskopskih zahvata prikazane su u tablici 9.

Tablica 9. Vrste laparoskopskih ginekoloških zahvata.

Obilježje		Ukupno (N=374)	
		N	%
Tip kirurškog zahvata	Zahvati zbog steriliteta	57	15,2
	Cistektomija ili tumorektomija jajnika	188	50,3
	Miomektomija	60	16,0
	Laparoskopski potpomognuta vaginalna histerektomija	69	18,4

4.1.4 Obilježja anestezije i primijenjene anesteziološke tehnike

Svi su se kirurški zahvati izvodili u općoj anesteziji. Trajanje anestezije i primjena opioida tijekom anestezije prikazani su u tablici 10. Vrste i količina pojedinih anesteziloških plinova, njihove kombinacije kod primijenjenih anesteziloških tehnika prikazane su u tablicama 11. i 12.

Tablica 10. Obilježja anestezije za sve bolesnice podvrgnute laparoskopskim ginekološkim zahvatima.

Obilježje	Aritmetička sredina	Standardna devijacija	Medijan	Minimalna vrijednost	Maksimalna vrijednost	Inter-kvartilni raspon
Trajanje anestezije (min)	76,76	33,57	70,00	27	222	45
Opioid primijenjen tijekom anestezije (Fentanyl, μg)	200,17	54,60	200,00	75	450	100

Tablica 11. Primijenjeni anestezиološki plinovi i njihove koncentracije.

Obilježje		Ukupno (N=374)	
		N	%
Dušikov oksidul	Da	92	24,6
	Ne	250	66,8
	Uključen oko pola sata prije kraja anestezije	32	8,6
Koncentracija oksidula	50%	49	13,1
	70%	43	11,5
	70% oko pola sata prije kraja anestezije	32	8,6
	Bez oksidula	250	66,8
Koncentracija kisika u smjesi sa zrakom ili oksidulom	30%	120	32,1
	40%	97	25,9
	50%	89	23,8
	80%	36	9,6
	30% uz oksidul oko pola sata pri kraju anestezije	32	8,6
Koncentracija zraka	20%	36	9,6
	50%	40	10,7
	60%	97	25,9
	70%	77	20,6
	70% do približno pola sata prije kraja anestezije	32	8,6
	Bez zraka	92	24,6
Hlapljivi anestetik	Izofluran	58	15,5
	Sevofluran	316	84,5

Tablica 12. Primijenjene tehnike opće anestezije s obzirom na vrstu, količinu i način primjene anesteziоloških plinova.

Obilježje		Ukupno (N=374)	
		N	%
Tehnika anestezije	Sevofluran uz zrak i 30%-tni kisik	51	13,6
	Sevofluran uz zrak i 40%-tni kisik	97	25,9
	Sevofluran uz zrak i 50%-tni kisik	40	10,7
	Sevofluran uz zrak i 80%-tni kisik	36	9,6
	Sevofluran uz 50%-tni dušikov oksidul i kisik	49	13,1
	Sevofluran uz 70%-tni dušikov oksidul i kisik	43	11,5
	Izofluran uz zrak i 30%-tni kisik	26	7,0
	Izofluran uz zrak i 30% kisik s time da je oko pola sata prije kraja anestezije zrak zamjenjen 70%-tnim dušikovim oksidulom	32	8,6

4.1.5 Poslijeoperativna obilježja ispitanica

Procjenjivana je jakost mučnina i boli pomoću VAS ljestvice tijekom prvih 24 sata nakon kirurških zahvata. Podaci za mučnine najveće jakosti tijekom cijelog perioda praćenja i podaci za bol dva i 24 sata po kirurškom zahvatu prikazani su u tablici 13. Jača bol nakon zahvata (> 40 mm na VAS ljestvici) suzbijana je opioidom (meperidin, aritmetička sredina 20,45 mg, standardna devijacija 32,47) kod 132 od 374 ispitanice (35,3%).

Tablica 13. Procjena boli i mučnina nakon laparoskopskih ginekoloških zahvata u općoj anesteziji.

Obilježje	Aritmetička sredina	Standardna devijacija	Medijan	Minimalna vrijednost	Maksimalna vrijednost	Inter-kvartilni raspon
Bol na VAS* ljestvici (mm) nakon 2h	26,29	15,15	25,00	0	80	17
Bol na VAS ljestvici (mm) nakon 24h	11,10	11,56	10,00	0	52	20
VAS mučnine (mm)	15,46	21,79	0	0	80	30

**VAS vizualno-analogna ljestvica (0-100 mm)*

4.1.6 Podaci o povraćanju nakon laparoskopskih ginekoloških zahvata

Osnovna obilježja poslijeoperativnog povraćanja tijekom ranog (0-2h) i kasnog (2-24h) razoblja praćenja i primjena antiemetika (metoklopramid) za suzbijanje mučnine i povraćanja nakon laparoskopskih ginekoloških zahvata prikazane su u narednoj tablici 14.

Tablica 14. Učestalost i obilježja povraćanja i primjena lijekova za suzbijanje mučnina i povraćanja nakon laparoskopskih ginekoloških zahvata u općoj anesteziji.

Obilježje		Ukupno (N=374)	
		N	%
Povraćanje, 24h	Da	121	32,4
	Ne	253	67,6
Rano povraćanje, 0-2h	Da	83	22,2
	Ne	291	77,8
Kasno povraćanje, 2-24h	Da	66	17,6
	Ne	308	82,4
Teško povraćanje*	Da	49	13,1
	Ne	325	86,9
Primjena antiemetika po pojavi simptoma	Da	85	22,7
	Ne	289	77,3

**dvije ili više epizoda povraćanja u vremenu do pola sata ili tri i više epizoda tijekom 24 sata nakon kirurških zahvata.*

4.2 Obilježja ispitanica s obzirom na pojavu povraćanja nakon laparoskopskih ginekoloških zahvata

4.2.1 Opća obilježja ispitanica

Tijekom prvih 24 sata po kirurškom zahvatu povratila je 121 od 374 (32,35%) ispitanice. Od ukupnog broja ispitanica koje su povratile prema procjeni zdravstvenog stanja njih 79 od 121 (65,3%) je klasificirano ASA I i ASA II 42 od 121 (34,7%). Poslijeoperativnog povraćanja nije bilo kod 181 od 374 (71,5%) ASA I ispitanice, niti kod 72 od 374 (28,5%) ASA II ispitanice. Opća obilježja ispitanica s obzirom na pojavu povraćanja nakon anestezije za laparoskopske ginekološke zahvate prikazane su u tablici 15.

Tablica 15. Opća obilježja ispitanica s obzirom na pojavu povraćanja nakon laparoskopskih ginekoloških zahvata u općoj anesteziji.

	Poslijeoperativno povraćanje							
	DA				NE			
Obilježje	Dob (god)	Težina (kg)	Visina (cm)	BMI (kg/m²)	Dob (god)	Težina (kg)	Visina (cm)	BMI (kg/m²)
Aritmetička sredina	41,56	68,07	168,55	23,97	38,30	67,31	169,06	23,56
Standardna devijacija	12,63	10,84	6,57	3,67	11,40	10,87	6,36	3,66
Medijan	41,00	65,00	168,00	23,03	37,00	65,00	169,00	22,85
Minimalna vrijednost	19	47	153	18,17	18	45	155	16,65
Maksimalna vrijednost	76	95	192	32,87	68	105	186	35,08
Interkvartilni raspon	17	15	9	5,51	17	14	10	5,10

4.2.2 Specifična obilježja ispitanica

Specifična obilježja ispitanica s obzirom na pojavu povraćanja nakon laparoskopskih ginekoloških zahvata u općoj anesteziji (podatak o uzimanju lijekova, prethodnim poslijeoperativnim mučninama i/ili povraćanju, menstruacijskom statusu – faza ciklusa i razdoblje nakon menopauze, krvnom tlaku, pušenju, sklonosti kinetozama, alergijama i migrenama, mučninama uslijed gladovanja i povraćanju nakon konzumiranja alkohola, mučninama i povraćanju zbog jake boli, napetosti i želji za informiranošću o anesteziji i kirurškom zahvatu, nekonzumiranju

hrane i pića, osjećaju gladi i žeđi prije kirurškog zahvata) prikazane su pregledno u tablicama 16., 17. i 18.

Tablica 16. Specifična obilježja (prijeoperativna napetost i želja za informiranošću) ispitanica s obzirom na pojavu povraćanja nakon laparoskopskih ginekoloških zahvata.

	Poslijeoperativno povraćanje					
	DA			NE		
Obilježje	APAIS* (bodovi 6-30)	APAIS anksioznost (bodovi 4-20)	APAIS informiranost (bodovi 2-10)	APAIS* (bodovi 6-30)	APAIS anksioznost (bodovi 4-20)	APAIS informiranost (bodovi 2-10)
Aritmetička sredina	18,02	11,52	6,50	16,93	10,66	6,27
Standardna devijacija	5,35	3,74	2,26	5,40	3,97	2,14
Medijan	18,50	12,00	7,00	17,00	10,00	6,00
Minimum	6	4	2	6	4	2
Maksimum	28	20	10	30	20	10
Interkvartilni raspon	8	5	3	8	6	3

**APAIS – bodovna ljestvica za procjenu napetosti i želje za informiranošću o anesteziji i kirurškom zahvatu, 6-30 bodova (opisano u prilogu, upitnik 2).*

Tablica 17. Specifična obilježja (prijeoperativno neuzimanje jela i pića) ispitanica s obzirom na pojavu povraćanja nakon laparoskopskih ginekoloških zahvata.

	Poslijeoperativno povraćanje			
	DA		NE	
Obilježje	Gladovanje prije zahvata (h)	Neuzimanje tekućine prije zahvata (h)	Gladovanje prije zahvata (h)	Neuzimanje tekućine prije zahvata (h)
Aritmetička sredina	18,91	13,96	17,63	13,07
Standardna devijacija	3,56	4,15	4,03	3,39
Medijan	20,00	13,50	17,00	13,00
Minimalna vrijednost	12	2	7	3
Maksimalna vrijednost	26	26	27	25
Interkvartilni raspon	6	4	6	4

Tablica 18. a. Specifična obilježja ispitanica s obzirom na pojavu povraćanja nakon laparoskopskih ginekoloških zahvata.

Obilježje		Poslijeoperativno povraćanje			
		NE (N=253)		DA (N=121)	
		N	%	N	%
Uzimanje lijekova	Da	50	19,8	37	30,6
	Ne	203	80,2	84	69,4
Prethodne poslijeoperativne mučnine i povraćanja	Da	25	9,9	21	17,4
	Ne	120	47,4	44	36,4
	Nepoznato	108	42,7	56	46,3
Sklonost kinetozama	Da	87	34,4	42	34,7
	Ne	166	65,6	79	65,3
Prethodne poslijeoperativne mučnine i povraćanja ili kinetoze	Da	103	40,7	51	42,1
	Ne	150	59,3	70	57,9
Prethodne poslijeoperativne mučnine i povraćanja i kinetoze	Da	9	3,6	12	9,9
	Ne	244	96,4	109	90,1
Sklonost povraćanju nakon konzumiranja alkohola	Da	14	5,5	7	5,8
	Ne	154	60,9	64	52,9
	Nepoznato	85	33,6	50	41,3
Sklonost mučnini zbog gladovanja	Da	41	16,2	19	15,7
	Ne	127	50,2	51	42,1
	Nepoznato	85	33,6	51	42,1
Osjećaj gladi prije kirurškog zahvata	Da	47	18,6	25	20,7
	Ne	123	48,6	45	37,2
	Nepoznato	83	32,8	51	42,1
Osjećaj žeđi prije kirurškog zahvata	Da	94	37,2	43	35,5
	Ne	76	30,0	27	22,3
	Nepoznato	83	32,8	51	42,1
Sklonost alergijama	Da	54	21,3	38	31,4
	Ne	199	78,7	83	68,6
Sklonost migrenama	Da	25	9,9	13	10,7
	Ne	152	60,1	64	52,9
	Nepoznato	76	30,0	44	36,4
Sklonost povraćanju uslijed boli	Da	18	7,1	15	12,4
	Ne	128	50,6	43	35,5
	Nepoznato	107	42,3	63	52,1
Krvni tlak	Snižen	54	21,3	27	22,3
	Normalan	176	69,6	76	62,8
	Povišen	23	9,1	18	14,9

Tablica 18. b. Specifična obilježja ispitanica s obzirom na pojavu povraćanja nakon laparoskopskih ginekoloških zahvata - nastavak.

Obilježje		Poslijeoperativno povraćanje			
		NE (N=253)		DA (N=121)	
		N	%	N	%
Napetost prije kirurškog zahvata	Da	118	46,6	56	46,3
	Ne	52	20,6	12	9,9
	Nepoznato	83	32,8	53	43,8
Osobna procjena napetosti prije kirurškog zahvata	Bez napetosti	52	20,6	12	9,9
	Mala napetost	53	20,9	21	17,4
	Srednja napetost	44	17,4	27	22,3
	Jaka napetost	21	8,3	8	6,6
	Nepoznato	83	32,8	53	43,8
Pušenje	Da	119	47,0	40	33,1
	Ne	134	53,0	81	66,9
Menstruacijski status	Folikularna faza	103	40,7	47	38,8
	Ovulacija (± 2dana)	62	24,5	28	23,1
	Lutealna faza	42	16,6	17	14,0
	Postmenopauza	42	16,6	27	22,3
	Nepoznato	4	1,6	2	1,7

4.2.3 Obilježja operativnog zahvata

Laparoskopski ginekološki zahvati (zbog steriliteta, cista ili tumora na jajnicima, tumora na maternici i laparoskopski potpomognuta odstranjenja maternice kroz rodnicu) prikazani su za ispitanice sa ili bez poslijeoperativnog povraćanja u tablici 19.

Tablica 19. Laparoskopski ginekološki zahvati s obzirom na pojavu poslijeoperativnog povraćanja.

Obilježje		Poslijeoperativno povraćanje			
		NE (N=253)		DA (N=121)	
		N	%	N	%
Tip kirurškog zahvata	Zahvati zbog steriliteta	45	17,8	12	9,9
	Cistektomija ili tumorektomija jajnika	149	58,9	39	32,2
	Miomektomija	33	13,0	27	22,3
	Laparoskopski potpomognuta vaginalna histerektomija (LAVH)	26	10,3	43	35,5

Aritmetička sredina trajanja operativnih zahvata nakon kojih su ispitanice povraćale iznosila je 71,26 min. sa standardnom devijacijom 35,53 min., medijan je bio 67,00 min., minimalna - maksimalna vrijednost 15 - 192 min. i interkvartilni raspon 51 min. Operativni zahvati nakon kojih ispitanice nisu povraćale trajali su kraće sa aritmetičkom sredinom 53,83 min., standardnom devijacijom 29,22 min., medijanom 48,00 min., minimalnom - maksimalnom vrijednosti 10-195 min. i interkvartilnim rasponom 39 min.

4.2.4 Obilježja anestezije i primijenjene tehnike opće anestezije

Trajanje anestezije i primjena opioida tijekom anestezije s obzirom na pojavu poslijeoperativnog povraćanja prikazani su u tablici 20. Anestezije nakon kojih su ispitanice povraćale trajale su prosječno za 18,4 min. duže nego anestezije nakon kojih nije bilo povraćanja. Vrste i količina pojedinih anesteziloških plinova, njihove različite kombinacije kod primijenjenih anesteziloških tehnika prikazane su za ispitanice s obzirom na pojavu povraćanja nakon opće anestezije u tablicama 21. i 22.

Tablica 20. Obilježja anestezije s obzirom na pojavu povraćanja nakon laparoskopskih ginekoloških zahvata.

	Poslijeoperativno povraćanje			
	DA		NE	
Obilježje	Trajanje anestezije (min)	Opioid tijekom anestezije (Fentanyl, µg)	Trajanje anestezije (min)	Opioid tijekom anestezije (Fentanyl, µg)
Aritmetička sredina	89,21	209,71	70,81	195,60
Standardna devijacija	37,52	61,01	29,79	50,75
Medijan	86,00	200,00	65,00	200,00
Minimalna vrijednost	27	75	30	75
Maksimalna vrijednost	210	400	222	450
Interkvartilni raspon	56	75	43	75

Tablica 21. Primijenjeni anestezиološki plinovi i njihove koncentracije s obzirom na pojavu povraćanja nakon laparoskopskih ginekoloških zahvata.

Obilježje		Poslijeoperativno povraćanje			
		NE (N=253)		DA (N=121)	
		N	%	N	%
Dušikov oksidul	Da	59	23,3	33	27,3
	Ne	179	70,8	71	58,7
	Uključen oko pola sata prije kraja anestezije umjesto zraka	15	5,9	17	14,0
Koncentracija dušikovog oksidula	50%	32	12,6	17	14,0
	70%	27	10,7	16	13,2
	70% uključen oko pola sata prije kraja anestezije umjesto zraka	15	5,9	17	14,0
	Bez dušikovog oksidula	179	70,8	71	58,7
Koncentracija kisika u smjesi sa zrakom ili dušikovim oksidulom	30%	71	28,1	49	40,5
	40%	77	30,4	20	16,5
	50%	61	24,1	28	23,1
	80%	29	11,5	7	5,8
	30% uz dušikov oksidul oko pola sata pri kraju anestezije	15	5,9	17	14,0
Koncentracija zraka	20%	29	11,5	7	5,8
	50%	29	11,5	11	9,1
	60%	77	30,4	20	16,5
	70%	44	17,4	33	27,3
	70% do približno pola sata prije kraja anestezije	15	5,9	17	14,0
	Bez zraka	59	23,3	33	27,3
Hlapljivi anestetik	Izofluran	23	9,1	35	28,9
	Sevofluran	230	90,9	86	71,1

Tablica 22. Primijenjene tehnike opće anestezije s obzirom na pojavu povraćanja nakon laparoskopskih ginekoloških zahvata.

Obilježje		Poslijeoperativno povraćanje			
		NE (N=253)		DA (N=121)	
		N	%	N	%
Tehnika anestezije	Sevofluran uz zrak i 30%-tni kisik	36	14,2	15	12,4
	Sevofluran uz zrak i 40%-tni kisik	77	30,4	20	16,5
	Sevofluran uz zrak i 50%-tni kisik	29	11,5	11	9,1
	Sevofluran uz zrak i 80%-tni kisik	29	11,5	7	5,8
	Sevofluran uz kisik i 50%-tni dušikov oksidul	32	12,6	17	14,0
	Sevofluran uz kisik i 70%-tni dušikov oksidul	27	10,7	16	13,2
	Izofluran uz zrak i 30%-tni kisik	8	3,2	18	14,9
	Izofluran uz 30%-tni kisik i zrak koji se oko pola sata prije kraja kirurškog zahvata zamijenio 70%-tnim dušikovim oksidulom	15	5,9	17	14,0

4.2.5 Poslijeoperativna obilježja

Procjenjivana je jakost mučnina i boli pomoću VAS ljestvice tijekom prvih 24 sata nakon kirurških zahvata. Podaci za mučnine najveće jakosti tijekom cijelog perioda praćenja i podaci za bol dva i 24 sata nakon kirurškog zahvata s obzirom na pojavu poslijeoperativnog povraćanja prikazani su u tablici 23. Jača bol nakon zahvata (>40mm na VAS ljestvici) suzbijana je opioidom koji se češće i u većoj količini primjenjivao u grupi ispitanica koje su povraćale (meperidin, 67/121, 55,4%, aritmetička sredina 32,44 mg, standardna devijacija 34,73 mg, medijan 40 mg, minimalna-maksimalna vrijednost 0 – 150 mg, interkvartilni raspon 50 mg) nego u grupi ispitanica koje nisu povraćale (65/253, 25,7%, aritmetička sredina 14,72 mg, standardna devijacija 29,74 mg, medijan je 0, minimalna-maksimalna vrijednost 0 – 250 mg, interkvartilni raspon 25 mg).

Tablica 23. Procjena boli i mučnina kod ispitanica s obzirom na pojavu povraćanja nakon laparoskopskih ginekoloških zahvata u općoj anesteziji.

	Poslijeoperativno povraćanje					
	DA			NE		
Obilježje	Procjena boli 2h nakon zahvata (*VAS, mm)	Procjena boli 24h nakon zahvata (VAS, mm)	Procjena mučnine (VAS, mm)	Procjena boli 2h nakon zahvata (VAS, mm)	Procjena boli 24h nakon zahvata (VAS, mm)	Procjena mučnine (VAS, mm)
Aritmetička sredina	33,08	13,65	39,06	23,04	9,88	4,17
Standardna devijacija	15,38	11,98	19,11	13,94	11,17	11,56
Medijan	30	10	40	20	10	0
Minimalna vrijednost	0	0	0	0	0	0
Maksimalna vrijednost	80	40	80	80	52	80
Interkvartilni raspon	15	23	20	17	20	0

**VAS vizualno-analogna ljestvica (0-100 mm)*

4.2.6 Podaci o poslijeoperativnom povraćanju

Rano povraćanje (0-2h) je uočeno kod 83 od 121 (68,6%) ispitanice. Kasno povraćanje (2-24h) je uočeno kod 66 od 121 (54,5%) ispitanice s time da su neke od njih imale zabilježeno i rano povraćanje. Teško povraćanje tijekom 24 sata praćenja je imalo 49 od 121 (40,5%) ispitanice. Aritmetička sredina broja epizoda povraćanja iznosila je 2,12 sa standardnom devijacijom 1,49, medijan 2, minimalna - maksimalna vrijednost 1-8 i interkvartilni raspon 2. Jednu epizodu povraćanja imalo je 56 (46,3%) ispitanica, dvije epizode njih 33 (27,3%), tri epizode je imalo 14 (11,6%) ispitanica, četiri epizode 8 (6,6%), pet epizoda 3 (2,5%), šest epizoda 5 ispitanica (4,1%) dok su sedam, odnosno 8 epizoda imale po jedna (0,8%) ispitanica. Od 121 ispitanice koje su povratile lijek za suzbijanje mučnina i povraćanja dobilo je njih 70 (57,9%).

4.3 Analiza mogućih prediktora univarijatnom logističkom regresijom

Inicijalno su korišteni sljedeći potencijalni prediktori poslijeoperativnog povraćanja: dob, visina, težina, BMI, podatak o pušenju, prethodnim poslijeoperativnim mučninama i povraćanju, kinetozama, migreni, uzimanju lijekova, alergijama, krvnom tlaku, menstruacijskom statusu (fazi ciklusa ili razdoblju nakon menopauze), mučninama i povraćanju uslijed boli, gladovanja ili

konzumiranja alkohola, osjećaju gladi, žeđi i napetosti prije operacije, bodovnoj procjeni prijeoperativne napetosti i želje za informacijama o kirurškom zahvatu i anesteziji, podatak o tipu operacije, anesteziološkoj tehnici, trajanju operacije i anestezije, količini opioida tijekom anestezije (fentanyl), te primjeni/ količini opioida za suzbijanje poslijeoperativne boli (meperidin), ranoj poslijeoperativnoj boli, procjeni jakosti mučnine, primjeni lijeka za suzbijanje povraćanja i mučnina (antiemetik metoklopramid). Navedeni potencijalni prediktori analizirani su univarijatnom logističkom regresijom čiji su rezultati prikazani u sljedećoj tablici.

Tablica 24. a. Rezultati univarijatne logističke regresije individualnih i perioperativnih čimbenika rizika za povraćanje nakon laparoskopskih ginekoloških zahvata u općoj anesteziji - prikaz statistički značajnih varijabli (P<0,05).

