Usporedba djelovanja trajne infuzije i pojedinačnih doza rokuronija u anesteziji za lumbalnu diskektomiju na mišićnu snagu i kvalitetu oporavka bolesnika

Miklić Bublić, Martina

Doctoral thesis / Disertacija

2018

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:105:882046

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-05-12**

Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Martina Miklić Bublić

Usporedba djelovanja trajne infuzije i pojedinačnih doza rokuronija u anesteziji za lumbalnu diskektomiju na mišićnu snagu i kvalitetu oporavka bolesnika

DISERTACIJA

Zagreb, 2018.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Martina Miklić Bublić

Usporedba djelovanja trajne infuzije i pojedinačnih doza rokuronija u anesteziji za lumbalnu diskektomiju na mišićnu snagu i kvalitetu oporavka bolesnika

DISERTACIJA

Zagreb, 2018.

Disertacija je izrađena u Kliničkom bolničkom centru Zagreb,

na Klinici za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje,

te Klinici za neurokirurgiju.

Voditelj rada: doc.dr.sc. Ante Sekulić

Zahvaljujem mentoru doc.dr.sc. Anti Sekuliću na podršci, stručnim savjetima,

te nesebično podijeljenom znanju i iskustvu.

Zahvaljujem svim kolegama i tehničarima sa Klinike za anesteziologiju, reanimatologiju

i intenzivno liječenje KBC Zagreb na pruženoj podršci prilikom provođenja ovog istraživanja.

Ovu disertaciju posvećujem svojoj obitelji.

SADRŽAJ

Popis kratica

1. Uvod 1
   1.1. Povijesni pregled živčano-mišićnih blokatora 3
   1.2. Živčano-mišićni blokatori u općoj anesteziji 7
      1.2.1. Živčano-mišićna spojnica 7
      1.2.2. Podjela i način djelovanja 10
         1.2.2.1. Depolarizirajući živčano-mišićni blokatori 10
         1.2.2.2. Nedepolarizirajući živčano-mišićni blokatori 11
      1.2.3. Rokuronij 13
         1.2.3.1. Načini primjene rokuronija 15
   1.3. Oporavak živčano-mišićne spojnice nakon primjene rokuronija 17
      1.3.1. Monitoring funkcije živčano-mišićne spojnice 17
         1.3.1.1. Tehnike mjerenja funkcije živčano-mišićne spojnice 17
         1.3.1.2. Obrasci stimulacije perifernog živca 21
      1.3.2. Klinički pokazatelji oporavka živčano-mišićne spojnice 24
      1.3.3. Rezidualna mišićna blokada 25
   1.4. Ekstruzija i prolaps intervertebralnog diska 28
   1.5. Lumbalna diskektomija 29
      1.5.1. Moguće kirurške i anesteziološke komplikacije lumbalne diskektomije 30
   1.6. Procjena kvalitete oporavka bolesnika nakon opće anestezije i operativnog zahvata 32
      1.6.1. Kvaliteta oporavka bolesnika 32
      1.6.2. Upitnik Qor-40 32
2. Hipoteza 34
3. Ciljevi 34
4. Ispitanici i metode 35

4.1. Plan istraživanja.. 35
4.2. TOF uređaj 38
4.3. Bispektralni indeks (BIS). 39
4.4. Dinamometar za šaku JAMAR 40
4.5. Prijevod i psihometrijska validacija upitnika Qor-40 41
4.6. Primjena upitnika Qor-40 kod bolesnika nakon anestezije za lumbalnu diskektomiju 41
4.7. Statističke metode 42
5. Rezultati 43
6. Rasprava 60
7. Zaključak 69
8. Sažetak 71
9. Summary 73
10. Popis literature 76
11. Životopis 94

Upitnik za procjenu kvalitete oporavka nakon anestezije i operativnog zahvata Qor-40 . . . 95

Popis kratica

Ach - acetilkolin

AchE - acetilkolinesteraza

AchR - acetilkolinski receptor

BIS - bispektralni indeks

DBS - *double burst stimulation,* stimulacija dvostrukim izbijanjima

MAP - *mean arterial pressure,* srednji arterijski tlak

PIP - *peak inspiratory pressure*, vršni inspiratorni tlak

Paw - *mean airway pressure,* srednji tlak u dišnom putu

PTC - *posttetanic count,* posttetanički broj

TOF - *train of four*, niz od četiri stimulacije perifernog živca

Qor 40 - *Quality of recovery questionnaire*, upitnik za procjenu kvalitete oporavka nakon anestezije

1. Uvod

Moderna kirurgija izgrađena je na temeljima koje u velikoj mjeri izgrađuju postupci moderne anesteziologije. Stabilna cirkulacija i respiracija, mirno operacijsko polje, amnezija, analgezija i opuštenost skeletne muskulature su čimbenici koje mora osigurati moderna anesteziologija u svim granama kirurgije. To vrijedi i za kirurgiju kralježnice. Poseban položaj koji najbolje otvara mjesto operacije, trbušni prelomljeni položaj, klečeći položaj, stavljaju dodatne zahtjeve koje treba poštivati tijekom opće anestezije. Briga oko stabilnih pokazatelja fiziologije tijekom operacije i perioperacijskog razdoblja toliko je proširila djelokrug rada anesteziologa da postoje prijedlozi kako naziv same specijalizacije treba promijeniti u "anesteziologija i perioperacijska medicina" (1).

U takvom promišljanju o ulozi anesteziologa u kirurgiji lumbalne kralježnice leži logički okvir za stvaranje ove doktorske disertacije. Uvođenje živčano-mišićnih blokatora u kliničku praksu 1942. godine značajno je promijenilo pristup anesteziologa bolesnicima sa prolapsom ili ekstruzijom intervertebralnoga diska. Ta farmakološka novina omogućila je da se izbjegne duboka inhalacijska anestezija, pa su se mogli operirati i oni bolesnici kojima bi duboka inhalacijska anestezija bila opterećena previsokim rizikom cirkulacijskih i respiracijskih komplikacija.

Primjena živčano – mišićnih blokatora promijenila je ne samo tijek anestezije, već i razdoblje poslijeoperacijskog oporavka. Koliki je utjecaj farmakologije živčano-mišićne veze na anesteziološku praksu govore dvije činjenice: razvijene su intraoperacijske metode praćenja dinamike živčano-mišićnog bloka (tzv. živčano-mišićni monitoring) koje gotovo matematičkom preciznošću govore o stupnju živčano-mišićnog bloka. Koliko je važna

rezidualna živčano-mišićna blokada, koju je u raznim stupnjevima moguće naći u 40 % operiranih bolesnika (2), pokazuje razvoj posebnih odjela za neposredni nadzor bolesnika u poslijeoperacijskom razdoblju (tzv. PACU- *post anesthesia care units*). U tim odjelima se mogu prepoznati opasne komplikacije u ranom poslijeoperacijskom razdoblju, naročito one vezane za uporabu živčano-mišićnih blokatora.

Živčano – mišićni blokatori mogu biti vrlo značajni tijekom anestezije i pridonijeti kvaliteti kirurškog liječenja. Međutim, oni mogu također dovesti i do značajnih komplikacija u poslijeoperacijskom razdoblju. Posebno treba ovdje imati na umu rezidualnu živčano-mišićnu blokadu. Trajna živčano-mišićna blokada primjenom infuzije određenog blokatora čini se logičnim izborom obzirom na farmakokinetske i farmakodinamske osobine samoga blokatora. Također kod načina doziranja treba uzeti u obzir složenost promjena fizioloških pokazatelja koje se javljaju tijekom operacije, a uvjetovane su namještajem bolesnika na operacijskom stolu i samom operacijom. Sam položaj bolesnika na stolu povezan je sa dvadesetak ozbiljnih komplikacija. Pretpostavka jest da se trajnom infuzijom blokatora postižu bolji intraoperacijski uvjeti i bolji oporavak bolesnika u poslijeoperacijskom razdoblju.

Stoga je ova disertacija usmjerena na procjenu stabilnosti fizioloških pokazatelja tijekom anestezije za lumbalnu diskektomiju i kvalitetu oporavka bolesnika nakon anestezije u kojoj su živčano – mišićni blokatori dozirani ponavljanim jednokratnim dozama ili trajnom infuzijom. Odabir ove teme treba promatrati u svjetlu činjenice da ovakvog istraživanja , koje uspoređuje dva načina intraoperacijskog doziranja živčano-mišićnih blokatora i prati poslijeoperacijski popravak operiranih bolesnika do mjesec dana iza operacije, u dostupnoj literaturi nije moguće naći.

1.1. Povijesni pregled živčano-mišićnih blokatora

Mnogo ranije nego što je klasična medicina razvila živčano-mišićne blokatore, plemena Južne Amerike poznavala su tvari koje su izazivale paralizu mišića i koristili su ih u lovu. U 15. i 16. stoljeću moreplovci i istraživači po povratku iz Južne Amerike opisivali su domoroce koji u lovu koriste otrovne strelice, kojima šire 'leteću smrt'.

Prvi pisani trag o primjeni takvih tvari ostavio je talijanski svećenik *Pietro Martire d'Anghiera* u djelu *Rebus oceanis et Novo Orbe* napisanom 1516. (3).

Sir Walter Raleigh boravio je na Trinidadu i Gvajani 1595., gdje je također uočio da domoroci love plijen otrovnim strelicama, i prema nekim autorima prvi koristi naziv *'curari'* da opiše otrov kojim su se koristili (4).

Domoroci su izvorno otrov zvali *ourari* ili *wurari*, no zbog lakšeg izgovora uvriježio se naziv kurare. Otrovnu tvar dobivali su iz više različitih biljaka porodice Loganiaceae (poput vrste Strychnos toxifera) i porodice Menispermaceae (vrsta Chondodendron tomentosum).

Djelovanje kurarea opisao je *Abbe Felix Fontana*, koji je otkrio da kurare uzrokuje paralizu skeletnih mišića, te moguću smrt gušenjem zbog paralize dišnih mišića. Daljnja istraživanja provode *Sir Benjamin Collins Brody* i *Charles Waterton*, koji opažaju da je moguć oporavak nakon primjene kurarea ukoliko se održava umjetna ventilacija pluća. Zahvaljujući njihovim opažanjima postavljen je temelj za razvoj tehnike intubacije, te mehaničke ventilacije.

Claude Bernard 1844. provodi značajan eksperiment primjenivši kurare na žabi. Nakon provedene autopsije, primjetio je da je srce žabe nastavilo kucati nakon što je proglasio smrt. Također je zabilježio da jedino motorički živci nisu reagirali na električni podražaj, dok je sam mišić ostao podražljiv. Sa istim rezultatom proveo je niz pokusa na različitim životnjama, što

ga je dovelo do otkrića živčano-mišićne spojnice (5). Njegov učenik *Alfred Vulpian* tumači kako kurare djeluje na tvar koja povezuje živčanu i mišićnu stanicu (6).

1912. njemački kirurg *Arthur Läwen* je prvi puta upotrijebio kurare tijekom operacije za postizanje mišićne relaksacije (3). No, ograničene dostupne količine kurarea u to vrijeme ograničile su i njegovu primjenu, kao i daljnja istraživanja.

Henry Hallet Dale 1913. otkriva acetilkolin i njegovu ulogu u prijenosu impulsa na živčano-mišićnoj spojnici. Dokazuje također da se učinak acetilkolina prekida primjenom kurarea. Godine rada provedene na proučavanju djelovanja acetilkolina nagrađene su, te je 1936. zajedno sa *Ottom Loewijem* dobio Nobelovu nagradu (7).

Potaknut Daleovim istraživanjima, kemičar *Harold King* izolirao je 1935. glavni alkaloid kurarea, te ga nazvao *d-tubokurarin* (8).

1938. *Richard C. Gill* sa ekspedicije u prašume Ekvadora donosi 12 kg kurarea, kao i biljku *Chondodendron tomentosum,* što omogućava nastavak istraživanja djelovanja kurarea.

Zbog svog brzog i kratkog djelovanja opuštanja skeletnih mišića, kurare je u upotrebu prvo uveden kao lijek za spastična stanja. S obzirom na veliku učestalost koštanih fraktura kod elektrokonvulzivne terapije psihijatrijskih bolesnika (1.5-2% frakture ekstremiteta, 17% dislokacije i 43-51 % kompresivne spinalne frakture), neuropsihijatar *Abram Elting Bennet* uvodi kurare kao dio protokola elektrokonvulzivne terapije (9, 10).

Primjenivši kurare u kliničkom istraživanju na 25 bolesnika u svrhu mišićne relaksacije tijekom opće anestezije, *Griffith i Johnson* su 1942. otvorili novo poglavlje u razvoju anestezije, te potakli sve učestaliju primjenju živčano-mišićnih blokatora u anesteziji i kirurgiji (11).

Nakon izolacije d-tubokurarina, kvarternog amonijevog spoja, slijedi sinteza sukcinilkolina, spoja sa dvije kvarterne amonijeve skupine. Njegov učinak prvi opisuje Bovet (12), iako je na njegovoj sintezi istovremeno radilo više skupina znanstvenika u svijetu (8).

Sukcinilkolin je ubrzo postao lijek izbora kad je postojala potreba za mišićnom relaksacijom, no usporedno sa primjenom na većem broju bolesnika, pokazivale su se i njegove manjkavosti poput slučajeva rijetke produljene apneje, bradikardije i visokih vrijednosti kalija nakon primjene (8, 12).

U nastojanju da se smanje neželjeni učinci d-tubokurarina i sukcinilkolina, 1964. je sintetiziran aminosteroidni živčano-mišićni blokator pankuronijev bromid, koji u širu kliničku upotrebu ulazi 1968. Pankuronijev bromid je imao dulje djelovanje, te vagolitički učinak, što je bilo poželjno za neke kirurške zahvate u općoj anesteziji, poput zamjene srčanih zalistaka. Za razliku od sukcinilkolina, nije izazivao značajnije lučenje histamina. Među nedostacima se isticao sporiji početak djelovanja u odnosu na sukcinilkolin. 1973. je sintetiziran vekuronij, nestabilan u vodenom mediju, ali bez vagolitičkog učinka pankuronija (13). Vekuronij se počinje šire koristiti tek 1980-tih. 1981. je sintetiziran i benzilizokinolonski živčano-mišićni blokator atrakurij, čija je prednost bila spontana degradacija tijekom Hofmannove eliminacije, ali uz veću mogućnost oslobađanja histamina. Hofmannova degradacija čini ga prikladnim za bolesnike sa zatajenjem jetre i bubrega (14). Cisatrakurij je sintetiziran kao izomer atrakurija sa manjim oslobađanjem histamina. Potom je sintetiziran i mivakurij, koji se odlikovao kraćim djelovanjem u odnosu na atrakurij i cisatrakurij.

Svi navedeni živčano-mišićni blokatori odlikovali su se sporijim početkom djelovanja u odnosu na sukcinilkolin.

Istraživanje *Bowmana* (15) i suradnika pokazalo je da je brzina djelovanja aminosteroidnih lijekova obrnuto proporcionalna jačini lijeka, te otvorila mogućnost sinteze aminosteroidnog

živčano-mišićnog blokatora sa bržim početkom djelovanja. Sintetiziran je spoj ORG 9426 ili rokuronij.

1991. su opisana njegova farmakokinetska i farmakodinamska svojstva (16). U usporedbi sa vekuronijem slabije je potentan, ali brže djelujući lijek. U odgovarajućim dozama rokuronij ostvaruje učinak približno jednakom brzinom kao i sukcinilkolin, što ga čini prikladnim za brzu indukciju anestezije.

1.2. Živčano-mišićni blokatori u općoj anesteziji

1.2.1. Živčano-mišićna spojnica

Ciljno mjesto djelovanja svih živčano-mišićnih blokatora je živčano-mišićna spojnica.