Varijabla	P	OR	Granice intervala pouzdanosti: donja	gornja
Dob (god)	0,014	1,023	1,005	1,042
Tip operacije: 1. Zahvati zbog steriliteta 2. Tumorektomija/cistektomija na jajnicima 3. Miomektomija 4. LAVH	 0,960 0,007 0,000	 0,982 3,068 6,202	 0,474 1,358 2,782	 2,032 6,931 13,825
Lijekovi (da/ne)	0,021	0,559	0,341	0,918
Prethodne PONV (da/ne)	0,016	0,437	0,222	0,857
Alergije	0,036	1,687	1,036	2,748
Pušački status (da/ne)	0,011	1,798	1,144	2,826
Trajanje operacije (min)	<0,001	1,017	1,010	1,024
Trajanje anestezije (min)	<0,001	1,016	1,010	1,023
Opioid tijekom anestezije (fentanyl, μg)	0,021	1,005	1,001	1,009
Opioid nakon anestezije (meperidin,mg)	<0,001	0,279	0,177	0,440
Tehnika anestezije: 1. sevofluran uz zrak i 30%-tni kisik 2. sevofluran uz zrak i 40%-tni kisik 3. sevofluran uz zrak i 50%-tni kisik 4. sevofluran uz zrak i 80%-tni kisik 5. sevofluran uz kisik i 50%-tni dušikov oksidul 6. sevofluran uz kisik i 70%-tni dušikov oksidul 7. izofluran uz zrak i 30%-tni kisik 8. izofluran uz zrak i 30%-tni kisik s time da je oko pola sata prije kraja operacije zrak zamjenjen 70%-tnim dušikovim oksidulom	 0,033 0,001 0,029 0,005 0,103 0,172 0,215	 0,368 0,229 0,335 0,213 0,469 0,523 1,985	 0,147 0,098 0,125 0,072 0,189 0,206 0,671	 0,922 0,537 0,893 0,626 1,165 1,325 5,871
Rana bol (mm, 2h po operaciji)	<0,001	1,048	1,031	1,065

PONV - prethodne poslijeoperativne mučnine i povraćanja, LAVH - laparoskopski potpomognuta vaginalna histerektomija, OR –omjer izgleda (engl. Odds Ratio)

Tablica 24. b. Rezultati univarijatne logističke regresije individualnih i perioperativnih čimbenika rizika za povraćanje nakon laparoskopskih ginekoloških zahvata u općoj anesteziji - prikaz statistički neznačajnih varijabli (P>0,05).

Varijabla	P	OR	Granice intervala pouzdanosti: donja	gornja
Težina (kg)	0,525	1,006	0,987	1,027
Visina (cm)	0,469	0,988	0,955	1,022
BMI (kg/m²)	0,306	1,031	0,972	1,093
Kinetoze (da/ne)	0,951	0,986	0,625	1,554
Povraćanje na alkohol (da/ne)	0,704	0,831	0,320	2,156
Mučnina na gladovanje (da/ne)	0,658	0,867	0,460	1,633
Prijeoperativno gladovanje (da/ne)	0,216	0,688	0,380	1,245
Prijeoperativna žeđ (da/ne)	0,383	0,777	0,440	1,371
Migrene (da/ne)	0,571	0,810	0,390	1,682
Krvni tlak (niži, normalan, visok)	0,254	0,639	0,296	1,381
APAIS bodovni zbroj	0,181	1,038	0,983	1,097
APAIS bodovni zbroj za napetost	0,147	1,058	0,981	1,140
APAIS bodovni zbroj za želju za informacijama	0,483	1,050	0,916	1,204
Menstruacijski status:				
Postmenopauza (da/ne)	0,222	1,588	0,756	3,337
Folikularna faza ciklusa	0,722	1,127	0,582	2,183
Ovulatorna faza ciklusa	0,765	1,116	0,544	2,289
Lutealna faza ciklusa (osnovna grupa)				

OR –omjer izgleda (engl. Odds Ratio)

Statističku značajnost temeljem kriterija P<0,05 zadovoljile su sljedeće varijable: dob, pušenje, uzimanje lijekova, prethodne poslijeoperativne mučnine i povraćanja, alergije, tip operacije, trajanje operacije i anestezije, opioid tijekom i nakon anestezije, anesteziološka tehnika, rana poslijeoperativna bol. Prediktori koji nisu bili statistički značajni, ali su prema nekim literaturnim navodima klinički relevantni bez obzira na statističke karakteristike su odabrani za potencijalni prediktivni model. Uključene su klinički relevantne varijable poput BMI, krvnog tlaka, menstruacijskog statusa (faza ciklusa i postmenopauza) i kinetoza. Tim postupcima odbrano je 16 varijabli kao mogući primjereni prediktori poslijeoperativnog povraćanja.

4.4 Model predviđanja povraćanja nakon laparoskopskih ginekoloških zahvata u općoj anesteziji – primjena multivarijatne logističke regresije

Kao početni korak napravljena je multivarijatna logistička regresija sa 16 odabranih prediktora. Iz tog modela temeljem kriterija P<0,2 odabrane su sljedeće varijable za prediktorski sustav, odnosno početni model: BMI, tip operacije, prethodne poslijeoperativne mučnine i povraćanja, alergije, pušenje, menstruacijski status (faza ciklusa i postmenopauza), opioid nakon kirurškog zahvata, tehnika anestezije, rana poslijeoperativna bol (tablica 25.).

Tablica 25. Rezultat multivarijatne logističke regresijske analize mogućih individualnih i perioperativnih čimbenika rizika za povraćanje nakon laparoskopskih ginekoloških zahvata u općoj anesteziji – prikaz statistički značajnih varijabli (P<0,2).*

Varijabla	P	OR	Granice intervala pouzdanosti	
			Donja	Gornja
BMI (kg/m²)	0,151	0,939	0,861	1,023
Tip operacije				
1. Zahvati zbog steriliteta (osnovna grupa u obradi)				
2. Tumorektomija/cistektomija na jajnicima	0,760	1,143	0,484	2,699
3. Miomektomija	0,078	2,567	0,900	7,325
4. LAVH	0,026	8,908	1,306	60,748
Prethodne PONV (da/ne)	0,037	0,442	0,205	0,954
Alergije (da/ne)	0,045	0,545	0,301	0,985
Pušački status (da/ne)	0,013	2,018	1,158	3,516
Menstruacijski status:				
Postmenopauza	0,957	0,970	0,321	2,932
Folikularna faza ciklusa	0,118	1,972	0,842	4,616
Faza ciklusa oko ovulacije	0,131	2,059	0,806	5,259
Luteinska (osnovna grupa)				
Opioid nakon kirurškog zahvata (meperidin, mg)	0,048	1,011	1,000	1,023
Tehnika anestezije:				
1. sevofluran uz zrak i 30%-tni kisik	0,251	3,057	0,453	20,639
2. sevofluran uz zrak i 40%-tni kisik	0,636	1,569	0,243	10,148
3. sevofluran uz zrak i 50%-tni kisik	0,402	2,229	0,342	14,540
4. sevofluran uz zrak i 80%-tni kisik	0,572	1,773	0,244	12,903
5. sevofluran uz 50%-tni dušikov oksidul i kisik	0,128	4,387	0,652	29,494
6. sevofluran uz 70%-tni dušikov oksidul i kisik	0,093	4,854	0,769	30,650
7. izofluran uz zrak i 30%-tni kisik	0,308	1,987	0,531	7,435
8. izofluran uz zrak i 30%-tni kisik s time da je oko pola sata prije kraja operacije zrak zamijenjen 70%-tnim dušikovim oksidulom				
Rana bol (mm, 2h)	0,125	1,018	0,995	1,041

PONV – poslijeoperativne mučnine i povraćanja, LAVH - laparoskopski potpomognuta vaginalna histerektomija, OR – omjer izgleda (engl. Odds Ratio)
**Analizirano je ukupno 16 varijabli.*

U sljedećim koracima iz multivarijatnog logističkog modela isključivani su prediktori sa statističkom značajnosti P>0,05. Taj postupak je ponovljen 5 puta, što je rezultiralo mogućim konačnim modelom, prikazanim u tablici 26 (a-e).

Tablica 26. a. Multivarijatna logistička regresijska analiza potencijalnih prediktora povraćanja nakon laparoskopskih ginekoloških zahvata s metodom isljučivanja varijabli - korak I.

	Potencijalni prediktori povraćanja	P	OR	Granice intervala pouzdanosti	
				Donja	Gornja
I korak isključeno:dob, uzimanje lijekova, krvni tlak, trajanje operacije i anestezije, intraoperativni opioid, kinetoze	BMI (kg/m²)	0,195	0,949	0,878	1,027
	Tip operacije: 1. Zahvati zbog steriliteta (osnovna grupa u obradi) 2. Tumorektomija/ cistektomija na jajnicima 3. Miomektomija 4. Laparoskopski potpomognute vaginalne histerektomije	 0,617 0,006 0,008	 1,223 3,413 11,030	 0,555 1,410 1,875	 2,695 8,261 64,879
	Prethodne poslijeoperativne mučnine i povraćanja (da/ne)	0,043	0,461	0,218	0,975
	Alergije (da/ne)	0,063	0,573	0,319	1,030
	Pušački status (da/ne)	0,012	1,978	1,163	3,362
	Menstruacijski status: Postmenopauza Folikularna faza ciklusa Faza ciklusa oko ovulacije Lutealna faza (osnovna grupa u obradi)	 0,883 0,148 0,130	 0,929 1,853 2,046	 0,350 0,804 0,809	 2,468 4,269 5,176
	Opioid nakon zahvata (meperidin, mg)	0,057	1,011	1,000	1,022
	Tehnika anestezije: 1.zrak, 30% kisik, sevofluran 2.zrak, 40% kisik, sevofluran 3.zrak, 50% kisik, sevofluran 4.zrak, 80% kisik, sevofluran 5.50% dušikov oksidul, kisik, sevofluran 6.70% dušikov oksidul, kisik, sevofluran 7.zrak, 30% kisik, izofluran 8.zrak, 30% kisik, izofluran, oko pola sata prije kraja anestezije umjesto zraka uključen 70% dušikov oksidul	 0,268 0,750 0,499 0,662 0,149 0,107 0,357	 2,818 1,341 1,858 1,540 3,885 4,343 1,820	 0,451 0,221 0,309 0,223 0,616 0,728 0,509	 17,618 8,146 11,183 10,644 24,504 25,902 6,509
	Rana poslijeoperativna bol (mm, 2h)	0,082	1,019	0,998	1,042

Tablica 26. b. Multivarijatna logistička regresijska analiza potencijalnih prediktora povraćanja nakon laparoskopskih ginekoloških zahvata s metodom isključivanja varijabli - korak II.

	Potencijalni prediktori povraćanja	P	OR	Granice intervala pouzdanosti	
				Donja	Gornja
II korak isključeno: menstruacijski status, tehnika anestezije	BMI (kg/m²)	0,107	0,941	0,875	1,013
	Tip operacije: 1. Zahvati zbog steriliteta (osnovna grupa u obradi) 2. Tumorektomija/ cistektomija na jajnicima 3. Miomektomija 4. Laparoskopski potpomognute vaginalne histerektomije	 0,813 0,012 0,002	 1,096 2,979 4,559	 0,514 1,271 1,719	 2,334 6,981 12,093
	Prethodne poslijeoperativne mučnine i povraćanja (da/ne)	0,064	0,514	0,254	1,039
	Alergije (da/ne)	0,117	0,641	0,367	1,118
	Pušački status (da/ne)	0,020	1,808	1,096	2,981
	Opioid nakon zahvata (meperidin, mg)	0,473	1,003	0,994	1,012
	Rana poslijeoperativna bol (mm, 2h)	0,007	1,028	1,008	1,049

Tablica 26.c. Multivarijatna logistička regresijska analiza potencijalnih prediktora povraćanja nakon laparoskopskih ginekoloških zahvata s metodom isključivanja varijabli - korak III.

	Potencijalni prediktori povraćanja	P	OR	Granice intervala pouzdanosti	
				Donja	Gornja
III korak isključeno: opioid nakon zahvata	BMI (kg/m²)	0,114	0,943	0,876	1,014
	Tip operacije: 1. Zahvati zbog steriliteta (osnovna grupa u obradi) 2. Tumorektomija/ cistektomija na jajnicima 3. Miomektomija 4. Laparoskopski potpomognute vaginalne histerektomije	 0,797 0,011 0,001	 1,104 3,022 5,067	 0,519 1,292 1,994	 2,351 7,069 12,876
	Prethodne poslijeoperativne mučnine i povraćanja (da/ne)	0,067	0,519	0,257	1,048
	Alergije (da/ne)	0,106	0,633	0,363	1,103
	Pušački status (da/ne)	0,023	1,782	1,083	2,931
	Rana poslijeoperativna bol (mm, 2h)	0,002	1,031	1,011	1,050

Tablica 26.d. Multivarijatna logistička regresijska analiza potencijalnih prediktora povraćanja nakon laparoskopskih ginekoloških zahvata s metodom isključivanja varijabli - korak IV.

	Potencijalni prediktori povraćanja	P	OR	Granice intervala pouzdanosti	
				Donja	Gornja
IV korak isključeno: alergije	BMI (kg/m²)	0,089	0,939	0,873	1,010
	Tip operacije: 1. Zahvati zbog steriliteta (osnovna grupa u obradi) 2. Tumorektomija/ cistektomija na jajnicima 3. Miomektomija 4. Laparoskopski potpomognute vaginalne histerektomije	 0,863 0,011 0,001	 1,069 3,007 4,534	 0,504 1,291 1,813	 2,264 7,005 11,339
	Prethodne poslijeoperativne mučnine i povraćanja (da/ne)	0,046	0,493	0,246	0,987
	Pušački status (da/ne)	0,019	1,810	1,102	2,971
	Rana poslijeoperativna bol (mm, 2h)	0,001	1,033	1,014	1,052

Tablica 26.e. Multivarijatna logistička regresijska analiza potencijalnih prediktora povraćanja nakon laparoskopskih ginekoloških zahvata s metodom isključivanja varijabli - korak V.

	Potencijalni prediktori povraćanja	P	OR	Granice intervala pouzdanosti	
				Donja	Gornja
V korak isključeno: BMI MOGUĆI KONAČNI MODEL	Tip operacije: 1. Zahvati zbog steriliteta (osnovna grupa u obradi) 2. Tumorektomija/ cistektomija na jajnicima 3. Miomektomija 4. Laparoskopski potpomognute vaginalne histerektomije	 0,929 0,016 0,004	 1,035 2,808 3,543	 0,490 1,214 1,495	 2,186 6,497 8,393
	Prethodne poslijeoperativne mučnine i povraćanja (da/ne)	0,062	0,520	0,261	1,034
	Pušački status (da/ne)	0,024	1,769	1,080	2,897
	Rana poslijeoperativna bol (mm, 2h)	0,001	1,033	1,014	1,052

OR – omjer izgleda (engl. Odds Ratio)

Konačni predloženi model sastoji se od 4 prediktora povraćanja nakon laparoskopskih ginekoloških zahvata:

1. Kirurški zahvati na maternici (miomektomije i LAVH)

2. Nepušenje

3. Rana poslijeoperativna bol (2h nakon zahvata, ≥ 30 mm na VAS ljestvici)

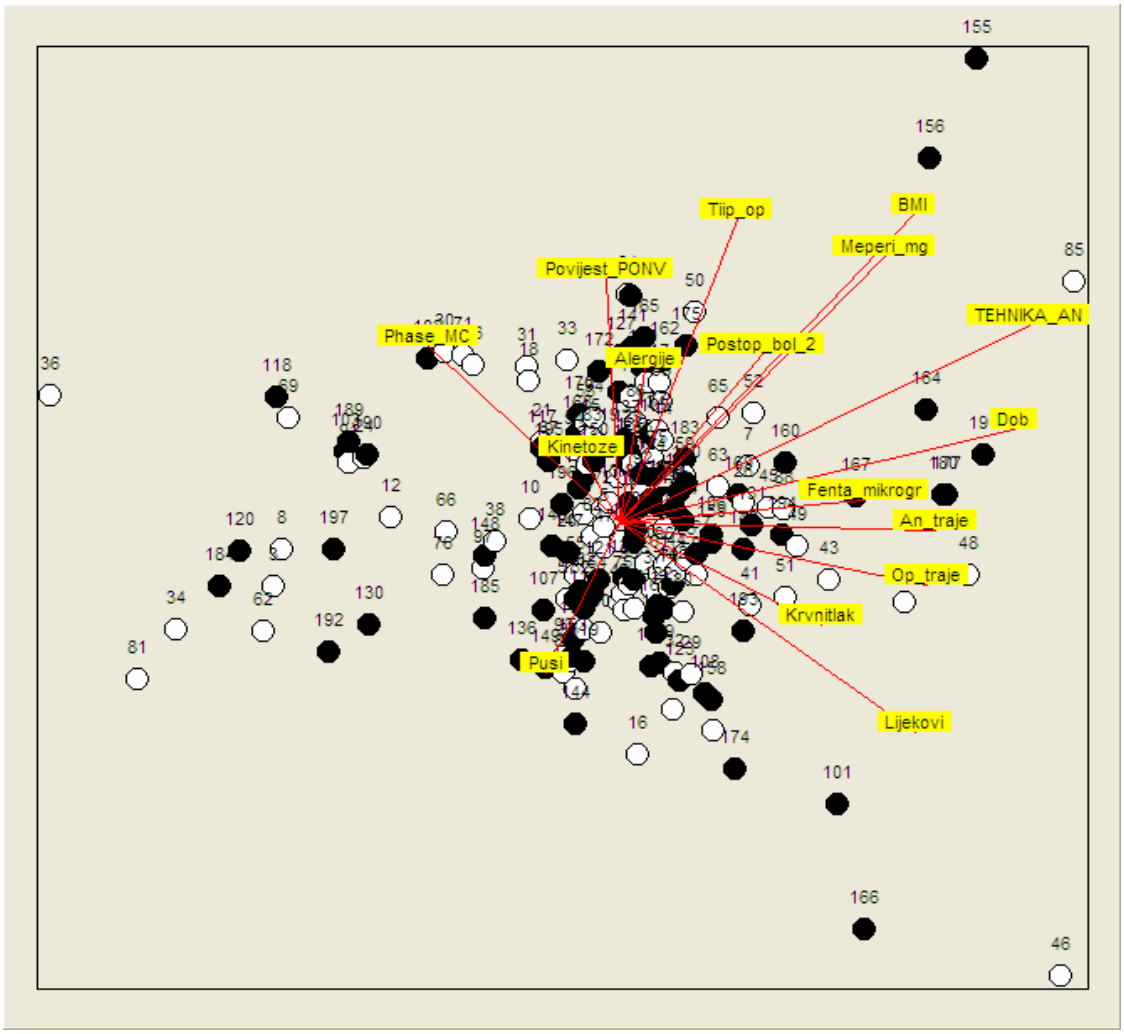
4. Prethodne poslijeoperativne mučnine i povraćanja.

4.5 Procjena utjecaja isključenih prediktora na mogući konačni predloženi model predviđanja povraćanja nakon laparoskopskih ginekoloških zahvata

Vraćanjem pojedinih isključenih varijabli koje nisu pokazale statističku značajnost analizirao se njihov utjecaj odnosno interakcije s prediktorima konačnog modela. S obzirom na to da niti jedan isključeni prediktor nije mijenjao statističku značajnost prediktora potencijalnog konačnog modela za više od 20%, potencijalno konačni model je zapravo i konačni model predviđanja poslijeoperativnog povraćanja dobiven metodom multivarijatne logističke regresije. Rezultat ispitivanja interakcija varijabli je potvrdio konačni predloženi model koji uključuje četiri prediktora poslijeoperativnog povraćanja nakon laparoskopskih ginekoloških zahvata u općoj anesteziji: tip operacije, nepušenje, rana poslijeoperativna bol i prethodne poslijeoperativne mučnine i povraćanja.

4.6 Model predviđanja povraćanja nakon laparoskopskih ginekoloških zahvata - primjena metode CoPlot

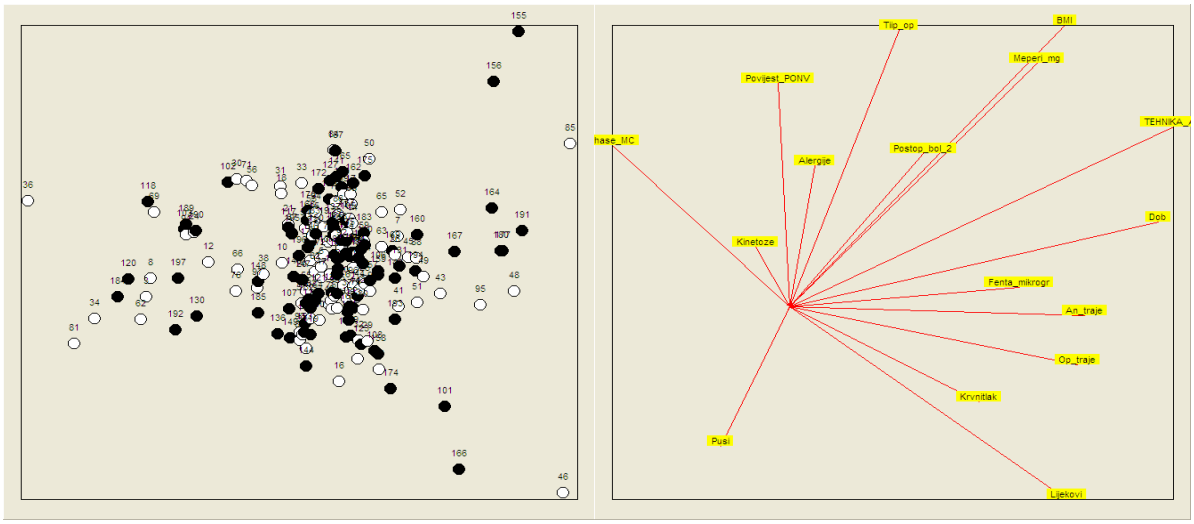
Istih 16 mogućih prediktorskih varijabli analizirano je metodom CoPlot. Udaljenosti pojedinih opažanja s obzirom na poslijeoperativno povraćanje i međudjelovanja varijabli kao potencijalnih prediktora za ovu pojavu prikazana su CoPlot-om (slika 2). Opažanja su prikazana kružićima a korelacije varijabli vektorima. Bijeli kružići označavaju osobe koje nisu povraćale, dok su crni kružići osobe koje su povraćale. Svaki vektor prikazuje jednu od 16 varijabli prikazanih u tablici 25.: dob, BMI, uzimanje lijekova, prethodne poslijeoperativne mučnine i povraćanja, kinetoze, krvni tlak, alergije, pušački i menstruacijski status (faza menstruacijskog ciklusa, postmenopauza), opioid tijekom i nakon anestezije, trajanje operacije i anestezije, tip kirurškog zahvata, tehnika anestezije, rana poslijeoperativna bol. Dužina vektora pokazuje korelaciju pojedine prediktorske varijable.



Koeficijent alijenacije = 0,713; Srednja korelacija = 0,265
Crni kružići = ispitanice koje su povraćale; bijeli kružići = ispitanice koje nisu povraćale, vektori = varijable.

Slika 2. CoPlot - prikaz međudjelovanja 16 potencijalnih prediktora poslijeoperativnog povraćanja za ispitanice od kojih je polovina povraćala.

Ispitanice sličnih karakteristika na CoPlot-u su prikazane kružićima smještenim jedan blizu drugoga. Varijable s izraženim međusobno pozitivnim korelacijama opisane su vektorima koji su jedan blizu drugoga, varijable s negativnim korelacijama vektorima koji su orijentirani u suprotnom smjeru, varijable koje ne koreliraju vektorima koji stoje okomito jedan na drugoga.



Slika 3. Prikaz udaljenosti među ispitanicama s obzirom na povraćanje nakon kirurškog zahvata primjenom višedimenzionalnog skaliranja – lijevo. Prikaz vektora povezanosti među varijablama – desno.

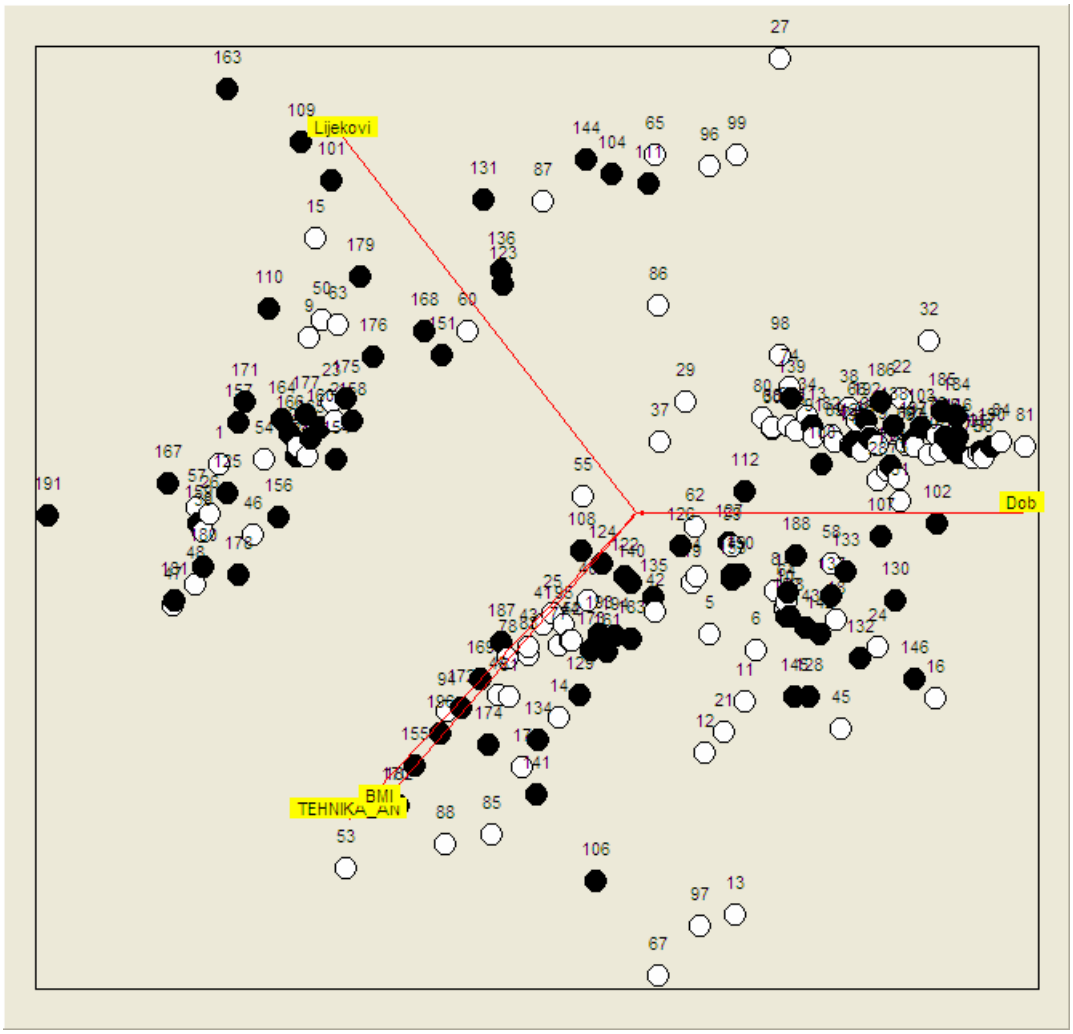
Orijentacija i korelacije potencijalnih prediktora poslijeoperativnog povraćanja prikazane su u tablici 27.

Tablica 27. Orijentacija i pripadajuće korelacije 16 mogućih prediktora poslijeoperativnog povraćanja.

Varijabla	Orijentacija	Korelacija	Varijabla	Orijentacija	Korelacija
Dob	8	**0,43**	Menstruacijski status	151	0,24
BMI	32	**0,38**	Tip kirurškog zahvata	57	0,23
Uzimanje lijekova	-23	**0,35**	Trajanje operacije	-7	0,34
Prethodni PONV	95	0,16	Trajanje anestezije	-1	0,34
Kinetoze	133	0,06	Tehnika anestezije	16	**0,46**
Pušenje	-129	0,13	Opioid intraoperativno	3	0,27
Alergije	74	0,10	Rana poslijeoperativna bol	35	0,19
Krvni tlak	-17	0,23	Opioid nakon zahvata	31	0,34

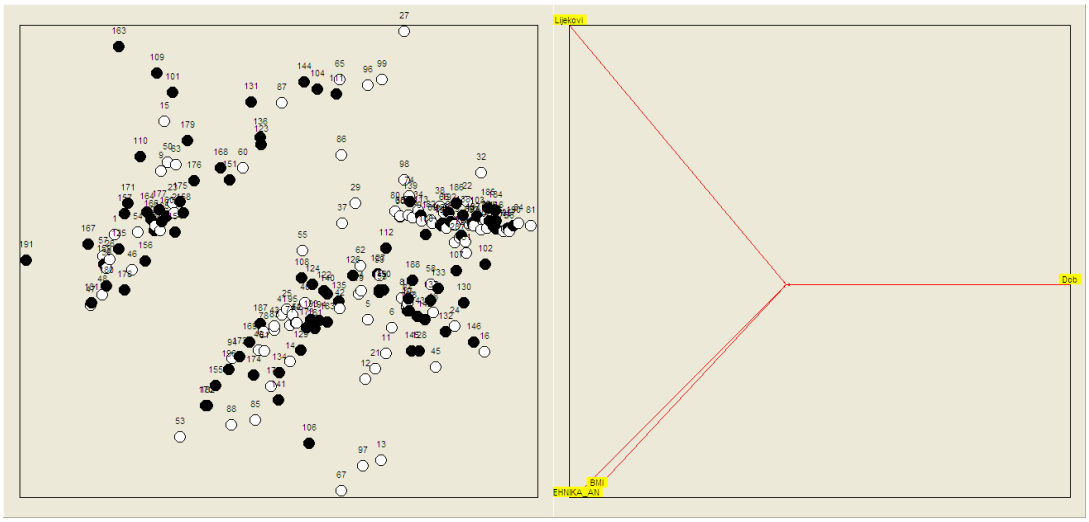
PONV – poslijeoperativne mučnine i povraćanja

Od 16 početnih varijabli temeljem kriterija od maksimalno 4 prediktora s najvećim korelacijama odabrani su tehnika anestezije, dob, BMI, i uzimanje lijekova. CoPlot analiza tih prediktora prikazana je na slikama 4 i 5 i u tablici 28., te predstavlja predloženi konačni model predviđanja poslijeoperativnog povraćanja izveden CoPlot metodom.



Varijable: uzimanje lijekova, tehnika anestezije, dob, BMI.
Koeficijent alijenacije = 0,170; Srednja korelacija = 0,819
Crni kružići = ispitanice koje su povratile; bijeli kružići = ispitanice koje nisu povratile, vektori = varijable.

Slika 4. CoPlot - prikaz modela predviđanja poslijeoperativnog povraćanja od četiri prediktora.



Crni kružići = ispitanice koje su povratile; bijeli kružići = ispitanice koje nisu povratile, vektori=varijable.

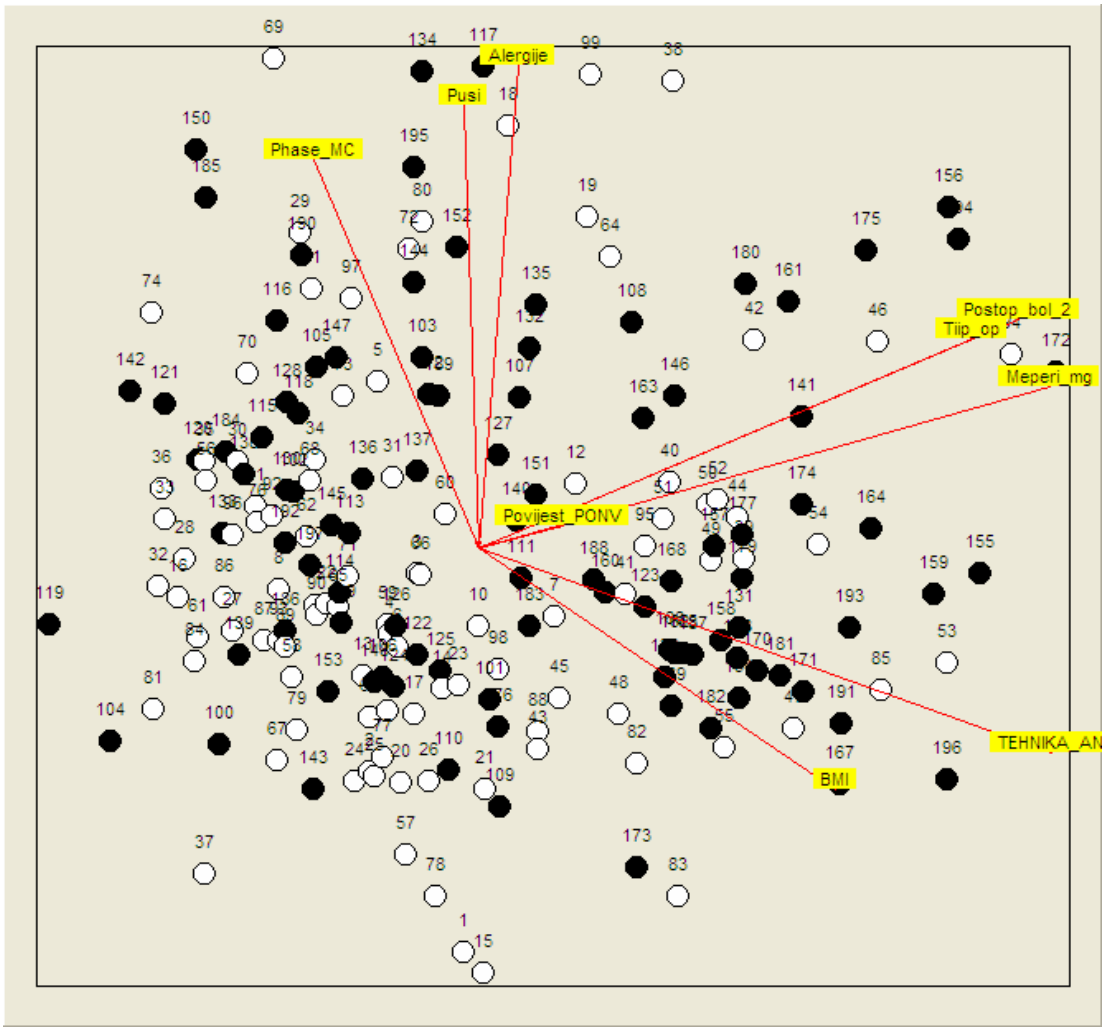
Slika 5. Prikaz udaljenosti među opažanjima - prikaz lijevo. Vektori povezanosti varijabli – desno.

Tablica 28. Orijentacija i pripadajuće korelacije četiri prediktora konačnog predloženog modela predviđanja poslijeoperativnog povraćanja dobivenog pomoću metode CoPlot.

Varijabla	Orijentacija	Korelacija
Dob	-180	0,79
BMI	-134	0,75
Uzimanje lijekova	131	0,92
Tehnika anestezije	-136	0,82

4.7 Analiza međudjelovanja prediktora poslijeoperativnog povraćanja dobivenih logističkom regresijom uz primjenu CoPlot metode

Rezultati dobiveni multivarijatnom logističkom regresijom analizirani su CoPlot metodom kako bi se dobio uvid u međudjelovanja prediktorskih varijabli, te kako bi se uvažavajući ta međudjelovanja izveo i odabrao konačni model predviđanja poslijeoperativnog povraćanja. Na slici 6 i u tablici 29. su prikazani međuodnosi prediktorskih varijabli prvog koraka pri redukciji početnog modela multivarijatne logističke regresije.



Varijable: BMI, tip operacije, prethodne poslijeoperativne mučnine i povraćanja, alergije, pušački i menstruacijski status, opioid nakon kirurškog zahvata, tehnika anestezije, rana poslijeoperativna bol.
Koeficijent alijenacije = 0,272; Srednja korelacija = 0,568
Crni kružići = ispitanice koje su povraćale; bijeli kružići = ispitanice koje nisu povraćale, vektori = varijable.

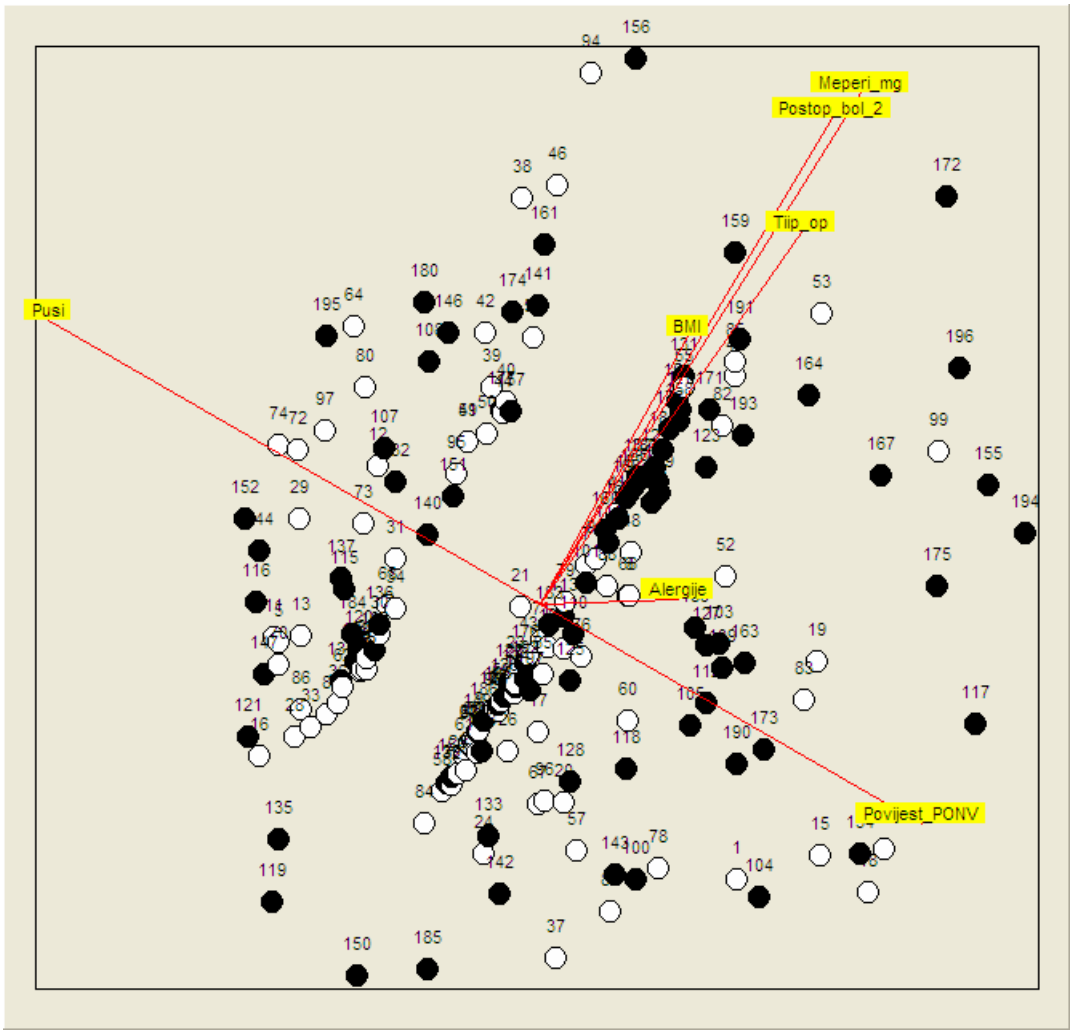
Slika 6. CoPlot - prikaz međudjelovanja prediktora u prvom koraku redukcije početnog modela multivarijatne logističke regresije.

Tablica 29. Orijentacija i pripadajuće korelacije devet mogućih prediktora početnog modela predviđanja poslijeoperativnog povraćanja dobivenog multivarijatnom logističkom regresijom.

Varijabla	Orijentacija	Korelacija
BMI	-33	0,53
Prethodni PONV	14	0,11
Pušački status	92	0,53
Alergije	85	0,57
Menstruacijski status	114	0,50
Tip kirurškog zahvata	22	0,66
Tehnika anestezije	-19	0,75
Rana poslijeoperativna bol	22	0,72
Opioid nakon kirurškog zahvata	15	0,74

PONV - poslijeoperativne mučnine i povraćanja

Na slici 7 i u tablici 30. prikazano je međudjelovanje prediktorskih varijabli kod drugog koraka redukcije modela izvedenog multivarijatnom logističkom regresijom, na slici 8 i u tablici 31. kod trećeg koraka, na slici 9 i tablici 32. kod četvrtog koraka, odnosno na slici 10 i u tablici 33. kod petog koraka.



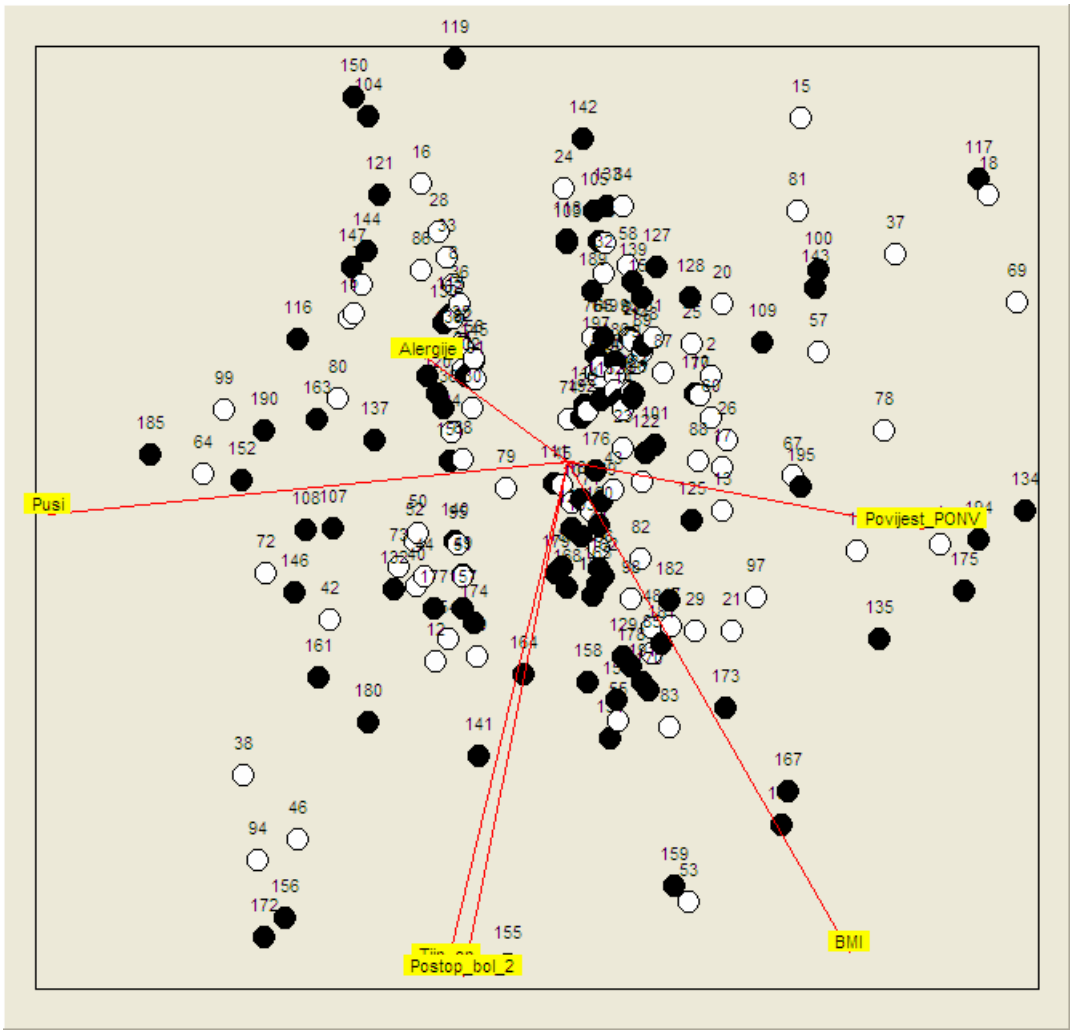
U odnosu na početni model izostavljene su varijable tehnika anestezije i menstruacijski status.
Koeficijent alijenacije = 0,262; Srednja korelacija = 0,588
Crni kružići = ispitanice koje su povraćale; bijeli kružići = ispitanice koje nisu povraćale, vektori = varijable.

Slika 7. CoPlot - prikaz međudjelovanja prediktorskih varijabli dobivenih u drugom koraku multivarijatne logističke regresije.

Tablica 30. Orijentacija i pripadajuće korelacije mogućih prediktora poslijeoperativnog povraćanja dobivenih multivarijatnom logističkom regresijom u drugom koraku.

Varijabla	Orijentacija	Korelacija
BMI	62	0,41
Prethodni PONV	-31	0,58
Pušački status	149	0,75
Alergije	2	0,18
Tip kirurškog zahvata	56	0,61
Rana poslijeoperativna bol	60	0,76
Opioid nakon kirurškog zahvata	59	0,81

PONV - poslijeoperativne mučnine i povraćanja

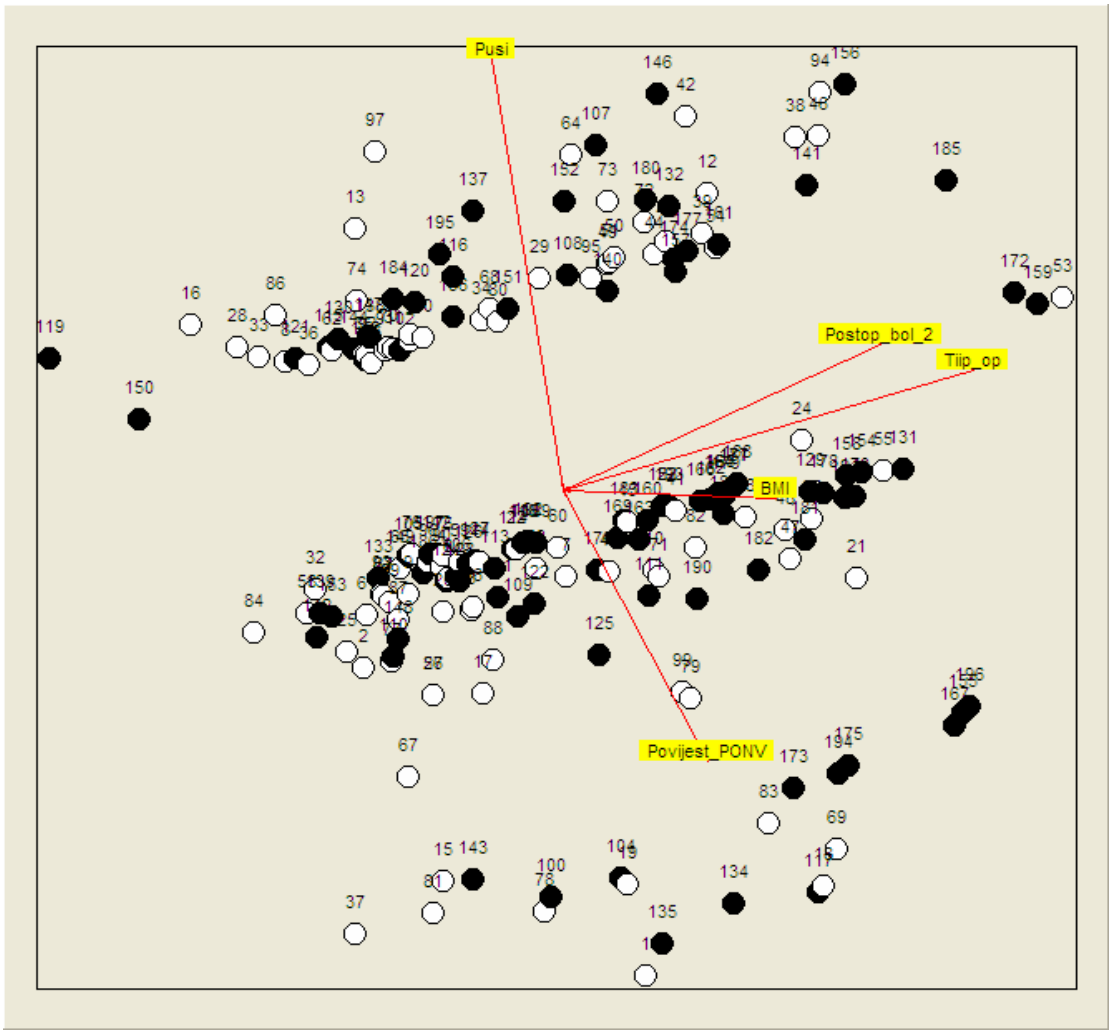


Izostavljen je opioid nakon kirurškog zahvata. Koeficijent alijenacije = 0,310; Srednja korelacija = 0,538
Crni kružići = ispitanice koje su povraćale; bijeli kružići = ispitanice koje nisu povraćale, vektori = varijable.