Živčano-mišićna spojnica ili sinapsa je spojno mjesto mijeliniziranog motoneurona i poprečno-prugaste mišićne stanice. Motoneuroni koji polaze iz ventralnog roga sive tvari kralježnične moždine čine *donji ili periferni motoneuron*. *Donji motoneuron* građen je od alfa, beta i gama motoneurona. Alfa motoneuron debelim mijeliniziranim vlaknima inervira poprečno-prugasta mišićna vlakna i omogućuje mišićnu kontrakciju. Gama motoneuron tankim mijeliniziranim vlaknima inervira intrafuzalna vlakna mišićnog vretena, te je odgovoran za tonus mišića. Opisuje se i beta motoneuron, koji inervira i intrafuzalna i ekstrafuzalna vlakna (17). Alfa motoneuron se u završnom dijelu grana u mrežu živčanih završetka, pri čemu svaki završetak inervira jednu mišićnu stanicu. Iznimku predstavljaju očni mišići, gdje je jedna mišićna stanica inervirana sa više živčanih ogranaka.

Motoričku jedinicu čine akson i sva mišićna vlakna koja on inervira. Sam broj inerviranih vlakana ovisi o finoći pokreta koju mišić izvodi. Unutar motoričke jedinice nalaze se mišićna vlakna uglavnom istog tipa. Prema brzini kontrakcije i sadržaju mioglobina, razlikujemo spora crvena, brza crvena, te brza bijela vlakna. Spora crvena vlakna ili vlakna tip I ključna su kod aktivnosti duljeg trajanja, te za održavanja položaja tijela, dok su brza crvena i brza bijela vlakna ključna kod aktivnosti kraćeg trajanja, ali veće snage i intenziteta (18).

Između živčanog završetka i mišićne stanice nalazi se sinaptička pukotina, prostor širine oko 50 nm. Akson gubi mijelinsku ovojnicu u blizini spoja sa poprečno-prugastom mišićnom stanicom, pa sinaptičku pukotinu prekriva Schwanova stanica. U sinaptičku pukotinu se iz živčanog završetka oslobađa neuroprijenosnik acetilkolin (Ach).

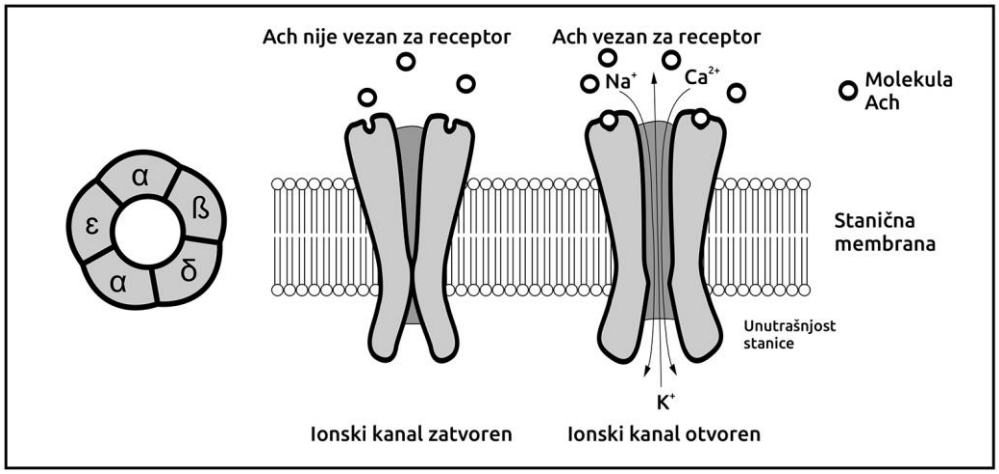
Acetilkolin je ključna molekula u prijenosu podražaja sa živčane na poprečno-prugastu mišićnu stanicu. U presinaptičkim završecima stvara se iz kolina i acetil-koenzima A, uz pomoć enzima kolin-O-acetiltransferaze. Molekula kolina je polarna, te slabo prolazi staničnu membranu, zbog čega kolina u završnim dijelovima neurona ima malo. Kolin iz izvanstanične tekućine ulazi u presinaptičke završetke na dva načina: putem sustava sa visokim i niskim afinitetom. Sustav sa niskim afinitetom zasniva se na principu difuzije, a sustav sa visokim afinitetom ovisi o natriju i potencijalu stanične membrane, a mogu ga onesposobiti kalijevi ioni, važni u depolarizaciji stanice. Sustav sa visokim afinitetom za kolin specifičan je za živčane završetke kolinergičnih vlakana (19).

U aktivnoj zoni presinaptičke membrane acetilkolin je pohranjen u vezikulama. Svaka vezikula ili *kvant* sadrži oko 5000 molekula acetilkolina. Vezikule su smještene u dvije razine. U jednoj vezikule sadrže neposredno raspoloživi acetilkolin. To je aktivna razina, spremna odmah osloboditi acetilkolin. Tu razinu čini manji broj vezikula. Druga razina obuhvaća većinu sinaptičkih vezikula, vezanih proteinom sinapsinom za aktinske filamente i mikrotubule, tj. za citoskelet (20).

Provođenje akcijskog potencijala, odnosno depolarizacija živčane stanice, otvara brze voltažne P-kalcijske (Ca^{2+}) kanale u području aktivne zone, ali potiče i oslobađanje Ca^{2+} iz unutarstaničnih zaliha. To pokreće slijed događaja, u kojem Ca^{2+} ioni naglo ulaze u područje presinaptičkih završetaka tj. u završni dio živčane stanice. Slijedi pomicanje vezikula sa acetilkolinom do ruba aktivne zone, gdje se acetilkolin egzocitozom oslobađa iz vezikula u sinaptičku pukotinu. U egzocitozi pomažu proteini sinaptofizin, sinaptotagmin, sinaptobrevin i sinapsin, koji se nalaze u stijenci vezikula. Oslobađanje Ach proporcionalno je koncentraciji Ca^{2+} koji ulazi u stanicu, što je određeno trajanjem depolarizacije živčane stanice , odnosno aktivacijom voltažnih kalijevih (K^{+}) kanala, koji ograničavaju njeno trajanje.

Oslobođene molekule Ach putuju sinaptičkom pukotinom, pri čemu jedan dio molekula dolazi do postsinaptičke membrane, gdje se veže za acetilkolinske receptore, a preostali dio molekula se u sinaptičkoj pukotini vrlo brzo razgrađuje na kolin i acetat posredstvom enzima acetilkolinesteraze (AchE). AchE brzom hidrolizom Ach određuje trajanje aktivacije receptora. Razina AchE može biti snižena u plazmi tijekom trudnoće, gladovanja, zloćudne bolesti, kod opeklina i bolesti jetre. AchE može imati i sniženu aktivnost, kao posljedicu djelovanja inhibitora kolinesteraze, organofosfata, te inhibitora monoamino-oksidaza, a AchE može biti prisutna i u genetički atipičnoj formi.

Receptori za acetilkolin na sarkolemi su kolinergični nikotinski receptori, koji se ubrajaju u ligand-vezane ionske kanale (Slika 1). Svaki receptor je građen od 5 podjedinica: dvije α, te po jedne β, δ, i ε podjedinice. Vezanjem acetilkolina na obje α podjedinice nakratko se otvaraju ionski kanali, koji prolaze kroz samo središte receptora, pa kationi poput natrija (Na^+) i Ca^{2+} ulaze u mišićnu stanicu, dok K^+ izlazi iz stanice.



Slika 1 *Prikaz nikotinskog acetilkolinskog receptora (izvor: autor).*

Nastali akcijski potencijal putuje mišićnom stanicom duž membrane i sustava T-tubula, i oslobađaju se zalihe Ca^{2+} iz sarkoplazmatskog retikuluma. Ca^{2+} se zatim veže na regulatorne

proteine troponin i tropomiozin, te omogućuje klizanje aktinskih vlakana po miozinskim. Rezultat interakcije aktina i miozina je skraćenje mišićne stanice, tj. mišićna kontrakcija. Nakon što se acetilkolin odvoji od receptora, ionski kanal koji prolazi središtem receptora se zatvara, a mišićna stanica se repolarizira.

Agonisti nikotinskih kolinergičnih receptora se vežu na obje α podjedinice, te omogućuju konformacijske promjene receptora i depolarizaciju poprečno prugaste mišićne stanice.

Antagonisti se vežu na jedno ili oba vezna mjesta, pritom ne dovodeći do konformacijskih promjena, pa izostaje depolarizacija mišićne stanice.

1.2.2. Podjela i način djelovanja

1.2.2.1. Depolarizirajući živčano-mišićni blokatori

Depolarizirajući živčano-mišićni blokatori su kompetitivni agonisti acetilkolina.

Sukcinilkolin je predstavnik ove skupine blokatora. S acetilkolinom se natječe za isto vezno mjesto na receptoru, te nakon vezanja potiče depolarizaciju mišićne stanice. Stoga se nakon njegove primjene primjećuju neusklađene kontrakcije pojedinih mišićnih vlakana tzv. *fascikulacije*. Ubraja se u najbrže djelujuće blokatore, zbog čega u dozi 1-2 mg/kg omogućuje intubaciju traheje unutar 1 minute. Djelovanje mu je također kratko. To ga čini prikladnim za upotrebu u hitnim stanjima, kao i u stanjima očekivane otežane intubacije (21).

Među njegovim neželjenim učincima ističu se bradikardija uz moguću asistoliju (22), hiperkalemija, bolovi u mišićima, porast intrakranijskog i intraokularnog tlaka, oslobađanje histamina, te moguća pojava maligne hipertermije nakon njegove primjene (21).

1.2.2.2. Nedepolarizirajući živčano-mišićni blokatori

Lijekovi ove skupine djeluju kao kompetitivni antagonisti acetilkolina. Vežući se na nikotinske AchR, sprječavaju vezanje acetilkolina, čime onemogućuju depolarizaciju poprečno-prugaste mišićne stanice. Stoga izostaje mišićna kontrakcija. Rezultat je mlohavost poprečno-prugastih mišića. Živčano-mišićni blokatori mogu se vezati i za muskarinske receptore, no sa različitim afinitetom. U granicama doza preporučenih za kliničku upotrebu, jedino pankuronij i galamin imaju afinitet za M2 i M3 receptore, što može objasiti pojavu tahikardije nakon primjene pankuronija (23).

Nedepolarizirajući blokatori po strukturi mogu biti aminosteroidi i benzilizokinoloni.

Među češće korištenim blokatorima, u aminosteroidnu skupinu ubrajaju se rokuronij, vekuronij i pankuronij, a u benzilizokinolonsku atrakurij, cisatrakurij i mivakurij.

Živčano mišićni blokatori se mogu dijeliti i prema duljini djelovanja, pa razlikujemo kratko, srednje i dugo djelujuće. Teže je napraviti dobru reverziju živčano-mišićnog bloka nakon dugodjelujućeg pankuronija u usporedbi sa blokatorima srednje duljine trajanja, poput rokuronija i vekuronija (24), te je češći rezidualni mišićni blok (25). Stoga je preporučeno koristiti blokatore kraćeg i srednje dugog djelovanja (26).

Duljina i način prestanka djelovanja razlikuju se između skupina. Benzilizokinolonski blokatori atrakurij i cisatrakurij podliježu Hoffmannovoj degradaciji u plazmi, dok se mivakurij većim dijelom razgrađuje plazmakolinesterazom. U odnosu na aminosteroidne blokatore, benzilizokinolonski blokatori izazivaju veće otpuštanje histamina (27).

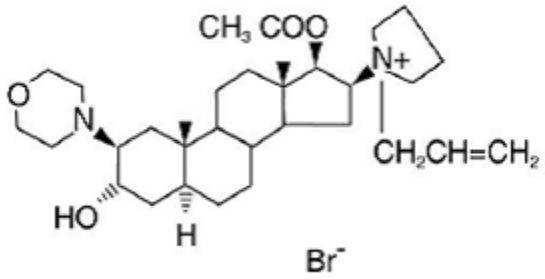
Djelovanje aminosteroidnih živčano-mišićnih blokatora može se značajno skratiti upotrebom antikolinesteraznih lijekova ili ciklodekstrina.

Antikolinesterazni lijekovi djelovanje ostvaruju inhibicijom AchE, čime omogućuju povećanje koncentracije acetilkolina na živčano-mišićnoj spojnici. Puni učinak ostvaruju unutar 10 minuta od primjene (28). U tu skupinu lijekova ubrajamo neostigmin, piridostigmin i edrofonij. Uobičajeno je korištenje neostigmina, zbog bržeg početka djelovanja u odnosu na piridostigmin, te boljeg oporavka živčano mišićne spojnice u odnosu na edrofonij (29). Doze u kojima se neostigmin primjenjuje su 0,04-0,08 mg/kg. Zbog djelovanja na muskarinske receptore, izaziva nuspojave poput bradikardije, produljenja QT intervala, pojačane salivacije, bronhokonstrikcije, mučnine i povraćanja (28). Stoga se prilikom primjene neostigmina daju i antimuskarinski lijekovi, primjerice blokator muskarinskih receptora atropin u dozi 0,01-0,02 mg/kg. Moguće nuspojave atropina su ubrzana srčana frekvencija i pojava srčanih aritmija (30), suhoća usta, konstipacija, te zbunjenost (31). Prema Lampeli (31), na centralne antikolinergične učinke posebno su osjetljive starije osobe.

Ciklodekstrini su ciklički oligosaharidi, sastavljeni od molekula glukopiranoze. Zbog hidrofobne unutrašnje strane ciklodekstrini imaju sposobnost enkapsulacije steroidnih molekula, a zbog hidrofilne vanjske strane ciklodekstrini su topivi u vodi, te se izlučuju u urinu. U reverziji živčano-mišićnog bloka koristi se Sugamadeks, gama-ciklodekstrin, koji stvara stabilne spojeve sa rokuronijem i vekuronijem, te se koristi za brzu reverziju živčano-mišićnog bloka (32).

1.2.3. Rokuronij

Rokuronij se ubraja u aminosteroidne nedepolarizirajuće živčano-mišićne blokatore (Slika 2).



Slika 2. *Rokuronij, strukturna formula, preuzeto sa* http://www.rxlist.com/zemuron-drug.htm

Zbog svojih farmakodinamskih i farmakokinetskih svojstava jedan je od najčešće korištenih živčano-mišićnih blokatora (33). Razlog tome je njegov brz početak i srednja duljina djelovanja. U odnosu na vekuronij, rokuronij ima slična farmakokinetska svojstva i sličnu duljinu trajanja, no brži početak djelovanja (34). Također, djelovanje nastupa brže u odnosu na atrakurij, cisatrakurij i mivakurij (35, 36). Živčano-mišićna blokada nastupa brže, te ima kraće trajanje i brži oporavak živčano-mišićne spojnice u mišićnim skupinama smještenim centralno (poput dijafragme, laringealnih aduktora i masetera), u odnosu na periferne mišićne skupine (m. adductor pollicis) (37).

Uobičajena intubacijska doza je 0,6 mg/kg, pri čemu se maksimalni blok postiže za 1,5-2 minute. Djelovanje navedene doze je 30-40 minuta (38). Navedene vrijednosti opisuju i Miller i suradici (Tablica 1), uz preporuku korištenja najniže doze blokatora koja će izazvati željenu živčano-mišićnu blokadu, kako bi se izbjegao rezidualni blok (37).

Živčano-mišićni blokator	Doza (mg/kg)	Anestezija	Vrijeme do postizanja maksimalnog bloka (min)	Kliničko trajanje djelovanja * (min) *od primjene intubacijske doze do oporavka twitcha 25% od kontrole
Rokuronij	0,6	Opioid	1,7	36
Rokuronij	0,6	Izofluran	1,5	37
Rokuronij	0,9	Izofluran	1,3	53
Rokuronij	1,2	Izofluran	0,9	73

Tablica 1. *Prikaz farmakodinamičkih osobina rokuronija (prema: Miller RD. Miller's Anesthesia. 7. izd. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone/Elsevier, 2010.)*

Rokuronij se može primjeniti i u većim dozama, 1-1,2mg/kg. Pritom je početak djelovanja brži, ali i duljina trajanja veća, do 60 minuta. Brzi početak djelovanja rokuronij čini prikladnim živčano-mišićnim blokatorom za brzi uvod u anesteziju i brzu intubaciju traheje u hitnim stanjima. U dozi 1mg/kg rokuronij je ekvipotentan sukcinilkolinu u dozi 1mg/kg, te omogućuje intubaciju traheje unutar 60 sekundi (39). To je od posebne važnosti u situacijama gdje je kontraindicirano korištenje sukcinilkolina za brz uvod u anesteziju (40, 41). U prilog upotrebi rokuronija u brzom uvodu u anesteziju i brzoj intubaciji, govore i istraživanja koja opisuju manju mogućnost desaturacije uz rokuronij u odnosu na sukcinilkolin u navedenim okolnostima (42, 43).

Rokuronij daje hemodinamsku stabilnost (44, 45), potiče minimalno oslobađanje histamina (27), a živčano-mišićni blok se može poništiti primjenom Sugamadeksa unutar 2 minute od primjene visokih doza rokuronija (1-1,2 mg/kg) (46).

1.2.3.1. Načini primjene rokuronija

Nakon početne, intubacijske doze od 0,6 mg/kg, rokuronij se tijekom opće anestezije može primjenjivati u višekratnim pojedinačnim bolusima u dozi 0,15 mg/kg, ili u trajnoj infuziji u dozi 0,3-0,6 mg/kg/h (47). Oba načina primjene rokuronija pokazuju slična farmakokinetska svojstva s obzirom na klirens, volumen distribucije, te poluvrijeme distribucije i eliminacije (48). Rokuronij je pogodan za primjenu u trajnoj infuziji, jer za razliku od drugih blokatora, poput vekuronija, ne ostavlja aktivne metabolite (48).

Trajnom infuzijom živčano-mišićnih blokatora izbjegavaju se razdoblja nedovoljne, ili preduboke mišićne relaksacije (49).

Trajna infuzija živčano-mišićnih blokatora može omogućiti stabilniju koncentraciju lijeka u plazmi, a time i ujednačeniju mišićnu relaksaciju u odnosu na pojedinačne doze (50, 51). Stoga bi način primjene mogao utjecati na tijek anestezije i operativnog zahvata, kao i na oporavak bolesnika.

Rokuronij se ne metabolizira, i ne daje aktivne metabolite, a eliminacija se odvija većim dijelom jetrom, te manje bubrezima (Tabica 2) (37).

Živčano-mišićni blokator	Metabolizam	Metaboliti	Eliminacija bubregom (%)	Eliminacija jetrom (%)
Rokuronij	Ne matabolizira se	Nema	10-25%	>70%

Tablica 2. *Prikaz metabolizma i eliminacije rokuronija, preuzeto iz Miller RD. Miller's Anesthesia. 7. izd. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone/Elsevier, 2010.*

Djelovanje rokuronija može biti dulje, kod bolesnika sa jetrenom (52) i bubrežnom bolešću (53) zbog duljeg poluvremena eliminacije.

Poznate su interakcije određenih lijekova i rokuronija. Antiepileptici skraćuju trajanje mišićne blokade, i povećavaju potrošnju rokuronija (54). Inhalacijski anestetici produljuju njegovo djelovanje (55, 56). Isti učinak pokazuju i neki antibiotici, smanjujući raspoloživost kalcijevih iona na živčano-mišićnoj spojnici, kao i oslobađanje acetilkolina (57-59).

Mišićna blokada može biti produljena i kod metaboličke acidoze , ali i ventilacijom potaknute respiracijske acidoze (60), te hipotermije (61).

1.3. Oporavak živčano-mišićne spojnice nakon primjene rokuronija

1.3.1. Monitoring funkcije živčano-mišićne spojnice

Živčano-mišićnu funkciju možemo pratiti mjerenjem učinka stimulacije perifernog živca na inervirani mišić. Najčešće se prati snaga m. adductor pollicisa nakon stimulacije ulnarnog živca, koji ga inervira svojim dubokim ograncima. Ta snaga je proporcionalna tonusu gornjih ezofagealnih mišića i mišića gornjeg dišnog puta (62).

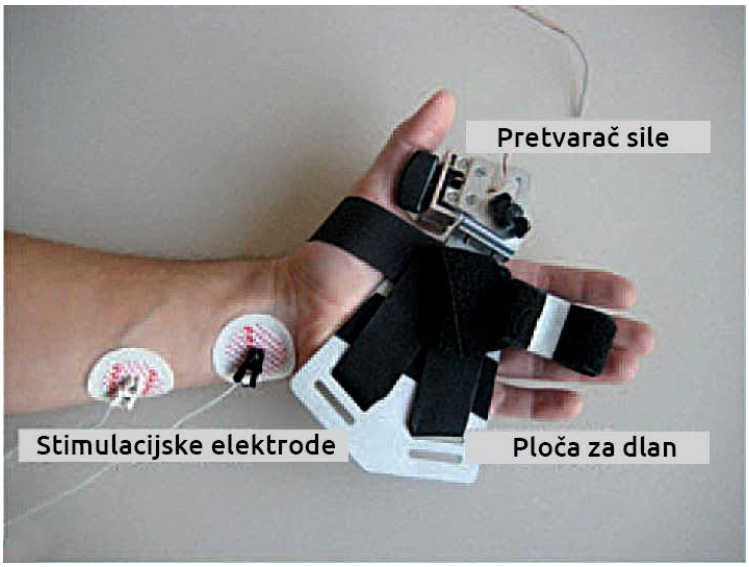
Supramaksimalna stimulacija se redovito koristi u monitoringu živčano-mišićne funkcije. To je jačina struje koja je 20-30% jačeg intenziteta od one koja je potrebna da bi se pobudile sve sinapse koje pripadaju nekom živčanom vlaknu. U tu svrhu koriste se periferni živčano-mišićni stimulatori. Preporučuje se da takvi uređaji budu na raspolaganju u operacijskoj sali tijekom opće anestezije u kojoj se koriste živčano-mišićni blokatori (63), iako se ne ubrajaju u obavezni osnovni anesteziološki monitoring (64). Prema istom izvoru, preporuča se njihova upotreba kod bolesnika sa živčano-mišićnim bolestima (poput mijastenije gravis), te jetrenim i bubrežnim bolestima, jer tu skupinu bolesnika pojava rezidualnog mišićnog bloka može dodatno ugroziti. Iz istog razloga, preporuka postoji i za pretile bolesnike (65).

Stoga je razumljivo da nadzor živčano-mišićne funkcije može biti koristan kod primjene blokatora u trajnoj infuziji ili kod duljih zahvata sa višekratnim ponavljanjima blokatora, kao i kod bolesnika sa produljenim mišićnim oporavkom nakon prijašnjih anestezija.

1.3.1.1. Tehnike mjerenja funkcije živčano-mišićne spojnice

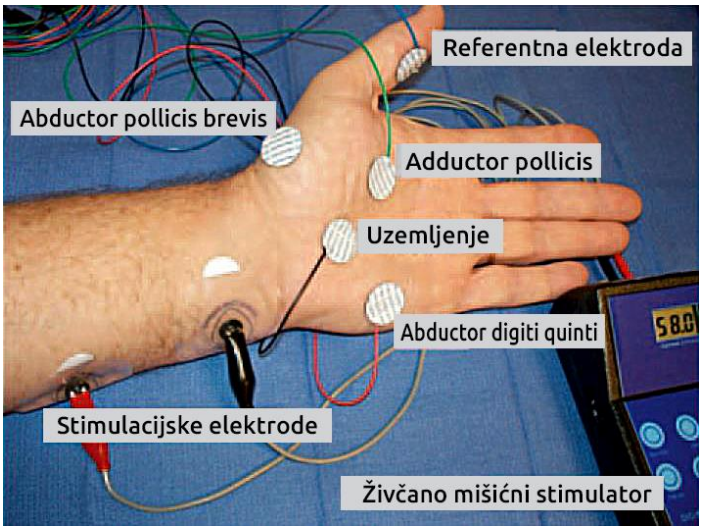
Mjerenje je moguće provesti mehanomiografskim, elektromiografskim, kinemiografskim, fonomiografskim i akceleromiografskim tehnikama (66, 26).

Mehanomiografija mjeri izometričnu kontrakciju mišića, nakon stimulacije odgovarajućeg perifernog živca. Ova metoda, koja je do 1990-tih bila često korištena, danas se iz praktičnih razloga vrlo rijetko koristi u kliničkom okruženju (Slika 3), ali je zlatni standard u znanstvenim istraživanjima živčano-mišićne funkcije.



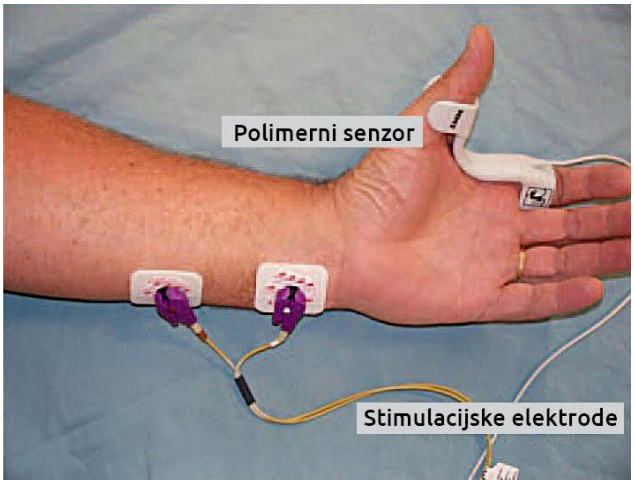
Slika 3. *Mehanomiografija. Preuzeto iz: Brull SJ, Murphy GS. Residual neuromuscular block: lessons unlearned. Part II:methods to reduce the risk of residual weakness. Anesth Analg. 2010;111(1):129-40.*

Elektromiografija mjeri akcijski potencijal perifernog mišića, koji se u obliku amplitude pojavljuje nakon stimulacije odgovarajućeg živca. Vrijednost snage mišićne kontrakcije dobiva se mjerenjem razlike pozitivnog i negativnog vrha amplitude (Slika 4).



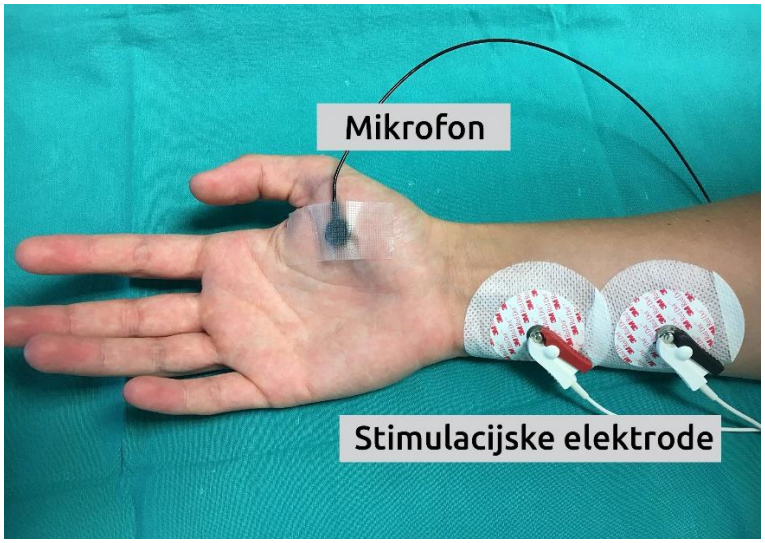
Slika 4. *Elektromiografija. Preuzeto iz: Brull SJ, Murphy GS. Residual neuromuscular block: lessons unlearned. Part II:methods to reduce the risk of residual weakness. Anesth Analg. 2010;111(1):129-40.*

Kinemiografija je metoda koja mjeri stupanj pokreta palca nakon podraživanja n. ulnarisa putem dvije elektrode postavljene na podakticu. Stupanj pokreta bilježi piezoelektrični polimer postavljen između palca i kažiprsta, te ga pretvara u električni signal proporcionalan samom pokretu. Kod ove metoda važan je dobar namještaj ruke, kako bi se izbjegle nepravilnosti mjerenja (Slika 5).



Slika 5. *Kinemiografija. Preuzeto iz: Brull SJ, Murphy GS. Residual neuromuscular block: lessons unlearned. Part II:methods to reduce the risk of residual weakness. Anesth Analg. 2010;111(1):129-40.*

Fonomiografija posebnim mikrofonom, postavljenim na ciljni mišić, bilježi zvuk niskih frekvencija, koji nastaje nakon mišićne kontrakcije. Mogu se detektirati frekvencije do 50Hz. Intenzitet zvuka proporcionalan je sili kontrakcije (Slika 6).



Slika 6. *Fonomiografija (izvor: autor)*

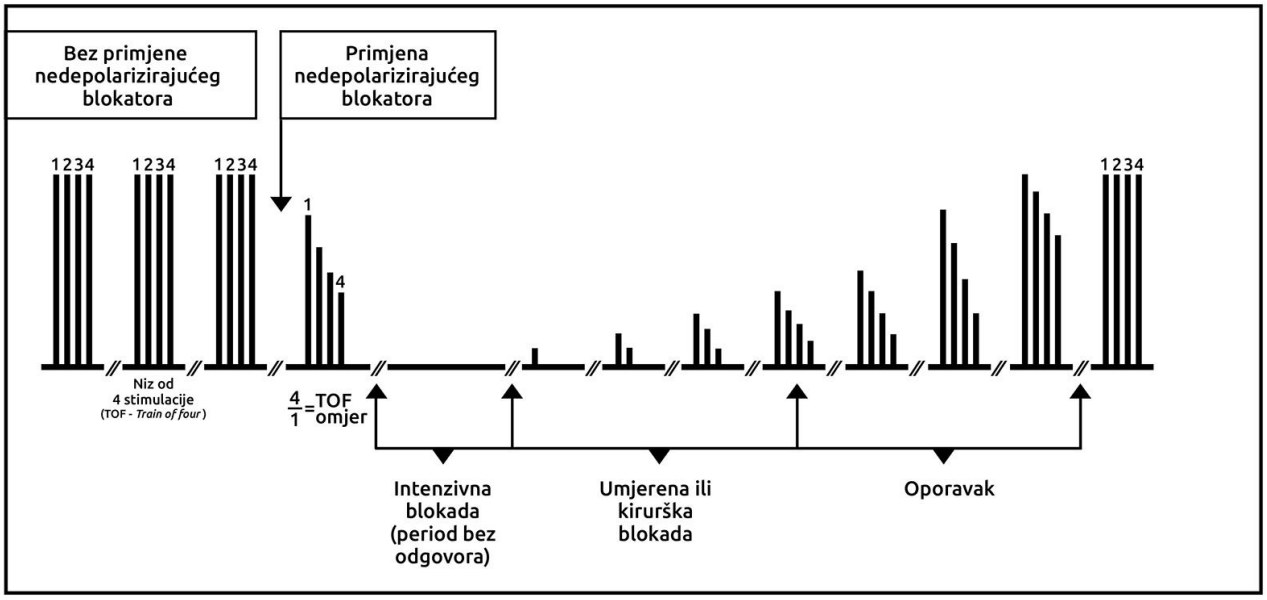
Akceleromiografija je metoda bazirana na drugom Newtnovom zakonu, koji opisuje ponašanje tijela kad na njega djeluje vanjska sila (F). Akceleracija (a) ima smjer sile i sa njom je proporcionalna. Pritom je konstanta proporcionalnosti masa tijela (m). Piezo-električni kristal postavlja se na inervirani mišić, a elektrode duž živca koji ga inervira. Pokret u mišiću generira voltažu u piezo-električnom kristalu koja odgovara ubrzanju u mišiću, što uz konstantnu masu omogućuje mjerenje snage mišića (Slika 7).

Slika 7. *Akceleromiografija. Preuzeto iz: Brull SJ, Murphy GS. Residual neuromuscular block: lessons unlearned. Part II:methods to reduce the risk of residual weakness. Anesth Analg. 2010;111(1):129-40.*

1.3.1.2. Obrasci stimulacije perifernog živca

Niz od četiri stimulacije (Train of four -TOF) predstavlja zlatni standard živčano-mišićnog monitoringa, i najčešće se koristi (64). TOF stimulator razvio je H. Ali sa suradnicima 1970. (67). Periferni živac podražuje se sa 4 supramaksimalna podražaja frekvencijom 2 Hz, primijenjena u razmaku 0,5 sekunde. Odgovor na prvi podražaj označava se kao T1, a odgovor na četvrti podražaj kao T4. Nakon primjene nedepolarizirajućeg živčano-mišićnog blokatora nastupa slabljenje jačine odgovora, prvo u T4, a zatim postepeno prema T1, što je poznato kao *fade*. Oporavak živčano-mišićne spojnice prati se kroz postepeno javljanje mišićnog odgovora u obrnutom slijedu, počevši od T1 prema T4 (Slika 8). Javljanje svakog pojedinog odgovora naziva se **TOF broj**. Kada se jave sva četiri odgovora nakon podraživanja perifernog živca, tada je moguće usporediti četvrti sa prvim odgovorom (T4/T1), što se naziva **TOF omjer**. Spomenuti TOF broj i TOF omjer pokazuju stupanj živčano-mišićne blokade.