Slika 8. CoPlot - prikaz međudjelovanja prediktorskih varijabli dobivenih u trećem koraku multivarijatne logističke analize.

Tablica 31. Orijentacija i pripadajuće korelacije mogućih prediktora poslijeoperativnog povraćanja dobivenih multivarijatnom logističkom regresijom.

Varijabla	Orijentacija	Korelacija
BMI	-61	0,69
Prethodne poslijeoperativne mučnine/ povraćanja	-11	0,43
Pušački status	-174	0,62
Alergije	143	0,21
Tip kirurškog zahvata	-103	0,63
Rana poslijeoperativna bol	-101	0,64



Izostavljene su alergije. Koeficijent alijenacije = 0,237; Srednja korelacija = 0,661
Crni kružići = ispitanice koje su povraćale; bijeli kružići = ispitanice koje nisu povraćale, vektori = varijable.

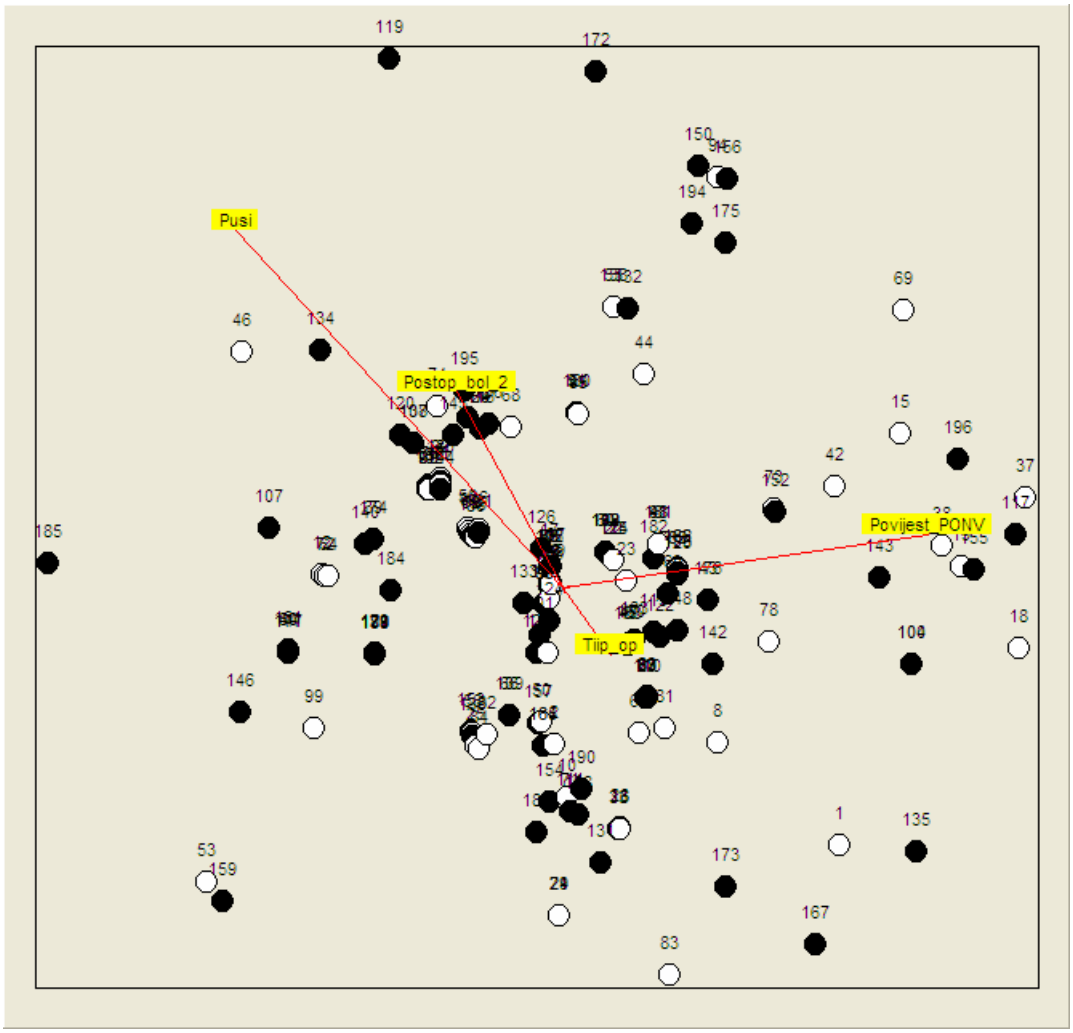
Slika 9. CoPlot - prikaz međudjelovanja prediktorskih varijabli dobivenih u četvrtom koraku multivarijatne logističke analize.

Tablica 32. Orijentacija i pripadajuće korelacije mogućih prediktora poslijeoperativnog povraćanja dobivenih multivarijatnom logističkom regresijom.

Varijabla	Orijentacija	Korelacija
BMI	-2	0,42
Prethodni PONV	-60	0,57
Pušački status	100	0,80
Tip kirurškog zahvata	15	0,84
Rana poslijeoperativna bol	23	0,68

PONV - poslijeoperativne mučnine i povraćanja

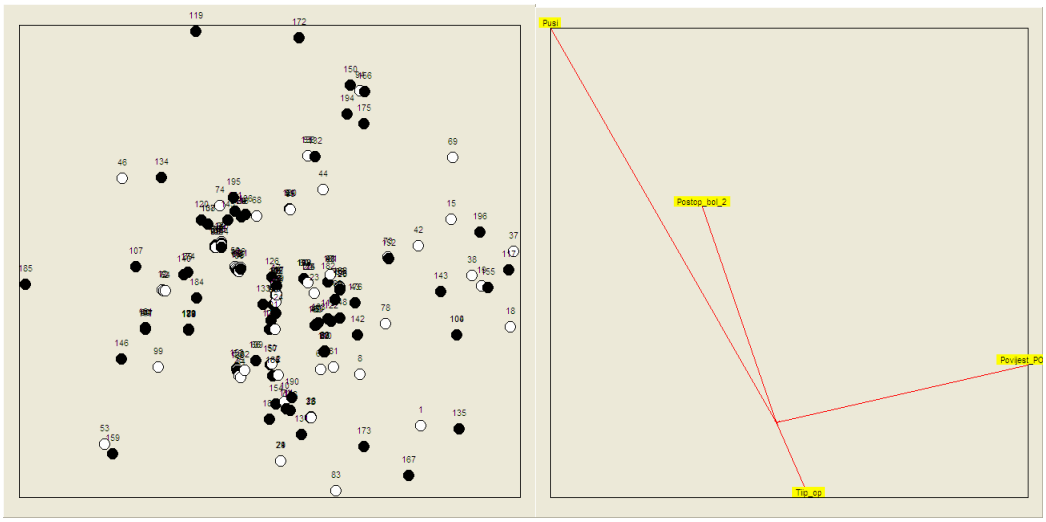
Na slikama 10 i 11, te u tablici 33. prikazano je međudjelovanje prediktora poslijeoperativnog povraćanja u konačnom modelu izvedenom pomoću multivarijatne logističke regresije.



Varijable: pušački status, prethodne poslijeoperativne mučnine i povraćanja, rana poslijeoperativna bol, tip operacije. Izostavljen je BMI. Koeficijent alijenacije = 0,427; Srednja korelacija = 0,326
Crni kružići = ispitanice koje su povratile; bijeli kružići = ispitanice koje nisu povratile, vektori = varijable.

Slika 10. CoPlot prikaz međudjelovanja prediktorskih varijabli konačnog modela dobivenog multivarijatnom logističkom regresijom.

Duži vektori prikazuju jače korelacije (pušački status i prethodne poslijeoperativne mučnine i povraćanja), a kraći slabije (rana poslijeoperativna bol, tip operacije).



Crni kružići = ispitanice koje su povratile; bijeli kružići = ispitanice koje nisu povratile, vektori = varijable.

Slika 11. Prikaz udaljenosti među opažanjima - prikaz lijevo. Vektori povezanosti varijabli - desno.

Tablica 33. Orijentacija i pripadajuće korelacije četiri prediktora poslijeoperativnog povraćanja dobivenih multivarijatnom logističkom regresijom.

Varijabla	Orijentacija	Korelacija
Prethodne poslijeoperativne mučnine i povraćanja	8	0,42
Pušački status	133	0,54
Tip operacije	-54	0,09
Rana poslijeoperativna bol	119	0,25

4.8 Bodovni zbroj predviđanja povraćanja nakon laparoskopskih ginekoloških zahvata u općoj anesteziji

4.8.1 Bodovanje predloženih modela dobivenih logističkom regresijom i metodom CoPlot

Bodovanje modela predviđanja poslijeoperativnog povraćanja dobivenih logističkom regresijom i metodom CoPlot i izvođenje bodovnog zbroja korisno je za primjenu modela predviđanja poslijeoperativnog povraćanja u praksi i radi procjene njihove kliničke primjenjivosti. Nezavisni prediktori dobiveni logističkom regresijom su bili sljedeći: tip operacije, nepušenje, rana poslijeoperativna bol, prethodne poslijeoperativne mučnine i povraćanja. Laparoskopski ginekološki zahvati koji su multivarijatnom logističkom regresijom pokazali statističku značajnost bili su: laparoskopske miomektomije i laparoskopski potpomognute vaginalne histerektomije (LAVH) (tablica 26.). Procjena rane boli dva sata po kirurškom zahvatu pomoću VAS ljestvice

opisana je sljedećim vrijednostima za grupu ispitanica koje su povraćale: medijan 30 mm, minimalna – maksimalna vrijednost 0-80 mm, interkvartilni raspon 15 mm. U grupi ispitanica koje nisu povraćale vrijednosti su bile: medijan 20 mm, minimalna-maksimalna vrijednost 0-80 mm, interkvartilni raspon 17 mm. Temeljem navedenih rezultata za graničnu vrijednost rane poslijeoperativne boli u predikciji poslijeoperativnog povraćanja smatrana je jačina boli ≥ 30 mm na ljestvici VAS. Svakom nezavisnom prediktoru u postupku bodovanja pridjeljuje se jedan bod (tablica 34.).

Primjenom CoPlot metode dobiveni su sljedeći prediktori poslijeoperativnog povraćanja: uzimanje lijekova, tehnika anestezije, dob, BMI. Temeljem CoPlot prikaza (slika 4) svakom pojedinom navedenom prediktoru pridjeljuje se jedan bod (tablica 34.).

Dob ispitanica koje su povraćale nakon kirurškog zahvata iznosila je: medijan 40 godina, minimalna - maksimalna vrijednost 19 - 76 godina, interkvartilni raspon 17 godina. U grupi koja nije povraćala medijan za dob bio je manji i iznosio je 37 godina, minimalna-maksimalna vrijednost 18 - 68 godina, interkvartilni raspon 17 godina. Temeljem navedenih rezultata dob iznad 40 godina smatrana je prediktorom poslijeoperativnog povraćanja.

Temeljem literaturnih podataka o definiranju debljine primijenjena je granična vrijednost BMI ≥ 30 kg /m² kao mogući prediktor poslijeoperativnog povraćanja.

Temeljem literaturnih podataka o dušikovom oksidulu kao emetogenom anestetiku i podataka kod naših ispitanica (tablica 25.) anesteziološka tehnika koja uključuje primjenu dušikovog oksidula (>30 minuta) smatrana je mogućim prediktorom poslijeoperativnog povraćanja. Bodovanje i bodovni zbrojevi su prikazani u tablici 34.

Tablica 34. Bodovni zbrojevi za poslijeoperativno povraćanje temeljeni na logističkoj regresiji i metodi CoPlot.

BODOVNI ZBROJ	PREDIKTOR	BODOVI
[1]Temeljen na logističkoj regresiji	Zahvati na maternici: miomektomije, laparoskopski potpomognute vaginalne histerektomije - LAVH	1
	Nepušenje	1
	Rana poslijeoperativna bol ≥ 30 mm na VAS ljestvici (nakon 2h po zahvatu)	1
	Prethodne poslijeoperativne mučnine i povraćanja	1
	ZBROJ	0, 1, 2, 3, 4
[2]Temeljen na CoPlot metodi	Uzimanje lijekova	1
	Anestezиološka tehnika koja uključuje dušikov oksidul*	1
	Dob > 40 godina	1
	BMI ≥ 30 kg /m²	1
	ZBROJ	0, 1, 2, 3, 4

[1]Bodovni zbroj 0-4 gdje svaki od prediktora nosi po 1 bod
[2]Bodovni zbroj 0-4 gdje svaki od prediktora nosi po 1 bod
**sevofluran uz kisik i 50% ili 70% dušikovog oksidula*

4.8.2 Obilježja bodovnih zbrojeva temeljenih na logističkoj regresiji i metodi CoPlot s obzirom na pojavu povraćanja nakon laparoskopskih ginekoloških zahvata

Obilježja bodovnih zbrojeva dobivenih logističkom regresijom i CoPlot metodom s obzirom na poslijeoperativna povraćanja prikazana su u tablici 35.

Tablica 35. Obilježja bodovnih zbrojeva temeljenih na logističkoj regresiji i metodi CoPlot s obzirom na pojavu povraćanja nakon laparoskopskih ginekoloških zahvata.

BODOVNI ZBROJ	BROJ PREDIKTORA	POVRAĆANJE				Ukupno N=374	
		NE N=253		DA N=121			
		N	%	N	%	N	%
[1]Temeljen na logističkoj regresiji	0	70	27,7	10	8,3	80	21,4
	1	118	46,6	34	28,1	152	40,6
	2	48	19,0	43	35,5	91	24,3
	3	17	6,7	28	23,1	45	12,0
	4	0	0	6	5,0	6	1,6
[2]Temeljen na CoPlot metodi	0	107	42,3	33	27,3	140	37,4
	1	92	36,4	46	38,0	138	36,9
	2	34	13,4	31	25,6	65	17,4
	3	17	6,7	10	8,3	27	7,2
	4	3	1,2	1	0,8	4	1,1

[1]svakom prediktoru pripada 1 bod (tip operacije, nepušenje, rana poslijeoperativna bol, prethodne poslijeoperativne mučnine i povraćanja)
[2]svakom prediktoru pripada 1 bod (uzimanje lijekova, tehnika anestezije, dob, BMI)

4.8.3 Antiemetska profilaksa pomoću bodovnih zbrojeva temeljenih na logističkoj regresiji i CoPlot metodi

Antiemetska profilaksa temeljena na predloženim modelima je opravdana pri pojavi dva ili više rizična faktora, odnosno prediktora za povraćanje nakon laparoskopskih ginekoloških zahvata. Moguća primjena antiemetske profilakse ispitanicama povećanog rizika za poslijeoperativno povraćanje (≥ 2 prediktora) definirane pomoću bodovnih zbrojeva koji se odnose na modele predviđanja temeljene na logističkoj regresiji i CoPlot metodi prikazane su u tablicama 36. i 37.

Tablica 36. Validacija primjene antiemetske profilakse pomoću bodovnog zbroja temeljenog na logističkoj regresiji.*

	POVRAĆANJE		
PROFILAKSA	NE	DA	Ukupno
NE	188	44	232
DA	65	77	142
Ukupno	253	121	374

**profilaksu dobivaju ispitanice sa ≥ 2 prediktora gdje svakom prediktoru pripada 1 bod (tip operacije, nepušenje, rana poslijeoperativna bol i prethodne poslijeoperativne mučnine i povraćanja).*
Osjetljivost 0,743; specifičnost 0,636

Primjena antiemetske profilakse ispitanicama povećanog rizika za poslijeoperativno povraćanje (≥ 2 prediktora) temeljem bodovnog zbroja koji se odnosi na model predviđanja dobivenog CoPlot metodom prikazana je u tablici 37.

Tablica 37. Validacija primjene antiemetske profilakse pomoću bodovnog zbroja dobivenog metodom CoPlot.*

	POVRAĆANJE		
PROFILAKSA	NE	DA	Ukupno
NE	199	79	278
DA	54	42	96
Ukupno	253	121	374

**profilaksu dobivaju ispitanice sa ≥ 2 prediktora gdje svakom prediktoru pripada 1 bod (uzimanje lijekova, tehnika anestezije, dob, BMI).*
Osjetljivost 0,786; specifičnost 0,347

4.8.4 Obilježja bodovnih zbrojeva za predviđanje mučnina/povraćanja prema Apfelu i Koivuranti i njihova primjena kod ispitanica podvrgnutih laparoskopskim ginekološkim zahvatima

Obilježja pojednostavljenih bodovnih zbrojeva predviđanja poslijeoperativnih mučnina i povraćanja prema Apfelu i suradnicima i predviđanja poslijeoperativnog povraćanja prema Koivuranti i suradnicima s obzirom na pojavu povraćanja nakon laparoskopskih ginekoloških zahvata prikazana su u tablici 38.

Tablica 38. Bodovni zbrojevi predviđanja poslijeoperativnih mučnina i povraćanja prema Apfelu i poslijeoperativnog povraćanja prema Koivuranti s obzirom na pojavu povraćanja nakon laparoskopskih ginekoloških zahvata.*

BODOVNI ZBROJ	BROJ BODOVA	POVRAĆANJE				UKUPNO	
		NE		DA			
		N	%	N	%	N	%
Predviđanje PONV-a prema Apfelu[1]	1	54	21,3	13	10,7%	67	17,9
	2	107	42,3	37	30,6	144	38,5
	3	81	32,0	50	41,3	131	35,0
	4	11	4,3	21	17,4	32	8,6
Predviđanje POV-a prema Koivuranti [2]	1	53	20,9	11	9,1	64	17,1
	2	100	39,5	38	31,4	138	36,9
	3	75	29,6	50	41,3	125	33,4
	4	24	9,5	15	12,4	39	10,4
	5	1	0,4	7	5,8	8	2,1

PONV- poslijeoperativne mučnine i povraćanja
POV- poslijeoperativna povraćanja
**najmanji broj prediktora je 1 jer je zastupljen jedino ženski spol*
[1]Apfel i sur.: ženski spol, povijest ranijih poslijeoperativnih mučnina i povraćanja ili kinetoza, nepušenje, postoperativni opioid
[2]Koivuranta i sur.: ženski spol, povijest ranijih poslijeoperativnih mučnina i povraćanja, operacije dužeg trajanja (>60 min), nepušenje, kinetoze

U kliničkoj praksi pri korištenju Apfelovog bodovnog zbroja antiemetska profilaksa se najčešće primjenjuje kod zbroja većeg ili jednakog 3 prediktora, odnosno kod velike vjerojatnosti poslijeoperativnih mučnina i povraćanja koja iznosi 61% za tri prediktora i vrlo velike koja iznosi 79% za četiri prediktora. Kod Koivurantinog bodovnog zbroja granična vrijednost za primjenu antiemetske profilakse su četiri prediktora kada je vjerojatnost poslijeoperativnog povraćanja velika i iznosi 38% dok je za 5 prediktora vrlo velika i iznosi 61%.

Validacija primjene antiemetske profilakse pomoću bodovnih zbrojeva za predviđanje poslijeoperativnih mučnina/povraćanja prema Apfelu i Koivuranti na ispitanicama podvrgnutim laparoskopskim ginekološkim zahvatima prikazana je u tablicama 39. i 40.

Tablica 39. Validacija moguće primjene antiemetske profilakse pomoću bodovnog zbroja prema Apfelu*

	POVRAĆANJE		
PROFILAKSA	NE	DA	Ukupno
NE	161	50	211
DA	92	71	163
Ukupno	253	121	374

**profilaksu dobivaju ispitanice sa ≥ 3 prediktora gdje svakom prediktoru pripada 1 bod*
(ženski spol, povijest ranijih poslijeoperativnih mučnina i povraćanja ili kinetoza, nepušenje, postoperativni opioid).
Osjetljivost 0,636; specifičnost 0,586

Tablica 40. Moguća primjena antiemetske profilakse pomoću bodovnog zbroja prema Koivuranti*

	POVRAĆANJE		
PROFILAKSA	NE	DA	Ukupno
NE	228	99	327
DA	25	22	47
Ukupno	253	121	374

**profilaksu dobivaju ispitanice sa ≥ 4 prediktora gdje svakom prediktoru pripada 1 bod*
(ženski spol, povijest ranijih poslijeoperativnih mučnina i povraćanja, operacije dužeg trajanja (>60 min), nepušenje, kinetoze).
Osjetljivost 0,90; specifičnost 0,181

4.9 Usporedba prediktivnih obilježja četiri različita modela predviđanja poslijeoperativnog povraćanja

Uspoređene su prediktivne karakteristike bodovnih zbrojeva za predviđanje povraćanja nakon laparoskopskih ginekoloških zahvata koji se odnose na sljedeće modele predviđanja:

1. Predloženi model izveden temeljem logističke regresije

2. Predloženi model izveden CoPlot metodom

3. Apfelov model predviđanja poslijeoperativnih mučnina i povraćanja

4. Koivurantin model predviđanja poslijeoperativnog povraćanja.

Prediktivne karakteristike četiri navedena modela opisane su u tablicama 41. i 42.

Tablica 41. Predviđanje povraćanja nakon laparoskopskih ginekoloških zahvata pomoću četiri različita modela predviđanja - usporedba prediktivnih obilježja.

Model predviđanja poslijeoperativnog povraćanja	Prediktivna obilježja modela predviđanja			
	Prediktivna točnost		Osjetljivost	Specifičnost
	Apsolutna	Relativna		
Predloženi model temeljen na logističkoj regresiji	70,86%	68,97%	0,743	0,636
Predloženi model temeljen na CoPlot metodi	64,44%	56,68%	0,786	0,347
Model prema Apfelu	62,03%	61,16%	0,636	0,586
Model prema Koivuranti	66,84%	54,15%	0,901	0,181

Tablica 42. Rangovi mjera prediktivnosti modela.