Za razliku od nedepolarizirajućih živčano-mišićnih blokatora, nakon jednokratne primjene depolarizirajućeg živčano-mišićnog blokatora sukcinilkolina u preporučenim dozama za trahealnu intubaciju ne nastaje postepeno slabljenja odgovora tj. *fade.* No, poznato je da sukcinilkolin primijenjen u značajno većim dozama od preporučenih, te nakon ponavljanja doze, ili nakon primjene trajne infuzije izaziva blok II. faze u kojem se primjećuje postepeno slabljenje mišićnog odgovora na stimulaciju perifernog živca tj. *fade*.



Slika 8- *Train-of-four(* TOF), niz od četiri stimulacije perifernog živca

Zaokupljenost receptora živčano-mišićnim blokatorom može se procijeniti prema TOF broju, što je prikazano u Tablici 3.

TOF broj	% zaokupljenih Ach receptora na mišiću
4	0-75%
3	75%
2	80%
1	90%
0	100 %

Tablica 3. *Povezanost TOF broja sa fiziološkim učincima na mišićnim AchR.*
(Prema: Brull SJ, Murphy GS. Residual neuromuscular block: lessons unlearned. Part II:methods to reduce the risk of residual weakness. Anesth Analg. 2010;111(1):129-40.)

Odgovarajući oporavak mišićne snage nastupa kod TOF omjera 0,9 (90%) ili više. Tada je mogućnost rezidualne mišićne blokade minimalna, pa se postizanje te vrijednosti smatra kriterijem za ekstubaciju bolesnika. Kod TOF omjera < 0,9 postoji 4-5 puta veći rizik aspiracije (68).

Pojedinačna stimulacija (single twitch) podrazumijeva primjenu jednokratnog supramaksimalnog podražaja frekvencije 0,1-1 Hz. Omogućuje procjenu nastupa bloka i lokalizaciju živca kod regionalne anestezije, no nije pouzdan pokazatelj oporavka živčano-mišićne spojnice.

Stimulacija dvostrukim izbijanjima (double burst stimulation- DBS) primjenjuje dva niza tetaničkih stimulacija od 50 Hz u razmaku od 750 ms. Svaki niz obuhvaća 3 podražaja u trajanju 0,2 ms.

Posttetanički broj (posttetanic count- PTC) primjenjuje podražaj od 50 Hz tijekom 5 sekundi, a potom nakon pauze od 3 s nastupaju pojedinačna podraživanja od 1 Hz. PTC je koristan u

procjeni dubokog bloka, jer izaziva mišićnu kontrakciju već nakon minimalnog oporavka, i prije pojave T1 u TOFu.

Tetanička stimulacija- stimulacija visokim frekvencijama 50-200 Hz kroz 5 sekundi. Kada nema živčano-mišićne blokade, rezultat je jedna snažna kontrakcija. Osjetljivost u otkrivanju rezidualne blokade je 70%, a specifičnost 50% (69).

Preporuke za pozicioniranje i upotrebu perifernog živčano-mišićnog stimulatora daju Fuchs-Buder i suradnici (70). Autori naglašavaju važnost dobrog pozicioniranja elektroda radi odgovarajuće stimulacije živca i točnosti mjerenja, te izbjegavanje hipotermije (≥ 32 °C) kako bi se izbjegao porast impendancije kože.

1.3.2. Klinički pokazatelji oporavka živčano-mišićne spojnice

Uobičajeno je procjenu oporavka mišićne funkcije i odluku o ekstubaciji bolesnika nakon primjene živčano-mišićnih blokatora temeljiti na kliničkim pokazateljima. To su mogućnost odizanja glave od podloge u trajanju od 5 sekundi, mogućnost stiska šake i podizanja noge, mogućnost otvaranja očiju, govora i gutanja, mogućnost pokazivanja jezika, te postizanje negativnog inspiratornog tlaka većeg od -25 cm H2O (71). Većina anesteziologa procjenjuje oporavak nakon mišićne blokade upravo prema navedenim kliničkim znakovima (64, 72), Pritom je u nekim zemljama uobičajena reverzija bloka (Velika Britanija), dok u drugima (Francuska) prednost ima spontani oporavak (73).

Prema istraživanju provedenom na 630 ispitanika, navedeni klinički parametri nisu objektivni pokazatelji oporavka funkcije živčano-mišićne spojnice (74).

Jedini objektivan način procjene djelovanja živčano-mišićnih blokatora, kao i oporavka funkcije živčano-mišićne spojnice je monitoring putem živčano-mišićnog stimulatora (65). Njegovom primjenom može se izbjeći rezidualni mišićni blok, koji je moguća opasna komplikacija primjene živčano-mišićnih blokatora (75-77).

1.3.3. Rezidualna mišićna blokada

Rezidualna mišićna blokada označava neadekvatan oporavak živčano-mišićne spojnice, a kvantitativno je možemo izraziti kao TOF omjer <0,9 (90%). Zbog neodgovarajućeg oporavka javlja se mišićna slabost faringealnih, laringealnih, te respiratornih mišića, što može dovesti do pojave otežanog govora, gutanja i respiratornih komplikacija u vidu aspiracije, atelektaza i pneumonije (78, 79). Može dovesti do hipoksije, ali i zatajenja disanja sa mogućim fatalnim ishodom (80).

Rezidualna blokada se češće javlja kod spontanog oporavka živčano-mišićne spojnice u odnosu na primjenu antagonista (81). U većini slučajeva mišićni blok se antagonizira neostigminom (0,04-0,08 mg/kg) uz atropin (0,01-0,02 mg/kg), koji se primjenjuju u trenutku kad se primjeti vraćanje funkcije dijafragme tj. kad bolesnik počne sam disati.

Rezidualna blokada javlja se u više od 20 % bolesnika nakon primjene nedepolarizirajućih živčano-mišićnih blokatora (33), a može nastupiti i nakon jednokratnog davanja indukcijske doze rokuronija (82). Prema nekim autorima učestalost rezidualne blokade je čak i veća, te iznosi oko 40% (83).

Rezidualna blokada može se javiti i nakon primjene depolarizirajućeg blokatora sukcinilkolina, i to kod osoba sa promijenjenom aktivnošću pseudokolinesteraze ili kod bloka II. faze (84, 85).

Rezidualna mišićna blokada može se spriječiti ukoliko je nakon anestezije i operacije TOF omjer >0,9, što se može vidjeti i pratiti isključivo korištenjem perifernog živčanog stimulatora (78).

Unatoč poznatim činjenicama, primjena perifernog živčano-mišićnog stimulatora tijekom opće anestezije u mnogim zemljama nije postala dio rutinske kliničke prakse. U Italiji tek 35% anesteziologa koristi train-of-four (TOF) monitoring, a svega 24% anesteziologa zna da tek TOF omjer veći od 0,9 tj. 90% osigurava sigurnu ekstubaciju i izbjegavanje rezidualne mišićne blokade (72).

U Njemačkoj 18% anesteziologa rutinski koristi periferni stimulator (71).

U bliskoistočnim zemljama 35% anesteziologa redovno koristi periferni živčano-mišićni stimulator TOF, dok ga 16% koristi povremeno (33).

Živčano-mišićne stimulatore nikada ne koristi 3% europskih i 9,4% američkih anesteziologa. Pritom većina ispitanika smatra da se takav oblik monitoringa ne bi trebao ubrajati u minimalni obavezni monitoring tijekom opće anestezije (86).

Prema istraživanju provedenom na 702 anesteziologa u Irskoj i Velikoj Britaniji razlozi nekorištenja objektivnog živčano-mišićnog monitoringa su povjerenje u farmakokinetiku mišićnih blokatora i kliničke znakove oporavka, te kliničko iskustvo i promjene kapnografske krivulje kao pokazatelja oporavka živčano-mišićne funkcije (64).

Ipak, među anesteziolozima ne postoji usuglašenost o tome koji klinički parametri su najbolji pokazatelji oporavka živčano-mišićne spojnice, kao i nepoznavanje ograničenja pojedinih kliničkih znakova u toj procjeni, te zabrinjava nepoznavanje vrijednosti TOF omjera za ekstubaciju sa ciljem izbjegavanja rezidualne mišićne blokade (87).

Čak i odizanje glave od podloge u trajanju 5 sekundi, što mnogi smatraju najobjektivnijim kliničkim znakom oporavka živčano-mišićne spojnice, nije pouzdan pokazatelj oporavka. Naime, mjerenjem je utvrđeno da taj klinički znak može biti prisutan i kod TOF omjera 0,5 (26), kada možemo očekivati i rezidualnu mišićnu blokadu i njene potencijalne komplikacije.

1.4. Ekstruzija i prolaps intervertebralnog diska

Prolaps i ekstruzija su oblici hernijacije diska sa prevalencijom 1-3% , a najčešće se javljaju u dobi između 30 i 50 godina (88). U 95% slučajeva lokalizacija je u razini L4-5 ili L5-S1 (89). Prolaps i ekstruzija diska mogu nastati uslijed degenerativnih promjena kralježnice zbog starenja, mehaničkih uzroka, te kod određenih zanimanja povezanih sa dizanjem većih tereta (88), ili kod profesionalnih vozača, gdje postoje stalna vibracija i pritisak tijekom vožnje na područje lumbalne kralježnice (90, 91). Primijećena je češća pojava degenerativnih promjena intervertebralnih diskova kod pušača (92), i kod osoba sa većim indeksom tjelesne mase (93). Prema novijim istraživanjima, degenerativne promjene diska, te njegova hernijacija, u značajnom su broju bolesnika genetski predisponirane (94, 95).

Prema istraživanju koje su proveli *Yaman i sur*. veća mogućnost reoperacija je kod protruzija ili ekstruzija lumbalnog diska na višem nivou, a raste i sa većim indeksom tjelesne mase (96).

Jedan od glavnih simptoma hernijacije diska je bol, najčešće u slabinskom dijelu kralježnice (lumbalgija), duž cijele noge (ischialgia), ili bol u slabinskom dijelu kralježnice udružena sa boli u nozi (lumboischialgia). Bol mogu pratiti znakovi oštećenja osjetnih i motoričkih funkcija, kao što su utrnulost, trnci ili slabost u području donjih ekstremiteta. Odluka o operativnom zahvatu donosi se najčešće nakon 6 tjedana konzervativnog liječenja koje nije dalo željeni rezultat (97). Istraživanja pokazuju da se lumbalna diskektomija najčešće provodi u dobi od 43 godine (98).

1.5. Lumbalna diskektomija

Lumbalna diskektomija je najčešće izvođeni kirurški zahvat na kralježnici (99). To je postupak uklanjanja ekstrudiranog ili protrudiranog intervertebralnog diska, koji čini pritisak na okolne živčane korijene u području lumbalne kralježnice. Najčešće se izvodi u klečećem prelomljenom položaju (Slika 9). Postupak se može provoditi uz pomoć operacijskog mikroskopa, što se naziva mikroskopska diskektomija (97). Također se može provesti u endoskopskoj tehnici (97). Disk se može ukloniti u cijelosti ili fragmentarno. Fragmentarno uklanjanje diska ili *sekvestrektomija* predstavlja uklanjanje samo slobodnog dijela protrudiranog ili ekstrudiranog diska koji pritišće živčani korijen.

Slika 9. *Klečeći prelomljen položaj za lumbalnu diskektomiju. (izvor: autor)*

Prednost takvog pristupa je manja postoperativna bolnost, ali i veća stabilnost operiranog područja, koju daje preostali disk. Ipak taj postupak se može komplicirati reekstruzijom i potrebom za reoperacijom. Cjelovito uklanjanje ili *subtotalna diskektomija* označava

uklanjanje većinskog tkiva intervertebralnog diska, zbog čega je mogućnost reekstruzije značajno manja, ali se povećava mogućnost dugotrajne poslijeoperacijske bolnosti (100, 101).

Ran J i sur. pokazali su pak da je stopa reekstruzije jednaka u oba operativna pristupa (102).

Učestalost ponovne hernijacije diska na mjestu prethodne operacije je 0-23%, pri čemu je učestalost reoperacija 0-13% (103).

1.5.1. Moguće kirurške i anesteziološke komplikacije lumbalne diskektomije

Kirurške komplikacije uključuju krvarenje, infekciju, likvoreju, oštećenja živčanih korijena i inkontinenciju mokraće i stolice. Likvoreja nastaje nakon ozljede dure, koja se javlja u 0,5-18% bolesnika (104). Ozljeda i oštećenje dure povećavaju mogućnost razvoja pseudomeningokele, duralne fistule, meningitisa, glavobolje, ali i učestalost reoperacija. Također raste i mogućnost infekcije kirurške rane (104). Unatoč antibiotskoj profilaksi, učestalost infekcija rane nakon operacija kralježnice je 1-12% (105).

Oštećenja živčanih korijena javljaju se u 0,13-0,25% bolesnika (106). Posljedično se može javiti inkontinencija ili retencija urina, koja može biti izražena i u sklopu postoperativnog sindroma konjskog repa (*Cauda equina sindrom)*. *Cauda equina sindrom* je poznata, iako rijetka, komplikacija nakon operacija lumbalne kralježnice, koja se javlja u 0,08-0,2% bolesnika. Od toga najviše u bolesnika nakon lumbalne diskektomije (107). Moguće su i ozljede velikih retroperitonealnih krvnih žila, u literaturi najčešće opisane kroz prikaze slučaja, sa incidencijom 1-5 na 10000 operacija lumbalnog diska (108-111).

Anesteziološke komplikacije uključuju duboku arterijsku hipotenziju, oscilacije krvnog tlaka tijekom operacije, razvoj atelektaza pluća, lošu ventilaciju pluća i hipoksemiju, tromboflebitis

i duboku vensku trombozu, vensko krvarenje u operacijskom polju zbog pritiska na donju šuplju venu, te zračnu emboliju jer je operacijsko polje iznad razine srca. Može nastupiti privremena ili trajna sljepoća na jednom ili oba oka zbog lošeg namještaja glave, te aspiracija želučanog sadržaja i poslijeoperacijsko povraćanje.

Opisan je i fenomen pseudohipoksičnog edema mozga nakon likvoreje uslijed ozljede dure kod operacija kralježnice (112), koji može biti praćen poremećajem stanja svijesti i konvulzijama.

Navedene komplikacije često proizlaze iz samog položaja bolesnika tijekom operativnog zahvata, pri čemu su noge spuštene ispod razine tijela, te dolazi do venske staze. Učestalost duboke venske tromboze iznosi 2% (113).

Duboka arterijska hipotenzija, ali i loš namještaj glave, mogu biti vezani uz prividni ili trajni gubitak vida, koji se javlja u 0,028-0,2% bolesnika nakon operacija kralježnice (114, 115).

Navedene komplikacije mogu znatno povećati morbiditet, ali i mortalitet bolesnika nakon lumbalne diskektomije, te utjecati na kvalitetu poslijeoperacijskog oporavka.

Relaksacija mišića omogućuje lakši rad kirurgu, a u mikrokirurgiji jamči mirno operacijsko polje. Mali pomak anatomskih struktura, koji se može opaziti golim okom, pod optikom operacijskog mikroskopa izgleda četredeset puta veći. Navedene činjenice važne su i kod lumbalne diskektomije i mikrodiskektomije, pa se živčano-mišićni blokatori redovito rabe u toj vrsti operacija. Dobra intraoperacijska mišićna relaksacija omogućuje bolje uvjete rada anesteziologu i kirurgu.

1.6. Procjena kvalitete oporavka bolesnika nakon opće anestezije i operativnog zahvata

1.6.1. Kvaliteta oporavka bolesnika

Kvaliteta oporavka bolesnika nakon anestezije i operativnog zahvata predstavlja složen pojam. S razvojem i napretkom medicine pokazala se potreba za širim kriterijima procjene oporavka, u odnosu na dosad uobičajene parametre procjene oporavka, poput duljine ostanka u bolnici, morbiditeta, mortaliteta, pojave mučnine, povraćanja i bolnosti (116). Navedeni parametri ne daju uvid u ishode poput fizičke neovisnosti, vraćanja radne sposobnosti, emocionalnog stanja i zadovoljstva bolesnika nakon provedenog liječenja, koji su također važni pokazatelji kvalitete oporavka bolesnika i poboljšanja zdravstvenog stanja nakon anestezije i operacije.

Stoga se razvio niz instrumenata za multidimenzionalnu procjenu kvalitete oporavka bolesnika nakon anestezije i operativnog zahvata (117). Među njima se temeljitošću i preciznošću ističe upitnik za procjenu kvalitete oporavka bolesnika nakon anestezije i operativnog zahvata (*Quality of recovery questionnaire*, Qor-40) (118).

1.6.2. Upitnik Qor-40

Upitnik za procjenu kvalitete oporavka nakon anestezije i operativnog zahvata, Qor-40 razvio je Paul Myles sa suradnicima (118). Upitnik se sastoji od 40 pitanja podijeljenih u 5 cjelina, kojima se procjenjuju: bol, fizička neovisnost, fizička ugoda, emocionalno stanje, te psihološka podrška bolesnicima. Na Likertovoj skali od 1 do 5 procjenjuje se prisustvo odnosno odsustvo odgovarajućih pokazatelja. Upitnik Qor-40 korišten je za procjenu

kvalitete oporavka nakon kardijalnih (119, 120), neurokirurških (121) , ginekoloških (122) i ortopedskih (123) zahvata, kao i onih u jednodnevnoj kirurgiji (124).

Upitnik je do sada preveden na japanski (125), turski (126), portugalski (127) i perzijski (128) jezik, te je pokazao konzistentnost skale u odnosu na izvorni oblik upitnika na engleskom jeziku. Upitnik Qor-40 do sad nije bio preveden, vrednovan i korišten u Hrvatskoj.

2. Hipoteza

Trajna infuzija rokuronija tijekom anestezije za lumbalnu diskektomiju, u usporedbi sa njegovim višekratnim pojedinačnim dozama, omogućuje bolji oporavak mišićne snage nakon operativnog zahvata i bolju kvalitetu poslijeoperacijskog oporavka bolesnika.

3. Ciljevi

Glavni cilj ovog rada je usporedba utjecaja trajne infuzije i pojedinačnih doza rokuronija tijekom lumbalne diskektomije na oporavak bolesnika.

U tu svrhu potrebno je procijeniti kako rokuronij, primijenjen trajnom infuzijom i višekratnim pojedinačnim dozama tijekom opće anestezije za lumbalnu diskektomiju, utječe na oporavak mišićne snage. Stoga je, uz kinemiografiju, mjerena snaga stiska šake dinamometrom. Cilj je također procijeniti kvalitetu oporavka bolesnika mjerenu standardiziranim upitnikom za procjenu kvalitete oporavka bolesnika nakon anestezije i operativnog zahvata (*Qor-40-Quality of recovery questionnaire*). Ujedno je cilj procijeniti primjenjivost upitnika Qor-40 u kliničkoj praksi.

4. Ispitanici i metode

4.1. Plan istraživanja

Nakon dobivanja odobrenja Etičkih komisija KBC Zagreb i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, provedeno je istraživanje na 80 ispitanika. Uključeni su bolesnici u dobi od 18 do 65 godina, sa ekstruzijom ili prolapsom lumbalnog intervertebralnog diska, kojima je planiran elektivni neurokirurški zahvat u KBC Zagreb. Prema ASA klasifikaciji (American Society of Anesthesiologists) bolesnici su pripadali u kategoriju I i II, i potpisali su informirani pristanak nakon razgovora u kojem su upoznati sa ciljevima i metodologijom istraživanja. Kriteriji isključenja bili su neuromišićne bolesti, ostale sistemske bolesti (središnji živčani sustav, respiracijski sustav, kardiovaskularni sustav, bolesti jetre i bubrega), zdravstveno stanje koje umanjuje suradljivost i objektivnu procjenu nakon operacije, te preosjetljivost na lijekove koji su primijenjivani u istraživanju. Također se nisu analizirali podaci onih bolesnika čiji operativni zahvat je trajao dulje od 6 sati.

Za snagu testa 95% i korištenje nezavisnog t-testa bilo je potrebno 40 ispitanika po skupini.

Bolesnici su randomizirano podijeljeni u dvije skupine izvlačenjem zatvorene kuverte unutar koje se nalazila oznaka jednog od dva načina doziranja živčano-mišićnih blokatora.

Nakon identifikacije u operacijskoj sali bolesnicima je postavljen periferni venski put, monitoring elektrokardiograma, neinvazivno mjerenje krvnog tlaka, pulsni oksimetar, kapnograf, temperaturna sonda, te bispektralni indeks (BIS) elektroencefalograma i neuromišićni monitoring, kinemiografija sa *train-of- four* (TOF, M-NMT, Datex, Helsinki) bilježenjem odgovora.

U kontrolnoj skupini 40 bolesnika anestezirano je remifentanilom, propofolom, i rokuronijem. Intubacijska doza rokuronija bila je 0.6 mg/kg tjelesne težine. Anestezija je održavana trajnom infuzijom remifentanila (0,05-2 mcg/kg/min), trajnom infuzijom propofola (5-10 mg/kg/h) i pojedinačnim dozama rokuronija. Rokuronij je ponavljan kad je TOF omjer bio veći od 5%, a doza ponavljanja bila je 0,15 mg/kg. Mehanička ventilacija održavana je kisikom u smjesi sa zrakom (inspiracijska frakcija kisika 40%) uz ukupni protok smjese plinova 3 L/min.

U eksperimentalnoj skupini 40 bolesnika anestezirano je remifentanilom, propofolom i rokuronijem. Nakon intubacijske doze od 0,6 mg/kg tjelesne težine, rokuronij je dalje primjenjivan u trajnoj infuziji 0,3-0,6 mg/kg/h tijekom anestezije tako da je TOF omjer bio održavan na 5%. Održavanje anestezije bilo je trajnom infuzijom remifentanila (0,05-2 mcg/kg/min), trajnom infuzijom propofola (5-10 mg/kg/h), te kisikom u smjesi sa zrakom (inspiracijska frakcija kisika 40%) uz ukupni protok plinova 3L/min.

Ogovarajuće doze lijekova vođene su vrijednostima TOF-a i BIS-a.

Na kraju operativnog zahvata živčano-mišićni blok je antagoniziran prostigminom (0,05 mg/kg) uz atropin (0,01mg/kg) u trentku kad je bolesnik počeo spontano disati. Bolesnici su zatim ekstubirani kad je TOF indeks bio veći od 90%

Mišićna snaga bolesnicima je mjerena dinamometrom za šaku JAMAR u tri navrata. Prvo mjerenje bilo je prije uvoda u anesteziju. Drugo mjerenje bilo je u operacijskoj sali nakon antagoniziranja živčano-mišićnog bloka, ekstubacije i buđenja iz anestezije. Treće mjerenje bilo je 24 sata nakon operativnog zahvata i anestezije.

Svi bolesnici su nakon zahvata smješteni na odjel neurokirurgije, gdje su svi dobili istu poslijeoperacijsku skrb.

Prije opće anestezije, te 24 sata nakon anestezije i operacije bolesnici su ispunjavali upitnik za procjenu kvalitete oporavka nakon anestezije i kirurškog zahvata (Quality of recovery-40, Qor-40). Isti upitnik bolesnici su ispunili i nakon 30 dana od operativnog zahvata. Upitnik je korišten uz suglasnost njegovog autora profesora P.S. Mylesa. Nakon prijevoda na hrvatski jezik učinjena je psihometrijska validacija Qor-40 upitnika, te je kao koeficijent unutarnje konzistencije korišten Cronbach α koeficijent.

4.2. TOF uređaj

TOF mjeri mišićni odgovor nakon električne stimulacije ulnarnog živca u području zapešća, a elektrode se postavljaju lijepljenjem na ruku. Primjenjuju se četiri uzastopna supramaksimalna podražaja frekvencije 2 Hz s pauzom od 0.5 sekundi između svakog podražaja. Razmak između pojedinih serija TOFa je 20 sekundi, kako zahtijeva normalna fiziologija živano-mišićne spojnice. Nakon toga mjeri se mišićni odgovor uspoređujući četvrti sa prvim odgovorom, što se naziva TOF omjer. Odgovor se mjeri na skali od 0-100% tj u vrijednostima 0-1. Korištenje TOF uređaja omogućuje precizno doziranje živčano-mišićnog blokatora, preciznu procjenu stupnja mišićne relaksacije, farmakološku antagonizaciju neuromišićnog bloka i prevenciju rezidualnog bloka nakon reverzije živčano-mišićnog bloka.

4.3. Bispektralni indeks (BIS)

Istraživanja pokazuju da se intraoperacijske epizode budnosti javljaju u 0,1-0,2 % slučajeva. BIS monitoring (Bispectral index, BIS, Covidien) koristi se u svrhu procjene dubine anestezije radi spriječavanja budnosti bolesnika tijekom opće anestezije (129). BIS vrijednost izvodi se matematičkom analizom EEG signala frontalnog režnja i iskazuje se na skali od 0-100. Vrijednost između 40 i 60 odgovara adekvatnoj dubini opće anestezije. BIS vrijednost pokazuje stanje aktivnosti mozga (Tablica 4), a ne učinka određenog lijeka, te jednake vrijednosti pokazuje sa više različitih anestetika (130, 131). Stoga ta vrijednost, zajedno sa praćenjem kliničkih znakova i hemodinamskih promjena, omogućuje i preciznije doziranje anestetika.

MOŽDANA AKTIVNOST / KLINIČKO STANJE	BIS VRIJEDNOST
Budne i nesedirane osobe - uredan verbalan odgovor	>97
Umjerena sedacija -verbalan odgovor na glasni podražaj ili protresanje	80-70
Nesvjesno stanje optimalno za opću anesteziju	60-40
Duboko nesvjesno stanje	<30
Izoelektrični EEG	0

Tablica 4. *Prikaz vrijednosti BISa i odgovarajuće očekivane moždane aktivnosti.*

4.4. Dinamometar za šaku JAMAR

Snaga stiska šake mjerena je hidrauličkim dinamometrom JAMAR (eng. JAMAR hydraulic hand dynamometer, JAMAR Technologies, Inc. USA) (Slika 10). Hidraulički dinamometar za mjerenje snage stiska šake JAMAR je najčešće korišten instrument u kliničkim istraživanjima (132). JAMAR statički mjeri snagu stiska šake dominante ruke izraženu u kilogramima (kg), u rasponu od 0-90 kg. Mjerenje se izvodi sa rukom flektiranom 90 stupnjeva u laktu, prema preporuci Američkog društva liječnika za šaku (American Society of Hand therapists, ASHT) (133). Nakon 3 uzastopna mjerenja, srednja vrijednost je uzeta kao konačan rezultat, a referentne vrijednosti navedene su u Tablici 5 (134).

Snaga stiska šake za žene (kg)	Snaga stiska šake za muškarce (kg)
19-34	33-62

Tablica 5. *Referentne vrijednosti snage stiska šake za žene i muškarce, prema: Bohannon RW, Peolsson A, Massy-Westropp N, Desrosiers J, Bear-Lehman J. Reference values for adult grip strength measured with a Jamar dynamometer: a descriptive meta-analysis. Physiotherapy. 2006;92 (1):11-15.*

Slika 10. *Dinamometar za šaku JAMAR (izvor:autor)*

4.5. Prijevod i psihometrijska validacija upitnika Qor-40

Upitnik Qor-40 korišten je uz sugasnost njegovog autora, Prof. Paula Mylesa. Upitnik je prvo preveden na hrvatski jezik prema Bullingerovim (135) i Beatonovim (136) smjernicama. U prvom su koraku dva prevoditelja, izvorno hrvatski govornici, prevela upitnik na hrvatski jezik, pri čemu je jedan od njih bio upoznat sa ciljevima istraživanja. Prijevodi su uspoređeni, i u razgovoru sa prevoditeljima usuglašena je konačna verzija prijevoda. U sljedećem koraku prevoditelj koji je izvorni govornik engleskog govornog područja sa medicinskim obrazovanjem prevodi upitnik ponovno na engleski. Zatim je tim sastavljen od anesteziologa, psihologa, kirurga i prevoditelja pregledao prijevode, te usuglasio konačnu verziju upitnika.

Psihometrijska validacija QoR-40 upitnika učinjena je nakon inicijalnog i završnog testiranja te je kao koeficijent unutarnje konzistencije korišten Cronbach α koeficijent.

4.6. Primjena upitnika Qor-40 kod bolesnika nakon anestezije za lumbalnu diskektomiju

Hrvatska verzija upitnika Qor-40 dana je bolesnicima u tri navrata. Prvi puta upitnik su ispunjavali dan prije anestezije i operacije. Drugi puta ispunjavali su 24 sata nakon anestezije. Treće ispunjavanje bilo je 30 dana nakon anestezije i operacije. Bolesnici su upitnik vratili u prethodno označenoj omotnici koju su dobili pri otpustu iz bolnice.

4.7. Statističke metode

Podaci su prikazani tablično i grafički. Normalnost raspodjele kontinuiranih varijabli provjerena je histogramski te Kolmogorov-Smirnovljevim testom te su se shodno raspodjeli u daljnjoj analizi primijenili odgovarajući parametrijski način prikaza podataka te parametrijski statistički testovi osim kod prikaza doza anestetika između skupina gdje je korišten Mann-Whitney U test. Razlike u kategorijskim vrijednostima (spol) analizirane su X^2 testom. Razlike u promatranim kliničkim mjerenjima, kao i razlike u pojedinim domenama QoR-40 između ispitivanih skupina unutar pojedinih vremena a tijekom promatranog razdoblja analizirane su t-testom za nezavisne uzorke. Načinjena je psihometrijska validacija QoR-40 upitnika na početku i na kraju istraživanja te je kao koeficijent unutarnje konzistencije korišten Cronbach α koeficijent. Kao zadovoljavajuće vrijednosti uzete su one veće i jednake od 0,7.

Načinjena je i zavisna analiza varijance s procjenom *between-within* učinka, odnosno interakcijom svih mjerenja te ispitivanih skupina. Sve p vrijednosti manje od 0,05 smatrane su statistički značajnima. U analizi je korištena programska podrška IBM SPSS Statistics verzija 24 (www.spss.com).

5. Rezultati

Kontrolna skupina koja je tijekom anestezije za lumbalnu diskektomiju primala višekratne pojedinačne doze, u svim prikazima rezultata označena je kao skupina Bolusi.

Eksperimentalna skupina koja je primala trajnu infuziju označena je kao skupina Perfuzor.

Tablica 6. Razlike ispitivanih skupina prema spolu: X^2 test

		Skupina				P
		Bolusi		Perfuzor		
		N	%	N	%	
Spol	Muški	20	50,0%	21	52,5%	0,823
	Ženski	20	50,0%	19	47,5%	

Tablica 7. Razlike ispitivanih skupina prema dobi, tjelesnoj težini i trajanju operacije: nezavisni t-test

Skupina		N	Aritmetička sredina	SD	Min	Max	P
Dob (godine)	Bolusi	40	50,88	11,93	24,00	65,00	0,524
	Perfuzor	40	48,85	12,45	20,00	65,00	
TT / kg	Bolusi	40	83,70	15,68	56,00	130,00	0,962
	Perfuzor	40	82,50	11,41	60,00	100,00	
Trajanje operacije / min	Bolusi	40	128,25	27,26	80,00	190,00	0,831
	Perfuzor	40	131,00	30,11	90,00	210,00	

Tablica 8. Razlike ispitivanih skupina prema dozama primljenih anestetika: Mann-Whitney U test

Skupina		N	Min	Max	Centile			P
					25.	Medijan	75.	
Rokuronij (mg)	Bolusi	40	50,00	140,00	70,00	80,00	90,00	0,062
	Perfuzor	40	45,00	186,00	64,25	74,50	81,50	
Propofol (mg)	Bolusi	40	560,00	2180,00	805,00	900,00	1100,00	0,258
	Perfuzor	40	570,00	1900,00	782,00	1056,00	1350,00	
Remifentanil (mcg)	Bolusi	40	200,00	2100,00	505,00	688,00	857,50	0,450
	Perfuzor	40	200,00	1400,00	562,50	750,00	892,50	

Tablice 6 do 8 prikazuju socio-demografske i kliničke razlike između ispitivanih skupina. Nije bilo značajnih razlika u odnosu na spol, dob, tjelesnu težinu, trajanje operacije te dozama rokuronija, propofola i remifentanila.