Model predviđanja poslijeoperativnog povraćanja	Rangovi				
	Prediktivna točnost		Osjetljivost	Specifičnost	Zbroj
	Apsolutna	Relativna			
Predloženi model temeljen na logističkoj regresiji	1	1	3	1	6
Predloženi model temeljen na CoPlot metodi	3	3	2	3	11
Model prema Apfelu	4	2	4	2	12
Model prema Koivuranti	2	4	1	4	11

Zbog prediktivnih karakteristika model predviđanja poslijeoperativnog povraćanja dobiven multivarijatnom logističkom regresijom uzet je kao konačni model predviđanja povraćanja nakon planiranih laparoskopskih ginekoloških zahvata u općoj anesteziji. Konačni model predviđanja poslijeoperativnog povraćanja sastoji se od 4 prediktora: tip operacije (operacije na maternici), nepušenje, rana poslijeoperativna bol (≥ 30 mm na VAS ljestvici) i prethodne poslijeoperativne mučnine i povraćanja. Bodovni zbroj temeljen na opisanom modelu gdje je svakom pojedinačnom prediktoru pridružen po jedan bod omogućuje primjenu antiemetske profilakse kod bolesnica povećanog rizika za poslijeoperativno povraćanje kod zbroja većeg ili jednakog dva.

5. RASPRAVA

Mlade žene su do četiri puta podložnije nastanku mučnina i povraćanja nakon anestezije u odnosu na muškarce iste dobi a razlika je u manjoj mjeri održana i nakon menopauze sve do poodmakle životne dobi kada prestaje biti izražena[5,23,30]. Uzrok ove povećane osjetljivosti žena nije dovoljno poznat, a rezultati istraživanja usmjereni na mogući utjecaj spolnih hormona[126] i njihovih fizioloških promjena nisu razjasnili problem[35,42,127]. Nepravilni menstruacijski ciklusi često povezani s funkcionalnim poremećajima spolnih hormona pridonose nastanku poslijeoperativnih mučnina i povraćanja[35]. Rastući broj ginekoloških zahvata primjenom laparoskopske metode pridonio je povećanju incidencije za ovu nuspojavu nakon anestezije što je nametnulo potrebu procjene bolesnica povećanog rizika radi primjene antiemetske profilakse.

Danas su još uvijek aktualne rasprave da li uopće dati antiemetsku profilaksu ili tretirati već nastale simptome, kao i dileme da li profilaksu primijeniti kod procjenjenog visokog rizika za ovu nuspojavu nakon anestezije ili kod svih operiranih bolesnika odreda? Neprimjenjivanje antiemetske profilakse dovodi do veće pojave poslijeoperativnog povraćanja što povećava rizik određenih komplikacija čime se ugrožava oporavak nakon kirurškog zahvata i poskupljuje liječenje, te stvara nezadovoljstvo bolesnika kojima jedino preostaje tretiranje već nastalih simptoma. Nasuprot ovome pristupu u posljednje se vrijeme[128] javlja zagovaranje profilakse pod svaku cijenu svim bolesnicima zbog manje nepoželjnih nuspojava nakon novijih antiemetika i njihove sve veće pristupačnosti cijenom ali ga je teško opravdati zbog općenito povećanih izdataka na dodatne lijekove i njihovog nepotrebnog davanja određenom broju bolesnika malog rizika za ovu nuspojavu nakon anestezije. Zagovaranje ovakvog slobodnog pristupa velikim se dijelom bazira na nepostojanju pouzdanih modela predviđanja na temelju kojih bi se prije uvođenja u anesteziju moglo dobro procijeniti koji bolesnici imaju povećani rizik za poslijeoperativno povraćanje. Nepostojanje procjene prediktivne vrijednosti do sada poznatih modela predviđanja poslijeoperativnog povraćanja, nedovoljno

poznavanje i nejasno definiranje čimbenika rizika i potreba da se istraže međudjelovanja svih čimbenika rizika nametnulo je potrebu za ovim istraživanjem.

Oslanjanje na jedan ili dva čimbenika povećanog rizika uobičajeno na podatak o prethodnim poslijeoperativnim mučninama/povraćanju i tipu operacije ima lošu dok pojednostavljeni bodovni zbrojevi koji kombiniraju nekoliko nezavisnih prediktora pokazuje umjerenu pouzdanost predviđanja. Najnovije smjernice za sprječavanje poslijeoperetivnih mučnina/povraćanja[24] zagovaraju primjenu antiemetske profilakse temeljem validirane procjene rizika za pojedinog bolesnika. Opisani su brojni modeli predviđanja poslijeoperativnih mučnina/povraćanja kod odraslih[28,31,36,37,92,112-116] što samo po sebi odražava traganje za jednim općenito prihvaćenim i pouzdanim modelom u okolnostima ograničene prediktivne vrijednosti do sada poznatih[128].

Model predviđanja povraćanja nakon kirurškog zahvata prema Apfelu[117] bazira se na složenoj formuli za izračunavanje vjerojatnosti temeljem logističke regresije i nije osobito zaživio u praksi. Navedeni model nije kod naših ispitanica pokazao prediktivnu vrijednost, stoga nije razmatran. Pojednostavljeni bodovni zbrojevi od nekoliko najutjecajnijih prediktora zanimljiviji su zbog bolje pamtljivosti i jednostavnije primjene, tim više jer se do sada pokazalo da pojednostavljenje nije bitno smanjilo pouzdanost predviđanja[115]. Pojednostavljeni bodovni zbroj predviđanja mučnina i povraćanja prema Apfelu[115] sastoji se od samo četiri prediktora koji označavaju određeni postotak vjerojatnosti pojave mučnina i povraćanja nakon anestezije koji su približno cijeli postoci 10, 20, 40, 60 i 80% za svaki naredni prediktor od 0 do 4. Pierre[129] i Biedler[130] ovaj su pojednostavljeni bodovni zbroj svaki u svojoj kliničkoj praksi uspješno primijenili u suzbijanju poslijeoperativnih mučnina i povraćanja postigavši značajno smanjenje incidencije. U kliničkoj primjeni korisnim se pokazao pristup obveznog unošenja podataka o procjeni rizika temeljem ovog bodovnog zbroja u anesteziološku dokumentaciju za vrijeme anesteziološke pripreme[131]. Brojni su primjeri smanjenja incidencije poslijeoperativnih mučnina/povraćanja pomoću pojednostavljenih bodovnih zbrojeva[132] ali je njihova primjena u

praksi ujedno pokazala određene probleme povezane s nepotpunom pouzdanošću predviđanja. Dosadašnji modeli predviđanja pokazuju uglavnom umjereno prihvatljivu pouzdanost predviđanja, a kad se primjene u novim uvjetima i na drugačijim bolesnicima od onih gdje su izvorno nastali postaju još manje pouzdani. U tom smislu u novije su se vrijeme javili pokušaji prilagodbe modela s obzirom na nove uvjete na koje se primjenjuju (engl. customization) ali dosad nisu urodila značajnijim uspjehom osobito kod pojednostavljenih bodovnih zbrojeva[133]. Pojavljuju se i druge metodologije za modeliranje poput umjetne neuronske mreže kod koje je najveći problem što rezultat nije lako prenosiv[113,116]. Primjena stabla odlučivanja (engl. decision tree analysis) priključuje se pokušaju ili nastojanju da se modeli pospješe ali bez većeg uspjeha[29]. Zbog općenito umjerene pouzdanosti modela predviđanja i potrebe za njihovim vrednovanjem prije uvođenja u praksu u našem smo se dosadašnjem svakodnevnom radu bodovnim zbrojevima konkretno pojednostavljenim bodovnim zbrojem prema Apfelu[115] služili neformalno. Uzrok nepotpuno pouzdane predikcije pojednostavljenih bodovnih zbrojeva predviđanja leži između ostaloga u nejasnom definiranju nekih čimbenika povećanog rizika.

Poznato je da je ženski spol najjači od svih prediktora ali u oba pojednostavljena bodovna zbroja prema Apfelu[115] i Koivuranti[114] dodijeljen mu je jedan bod kao drugim višestruko slabijim prediktorima u modelu. U našem istraživanju na ispitanicama nakon ginekoloških laparoskopskih zahvata svakom prediktoru je u oba novoizgrađena modela predviđanja doznačen po jedan bod jer nije bilo prediktora koji se snagom posebno isticao od drugih.

Najčešće zastupljeni prediktor u gotovo svim do sada opisanim modelima predviđanja mučnina/povraćanja kao i u našem novom modelu temeljenom na logističkoj regresiji su prethodne poslijeoperativne mučnine i povraćanja. To što je često sveprisutan u mnogim modelima ujedno ne znači da je sam po sebi dovoljno snažan jer ako bi se željeli osloniti samo na njega ne bismo ostvarili pouzdano predviđanje poslijeoperativnih mučnina/povraćanja. To je i pokazano u istraživanju kod bolesnika podvrgnutih različitim tipovima operacija „velikog“ i „malog“ rizika za

mučnine/povraćanja nakon kirurškog zahvata od kojih je jedna trećina od ranije iskusila ovu nuspojavu. Od bolesnika s pozitivnom anamnezom za poslijeoperativne mučnine i povraćanja svaki drugi ponovno ih je doživio, a od onih s negativnom anamnezom jedna trećina je imala simptome. Zaključno, od ukupnog broja svih bolesnika koji su iskusili ovu nuspojavu nakon anestezije tek se kod nešto manje od polovice bolesnika temeljem pozitivnog anamnestičkog podatka ispravno pretpostavio očekivani ishod[84]. Poznato je da je uzrok prijašnjih poslijeoperativnih mučnina i povraćanja kemijski, a «bolesti putovanja» fizikalni. Ova dva čimbenika se radi jednostavnosti u Apfelovom bodovnom zbroju[115] uzimaju zajedno tako da se gleda nazočnost jednog ili drugog, jer se time značajno ne smanjuje snaga predviđanja ovog bodovnog zbroja. Poznato je da istovremena zastupljenost oba čimbenika dovodi do njihovog pojačavajućeg učinka[114] stoga su se u našem radu slično kao u modelu prema Koivuranti ova dva čimbenika razmatrala odvojeno. Vjerodostojnost ovog čimbenika rizika može biti upitna u slučajevima kada su mučnine/ povraćanja potaknute ponovnim uzimanjem hrane i pića u ranom poslijeoperativnom razdoblju ili naglim ustajanjem iz postelje kod bolesnika koji se općenito dobro oporavljaju od anestezije. Nakon uključenja u naše istraživanje ispitanice su detaljno upoznavane s provokativnim čimbenicima u razdoblju oporavka nakon operacije poput naglih kretnji i ranog uzimanja većih količina hrane i pića[29]. Prvih nekoliko sati po operaciji ispitanice su primale nadoknadu procjenjenog gubitka tekućina pomoću infuzija za koje vrijeme je postepeno jenjavao emetogeni učinak anestetika. Podatak o prethodnim poslijeoperativnim mučninama i povraćanju manje je pouzdan ako se prilikom ranijih anestezija primjenjivala antiemetska profilaksa. Uvidom u dostupnu anesteziološku dokumentaciju o ranijim anestezijama kod naših ispitanica utvrđeno je da nisu pri ranijim zahvatima primale antiemetsku profilaksu. Zastupljenost ovog čimbenika u nekoj populaciji određena je etničkom pripadnosti i uvjetovana genetskim obilježjima tako da modeli predviđanja koji uključuju podatak o prethodnim poslijeoperativnim emetskim simptomima a izvedeni su na populaciji Europljana mogu djelovati drugačije kod primjerice, Afrikanaca[37] koji pokazuju manju

osjetljivost na hlapljive anestetike i opioide kao emetogene čimbenike. Za usporedbu naše je istraživanje obuhvaćalo ispitanice iste etničke pripadnosti ali u nekim modelima koji su obuhvaćali heterogenu populaciju[31] pripadnost etničkoj skupini bila je nezavisni prediktor za pojavu mučnina/povraćanja nakon anestezije[134].

U svakodnevnoj praksi nije rijetko da se vjerojatnost nastanka poslijeoperativnog povraćanja temelji na „visokorizičnim operacijama". Tip operacije manje je zastupljen prediktor u dosadašnjim modelima predviđanja a češće ga povezuju s poslijeoperativnim mučninama nego s povraćanjem. Zanimljivi su rezultati nedavno objavljene studije kod koje je tip operacije (neurokirurške, operacije glave i vrata, operacije u području trbuha) prediktor češće primjene antiemetske terapije pri pojavi simptoma. Operacije su bile podijeljene prema anatomskom području nad kojim se zahvat obavlja u sljedeće kategorije: neurokirurški i endoskopski zahvati, zahvati u području glave i vrata, prsnog koša, trbuha, dojke i pazuha, te površinski zahvati na koži, mišićima, ekstremitetima[86]. Ovakva podjela pokazala se prikladnom jer bi svaka šira klasifikacija obuhvatila nesrodne zahvate a uža više tipova zahvata na istom anatomskom području što može prikriti stvarni utjecaj tipa operacije. Primjere za to možemo naći u nizu modela predviđanja u objavljenoj literaturi što je doprinjelo tome da je ovaj čimbenik smatran nepouzdanim. U našem smo se istraživanju stoga usmjerili na jedan tip operacija, ginekološke laparoskopske, i to na nekoliko zasebnih anatomskih cjelina kako bi lakše došli do izražaja mehanizmi povezani s mjestom i načinom izvođenja zahvata a koji bi mogli doprinjeti nastanku poslijeoperativnog povraćanja. U Apfelovom modelu predviđanja poslijeoperativnog povraćanja[117] koji je izveden na podacima o ispitanicima podvrgnutim otorinolaringološkim zahvatima i primijenjen na različite tipove operacija (zahvati zbog strabizma, katarakte, vaskularne operacije i zahvati na kostima, dojci, štitnjači, laparoskopije, laparotomije i razne kombinacije navedenih operacija) jedino su operacije na štitnjači bile nezavisan prediktor što se moglo objasniti kirurškim manipulacijama oko određenih živaca u području vrata[119]. Jedan od prvih modela predviđanja mučnina i povraćanja uključivao je tip operacije, histerektomije i

laparotomije kao nezavisan prediktor[134], jedan drugi model otorinolaringološke i ortopedske zahvate ramena[92], treći ginekološke i oftalmološke[23], četvrti operacije u donjem trbuhu i srednjeg uha[31]. U modelu predviđanja poslijeoperativnih mučnina/povraćanja temeljenom na umjetnoj neuronskoj mreži tip operacije je nezavisni prediktor[116]. Oslanjanje na dosadašnje spoznaje o „visokorizičnim operacijama" pod utjecajem je stalne primjene novih kirurških metoda. Naše se istraživanje odnosi na ginekološke operacije za koje je poznato da mogu biti povezane s dva do tri puta većim rizikom za poslijeoperativne mučnine[7,23] odnosno, za mučnine i povraćanja zajedno[28,84,92,114] što se velikim dijelom može objasniti činjenicom da je ženski spol dokazano najsnažniji nezavisni prediktor ali i prirodom samih zahvata[30]. Laparoskopske operacije obično su popraćene povećanom incidencijom poslijeoperativnih mučnina/povraćanja[23,28,92,114,135] što se pokušalo objasniti pritiskom plina ubačenog u trbušnu šupljinu na sluznicu crijeva iako očekivano posljedično periferno lučenje serotonina nije dokazano[136]. U ginekološkoj laparoskopskoj kirurgiji ako nema profilakse incidencija poslijeoperativnih mučnina/povraćanja može narasti čak do 80%[137]. Kirurški zahvati na maternici redovito su povezani s velikim rizikom[30,66] što bi jednim dijelom moglo biti povezano s kirurškim manipulacijama oko živca vagusa. Laparoskopski zahvati odstranjivanja tumora na maternici (OR=3,01; 95% C.I.=1,29-7,01) i laparoskopski potpomognuto odstanjivanje maternice putem rodnice (OR=4,53; 95%C.I.=1,81-11,34) povezane su sa značajno većim rizikom nastanka poslijeoperativnog povraćanja u usporedbi s operacijama na jajnicima i zahvatima zbog neplodnosti i nezavisan su prediktor poslijeoperativnog povraćanja u našem novoizgrađenom konačnom modelu temeljenom na logističkoj regresiji što potvrđuje navedene rezultate iz literature.

Pozitivan anamnestički podatak o „bolesti putovanja" nije kod naših ispitanica značajan prediktor za poslijeoperativno povraćanje za razliku od prethodnih poslijeoperativnih mučnina i povraćanja koji je značajan prediktor u modelu temeljenom na logističkoj regresiji što nije iznenađenje s obzirom na razlike u mehanizmu na koji ova dva čimbenika doprinose nastanku

povraćanja. Nije neočekivano što u uvjetima dobre obavještenosti naših ispitanica o poticajnim čimbenicima za povraćanje nakon anestezije i pažljivog postupanja prilikom njihovog premještanja ili ustajanja čimbenik o sklonosti kinetozama nije kod njih došao do izražaja. Podatak o „bolesti putovanja“ iz djetinjstva ili unatrag niza godina koji je dobiven od nekih naših ispitanica nisu smatrani pozitivnim anamnestičkim podatkom već se mjerodavnom smatrala sklonost nastanku simptoma „bolesti putovanja“ posljednjih nekoliko godina. Bilo je podataka o javljanju simptoma ako se putuje samo na stražnjem sjedalu automobila ili stražnjem dijelu autobusa što se uzimalo za pozitivni anamnestički podatak. Ostaje nejasno kako je ovaj čimbenik definiran u modelima prema Apfelu i Koivuranti.

Kod definiranja pušačica nije sigurno u kolikoj je mjeri bitna redovitost i količina popušenih cigareta. Pušenje se povezuje s pobudom jetrenih enzima koji sudjeluju u razgradnji anestetika[27]. Dosadašnji modeli predviđanja povraćanja oslanjali su se na samostalno opredjeljenje ispitanika za kategoriju pušača ili nepušača. Smatrali smo da se pušenje svakih nekoliko dana po nekoliko cigareta ne može proglasiti pozitivnim pušačkim statusom dok pušačica koja je redovito više godina konzumirala poveći broj cigareta dnevno a prestala je pušiti kratko vrijeme prije operacije nije nepušač. Podaci o količini popušenih cigareta dnevno nisu prikupljani jer je to kod većine ispitanica koje su pušile bilo promjenjivo.

U naše istraživanje bile su uključene ispitanice dobi iznad 18 godina a sa dobi iznad 40 godina rizik poslijeoperativnog povraćanja raste. Granična vrijednost 40 godina iznad koje rizik poslijeoperativnog povraćanja značajno raste temeljena je na statističkoj analizi. Dob iznad 50 godina čimbenik je rizika u nepojednostavljenom bodovnom zbroju predviđanja poslijeoperativnog povraćanja prema Koivuranti[114] što je rezultat donekle sličan našem. Obrnuto od našeg rezultata u modelu predviđanja poslijeoperativnog povraćanja prema Apfelu[117] sa starijom dobi rizik povraćanja postepeno slabi ali je najmlađa dob iznosila 35 godina. Slično, s porastom životne dobi nakon 50 godina linearno se smanjuje incidencija poslijeoperativnih mučnina/povraćanja i prema

zapažanjima u jednoj davnijoj studiji o čimbenicima rizika kod odraslih[92]. I drugi publicirani rezultati nisu jedinstveni jer po jednima rizik poslijeoperativnog povraćanja raste sa starijom dobi[134], a kod drugih mlađa dob pridonosi povećanom riziku[31,36].

Povećan indeks tjelesne mase, BMI >25 kg/m² bio je čimbenik rizika u nepojednostavljenom bodovnom zbroju predviđanja poslijeoperativnog povraćanja prema Koivuranti[114]. Sistematski pregledni sažetak raznih studija pokazao je da debljina nije prediktor poslijeoperativnih mučnina/povraćanja[38]. Sva navedena istraživanja obuhvaćala su muške i ženske ispitanike zajedno stoga treba uračunati moguć utjecaj spolnih razlika s obzirom na ovaj čimbenik jer smo mi imali jedino ispitanice.

Redovno uzimanje lijekova nije dovoljno istražen čimbenik iako zavrjeđuje pažnju s obzirom na moguće genetske utjecaje i mehanizame razgradnje lijekova u jetri koji bi mogao biti povezan s razgradnjom anestetika[25].

Sva četiri navedena prediktora: uzimanje lijekova, tehnika anestezije, dob > 40 godina i BMI ≥ 30 kg/m², opisani su na CoPlot prikazu predloženog modela sa korelacijama većim od zadane granične vrijednosti ≥ 0,75 uz koeficijent alijenacije 0,170. Među prvim objavljenim radovima gdje se procjenjivalo čimbenike rizika klasičnim pristupom logističkom regresijom dobiveni su drugačiji rezultati jer su mučninama i povraćanju nakon opće anestezije bile sklonije mlađe, općenito zdravije žene, bez obzira koliki je bio BMI, koje nisu bile na redovitoj terapiji lijekovima[23] ali navedena studija osim drugačijeg metodološkog pristupa izgradnji modela ima važno ograničenje jer nije praćena antiemetska profilaksa što je moglo bitno utjecati na konačni rezultat.

Procjena prijeoperativne napetosti primjenom bodovne ljestvice opisane ranije u metodama nije se pokazala prediktorom poslijeoperativnog povraćanja u oba predložena modela što je rezultat različit od modela izvedenog u Koreji koji se bazirao na primjeni stabla odlučivanja[29]. To bi se dijelom moglo objasniti kulturološkim i etničkim razlikama ali i mogućim razlikama u samom

dizajnu istraživanja. U njihovom istraživanju premedikacija se izrijekom ne navodi dok smo mi smatrali da ne bi bilo etički ispravno uskratiti premedikaciju. Povećana prijeoperativna napetost uz premedikaciju benzodiazepinima bila je čimbenik rizika za pojavu mučnina/povraćanja nakon kirurških zahvata u modelu od Van den Boschove ali nije bila dovoljno jak čimbenik koji bi značajno pridonio prediktivnoj snazi navedenog modela[31].

Trajanje anestezije dulje od jednog sata prediktor je poslijeoperativnih mučnina i povraćanja u nekoliko modela predviđanja[23,28,86,92,113,116,117], dok je duže trajanje operacije prediktor u bodovnom zbroju prema Koivuranti[114] i nekoliko drugih modela kod odraslih[36,92], te u modelu predviđanja poslijeoperativnog povraćanja kod djece[118]. Validacija prvog u literaturi opisanog modela predviđanja temeljenog na logističkoj regresiji[112] pokazala je da je produljeno trajanje anestezije povezano s povećanim rizikom poslijeoperativnog povraćanja[25]. Ispitanice koje su povraćale u našem istraživanju imale su prosječno 18,4 min. duže anestezije i 17,4 min. duže operacije od onih koje nisu povraćale ali slično kao u pojednostavljenom bodovnom zbroju prema Apfelu trajanje operacije/anestezije nije nezavisni prediktor. Dobiveni rezultat može se objasniti prosječnim trajanjem operacija oko sat vremena (59,47 min. sa standardnom devijacijom 32,40 min.) i može se pretpostaviti da bi uz veći broj dužih operacija ovaj čimbenik više došao do izražaja.