Uporabom parametrijske statistike prosječna doza rokuronija u skupini trajne infuzije je niža (x ± SD= 76,76 ± 22,51), u usporedbi sa skupinom u kojoj su primjenjene pojedinačne doze rokuronija (x ± SD= 85,12 ± 22,38). Statistički značajne razlike nema ali je razlika u dozama prisutna. Rasap vrijednosti za primjenjene doze remifentanila veći je u skupini koja je primala pojedinačne doze rokuronija, iako statistički bez značajne razlike.

Tablica 9. Razlika u srednjem arterijskom tlaku (MAP) između ispitivanih skupina unutar pojedinih vremena tijekom promatranog razdoblja: nezavisni t-test

Skupina		Aritmetička sredina	SD	Min	Max	t	df	P
MAP 1 (početni)	Bolusi	92,43	9,64	67,00	108,00	-0,93	78	0,353
	Perfuzor	94,48	9,98	73,00	120,00			
MAP 2 (iza tubusa)	Bolusi	77,55	11,28	53,00	107,00	-1,21	78	0,229
	Perfuzor	80,33	9,08	58,00	100,00			
MAP 3 (30min)	Bolusi	74,85	9,94	59,00	100,00	-0,80	78	0,424
	Perfuzor	76,58	9,27	62,00	101,00			
MAP 4 (1h)	Bolusi	75,68	8,73	59,00	98,00	0,00	78	1,000
	Perfuzor	75,68	8,83	58,00	100,00			
MAP 5 (1,5 h)	Bolusi	76,13	8,70	60,00	103,00	-0,87	78	0,386
	Perfuzor	77,83	8,74	63,00	101,00			
MAP 6 (ekstubacija)	Bolusi	83,73	9,66	60,00	108,00	0,49	78	0,622
	Perfuzor	82,68	9,31	67,00	117,00			

Tablica 10. Razlika u pozitivnom inspiratornom tlaku (PIP) između ispitivanih skupina unutar pojedinih vremena tijekom promatranog razdoblja: nezavisni t-test

Skupina		Aritmetička sredina	SD	Min	Max	t	df	P
PIP 1 (intub)	Bolusi	17,10	2,79	12,00	22,00	0,00	78	1,000
	Perfuzor	17,10	2,28	13,00	22,00			
PIP 2 (30 min)	Bolusi	17,13	2,65	12,00	22,00	0,00	78	1,000
	Perfuzor	17,13	2,21	12,00	22,00			
PIP 3 (1h)	Bolusi	17,18	2,77	12,00	22,00	-0,18	78	0,861
	Perfuzor	17,28	2,30	13,00	22,00			
PIP 4 (1,5h)	Bolusi	17,18	2,70	12,00	23,00	-0,37	78	0,715
	Perfuzor	17,38	2,16	14,00	23,00			
PIP 5 (pred ekstubaciju)	Bolusi	17,28	2,80	12,00	23,00	-0,09	78	0,931
	Perfuzor	17,33	2,32	13,00	23,00			

Tablica 9. prikazuje razlike u MAP između ispitivanih skupina unutar pojedinih vremena tijekom promatranog razdoblja. Nije bilo značajnih razlika u vrijednostima MAP-a. Slično kao i kod MAP-a, nisu zabilježene značajne razlike ni kod vrijednosti PIP-a (Tablica 10).

Tablica 11. Razlika u srednjem tlaku u dišnom putu (Paw) između ispitivanih skupina unutar pojedinih vremena tijekom promatranog razdoblja: nezavisni t-test

Skupina		Aritmetička sredina	SD	Min	Max	t	df	P
Paw 1	Bolusi	6,93	1,44	4,00	10,00	1,42	78	0,159
	Perfuzor	6,55	0,85	5,00	8,00			
Paw 2	Bolusi	6,90	1,37	4,00	10,00	1,58	78	0,117
	Perfuzor	6,50	0,82	5,00	8,00			
Paw 3	Bolusi	6,95	1,45	4,00	10,00	1,71	78	0,091
	Perfuzor	6,50	0,82	5,00	9,00			
Paw 4	Bolusi	6,95	1,40	4,00	10,00	1,90	78	0,062
	Perfuzor	6,48	0,75	5,00	8,00			
Paw 5	Bolusi	7,00	1,47	4,00	10,00	2,01	78	0,047
	Perfuzor	6,48	0,75	5,00	8,00			

Tablica 12. Razlika u izmjerenim vrijednostima temperature između ispitivanih skupina unutar pojedinih vremena tijekom promatranog razdoblja: nezavisni t-test

Skupina		Aritmetička sredina	SD	Min	Max	t	df	P
Temperatura 1 (početak)	Bolusi	36,34	0,19	35,90	36,60	0,10	66	0,917
	Perfuzor	36,33	0,14	36,00	36,60			
Temperatura 2 (30m)	Bolusi	36,15	0,23	35,60	36,80	0,00	66	1,000
	Perfuzor	36,15	0,15	35,80	36,40			
Temperatura 3 (1h)	Bolusi	35,97	0,22	35,60	36,70	-1,84	66	0,070
	Perfuzor	36,05	0,16	35,70	36,40			
Temperatura 4 (1,5h)	Bolusi	35,88	0,30	35,40	36,70	-1,60	66	0,114
	Perfuzor	35,98	0,22	35,40	36,40			
Temperatura 5 kraj	Bolusi	35,87	0,33	35,30	36,70	-1,91	57	0,062
	Perfuzor	36,01	0,26	35,40	36,60			

Tablica 13. Razlika u izmjerenim vrijednostima snage šake između ispitivanih skupina unutar pojedinih vremena tijekom promatranog razdoblja: nezavisni t-test

Skupina		Aritmetička sredina	SD	Min	Max	t	df	P
Snaga šake preop (kg)	Bolusi	36,10	12,14	18,00	56,00	0,30	78	0,764
	Perfuzor	35,25	13,02	14,00	65,00			
Snaga šake u sali (kg)	Bolusi	12,83	7,57	3,00	30,00	0,82	78	0,412
	Perfuzor	11,40	7,89	2,00	30,00			
Snaga šake nakon 24h (kg)	Bolusi	34,08	11,54	12,00	60,00	-0,56	78	0,575
	Perfuzor	35,63	13,03	12,00	62,00			

Tablica 11 prikazuje razlike u vrijednostima Paw između ispitivanih skupina unutar pojedinih vremena tijekom promatranog razdoblja, dok Tablica 12 prikazuje razlike u izmjerenim vrijednostima temperature, a Tablica 13 u izmjerenim vrijednostima snage šake. Jedine značajne razlike između ispitivanih skupina bile su u vrijednostima Paw u 5. mjerenju gdje su značajno veće vrijednosti zabilježene u skupini koja je primala boluse (P=0,047).

Tablica 14. Razlika u pojedinim domenama QoR-40 između ispitivanih skupina preoperativno: nezavisni t-test

Skupina		Aritmetička sredina	SD	Min	Max	t	df	P
QoR-40: Emocionalno stanje preop	Bolusi	38,65	4,36	27,00	45,00	0,34	78	0,734
	Perfuzor	38,35	3,46	32,00	45,00			
QoR-40: Fizička ugoda preop	Bolusi	54,48	4,67	40,00	60,00	-0,20	78	0,839
	Perfuzor	54,68	4,08	47,00	60,00			
QoR-40: Psihološka podrška preop	Bolusi	32,63	2,22	28,00	35,00	-0,05	78	0,962
	Perfuzor	32,65	2,41	27,00	35,00			
QoR-40: Fizička neovisnost preop	Bolusi	22,00	3,38	8,00	25,00	-1,90	78	0,061
	Perfuzor	23,10	1,39	19,00	25,00			
QoR-40: Bol preop	Bolusi	28,63	4,34	17,00	35,00	-1,99	78	0,050
	Perfuzor	30,40	3,61	20,00	35,00			
QoR-40 preop TOTAL	Bolusi	176,38	15,54	124,00	198,00	-0,95	78	0,347
	Perfuzor	179,18	10,41	151,00	197,00			

Tablica 14. prikazuje razlike u pojedinim domenama QoR-40 između ispitivanih skupina preoperativno. Nije bilo značajnih razlika iako je domena boli ali i fizičke neovisnosti bila na samoj granici značajnosti. Rezultati analize upitnika Qor 40 pokazuju da je rasap rezultata (SD) manji u skupini koja je dobivala kontinuiranu infuziju rokuronija.

Tablica 15. Metrijske karakteristike primijenjenog upitnika dobivene nakon inicijalnog testiranja

Domene upitnika QoR-40	Min	Max	Aritmetička sredina	SD	Varijanca	Cronbach α
QoR-40: Emocionalno stanje preop	27,00	45,00	38,50	3,91	15,32	0,746
QoR-40: Fizička ugoda preop	40,00	60,00	54,58	4,36	19,03	0,718
QoR-40: Psihološka podrška preop	27,00	35,00	32,64	2,30	5,30	0,728
QoR-40: Fizička neovisnost preop	8,00	25,00	22,55	2,63	6,91	0,756
QoR-40: Bol preop	17,00	35,00	29,51	4,07	16,53	0,744
QoR-40 preop TOTAL	124,00	198,00	177,78	13,22	174,66	0,896

Metrijske karakteristike primijenjenog upitnika dobivene nakon inicijalnog testiranja prikazane su u Tablici 15. Sve domeneQoR-40 upitnika su imale zadovoljavajuće koeficijente unutarnje konzistencije Cronbach α koji su bili veći od 0,650.

Tablica 16. Razlika u pojedinim domenama QoR-40 između ispitivanih skupina nakon 24 sata: nezavisni t-test

Skupina		Aritmetička sredina	SD	Min	Max	t	df	P
QoR-40: Emocionalno stanje 24h	Bolusi	39,03	3,87	32,00	45,00	-0,45	78	0,654
	Perfuzor	39,43	4,08	30,00	45,00			
QoR-40: Fizička ugoda 24h	Bolusi	51,83	4,65	42,00	59,00	0,12	78	0,908
	Perfuzor	51,68	6,76	23,00	60,00			
QoR-40: Psihološka podrška 24h	Bolusi	32,15	3,50	21,00	35,00	-0,80	78	0,427
	Perfuzor	32,70	2,60	26,00	35,00			
QoR-40: Fizička neovisnost 24h	Bolusi	15,63	3,66	8,00	22,00	-2,15	78	0,035
	Perfuzor	17,55	4,33	7,00	25,00			
QoR-40: Bol 24h	Bolusi	28,03	3,77	21,00	33,00	-0,12	78	0,906
	Perfuzor	28,13	3,78	16,00	33,00			
QoR-40 24h TOTAL	Bolusi	166,65	13,67	132,00	194,00	-0,86	78	0,393
	Perfuzor	169,48	15,70	119,00	193,00			

Domena QoR-40: Fizička neovisnost nakon 24 sata bila je značajno veća u skupini perfuzora (P=0,035). Razlike u ostalim QoR-40 nakon 24 sata nisu bile značajne.

Tablica 17. Razlika u pojedinim domenama QoR-40 između ispitivanih skupina nakon mjesec dana: nezavisni t-test

Skupina		Aritmetička sredina	SD	Min	Max	t	df	P
QoR-40: Emocionalno stanje 30d	Bolusi	41,05	3,92	30,00	45,00	-0,54	78	0,591
	Perfuzor	41,58	4,75	24,00	45,00			
QoR-40: Fizička ugoda 30d	Bolusi	55,63	4,56	44,00	60,00	-0,86	78	0,394
	Perfuzor	56,53	4,84	40,00	60,00			
QoR-40: Psihološka podrška 30d	Bolusi	33,23	2,50	26,00	35,00	-1,40	78	0,167
	Perfuzor	33,90	1,77	29,00	35,00			
QoR-40: Fizička neovisnost 30d	Bolusi	20,75	3,06	11,00	25,00	-2,59	78	0,011
	Perfuzor	22,30	2,22	16,00	25,00			
QoR-40: Bol 30d	Bolusi	30,13	4,44	15,00	35,00	-0,98	78	0,330
	Perfuzor	31,05	3,99	18,00	35,00			
QoR-40 30d TOTAL	Bolusi	180,78	14,43	144,00	200,00	-1,41	78	0,161
	Perfuzor	185,35	14,49	137,00	199,00			

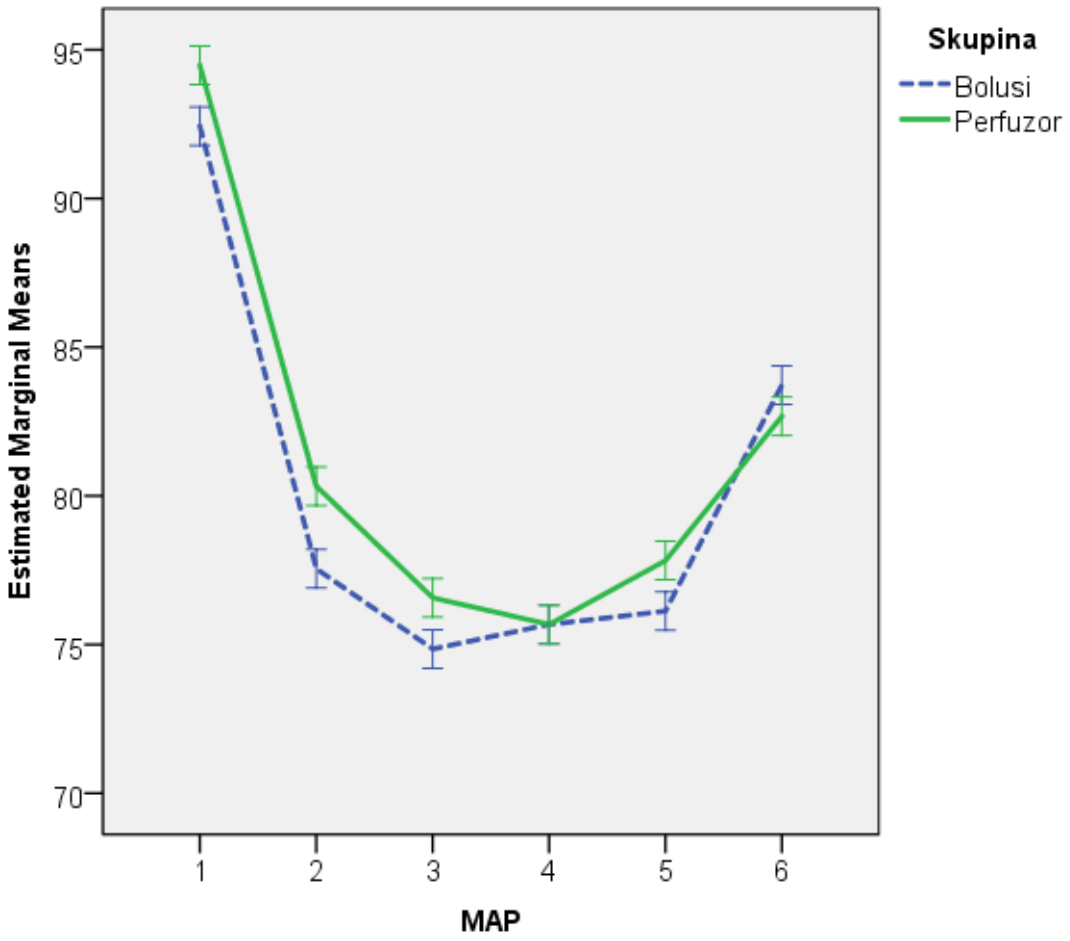
Domena QoR-40: Fizička neovisnost nakon 30 dana bila je značajno veća u skupini perfuzora (P=0,011). Razlike u ostalim QoR-40 nakon 30 dana nisu bile značajne.