Anesteziološka tehnika nije bila standardizirana da bi se što bolje približilo stvarnom načinu izvođenja anestezije u specifičnim uvjetima studije. Naime, u okolnostima neprovođenja antiemetske profilakse na krajnje se jednostavan i jeftin način postupkom odabira odgovarajuće koncentracije anesteziloških plinova u različitim kombinacijama nastojalo postići smanjenje učestalosti poslijeoperativnog povraćanja. Prilagodba anesteziološke tehnike podrazumijevala je neuključivanje dušikovog oksidula ili smanjenje koncentracije na 50% umjesto uobičajenih 70% [56] ili uključivanje 70% - tnog dušikovog oksidula oko pola sata prije završetka anestezije[121] ili primjeni visokih koncentracija kisika, 80% ili 50% nasuprot uobičajenih 30%[80,82]. Prema

rezultatima statističke analize one anesteziološke tehnike kod kojih je korišten dušikov oksidul (dulje od pola sata) u koncentraciji 50% (OR= 4,39; interval pouzdanosti, engl. confidence interval 95% C.I.=0,65-29,4), ili koncentraciji 70% (OR= 4,85; 95% C.I.=0,77-30,65), bile su povezane sa značajno većim rizikom poslijeoperativnog povraćanja od onih kod kojih dušikov oksidul nije korišten ili je bio uključen samo oko pola sata krajem anestezije. Jedan od opisanih mehanizama kojim dušikov oksidul pobuđuje nastanak mučnina i povraćanja odnosi se na povećanje tlaka u srednjem uhu koji nakon uključenja dušikovog oksidula za oko sat vremena dosegne svoj vršak a nakon isključenja oksidula za oko pola sata vrati se na osnovnu vrijednost[138]. Emetogeni utjecaj dušikovog oksidula dobro je poznat a temeljem rezultata pilot studije provedene na našim ispitanicama taj bi učinak mogao biti ovisan o dozi[56]. Tehnika opće anestezije je uvijek povezana s većom incidencijom mučnina/povraćanja nego regionalna[92]. Tehnika anestezije hlapljivim anestetikom uz dušikov oksidul kao i korištenje opioida ima izraženija emetogena svojstva u usporedbi s intravenskom osobito propofolskom u nizu ranije istraženih modela predviđanja[29,31,36,134].

Rano poslijeoperativno razdoblje obilježeno je zaostalim utjecajem anestetika, izraženom boli koja često zahtjeva primjenu opioida, što jedno s drugim povećava rizik za pojavu povraćanja. Iako je moguće da se povraćanje javi i nakon 24 sata to se događa rjeđe. Dosta često se bolesnice s manjim zahvatima otpuštaju tada kući ili na drugi odjel zbog čega je njihovo daljnje praćenje otežano tim više što nove okolnosti uključuju dodatne, još nedovoljno istražene čimbenike rizika i drugačije mehanizme nastanka povraćanja. U našem predloženom modelu temeljenom na logističkoj regresiji rana poslijeoperativa bol prediktor je poslijeoperativnog povraćanja što je očekivano s obzirom na utvrđeni mehanizam kojim bol sudjeluje u nastanku povraćanja[4] i može koristiti za procjenu kasnog povraćanja. Prema rezultatima iz literature ginekološki laparoskopski zahvati spadaju u skupinu s najvećom očekivanom poslijeoperativnom boli[139]. Bol je prediktor u modelu predviđanja poslijeoperativnih mučnina i povraćanja izvedenom u Koreji kod bolesnika

kojima su opioidi za poslijeoperativnu analgeziju dozirani prema zahtjevu samih bolesnika pomoću posebnih pumpi (engl. patient controlled analgesia, PCA)[29]. Tom su prilikom prikupljani i obrađeni podaci za najžešću bol tijekom 24 sata praćenja nakon raznih vrsta kirurških zahvata. Drugačije od tog pristupa kod nas su prikupljani podaci o boli 2 sata nakon operacije kad se procjenjivala spremnost ispitanica za odlazak iz sobe za oporavak na ginekološki odjel, te nakon 24 sata u okviru procjene općeg stanja bolesnica pri odlasku na kućni oporavak. Izjašnjavanje ispitanica o jačini boli u trenutku kad bi zatražile opioidnu analgeziju bio bi pouzdaniji način procjene ovog čimbenika ali tada često zbog same bolnosti nisu bile suradljive. Primjena opioida nakon kirurškog zahvata bila je neizravni pokazatelj jače boli umjesto izravnog mjerenja i procjene boli svako malo tijekom razdoblja praćenja.

Opioidi sudjeluju u nastanku mučnina/povraćanja koje uslijedi prilikom bolesnikovog pokretanja tijekom poslijeoperativnog oporavka[5]. Primjena opioida u suzbijanju boli nakon kirurškog zahvata ovisi između ostaloga o pristupu liječenju boli koji se primjenjuje u određenoj zdravstvenoj ustanovi. Uspješno suzbijanje boli neopioidnom analgezijom smanjuje incidenciju poslijeoperativnih mučnina i povraćanja[5] i mi smo je primijenili svim našim ispitanicama. Opioide smo primjenjivali postepeno u malim dozama za suzbijanje jačih bolova uzimajući u obzir o dozi ovisan učinak na pojavu povraćanja[44]. Primjena opioida nakon anestezije prediktor je za nastanak poslijeoperativnih mučnina/povraćanja u brojnim modelima predviđanja[28,37,86,112,115,116]. Jedan od nedostataka pri korištenju tih modela sastoji se u tome što se ne može sa sigurnošću unaprijed pretpostaviti hoće li nakon operacije trebati opioidna analgezija kao i u činjenici da je važna ne samo primjena već i količina opioida[44]. Primjena poslijeoperativnih opioida je neizravni pokazatelj jačine boli nakon kiurškog zahvata. Potrošnja opioida za održavanje anestezije nije drastično varirala od anestezije do anestezije tako da ovaj čimbenik nije mogao potpuno doći do izražaja. Drugačije od naših rezultata, u nekoliko je modela predviđanja mučnina/povraćanja nakon anestezije[23,36,86] primjena opioida tijekom anestezije pokazala značajnu prediktivnu vrijednost.

Anamnestičke podatke o sklonosti alergijama, trajanju neuzimanja hrane i pića, osjećaju gladi i žeđi prije anestezije razmatrali smo jer nisu do sada bili dovoljno istraženi čimbenici[25,112].

One čimbenike za koje je temeljem publicirane literature smatrano da ne doprinose bitno pojavi poslijeoperativnog povraćanja ali da više takvih čimbenika zajedno mogu ometati krajnji rezultat nastojalo se kontrolirati uvažavanjem postupnika istraživanja. Premedikacija, nadoknada gubitka tekućine tijekom i nakon kirurškog zahvata, reverzija mišićne blokade i početak ponovnog uzimanja pića i hrane bili su standardizirani. Ispitanice s neredovitim menstruacijskim ciklusima, bolestima, stanjima i ranijim operacijama ili na terapiji lijekovima koji su mogli utjecati na incidenciju povraćanja nakon anestezije nisu ni bile uključene u istraživanje. Nisu uključene ispitanice koje su išle na hitne zahvate jer su tada mogli doći do izražaja drugačiji specifični čimbenici koji bi mogli utjecati na incidenciju poslijeoperativnog povraćanja[23].

Premda se često isprepleću treba uzeti u obzir razlike u čimbenicima za mučninu i posebno za povraćanje jer su potonji ovdje predmet istraživanja. Podatak o migrenama i tip operacije primjer su čimbenika povezanih u prvom redu s nastankom mučnina[7] ali su u našem istraživanju uzeti u razmatranje jer razlike među čimbenicima za mučnine i povraćanja najčešće nisu potpuno jasne.

Neki su prikupljeni podaci o čimbenicima rizika koji se nisu pokazali korisni za predviđanje poslijeoperativnog povraćanja izostavljeni iz analize. Procjena zdravstvenog stanja prema kriteriju Američkog društva anesteziologa ASA 1 i ASA 2 u odnosu na ASA ≥ 3 je čimbenik povećanog rizika poslijeoperativnih mučnina/povraćanja u jednom ranije objavljenom istraživanju[23] gdje nažalost nije praćena primjena antiemetika prije, tijekom i nakon kirurškog zahvata što je moglo utjecati na konačni rezultat. Procjena fizikalnog stanja bolesnika čimbenik je rizika poslijeoperativnog povraćanja u nepojednostavljenom modelu predviđanja prema Koivuranti[114]. Prema klasifikaciji Američkog društva anesteziologa naše su ispitanice bile ASA 1 i 2 jer se kod ispitanica ASA ≥ 3 uobičajeno primjenjivala klasična laparatomija. Podaci o trajanju

nekonzumiranja hrane i pića u okviru pripreme za kirurški zahvat nisu analizirani jer se većina ispitanica nije mogla pouzdano prisjetiti. Za predviđanje poslijeoperativnog povraćanja nisu bili dovoljno pouzdani podaci o povraćanju/mučnini uslijed boli i prijeoperativnoj napetosti opisanoj od ispitanica kao mala, srednja i jaka napetost jer su to izrazito subjektivne varijable kojima su neke ispitanice pridavale osobitu pažnju a druge ispitanice manju ili nikakvu. Varijable koje su se mjerile nakon dva sata po kirurškom zahvatu konkretno poslijeoperativna bol na samom kraju razdoblja praćenja u okviru procjene općeg stanja kod otpusta većine ispitanica na kućno liječenje nije bila funkcionalno vrijedna varijabla. Mučnina i antiemetik (metoklopramid) su univarijatnom analizom pokazale statističku značajnost za predviđanje poslijeoperativnog povraćanja no kako mučnina često neposredno prethodi povraćanju kad je kasno primijeniti profilaksu, a antimetik (metoklopramid) se primjenjivao tek po pojavi simptoma, obe varijable nisu bile funkcionalno vrijedne. Mogući čimbenici rizika poslijeoperativnog povraćanja koji temeljem univarijatne logističke regresije nisu imali statističku značajnost prema kriteriju $P<0,05$ ali su prema nekim ranije publiciranim istraživanjima pokazali određenu prediktivnu vrijednost, uzeti su za daljnju analizu: BMI[29,134], krvni tlak[34], menstruacijski status (razdoblje nakon menopauze, faza menstruacijskog ciklusa – folikularna, faza oko ovulacije i lutealna faza)[40,41], „bolest putovanja“[28,29,31,37,86,112,114,115,117].

Osim opisanog problema definiranja i odabira odgovarajućih mogućih čimbenika povećanog rizika za povraćanje nakon anestezije razmotren je i problem međudjelovanja prediktorskih varijabli. Većina dosadašnjih modela za procjenu povećanog rizika povraćanja nakon anestezije temeljena su na rezultatima logističke regresijske analize. Vrednovanje predikcije bilo kojeg čimbenika rizika metodom logističke regresije neminovno je pod utjecajem korekcije koja je potrebna da bi se uračunao istovremeni utjecaj ostalih čimbenika. Postepenim isključivanjem varijabli iz prediktorskog sustava kod logističke regresijske analize gubi se njihov međusobni utjecaj i utjecaj isključenih varijabli na sam prediktorski sustav.

Već kod prvih modela predviđanja temeljenih na logističkoj regresiji utvrđena je interakcija više čimbenika, konkretno, muškog spola i prethodnih poslijeoperativnih mučnina/povraćanja gdje su oba čimbenika zajedno djelovala kao nezavisni prediktor poslijeoperativnih mučnina i povraćanja u modelu opisanom od Palazzo i Evansa[112], odnosno tipa operacije i bolesnikove dobi (laparatomija i abdominalna histerektomija i starija dob) kao prediktor poslijeoperativnog povraćanja u modelu opisanom od Haigha[134]. Pojednostavljeni model predviđanja mučnina i povraćanja nakon anestezije nastao je temeljem istraživanja provedenih u Finskoj i Njemačkoj. U njemačkoj studiji jedan nezavisni prediktor sastojao se od tri čimbenika, muškog spola, prijašnjih poslijeoperativnih mučnina i povraćanja i «bolesti putovanja». Drugačije od ovog u studiji provedenoj u Koreji[29] nađena je značajna interakcija ženskog spola i prethodnih mučnina i povraćanja nakon kirurškog zahvata ili „bolesti putovanja“[140]. Velika studija koja je uključivala 4123 bolesnika, faktorijalni eksperimentalni dizajn šest intervencija za sprječavanje poslijeoperativnih mučnina i povraćanja[66] utvrdila je interakciju antiemetika za profilaksu (droperidola) i ženskog spola dok značajnog smanjenja incidencije poslijeoperativnih mučnina/povraćanja s tim antiemetikom kod muškaraca nije bilo. Umjetna neuronska mreža primjer je metode koja uzima u obzir složene i nelinearne odnose među varijablama čime se postiglo klinički značajno poboljšanje pouzdanosti predviđanja[113,116] ali zahtjeva tehničko pomagalo.

Slikovno predočavanje svih međuodnosa varijabli u sistemu brojnih varijabli sa složenim međusobnim odnosima omogućava primjena CoPlot metode koja se do sada u medicinskoj literaturi uspješno primjenila kod dva istraživanja gdje su se istovremeno analizirale brojne varijable na manjem broju opažanja[124,141] dok je u našem radu obrađen problem većeg broja opažanja sa brojnim varijablama. CoPlot prikazom 16 potencijalnih prediktora (slika 2) dobili smo nekoliko skupina vektora slično usmjerenih i smještenih blizu jedan drugoga. Jednu skupinu čini uzimanje lijekova i krvni tlak, drugu skupinu čine dob, opioid tijekom anestezije (fentanyl) i trajanje operacije i anestezije dok je tehnika anestezije smještena između ove i skupine gdje se ističe dugački vektor za

BMI koji se gotovo preklapa s primjenom poslijeoperativnog opioida i poslijeoperativnom boli. Tri kraća vektora koji se odnose na tip operacije, prethodne poslijeoperativne mučnine/povraćanja i alergije čine jednu zasebnu skupinu a dva kratka vektora za menstruacijski status i „bolesti putovanja“ drugu. Preklapanje vektora ukazuje na redundanciju te se odabirom samo onih vektora koji opisuju najjače korelacije izdvojilo četiri prediktora koji zadovoljavaju zadane kriterije za jačinu korelacije $\geq 0{,}75$ uz koeficijent alijenacije 0,17 za prikaz konačnog predloženog modela: redovito uzimanje lijekova, tehnika anestezije, dob i BMI. Kandidati za antiemetsku profilaksu su oni koji imaju dva ili više prediktora od navedenih: redovito uzimanje medikamenata, tehnika anestezije uz korištenje dušikovog oksidula, starija dob (>40 godina), BMI $\geq$ 30 kg /m^2. Na navedena tri individualna prediktora (uzimanje lijekova, dob, BMI) anesteziolog ne može utjecati ali se podaci o njima mogu dobiti prije uvoda u anesteziju što omogućava pravovremenu procjenu visokog rizika poslijeoperativnog povraćanja i odabir najprimjerenije tehnike anestezije.

Analitičkim pristupom temeljenim na višedimenzionalnom skaliranju i CoPlot prikazu opažanja i međudjelovanja varijabli u prediktorskom sustavu analizirani su potencijalni prediktori od početnog modela predviđanja dobivenog u prvom koraku multivarijatne logističke regresije preko modela dobivenih u sljedećim koracima do konačnog predloženog modela sa četiri prediktora: tip operacije, pušački status, rana poslijeoperativna bol i prethodne poslijeoperativne mučnine i povraćanja. CoPlot prikaz (slike 10 i 11) predloženog modela sastojao se od dva duža vektora koji se odnose na pušački status i prethodne poslijeoperativne mučnine i povraćanja i dva kraća vektora za tip operacije i ranu poslijeoperativnu bol. Snažna korelacija nepušenja i ranijih poslijeoperativnih emetskih epizoda je očekivana s obzirom na poznatu veću osjetljivost nepušačica za ovu pojavu. Vektori za pušački status i ranu poslijeoperativnu bol su usmjereni u istom smjeru upućujući na pozitivnu korelaciju nepušenja i jače poslijeoperativne boli izmjerene nakon dva sata po zahvatu. Prema broju nakupina crnih i bijelih kružića gdje crni prikazuju ispitanice koje su povraćale vidljivo je da je povraćanje povezano s nepušenjem i jačom boli nakon zahvata. Ostala

dva vektora na CoPlot prikazu (prethodne poslijeoperativne mučnine i povraćanja i tip operacije) smještena su zasebno s time da kratki vektor za tip operacije govori za slabu obrnutu korelaciju ovog prediktora sa pušačkim statusom i ranom poslijeoperativnom boli u modelu.

Rezultat ovog istraživanja su dva predložena modela predviđanja povraćanja nakon planiranih laparoskopskih ginekoloških zahvata u općoj anesteziji, jedan temeljen na CoPlot metodi i drugi na logističkoj regresiji i retrospektivna primjena dva do sada poznata modela predviđanja mučnina/ povraćanja prema Apfelu[115] i Koivuranti[114] temeljena na logističkoj regresiji, koja do sada nisu bila vrednovana niti formalno primjenjivana na našim bolesnicima. Bodovanjem prediktora predloženih modela radi usporedbe prediktivnih karakteristika četiri modela predviđanja povraćanja, dva nova i dva od ranije poznata, dobiveni su bodovni zbrojevi koji su omogućili validaciju kliničke primjene navedenih modela za antiemetsku profilaksu. Izabrana su najviše četiri boda u bodovnom zbroju zbog lakše pamtljivosti i jednostavnije primjene što bi omogućilo i samu primjenu tog bodovnog zbroja u svakodnevnoj anesteziološkoj praksi. Ne postoji neki određeni propisani prag incidencije poslijeoperativnog povraćanja iznad kojeg bi se moralo uključiti antiemetsku profilaksu već se odluka temelji na incidenciji u ispitivanoj populaciji, procjeni anesteziologa i pod utjecajem je institucionalnih uvjeta. Ženski spol kao najjači poznati prediktor zastupljen je samim odabirom ispitanica tako da je smatrano uputnim profilaksu poslijeoperativnog povraćanja primijeniti ako su zastupljena dva ili više prediktora prema našim predloženim modelima i njihovim pripadajućim bodovnim zbrojevima. Temeljem preporuka iz literature i očekivanih incidencija poslijeoperativnog povraćanja kod naših ispitanica profilaksu bi trebalo primijeniti kod tri ili više bodova koristeći bodovni zbroj prema Apfelu[115] i četiri ili više bodova koristeći bodovni zbroj prema Koivuranti[114].

Najbolja prediktivna obilježja temeljem apsolutne i relativne prediktivne točnosti, osjetljivosti i specifičnosti pokazao je predloženi model temeljen na četiri najsnažnija prediktora dobivenih logističkom regresijom: tip operacije, pušački status, rana poslijeoperativna bol i

prethodne poslijeoperativne mučnine i povraćanja. Analizom međuodnosa tih prediktora pomoću CoPlot metode dobio se uvid u njihove međusobne korelacije što predstavlja dodatnu korist u predviđanju vjerojatnosti nastanka poslijeoperativnog povraćanja. Prema procjenjenoj apsolutnoj prediktivnoj točnosti dobiveni predloženi model temeljen na metodi CoPlot je između modela prema Apfelu[115] od kojeg je nešto bolji i modela prema Koivuranti[114]. Model prema Koivuranti[114] ima najveću osjetljivost od sva četiri modela i na temelju njega se vrlo pouzdano moglo pretpostaviti kojim ispitanicama ne treba dati antiemetsku profilaksu ali se pomoću njega s najslabijom pouzdanošću moglo pretpostaviti kojim ispitanicama profilaksa stvarno treba. Korištenjem modela prema Apfelu s najslabijom se pouzdanošću moglo pretpostaviti kojim ispitanicama ne treba dati antiemetsku profilaksu ali se sa većom pouzdanošću od modela prema Koivuranti i onog izgrađenog metodom CoPlot moglo pretpostaviti kojim ispitanicama profilaksa stvarno treba.

Ovo istraživanje je izvedeno isključivo kod žena. Izborom homogenije populacije samo ispitanica u određenim specifičnim uvjetima i sa izraženim visokim rizikom za pojavu poslijeoperativnog povraćanja postignuti su uvjeti za izgradnju modela predviđanja na manjem broju ispitanica nego da se radi o heterogenoj populaciji u različitim kliničkim uvjetima. S ciljem zadovoljavanja kriterija opće primjenjivosti konačnog dobivenog modela potrebno bi bilo uključiti druge vrste operacija i muške ispitanike.

Sljedeći korak u završnoj izgradnji modela sastojao bi se u validaciji konačnog dobivenog modela. Interna validacija bi se provodila u dijelu populacije gdje je model nastao a eksterna na populaciji i u uvjetima drugačijim od onih gdje je predloženi model izveden. Ukoliko se pokaže da je model prihvatljivo pouzdane predikcije u populaciji drugačijih karakteristika i uvjetima različitim od onih gdje je izveden može se očekivati velika vjerojatnost njegove općenite primjenjivosti.

Analizom i uključivanjem međudjelovanja potencijalnih prediktora u model predviđanja poslijeoperativnog povraćanja nije se uspjelo bitno osnažiti prediktivnu vrijednost samog modela ali

se vizualizacijom višestrukih odnosa potencijalnih i konačnih prediktora poboljšao uvid u strukturu modela što je pretpostavka za bolje razumijevanje njegovog funkcioniranja. Dva predložena modela imaju različite prediktore iako se odnose na iste ispitanice što bi se moglo objasniti različitim metodološkim pristupom pri njihovoj izgradnji. U literaturi opisani različiti modeli predviđanja poslijeoperativnih mučnina/povraćanja pokazuju razlike u prediktorima prvenstveno zbog različitih obilježja uključenih ispitanica i specifičnih uvjeta u kojima su ti modeli nastali. Dok god se ne dokaže postojanje jednog dovoljno snažnog prediktora zastupljenog u cijeloj populaciji dotle je malo vjerojatno da će se pojaviti neki novi bodovni zbroj koji će pokazati značajno povećanje prediktivne snage modela predviđanja poslijeoperativnog povraćanja. Zapažanja kod djece[118] i određenih etničkih skupina[37] gdje se pojava poslijeoperativnog povraćanja povezuje s nasljeđenom povećanom osjetljivosti za ovu neugodnu pojavu nakon anestezije upućuju na potrebu istraživanja genetskih obilježja ispitanika kako bi se postigle vrijedne spoznaje koje bi pomogle da ovaj „veliki mali problem“ konačno iščezne.

6. ZAKLJUČCI

1. Model predikcije povraćanja primjenom univarijatne logističke regresije uključuje sljedeće potencijalne prediktore: dob, pušenje, uzimanje lijekova, prethodne poslijeoperativne mučnine i povraćanja, alergije, tip operacije, anestezиološka tehnika, trajanje operacije i anestezije, opioid tijekom i nakon anestezije, rana poslijeoperativna bol. Temeljem kliničke relevantnosti model predikcije povraćanja uključuje: BMI, krvni tlak, menstruacijski status (faza menstruacijskog ciklusa i postmenopauza) i sklonost „bolesti putovanja".

2. Metodom CoPlot dobiven je model s četiri prediktora: redovito uzimanje lijekova, anestezиološka tehnika (uz primjenu dušikovog oksidula), dob > 40 godina, BMI ≥ 30 kg/m².

3. Model dobiven primjenom multivarijatne logističke regresije uključuje četiri prediktora: tip operacije (zahvati na maternici), nepušenje, rana poslijeoperativna bol (≥ 30 mm na VAS ljestvici), prethodne poslijeoperativne mučnine i povraćanja.

4. Usporedbom osjetljivosti modela na prvom mjestu je Koivurantin model, 90,1%, a po specifičnosti je najbolji model dobiven multivarijatnom logističkom regresijom, 63,6%. Uzimajući u obzir obje mjere zajedno, model dobiven multivarijatnom logističkom regresijom je rangiran kao najbolji.

5. Prema apsolutnoj i relativnoj prediktivnoj točnosti, najboljim se pokazao model izveden multivarijatnom logističkom regresijom.

6. Usporedbom mjera prediktivnosti modela i temeljem zbroja njihovih rangova model dobiven multivarijatnom logističkom regresijom pokazao se najboljim s ukupnim

zbrojem rangova 6. Modeli CoPlot i Koivurantin model imali su zbroj rangova 11, a Apfelov model zbroj 12.