Tablica 18. Metrijske karakteristike primijenjenog upitnika dobivene nakon završnog testiranja

Domene upitnika QoR-40	Min	Max	Aritmetička sredina	SD	Varijanca	Cronbach alpha
QoR-40: Emocionalno stanje 30d	24,00	45,00	41,31	4,33	18,77	0,888
QoR-40: Fizička ugoda 30d	40,00	60,00	56,08	4,69	22,02	0,838
QoR-40: Psihološka podrška 30d	26,00	35,00	33,56	2,17	4,73	0,776
QoR-40: Fizička neovisnost 30d	11,00	25,00	21,53	2,77	7,67	0,688
QoR-40: Bol 30d	15,00	35,00	30,59	4,22	17,82	0,780
QoR-40 30d TOTAL	137,00	200,00	183,06	14,55	211,73	0,930

Metrijske karakteristike primijenjenog upitnika dobivene nakon završnog testiranja prikazane su u Tablici 13. Sve domene QoR-40 upitnika su imale zadovoljavajuće koeficijente unutarnje konzistencije Cronbach α koji su bili veći od 0,650.

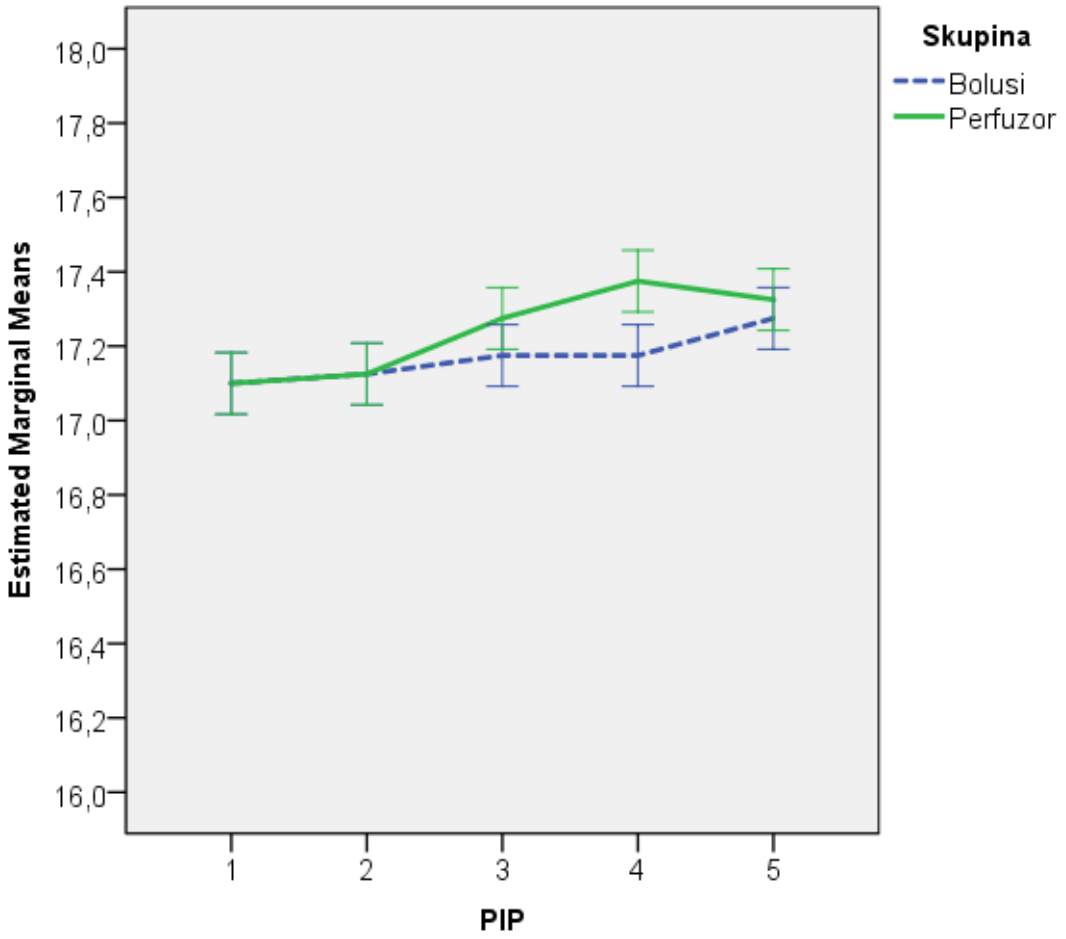
Slika 11. Razlika predviđenih graničnih vrijednosti (*Estimated Marginal Means*) MAP-a tijekom promatranog vremenskog razdoblja između ispitivanih skupina: analiza varijance za ponavljana mjerenja



Source		Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	P
MAP	Sphericity Assumed	18872,792	5	3774,558	76,842	<0,001
MAP * Skupina	Sphericity Assumed	204,625	5	40,925	0,833	0,527

Postoji značajna razlika u dinamici MAP-a (između prvog i zadnjeg mjerenja, P<0,001), ali ta razlika nije značajna u odnosu na ispitivane skupine (P=0,527).

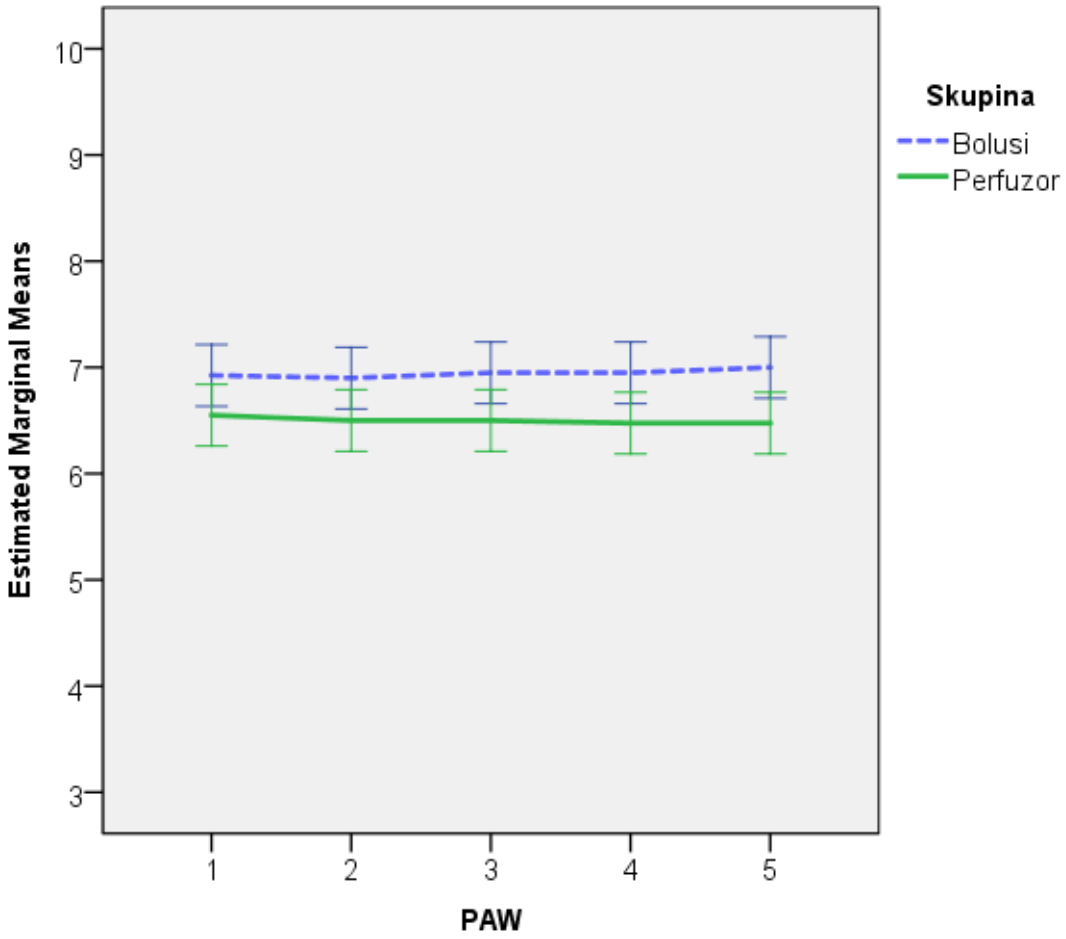
Slika 12. Razlika predviđenih graničnih vrijednosti (*Estimated Marginal Means*) PIP-a tijekom promatranog vremenskog razdoblja između ispitivanih skupina: analiza varijance za ponavljana mjerenja



Source		Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	P
PIP	Sphericity Assumed	2,540	4	0,635	1,933	0,105
PIP * Skupina	Sphericity Assumed	0,560	4	0,140	0,426	0,790

Nema značajne razlike u dinamici PIP-a (između prvog i zadnjeg mjerenja, P=0,105), niti u odnosu na ispitivane skupine (P=0,790).

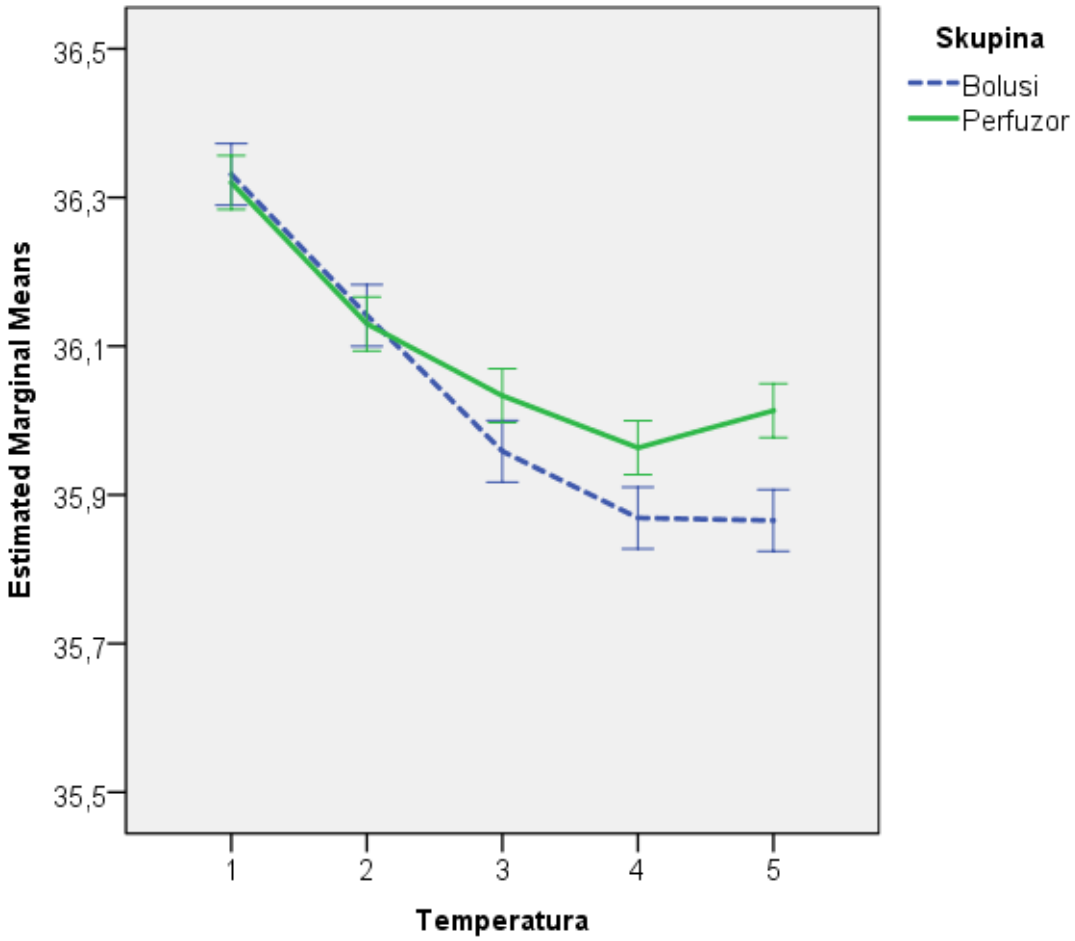
Slika 13. Razlika predviđenih graničnih vrijednosti (*Estimated Marginal Means*) Paw tijekom promatranog vremenskog razdoblja između ispitivanih skupina: analiza varijance za ponavljana mjerenja



Source		Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	P
PAW	Sphericity Assumed	0,085	4	0,021	0,271	0,896
PAW * Skupina	Sphericity Assumed	0,285	4	0,071	0,910	0,458

Nema značajne razlike u dinamici Paw (između prvog i zadnjeg mjerenja, P=0,896), niti u odnosu na ispitivane skupine (P=0,458).

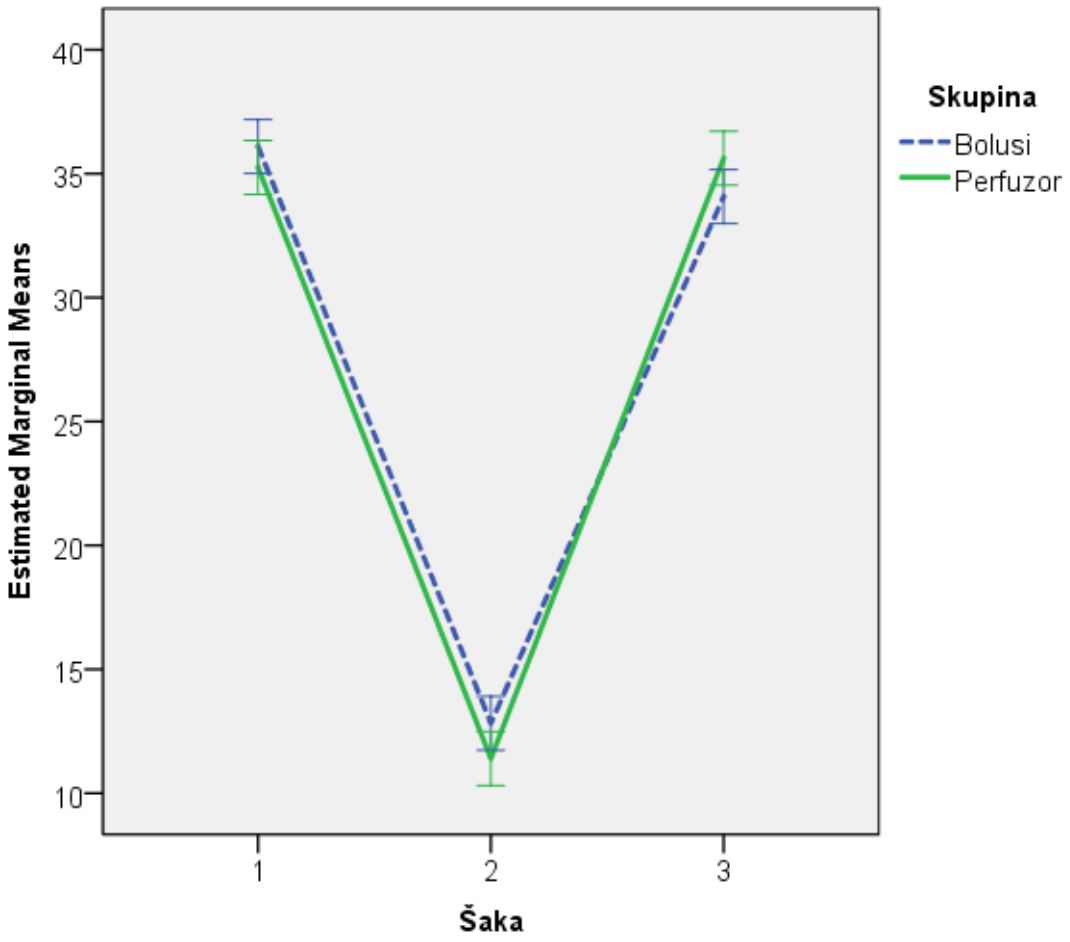
Slika 14. Razlika predviđenih graničnih vrijednosti (*Estimated Marginal Means*) temperature tijekom promatranog vremenskog razdoblja između ispitivanih skupina: analiza varijance za ponavljana mjerenja



Source		Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	P
Temperatura	Sphericity Assumed	6,814	4	1,704	73,494	<0,001
Temperatura * Skupina	Sphericity Assumed	0,284	4	0,071	3,061	0,018

Postoji značajna razlika u dinamici temperature (između prvog i zadnjeg mjerenja, P<0,001), te je razlika značajna i između skupina što se osobito vidi pri zadnjim mjerenjima (P=0,018).