7. SAŽETAK

Poslijeoperativno povraćanje je neugodna i štetna pojava koja se javlja s učestalošću oko 32% nakon planiranih laparoskopskih ginekoloških zahvata u Općoj bolnici Zadar. Višenačinski pristup sprječevanja obuhvaća primjenu lijekova i/ili određenih anestetika s manje izraženim svojstvima pobude na povraćanje kod bolesnika povećane osjetljivosti za ovu nuspojavu nakon anestezije. Za procjenu rizika nastanka poslijeoperativnog povraćanja služe modeli predviđanja. Procjena vjerojatnosti nastanka poslijeoperativnog povraćanja pomoću modela predviđanja temelji se na individualnim, anesteziološkim i kirurškim čimbenicima rizika za ovu nuspojavu. Do sada su poznata samo dva modela predviđanja poslijeoperativnog povraćanja. Koivuranta i suradnici razvili su pojednostavljeni model temeljen na logističkoj regresijskoj analizi s pet najjačih nezavisnih prediktora: ženski spol, prethodne poslijeoperativne mučnine i povraćanja, trajanje kirurškog zahvata dulje od 60 minuta, nepušenje, pozitivan anamnestički podatak o "bolesti putovanja". Apfel i suradnici su izračunali rizik za pojavu poslijeoperativnog povraćanja pomoću složene formule temeljene na logističkoj regresiji gdje su nezavisni prediktori bili: ženski spol, mlađa životna dob, nepušenje, prethodne poslijeoperativne mučnine i povraćanja ili "bolesti putovanja" i produljeno trajanje anestezije. U praksi je najčešće primjenjivan Apfelov pojednostavljeni model predviđanja poslijeoperativnih mučnina i povraćanja koji uključuje samo 4 prediktora: ženski spol, prethodne poslijeoperativne mučnine i povraćanja ili "bolesti putovanja", nepušenje i primjena opioida nakon kirurškog zahvata. Pouzdanost predviđanja i općenita primjenjivost do sada opisanih modela je ograničena. Da bi se postiglo poboljšanje modela predviđanja potrebno je istražiti međudjelovanja prediktivnih varijabli i njihove međusobne odnose. U ovoj disertaciji procijenjeni su brojni mogući čimbenici rizika poslijeoperativnog povraćanja i istražena međudjelovanja prediktorskih varijabli s ciljem povećanja pouzdanosti i osnaživanja modela predviđanja. Izgrađena su dva predložena modela predviđanja temeljem prikupljenih podataka o čimbenicima rizika poslijeoperativnog povraćanja kod 374 ispitanice koje su podvrgnute planiranim laparoskopskim ginekološkim

zahvatima u općoj anesteziji u Općoj bolnici Zadar. Prvi predloženi model temeljen je na logističkoj regresijskoj analizi. Drugi predloženi model izveden je pomoću specifičnog pristupa temeljenog na višedimenzionalnom skaliranju i metodi CoPlot primjenom koje sva međudjelovanja prediktorskih varijabli unutar modela predviđanja mogu biti slikovno predočena. Pouzdanost pojednostavljenih modela, Apfelovog modela predviđanja poslijeoperativnih mučnina i povraćanja i Koivurantinog modela predviđanja poslijeoperativnog povraćanja je ispitana na istoj skupini ispitanica i uspoređena sa dva predložena modela predviđanja. Apfelov model za predviđanje poslijeoperativnih mučnina i povraćanja i Koivurantin za predviđanje poslijeoperativnog povraćanja kao i predloženi model temeljen na višedimenzionalnom skaliranju i metodi CoPlot, pokazali su umjerenu prediktivnu vrijednost. Usporedbom procjene kliničke primjenjivosti pojednostavljenih bodovnih zbrojeva prema Apfelu i Koivuranti i bodovnih zbrojeva za dva predložena modela konačni predloženi model temeljen na logističkoj regresiji sa sljedeća četiri prediktora: tip operacije (zahvati na maternici), nepušenje, rana poslijeoperativna bol i prethodne poslijeoperativne mučnine i povraćanja, pokazao je najbolje prediktivne karakteristike temeljem apsolutne prediktivne točnosti 70,86%, relativne prediktivne točnosti 68,97%, osjetljivosti 0,743 i specifičnosti 0,636. Uvažavanjem konačnog bodovnog zbroja gdje je svakom prediktoru pridružen jedan bod, antiemetsku zaštitu i/ili prilagodbu anesteziološke tehnike trebalo bi prema konačnom modelu temeljenom na logističkoj regresiji primijeniti kod zastupljena dva boda ili više. CoPlot prikaz prediktora u predloženom modelu temeljenom na metodi CoPlot i konačnom modelu temeljenom na logističkoj regresiji pridonosi našim spoznajama o strukturi i načinu funkcioniranja takvih modela.

8. SUMMARY

Predictive model for postoperative vomiting in patients undergoing general anesthesia for laparoscopic gynecological surgery

Postoperative vomiting (POV) is unpleasant and harmful adverse event with incidence about 32 percent in patients undergoing general anesthesia for elective laparoscopic gynecological surgery in General Hospital Zadar. Prevention of POV may be achieved by multimodal administration of prophylactic anti-emetics and/or use of less emetogenic anesthesia technique for high risk patients. The risk for POV could be estimated using a prediction model. The predictive models calculate the risk of POV based on patients', anesthetic and surgical factors. At present, only two predictive models for postoperative vomiting in adults were published. Koivuranta and colleagues developed a simplified predictive model based on logistic regression analysis with five strongest independent predictors: female gender, previous postoperative nausea and vomiting (PONV), duration of surgery over 60 minutes, nonsmoking status, history of motion sickness (h/o MS). Apfel and colleagues calculated the risk for POV according the complicated formula based on logistic regression and female gender, young age, non-smoking, h/o POV or MS, and high duration of anesthesia were independent predictors. The most used predictive model for PONV is Apfel's simplified risk score that includes four predictors: female gender, previous PONV or MS, nonsmoking and postoperative use of opioids. The predictive accuracy and general applicability of these predictive models are limited. Improvement of a POV predictive model would require further exploration of interactions and relationships among predictive variables. In this thesis, various potential risk factors for POV were assessed and all possible relationships between predictors were included into predictive models to improve the models' power and accuracy. Two proposed predictive models were developed based on risk factors data for POV in a group of 374 women who underwent general anesthesia for elective laparoscopic gynecological surgery in General Hospital Zadar. The first proposed model was based on logistic regression analysis. The second proposed model was based

on method of multidimensional scaling (MDS) and promising approach where all interactions among the variables within the model could be visualized, called Visual CoPlot. The predictive accuracy of simplified predictive models, Apfel's model for PONV and Koivuranta's model for POV was tested in the same cohort of patients and compared with two proposed predictive models. Apfel's and Koivuranta's model as well as proposed model based on MDS and method CoPlot had moderate predictive values. Finally, a new model based on logistic regression analysis with 4 predictors: type of surgery (laparoscopic myomectomy and laparoscopic assisted vaginal hysterectomy), nonsmoking status, early postoperative pain and history of PONV, showed the best predictive property according to assessed clinical applicability of four risk scores, simplified Apfel's and Koivuranta's risk score and risk scores of both proposed models using convention performance measures: absolute predictive accuracy 70,86%, relative predictive accuracy 68,97%, sensitivity 0,743 and specificity 0,636. Antiemetic prophylaxis and/or modification of the anesthetic technique should be considered if two or more predictors are present in the final score. CoPlot mapping of the POV predictors for the two new POV models, final one based on logistic regression analysis and proposed model based on CoPlot method improves our knowledge on structure and functioning of such models.

9. PRILOZI

1. **Upitnik o čimbenicima rizika za poslijeoperativne mučnine i povraćanja – upitnik 1**
2. **Procjena prijeoperativne napetosti i želje za informacijama o anesteziji i kirurškom zahvatu – upitnik 2**
3. **Upitnik o mučninama/povraćanju tijekom 24h nakon kirurškog zahvata - upitnik 3**

Upitnik 1

Upitnik o čimbenicima rizika za poslijeoperativne mučnine i povraćanja

Ime i prezime bolesnice (redni broj, inicijali): _____

Datum rođenja: _____

Datum uzimanja ankete: _____

Dijagnoza i vrsta operacije: _____

Liječnik koji popunjava upitnik:_____

ASA fizikalni status (ispunjava liječnik): _____

Vaša visina (cm) i tjelesna težina (kg): _____

Kada ste sinoć uzeli zadnji obrok? _____

Kada ste zadnje pili? _____

Jeste li gladni? DA / NE

Jeste li žedni? DA / NE

Javljaju li Vam se inače mučnine uslijed gladovanja? DA / NE

Jeste li napeti i uplašeni? DA / NE

Ako DA izrazite riječima koliko? MALO / OSREDNJE / JAKO

Jeste li do sada ikad bili operirani? DA / NE

Ako DA koliko puta i nabrojte vrste operacija? _____

Jeste li do sada imali opću anesteziju ? DA / NE

Jeste li nakon anestezije imali nekih problema? DA / NE

Ako DA kakvih? _____

Jeste li imali mučnine i/ili povraćanja nakon anestezije? DA / NE

Ako DA jesu li bile teško podnošljive? DA / NE

Ako ste bili u anesteziji i imali mučnine iza toga i/ili ste povratila jesu li Vam tada davali neke lijekove protiv povraćanja i mučnine? DA / NE / NE ZNAM

Imate li mučnine ili povraćate prilikom putovanja? DA / NE

Trošite li alkohol ili neka sredstva ovisnosti? DA / NE

Izaziva li Vam alkohol mučnine i/ili povraćanja? DA / NE

Jeste li alergični? DA / NE

Ako DA na što? (nabrojte) _____

Jeste li alergični na lijekove? DA / NE _____

Ako ste alergični na lijekove nabrojte na koje? _____

Patite li od migrena? DA / NE

Dođe li Vam do mučnina i povraćanja uslijed neke jače boli? DA / NE

Jeste li pušačica? DA / NE

Pušite li svaki dan i koliko cigareta dnevno? _____

Bolujete li od nekih kroničnih bolesti? DA / NE

Ako DA od kojih? _____

Jeste li do sada bili nešto teže bolesni? DA / NE

Ako DA od čega ste bolovali?_____

Uzimate li neke lijekove svaki dan? DA / NE

Ako DA koje i za koju bolest? (nabrojite) _____

Bolujete li od plućnih bolesti? DA / NE

Patite li od smetnji probavnog trakta? DA / NE

Imate li vrijed u probavnom traktu? DA / NE

Imate li gastritis? DA / NE

Jeste li tijekom zadnjih 48 sati uzeli neki lijek protiv probavnih smetnji? DA / NE

Jeste li tijekom zadnjih 48 sati uzeli kortikosteroide? DA / NE

Jeste li tijekom zadnjih 48 sati uzeli psihofarmake? DA / NE

Jeste li na hormonskoj terapiji? DA / NE

Jeste li trudnica? DA / NE

Dojite li trenutno? DA / NE

Kada ste imali zadnju menstruaciju? (prvi dan zadnje mjesečnice) _____

Imate li redovite mjesečnice? DA / NE

Ako DA koliko dana traje menstruacijski ciklus? _____

Ako ste u razdoblju nakon menopauze koliko već godina nemate cikluse? _____

Jeste li skloni nižem, povišenom ili normalnom krvnom tlaku? (zaokružite)

Niži tlak

Normalan tlak

Povišen tlak

Upitnik 2

Ime i prezime:

Datum:

Procjena prijeoperativne napetosti i želje za informacijama o anesteziji i kirurškom zahvatu

	Ni najmanje	1	2	3	4	5	Izrazito jako
1. Brinem zbog anestezije		□	□	□	□	□	
2. Anestezija mi je stalno na umu		□	□	□	□	□	
3. Htjela bi znati što više o anesteziji		□	□	□	□	□	
4. Zabrinuta sam zbog operacije		□	□	□	□	□	
5. Stalno mislim na operaciju		□	□	□	□	□	
6. Želim znati što više o operaciji		□	□	□	□	□	

Potrebno je prekrižiti kvadratić ispod odgovarajućeg broja kod svakog postavljenog pitanja i zbrojiti bodove!

Anksioznost u vezi s anestezijom : Zbroj A = 1+2 =

Anksioznost u vezi s operacijom: Zbroj S = 4+5 =

Želja za informacijama Zbroj I = 3+6 =

Anksioznost (kombinirano A i S) Zbroj C = A+S (1+2+4+5) =

Upitnik 3

Upitnik o mučninama/ povraćanju tijekom 24 sata nakon kirurškog zahvata

Ime i prezime bolesnice (redni broj, inicijali): _____

Povratila sam (zaokružite): DA / NE

Ako DA koliko puta i u koliko sati? _____

Nagon na povraćanje (bez izbačenog želučanog sadržaja): DA / NE

Ako ste imali koliko puta i u koliko sati ? _____

Imala sam mučnine: DA / NE

Ako DA u koliko sati i koliko su trajale? _____

Procijenite jakost mučnina na ljestvici od 0-100 mm: _____

Jesu li se mučnine i povraćanja pojavile zajedno? _____

Ako nisu kada su nastupile mučnine bez povraćanja? _____

Kada je nastupilo povraćanja bez popratne mučnine? _____

Jeste li dobili lijek protiv mučnine/ povraćnja? DA / NE

Ako DA kada i koliko? (upisati uz pomoć zdravstvenog osoblja)_____

Procijenite bol na ljestvici nakon zahvata (0-100mm):

Nakon 2 sata: _____

Nakon 24 sata: _____

Jeste li dobili dodatni lijek protiv bolova u venu? DA / NE

Ako DA kada i koliko? (upisati uz pomoć zdravstvenog osoblja)_____

10. POPIS LITERATURE

1. Gan TJ. Risk factors for postoperative nausea and vomiting. Anesth Analg 2006;102:1884-98.
2. Apfel CC, Roewer N, Korttila K. How to study postoperative nausea and vomiting. Acta Anaesthesiol Scand 2002;46:921-8.
3. Andrews PLR, Horn CC. Signals for nausea and emesis: Implications for models of upper gastrointestinal diseases. Auton Neurosci 2006;125(1-2):100-15.
4. Golembiewski J, Chernin E, Chopra T. Prevention and treatment of postoperative nausea and vomiting. Am J Health-Syst Pharm 2005;62(12):1247-60.
5. Watcha MF, White PF. Postoperative nausea and vomiting. Its etiology, treatment and prevention [Review]. Anesthesiology 1992;77:162-84.
6. Turner KE, Parlow JL, Avery ND, Tod DA, Day AG. Prophylaxis of postoperative nausea and vomiting with oral, long-acting dimenhydrinate in gynecologic outpatient laparoscopy. Anesth Analg 2004;98:1660-4.
7. Stadler M, Bardiau F, Seidel L, Albert A, Boogaerts JG. Difference in risk factors for postoperative nausea and vomiting. Anesthesiology 2003;98(1):46-52.
8. Gan TJ, Coop A, Philip BK and the Kytril Study Group. A randomized, double-blind study of granisetron plus dexamethasone versus ondansetron plus dexamethasone to prevent postoperative nausea and vomiting in patients undergoing abdominal hysterectomy. Anesth Analg 2005;101:1323-9.
9. Gesztesi Z, Scuderi PE, White PF, Wright W, Wender RH, D'Angelo R, Black S, Dalby PL, MacLean D. Substance P (Neurokinin-1) antagonist prevents postoperative vomiting after abdominal hysterectomy procedures. Anesthesiology 2000;93:931-7.
10. Habib AS, El-Moalem HE, Gan TJ. The efficacy of the 5-HT3 receptor antagonists

combined with droperidol for PONV prophylaxis is similar to their combination with dexamethasone. A meta-analysis of randomized controlled trials. Can J Anesth 2004;51:311-9.

11. Harter RL. Postoperative nausea and vomiting: prevention and therapy [Review article]. Curr Opin Anaesthesiol 2000;13:469-73.

12. Habib AS, Gan TJ. Evidence-based management of postoperative nausea and vomiting: a review. Can J Anesth 2004;51(4):326-41.

13. Apfel CC. Metoclopramide: A “new” alternative to droperidol. Ambulatory Anesthesia 2007;10.

14. Paech MJ, Rucklidge MWM, Lain J, Dodd PH, Bennett E-J, Doherty DA. Ondansetron and dexamethasone dose combinations for prophylaxis against postoperative nausea and vomiting. Anesth Analg 2007;104:808-14.

15. Scholz J, Steinfath M, Tonner PH. Postoperative nausea nad vomiting [Review]. Curr Opin Anaesthesiol 1999;12(6):657-61.

16. Kovac AL. Prevention and treatment of postoperative nausea and vomiting. Drugs 2000;59(2):213-43.

17. Atallah FN, Riu BM, Nguyen LB, Seguin PO, Fourcade OA. Boerhaave's syndrome after postoperative vomiting. Anesth Analg 2004;98:1164-6.

18. Gan TJ, Meyer T, Apfel CC, Chung F, Davis PJ, Eubanks S, Kovac A, Philip BK, Sessler DI, Temo J, Tramèr MR, Watcha M. Consensus guidelines for managing postoperative nausea and vomiting. Anesth Analg 2003;97:62-71.

19. Macario A, Weinger M, Carney S, Kim A. Which clinical anesthesia outcomes are important to avoid? The perspective of patients. Anesth Analg 1999;89:652-8.

20. Gan TJ, Sloan F, de L Dear G, El-Moalem HE, Lubarsky DA. How much are patients willing to pay to avoid postoperative nausea and vomiting? Anesth Analg 2001;92:393-400.

21. Kerger H, Turan A, Kredel M, Stuckert U, Alsip N, Gan TJ, Apfel CC. Patients' willingness to pay for anti-emetic treatment. Acta Anaesthesiol Scand 2007;51:38-43.

22. Fisher DM. The «big little problem» of postoperative nausea and vomiting: do we know the answer yet? [Editorial]. Anesthesiology 1997;87:1271-3.

23. Cohen MM, Duncan PG, DeBoer DP, Tweed WA. The postoperative interview: assessing risk factors for nausea and vomiting. Anesth Analg 1994;78:7-16.

24. Gan TJ, Meyer TA, Apfel CC, Chung F, Davis PJ, Habib AS, Hooper VD, Kovac AL, Kranke P, Myles P, Philip BK, Samsa G, Sessler DI, Temo J, Tramèr MR, Vander Kolk C, Watcha M. Society of ambulatory anesthesia guidelines for the management of postoperative nausea and vomiting. Anesth Analg 2007;105(6):1615-28.

25. Toner CC, Broomhead CJ, Littlejohn IH, Samra GS, Powney JG, Palazzo MGA, Evans SJW, Strunin L. Prediction of postoperative nausea and vomiting using a logistic regression model. Br J Anaesth 1996;76:347-51.

26. Kredel M, Goepfert C, Bassi D, Roewer N, Apfel CC. The influence of the weather and the phase of the moon on post-operative nausea and vomiting. Acta Anaesthesiol Scand 2006;50(4):488-94.

27. Sweeney BP. Why does smoking protect against PONV? [Editorial]. Br J Anaesth 2002;89(6):810-3.

28. Choi DH, Ko JS, Ahn HJ, Kim JA. A Korean predictive model for postoperative nausea and vomiting. J Korean Med Sci 2005;20:811-5.

29. Lee YY, Kim KH, Yom YH. Predictive models for post-operative nausea and vomiting in patients using patient-controlled analgesia. J Int Med Res 2007;35(4):497-507.

30. Apfel CC. Postoperative nausea and vomiting. U: Miller RD, Eriksson LI, Fleisher LA, Wiener-Kronish JP, Young WL, ur. Miller'sAnesthesia. 7. izd. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2009, str. 2729-56.

31. Van den Bosch JE, Moons KG, Bonsel GJ, Kalkman CJ. Does measurement of preoperative anxiety have added value for predicting nausea and vomiting? Anesth Analg 2005;100:1525-32.

32. Moerman N, van Dam FSAM, Muller MJ, Oosting H. The Amsterdam preoperative anxiety and information scale (APAIS). Anesth Analg 1996;82:445-51.

33. Wang S-M, Kain ZN. Preoperative anxiety and postoperative nausea and vomiting in children: Is there an association? Anesth Analg 2000;90:571-5.

34. Pusch F, Berger A, Wildling E, Zimpfer M, Moser M, Sam C, Krafft P. Preoperative orthostatic dysfunction is associated with an increased incidence of postoperative nausea and vomiting. Anesthesiology 2002;96:1381-5.

35. Harmon D, O'Connor P, Gleasa O, Gardiner J. Menstrual cycle irregularity and the incidence of nausea and vomiting after laparoscopy. Anaesthesia 2000;55:1164-7.

36. Junger A, Hartmann B, Benson M, Schindler E, Dietrich G, Jost A, Béye-Basse A, Hempelmann G. The use of an anesthesia information management system for prediction of antiemetic rescue treatment at the postanesthesia care unit. Anesth Analg 2001;92:1203-9.

37. Rodseth RN, Gopalan PD, Cassimjee HM, Goga S. Reduced incidence of postoperative nausea and vomiting in black South Africans and its utility for a modified risk scoring system. Anesth Analg 2010;110:1591-4.

38. Kranke P, Apfel CC, Papenfuss T, Rauch S, Löbmann U, Rübsam B, Greim CA, Roewer N. An increased body mass index is no risk factor for postoperative nausea and vomiting. A systematic review and results of original data. Acta Anaesthesiol Scand 2001;45(2):160 – 6.

39. Lo P-H, Chiou C-S, Tsou M-Y, Chan K-H, Chang K-Y. Factors associated with vomiting in orthopedic patients receiving patient-controlled epidural analgesia. Acta Anaesthesiol Taiwan 2008;46(1):25-9.

40. Mraović B, Šimurina T, Sonicki Z, Šerić J, Markulin Z. Incidence of nausea and vomiting after laparoscopic gynecological surgery is decreased in luteal phase of the menstrual cycle. Eur J Anaesthesiol 2009;26(suppl 45):129,9AP3-4.

41. Beattie WS, Lindbland T, Buckley DN, Forrest JB. The incidence of postoperative nausea and vomiting in women undergoing laparoscopy is influenced by the day of menstrual cycle. Can J Anaesth 1991;38:298-302.

42. Gratz I, Allen E, Afshar M, Joslyn AF, Buxbaum J, Prilliman B. The effects of menstrual cycle on the incidence of emesis and efficacy of ondansetron. Anesth Analg 1996;83:565-9.

43. Langevin S, Lessard MR, Trépanier CA, Baribault J-P. Alfentanil causes less postoperative nausea and vomiting than equipotent doses of fentanyl or sufentanil in outpatients. Anesthesiology 1999;91:1666-73.

44. Roberts GW, Bekker TB, Carlsen HH, Moffatt CH, Slattery PJ, McClure AF. Postoperative nausea and vomiting are strongly influenced by postoperative opioid use in a dose-related manner. Anesth Analg 2005;101:1343-8.

45. Apfel CC, Kranke P, Katz MH, Goepfert C, Papenfuss T, Rauch S, Heineck R, Greim CA, Roewer N. Volatile anaesthetics may be the main cause of early but not delayed postoperative vomiting: a randomized controlled trial of factorial design. Br J Anaesth 2002;88(5):659-68.

46. Apfel CC, Stoecklein K, Lipfert P. PONV: A problem of inhalational anaesthesia? Best Pract Res Clin Anaesthesiol 2005;19(3):485-500.

47. Habib AS, White WD, Eubanks S, Pappas TN, Gan TJ. A randomized comparison of a multimodal management strategy versus combination antiemetics for the prevention of postoperative nausea and vomiting. Anesth Analg 2004;99:77-81.

48. Pollard BJ, Elliott RA, Moore EW. Anaesthetic agents in adult day case surgery. Eur J Anaesthesiol 2003;20:1-9.

49. Visser K, Hassink EA, Bonsel GJ, Moen J, Kalkman CJ. Randomized controlled trial of total intravenous anesthesia with propofol versus inhalation anesthesia with isoflurane-nitrous oxide. Postoperative nausea and vomiting and economic analysis. Anesthesiology 2001;95:616-26.

50. Hofer CK, Zollinger A, Büchi S, Klaghofer R, Serafino D, Bühlmann S, Buddeberg C, Pasch T, Spahn DR. Patient well-being after general anaesthesia: a prospective, randomized, controlled multi-centre trial comparing intravenous and inhalation anaesthesia. Br J Anaesth 2003;91:631-7.

51. Chanvej L, Kijsirikul S, Thongsuksai P, Naheem L. Post-operative nausea and vomiting in out-patient gynecologic laparoscopy: a comparison of thiopental–nitrous oxide, propofol-nitrous oxide and total intravenous anesthesia using propofol. J Med Assoc Thai 2001;84:697-704.

52. Divatia JV, Vaidya JS, Badwe RA, Hawaldar RW. Omission of nitrous oxide during anesthesia reduces the incidence of postoperative nausea and vomiting: a meta-analysis. Anesthesiology 1996;85(5):1055-62.

53. Tramèr M, Moore A, McQuay H. Omitting nitrous oxide in general anaesthesia: meta-analysis of intraoperative awareness and postoperative emesis in randomized controlled trials. Br J Anaesth 1996;76:186-93.

54. Hartung J. Twenty-four of twenty-seven studies show a greater incidence of emesis associated with nitrous oxide than with alternative anesthetics. Anesth Analg 1996;83:114-6.

55. Murakawa M, Adachi T, Nakao S, Seo N, Shingu K, Mori K. Activation of the cortical and medullary dopaminergic systems by nitrous oxide in rats: a possible neurochemical basis for psychotropic effects and postanesthetic nausea and vomiting. Anesth Analg 1994;78:376-81

56. Mraović B, Šimurina T, Sonicki Z, Skitarelić N, Gan TJ. Dose-response of nitrous oxide in postoperative nausea in patients undergoing gynecologic laparoscopic surgery: a preliminary study. Anesth Analg 2008;107:818-23.

57. Myles PS, Leslie K, Chan MT, Forbes A, Paech MJ, Peyton P, Silbert BS, Pascoe E; ENIGMA trial group. Avoidance of nitrous oxide for patients undergoing major surgery. A randomized controlled trial. Anesthesiology 2007;107:221-31

58. Leslie K, Myles PS, Chan MTV, Paech MJ, Peyton P, Forbes A, McKenzie D and the ENIGMA trial group. Risk factors for severe postoperative nausea and vomiting in a randomized trial of nitrous oxide-based vs nitrous-oxide free anaesthesia. Br J Anaesth 2008;101:498-505.

59. Scuderi PE, James RL, Harris L, Mims GR. Multimodal antiemetic management prevents early postoperative vomiting after outpatient laparoscopy. Anesth Analg 2000;91:1408-14.

60. Chen C-C, Lin C-S, Ko Y-P, Hung Y-C, Lao H-C, Hsu Y-W. Premedication with mirtazapine reduces preoperative anxiety and postoperative nausea and vomiting. Anesth Analg 2008;106(1):109-13.

61. Frizelle H P, Curran E, Twomey C, MacAdoo J, Shorten G. Nausea and vomiting after cataract surgery: Does neostigmine have an emetic effect? Eur J Anaesthesiol 2005;22:551-3.

62. Cheng C-R, Sessler DI, Apfel CC. Does neostigmine administration produce a clinically important increase in postoperative nausea and vomiting? Anesth Analg 2005;101:1349-55.

63. Watcha MF, Safavi FZ, McCulloch DA, Tan TSH, White PF. Effect of antagonism of mivacurium-induced neuromuscular block on postoperative emesis in children. Anesth Analg 1995;80:713-7.

64. Tramèr MR, Fuchs-Buder T. Omitting antagonism of neuromuscular block: effect on postoperative nausea and vomiting and risk of residual paralysis. Br J Anaesth 1999;82:379-86.

65. Arnberger M, Stadelmann K, Alischer P, Ponert R, Melber A, Greif R. Monitoring of neuromuscular blockade at P6 acupuncture point reduces the incidence of postoperative nausea and vomiting. Anesthesiology 2007;107:903-8.

66. Apfel CC, Korttila K, Abdalla M, Kerger H, Turan A, Vedder I, Zernak C, Danner K, Jokela R, Pocock SJ, Trenkler S, Kredel M, Biedler A, Sessler DI, Roewer N. A factorial trial of six interventions for the prevention of postoperative nausea and vomiting. N Engl J Med 2004;350:2441-51.

67. Pusch F, Berger A, Wildling E, Tiefenthaler W, Krafft P. The effects of systolic arterial blood pressure variations on postoperative nausea and vomiting. Anesth Analg 2002;94:1652-5.

68. Maharaj CH, Kallam SR, Malik A, Hassett P, Grady D, Laffey JG. Preoperative intravenous fluid therapy decreases postoperative nausea and pain in high risk patients. Anesth Analg 2005;100:675-82.

69. Moretti EW, Robertson KM, El-Moalem H, Gan TJ. Intraoperative colloid administration reduces postoperative nausea and vomiting and improves postoperative outcomes compared with crystalloid administration. Anesth Analg 2003;96:611-7.

70. Gan TJ, Soppitt A, Maroof M, El-Moalem H, Robertson KM, Moretti E, Dwane P, Glass PSA. Goal-directed intraoperative fluid administration reduces length of hospital stay after major surgery. Anesthesiology 2002;97:820-6.

71. McCaul C, Moran C, O'Cronin D, Naughton F, Geary M, Carton E, Gardiner J. Intravenous fluid loading with or without supplementary dextrose does not prevent nausea, vomiting and pain after laparoscopy. Can J Anesth 2003;50:440-4.

72. Magner JJ, McCaul C, Carton E, Gardiner J, Buggy D. Effect of intraoperative intravenous crystalloid infusion on postoperative nausea and vomiting after gynaecological laparoscopy: comparison of 30 and 10 ml kg-1. Br J Anaesth 2004;93:381-5.

73. Monti S, Pokorny ME. Preop fluid bolus reduces risk of post op nausea and vomiting: a pilot study. J Adv Nurs Pract 2000;4(2). http://www.ispub.com/ostia/index.php?xmlFilePath=journals/ijanp/vol4n2/fluids.xml. Accessed January 16, 2010.

74. Lambert KG, Wakim JH, Lambert NE. Preoperative fluid bolus and reduction of postoperative nausea and vomiting in patients undergoing laparoscopic gynecologic surgery. AANA Journal 2009;77(2):110-4.

75. Van der Linden P. Volume optimization in surgical patients. Wet or Dry? Acta Anaesth Belg 2007;58:245-50.

76. Clendenen SR, Shine TSJ, Sitzman BT, Feinglass NG, Marshall KA. Mask ventilation at anesthesia induction does not increase the incidence of PONV. Anesth Analg 1999;88(Suppl 2S):S3-S4.

77. Burlacu CL, Healy D, Buggy DJ, Twomey C, Veerasingam D, Tierney A, Moriarty DC. Continuous Gastric Decompression for postoperative nausea and vomiting after coronary revascularization surgery. Anest Analg 2005;100:321-6.

78. Jones JE, Tabaee A, Glasgold R, Gomillion MC. Efficacy of gastric aspiration in reducing posttonsillectomy vomiting. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2001;127:980-4.

79. Wattwil M, Thörn S-E, Lövqvist A, Wattwil L, Klockhoff H, Larsson L-G, Näslund I. Perioperative gastric emptying is not a predictor of early postoperative nausea and vomiting in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. Anesth Analg 2002;95:476-9.

80. McKeen DM, Arellano R, O'Connell Colleen. Supplemental oxygen does not prevent postoperative nausea and vomiting after gynecological laparoscopy. Can J Anesth 2009;56:651-7.

81. Orhan-Sungur M, Kranke P, Sessler D, Apfel CC. Does supplemental oxygen reduce postoperative nausea and vomiting? A meta-analysis of randomized controlled trials. Anesth Analg 2008;106:1733-8.

82. Šimurina T, Mraović B, Mikulandra S, Sonicki Z, Sulen N, Dukić B, Gan TJ. Effects of high intraoperative inspired oxygen on postoperative nausea and vomiting in gynecologic laparoscopic surgery. J Clin Anesth 2010;22:492-8.

83. Chia Y-Y, Kuo M-C, Liu K, Sun G-C, Hsieh S-W, Chow L-H. Does postoperative pain induce emesis? Clin J Pain 2002;18(5):317-23.

84. Apfel CC, Kranke P, Eberhart LHJ. Comparison of surgical site and patient's history with a simplified risk score for the prediction of postoperative nausea and vomiting. Anaesthesia 2004;59:1078-82.

85. Bradshaw WA, Gregory BC, Finley C, Ross A, Wilds T, Still M, Smith CD. Frequency of postoperative nausea and vomiting in patients undergoing foregut surgery. Surg Endosc 2002;16:777-80.

86. Ruiz JR, Kee SS, Frenzel JC, Ensor JE, Selvan M, Riedel BJ, Apfel CC. The effect of an anatomically classified procedure on antiemetic administration in the postanesthesia care unit. Anesth Analg 2010;110:403-9.

87. Scuderi PE. PRO: Anatomical classification of surgical procedures improves our understanding of the mechanisms of postoperative nausea and vomiting [Editorial]. Anesth Analg 2010;110(2):410-11.

88. Erylmaz T, Sencan A, Camgoz N, Ak B, Yavuzer R. A challenging problem that concerns the aesthetic surgeon: postoperative nausea and vomiting. Ann Plast Surg 2008;61(5):489-91.

89. Klemetti S, Kinnunen I, Souminen T, Antila H, Vahlberg T, Grenman R, Leino-Kilpi H. The effect off preoperative fasting on postoperative pain, nausea and vomiting in pediatric ambulatory tonsillectomy. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2009;73:263-73.

90. Radke OC, Biedler A, Kolodzie K, Cakmakkaya OS, Silomon M, Apfel CC. The effect of postoperative fasting on vomiting in children and their assessment of pain. Pediatric Anesthesia 2009;19:494-9.

91. Carroll NV, Miederhoff P, Cox FM, Hirsch JD. Postoperative nausea and vomiting after discharge from outpatient surgery centers. Anesth Analg 1995;80:903-9.

92. Sinclair DR, Chung F, Mezei G. Can postoperative nausea and vomiting be predicted? Anesthesiology 1999;91:109-118.

93. Chinnappa V, Chung F. Post-discharge nausea and vomiting: an overlooked aspect of ambulatory anesthesia? [Editorials]. Can J Anesth 2008;55(9):565-71.

94. Korhonen AM, Valanne JV, Jokela RM, Ravaska P, Korttila KT. A comparison of selective spinal anesthesia with hyperbaric bupivacaine and general anesthesia with desflurane for outpatient knee arthroscopy. Anest Analg 2004;99:1668-73.

95. Sprung J, Choudhry FM, Hall BA. Extrapyramidal reactions to ondansetron: Cross-reactivity between ondansetron and prochlorperazine? Anesth Analg 2003;96:1374-6.

96. Eberhart LHJ, Mauch M, Morin AM, Wulf H, Geldner G. Impact of a multimodal anti-emetic prophylaxis on patient satisfaction in high-risk patients for postoperative nausea and vomiting. Anaesthesia 2002;57:1022-7.

97. Eberhart LHJ, Högel J, Seeling W, Staack AM, Geldner G, Georgieff M. Evaluation of three risk scores to predict postoperative nausea and vomiting. Acta Anaesthesiol Scand

2000;44:480-8.

98. Van Hemelrijck J, Smith I, White PF. Use of desflurane for outpatient anesthesia. A comparison with propofol and nitrous oxide. Anesthesiology 1991;75(2):197-203.

99. Fan C-F, Tanhui E, Joshi S, Trivedi S, Hong Y, Shevde K. Acupressure treatment for prevention of postoperative nausea and vomiting. Anesth Analg 1997;84(4):821-5.

100. Frey UH, Funk M, Löhlein C, Peters J. Effect of P6 acustimulation on post-operative nausea and vomiting in patients undergoing a laparoscopic cholecystectomy. Acta Anesthesiol Scand 2009;53:1341-7.

101. Kotani N, Hashimoto H, Sato Y, Sessler DI, Yoshioka H, Kitayama M, Yasuda T, Matsuki A. Preoperative intradermal acupuncture reduces postoperative pain, nausea and vomiting, analgesic requirement, and sympathoadrenal responses. Anesthesiology 2001;95:349-56.

102. Wang S-M, Kain ZN. P6 acupoint injections are as effective as droperidol in controlling early postoperative nausea and vomiting in children. Anesthesiology 2002;97:359-66.

103. Coloma M, White PF, Ogunnaike BO, Markowitz SD, Brown PM, Lee AQ, Berrisford SB, Wakefield CA, Issioui T, Jones SB, Jones DB. Comparison of acustimulation and ondansetron for the treatment of established postoperative nausea and vomiting. Anesthesiology 2002;97:1387-92.

104. White PF, Hamza MA, Recart A, Coleman JE, Macaluso AR, Cox L, Jaffer O, Song D, Rohrich R. Optimal timing of acustimulation for antiemetic prophylaxis as an adjunct to ondansetron in patients undergoing plastic surgery. Anesth Analg 2005;100(2):367-72.

105. Boehler M, Mitterschiffthaler G, Schlager A. Korean hand acupressure reduces postoperative nausea and vomiting after gynecological laparoscopic surgery. Anesth Analg 2002;94:872-5.

106. Glass PS, White PF. Practice guidelines for the management of postoperative nausea and vomiting: past, present, and future. Anesth Analg 2007;105:1528-9.

107. White PF, Watcha MF. Postoperative nausea and vomiting: prophylaxis versus treatment [Editorial]. Anesth Analg 1999;89:1337-9.

108. Scuderi PE, James RL, Harris L, Mims GR. Antiemetic prophylaxis does not improve outcomes after outpatient surgery when compared to symptomatic treatment. Anesthesiology 1999;90:360-71.

109. Sadhasivam S, Saxena A, Kathirvel S, Kannan TR, Trikha A, Mohan V. The safety and efficacy of prophylactic ondansetron in patients undergoing modified radical mastectomy. Anesth Analg 1999;89:1340-5.

110. Dzwonczyk R, Weaver TE, Puente EG, Bergese SD. Postoperative nausea and vomiting prophylaxis from an economic point of view. Am J Ther 2010 [Epub ahead of print], doi: 10.1097/MJT.0b013e3181e7a512

111. Kooij FO, Klok T, Hollmann MW, Kal JE. Decision support increases guideline adherence for prescribing postoperative nausea and vomiting prophylaxis. Anesth Analg 2008;106:893-8.

112. Palazzo M, Evans R. Logistic regression analysis of fixed patient factors for postoperative sickness: A model for risk assessment. Br J Anaesth 1993;70:135-40.

113. Traeger M, Eberhart A, Geldner G, Morin AM, Putzke C, Wulf H, Eberhart LHJ. Vorhersage von Übelkeit und Erbrechen in der postoperativen Phase durch ein künstliches neuronales Netz. Anaesthesist 2003;52:1132-8.

114. Koivuranta M, Läärä E, Snåre L, Alahuhta S. A survey of postoperative nausea and vomiting. Anaesthesia 1997;52:443-9.

115. Apfel CC, Läärä E, Koivuranta M, Greim C-A, Roewer N. A simplified risk score for predicting postoperative nausea and vomiting. Conclusions from cross-validations between two centers. Anesthesiology 1999;91(3):693-700.

116. Peng SY, Wu KC, Wang JJ, Chuang JH, Peng SK, Lai YH. Predicting postoperative nausea and vomiting with the application of an artificial neural network. Br J Anaesth 2007;98:60-5.

117. Apfel CC, Greim CA, Haubitz I, Goepfert C, Usadel J, Sefrin P, Roewer N. A risk score to predict the probability of postoperative vomiting in adults. Acta Anaesthesiol Scand 1998;42:495-501.

118. Eberhart LHJ, Geldner G, Kranke P, Morin AM, Schäuffelen A, Treiber H, Wulf H. The development and validation of a risk score to predict the probability of postoperative vomiting in pediatric patients. Anesth Analg 2004;99:1630-7.

119. Apfel CC, Greim CA, Haubitz I, Grundt D, Goepfert C, Sefrin P, Roewer N. The discriminating power of a risk score for postoperative vomiting in adults undergoing various types of surgery. Acta Anaesthesiol Scand 1998;42:502-9.

120. Boker A, Brownell L, Donen N. The Amsterdam preoperative anxiety and information scale provides a simple and reliable measure of preoperative anxiety. Can J Anesth 2002;49(8):792-8.

121. Mraović B, Šimurina T, Sonicki Z, Šerić J, Sulen N, Kranke P. Nitrous oxide added at the end of isoflurane anesthesia hastens early recovery without increasing risk for PONV. Anesth Analg 2010;110(3):S-03.

122. Guttman L. A general non-metric technique for finding the smallest coordinate space for a configuration of points. Psychometrika 1968;33:469-506.

123. Raveh A. On measures of monotone association. Am Stat 1986;40:117-23.

124. Sonicki Z, Cvitković A, Edwards KL, Čvorišćec D, Babuš V, Jelaković B. Visual assessment of endemic nephropathy markers relationship. Stud Health Technol Inform 2009;150:836-40.

125. R Development Core Team (2005). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. ISBN 3-900051-07-0, URL http://www.R-project.org

126. Lee J-W, Kim S-K, Kim D-C, Han YJ, Ko S-H. The effects of female hormones on postoperative nausea and vomiting. Korean J Anesthesiol 2008;54(1):58-62.

127. Eberhart LHJ, Morin AM, Georgieff M. Menstruationszyklus in der postoperativen Phase. Der Einfluss auf die Inzidenz von Übelkeit und Erbrechen. Anaesthesist 2000;49:532-5.

128. Eberhart LHJ, Morin AM. Risk scores for predicting postoperative nausea and vomiting are clinically useful tools and should be used in every patient: Con – 'life is really simple, but we insist on making it complicated' [Review]. Eur J Anaesthesiol 2011;28:155–9.

129. Pierre S, Benais H, Pouymayou J. Apfel's simplified score may favourably predict the risk of postoperative nausea and vomiting. Can J Anesth 2002;49:237-42.

130. Biedler A, Wermelt J, Kunitz O, Müller A, Wilhelm W, Dethling J, Apfel CC. A risk adapted approach reduces the overall institutional incidence of postoperative nausea and vomiting. Can J Anesth 2004;51(1):13-9.

131. Sigaut S, Merckx P, Peuch C, Necib S, Pingeon F, Mantz J. Does an educational strategy based on systematic preoperative assessment of simplified Apfel's score decrease postoperative nausea and vomiting? Ann Fr Anesth Réanim 2010;29:765–9.

132. Rüsch D, Eberhart L, Biedler A, Dethling J, Apfel CC. Prospective application of simplified risk score to prevent postoperative nausea and vomiting. Can J Anesth 2005;52:478-84.

133. Engel JM, Junger A, Hartmann B, Little S, Schnöbel R, Mann V, Jost A, Welters ID, Hempelmann G. Performance and customization of 4 prognostic models for postoperative onset of nausea and vomiting in ear, nose, and throat surgery. J Clin Anesth 2006;18:256-63.

134. Haigh CG, Kaplan LA, Durham JM, Dupeyron JP, Harmer M, Kenny GNC. Nausea and vomiting after gynaecological surgery: A meta-analysis of factors affecting their incidence. Br J Anaesth 1993;71:517-22.

135. Apfel CC, Kranke P, Eberhart LHJ, Roos A, Roewer N. Comparison of predictive models for postoperative nausea and vomiting. Br J Anaesth 2002;88 (2):234-40.

136. Nicole PC, Trépanier CA, Lessard MR. Nausea and vomiting after laparoscopic surgery are not associated with an increased paripheral release of serotonin. Can J Anesth 2002;49(5):453-7.

137. Eriksson H, Korttila K. Recovery profile after desflurane with or without ondansetron compared with propofol in patients undergoing outpatient gynecological laparoscopy. Anesth Analg 1996;82:533-8.

138. Karabiyik L, Bozkirli F, Çelebi H, Göksu N. Effect of nitrous oxide on middle ear pressure: a comparison between inhalational anaesthesia with nitrous oxide and TIVA. Eur J Anaesthesiol 1996;13:27-32.

139. Janssen KJM, Kalkman CJ, Grobbee DE, Bonsel GJ, Moons KGM, Vergouwe Y. The risk of severe postoperative pain: modification and validation of a clinical prediction rule. Anesth Analg 2008;107:1330–9.

140. Kim EJ, Ko JS, Kim CS, Lee SM, Choi DH. Combination of antiemetics for the prevention of postoperative nausea and vomiting in high-risk patients. J Korean Med Sci 2007;22(5):878-82.

141. Bravata DM, Shojania KG, Olkin I, Raveh A. CoPlot: A tool for visualizing multivariate data in medicine. Statist Med 2008;27:2234-47.

11. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 28. svibnja 1961. u Zadru, gdje sam završila osnovno i srednjoškolsko obrazovanje. Diplomirala sam na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu 28. siječnja l988. godine gdje sam završila poslijediplomski studij za znanstveno usavršavanje „Biomedicina i zdravstvo“ 1992. godine i nakon obrane znanstvenog magistarskog rada pod nazivom „Kvantitativna analiza nukleolarnih organizatora u stanicama karcinoma dojke, te nekih promjena u pazušnim limfnim čvorovima s obzirom na pojavu regionalnih metastaza“ magistrirala 20. veljače 1996. godine. Pripravnički staž odradila sam u Medicinskom centru Zadar (1988 - 1989) i u svibnju 1989. položila državni ispit. Radila sam u Medicinskom Centru Zadar kao liječnica opće i školske medicine, a od listopada 1992. stalno sam zaposlena u Općoj bolnici Zadar. Specijalistički ispit iz anesteziologije i reanimacije sam položila u studenom 1997. godine i sada radim na Odjelu za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje Opće bolnice Zadar. Završila sam i poslijediplomski znanstveni studij „Temeljne i kliničke medicinske znanosti“ 2005. godine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Splitu. Sudjelovala sam na brojnim međunarodnim i domaćim kongresima, te imam stručne i znanstvene radove objavljene u domaćim i stranim znanstvenim časopisima, recenzije radova za anesteziološke časopise i kongresna priopćenja. Sudjelovala sam u organizaciji više stručnih skupova i suradnica sam na projektu «Prediktivni modeli u zdravstvu» Ministarstva znanosti, obrazovanja i športa Republike Hrvatske (br. 108-0982560-0257). Članica sam Hrvatskog liječničkog zbora, Hrvatske liječničke komore, Hrvatskog društva za anesteziju i intenzivno liječenje, Hrvatskog društva za regionalnu anesteziju i analgeziju, Hrvatskog društva za intenzivnu medicinu, Američkog društva anesteziologa (pridruženo članstvo) i Europskog društva anesteziologa. Bila sam tajnica Hrvatskog liječničkog zbora - Podružnica Zadar (1997 - 2002), a od 2008. godine sam predsjednica Etičkog povjerenstva Opće bolnice Zadar. Od 2007. godine sam predavač na kolegiju Klinička medicina iz predmeta Anesteziologija na Odjelu za zdravstvene studije Sveučilišta u Zadru.