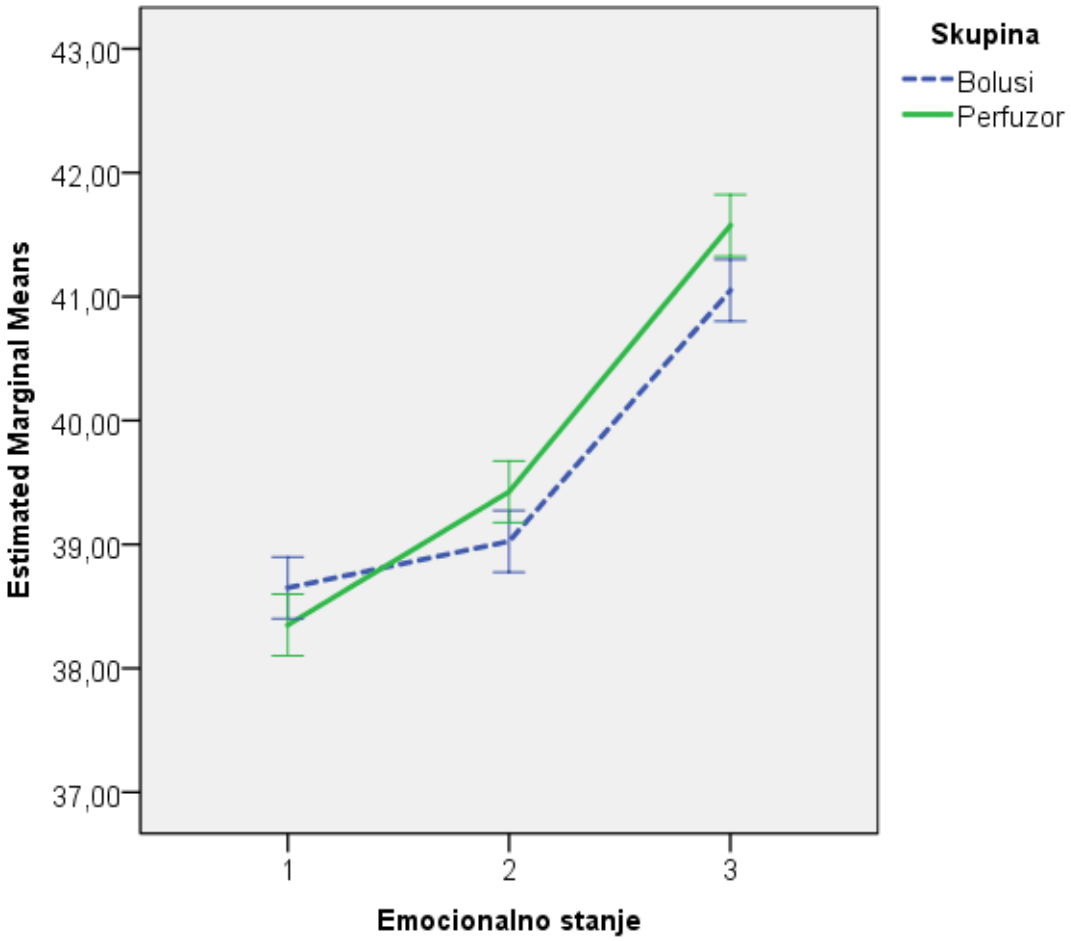
Slika 15. Razlika predviđenih graničnih vrijednosti (*Estimated Marginal Means*) snage stiska šake tijekom promatranog vremenskog razdoblja između ispitivanih skupina: analiza varijance za ponavljana mjerenja



Source		Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	P
Šaka	Sphericity Assumed	28609,758	2	14304,879	510,347	<0,001
Šaka * Skupina	Sphericity Assumed	99,608	2	49,804	1,777	0,173

Postoji značajna razlika u dinamici snage šake (između prvog i zadnjeg mjerenja, P<0,001), ali ta razlika nije značajna u odnosu na ispitivane skupine (P=0,173). Mjerena snaga stiska šake značajno je niža u obje skupine ispitanika neposredno nakon ekstubacije u sali , u odnosu na ishodne vrijednosti. Nakon 24 sata mjerena snaga stiska šake vraća se ishodnim vrijednostima.

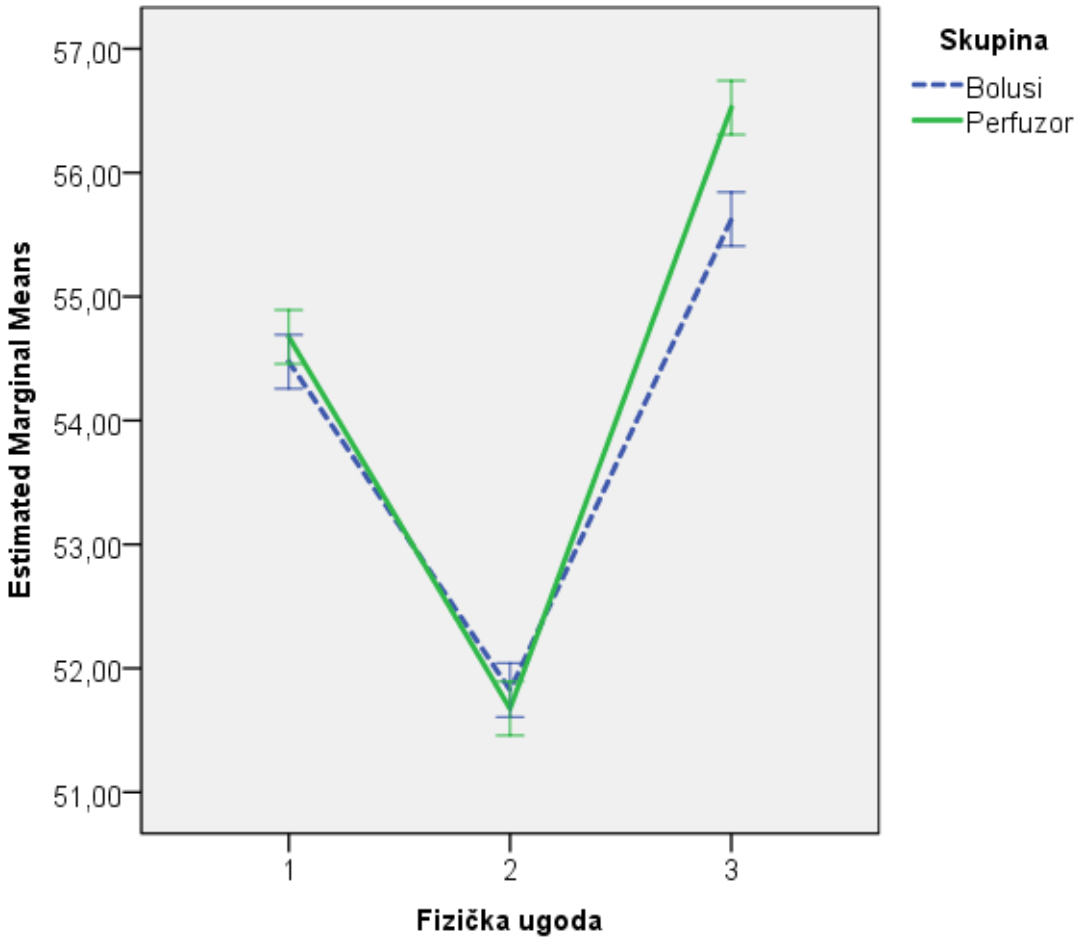
Slika 16. Razlika predviđenih graničnih vrijednosti (*Estimated Marginal Means*) QoR-40 domene emocionalnog stanja tijekom promatranog vremenskog razdoblja između ispitivanih skupina: analiza varijance za ponavljana mjerenja



Source		Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	P
Emocionalno_stanje	Sphericity Assumed	341,158	2	170,579	16,177	<0,001
Emocionalno_stanje * Skupina	Sphericity Assumed	7,908	2	3,954	0,375	0,688

Postoji značajna razlika u dinamici emocionalnog stanja (između prvog i zadnjeg mjerenja, P<0,001), ali ta razlika nije značajna u odnosu na ispitivane skupine (P=0,688).

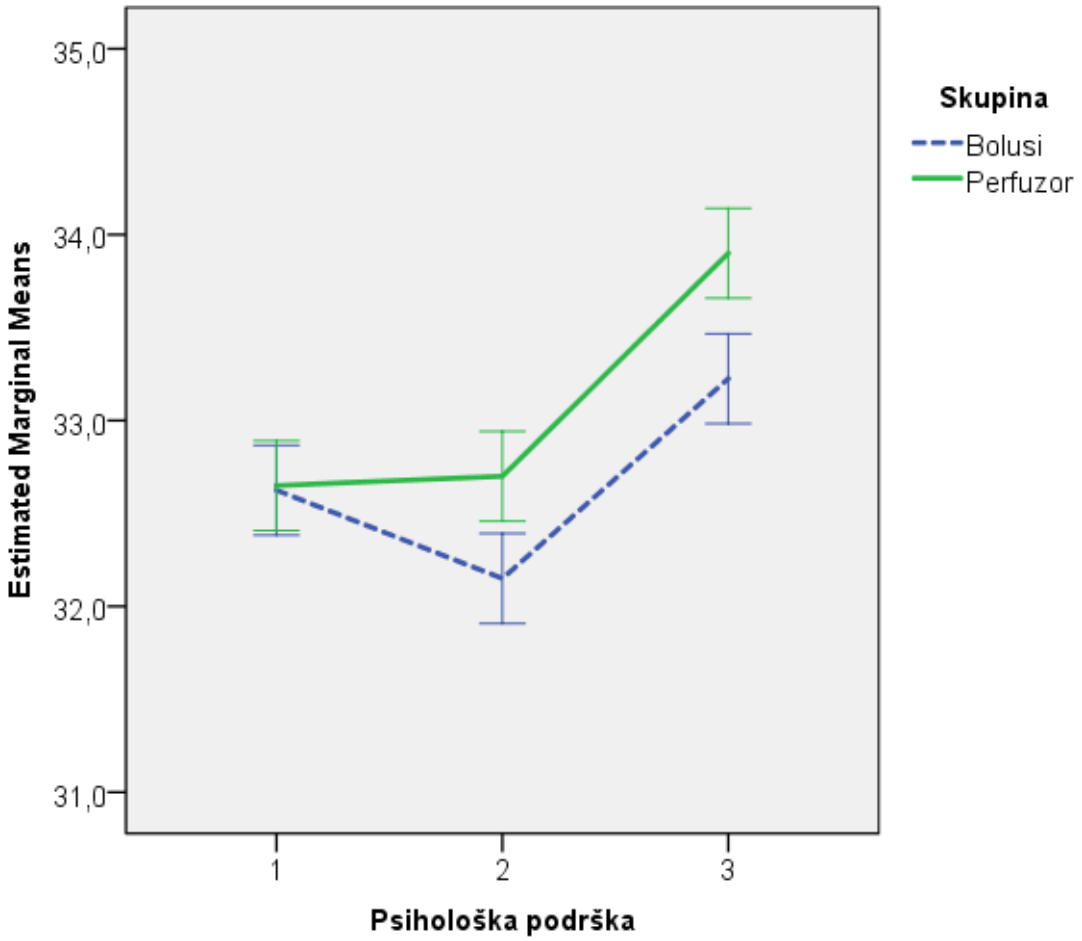
Slika 17. Razlika predviđenih graničnih vrijednosti (*Estimated Marginal Means*) QoR-40 domene fizičke ugode tijekom promatranog vremenskog razdoblja između ispitivanih skupina: analiza varijance za ponavljana mjerenja



Source		Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	P
Fizička_ugoda	Sphericity Assumed	771,633	2	385,817	24,732	<0,001
Fizička_ugoda * Skupina	Sphericity Assumed	11,433	2	5,717	0,366	0,694

Postoji značajna razlika u dinamici fizičke ugode (između prvog i zadnjeg mjerenja, P<0,001), ali ta razlika nije značajna u odnosu na ispitivane skupine (P=0,694).

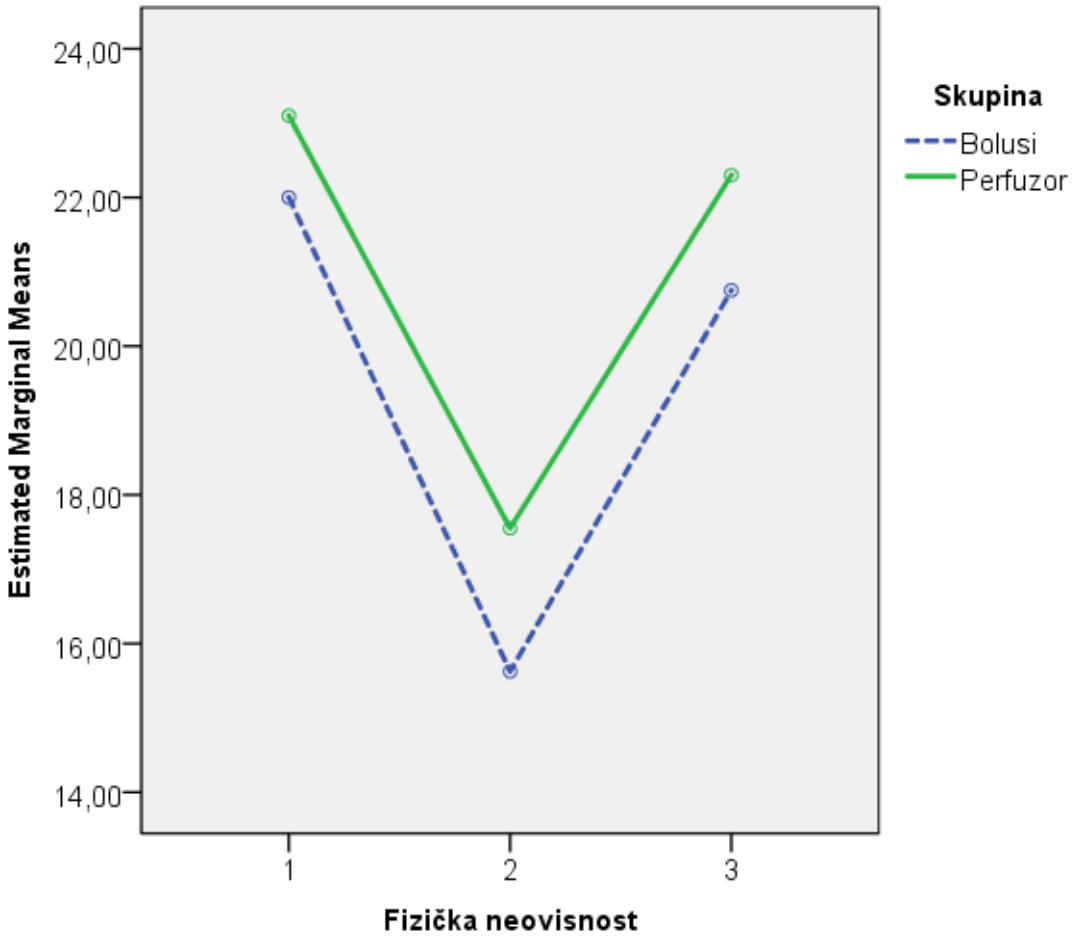
Slika 18. Razlika predviđenih graničnih vrijednosti (*Estimated Marginal Means*) QoR-40 domene psihološke podrške tijekom promatranog vremenskog razdoblja između ispitivanih skupina: analiza varijance za ponavljana mjerenja



Source		Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	P
Psihološka_podrška	Sphericity Assumed	58,525	2	29,262	7,719	0,001
Psihološka_podrška * Skupina	Sphericity Assumed	4,758	2	2,379	0,628	0,535

Postoji značajna razlika u dinamici psihološke podrške (između prvog i zadnjeg mjerenja, P=0,001), ali ta razlika nije značajna u odnosu na ispitivane skupine (P=0,535).

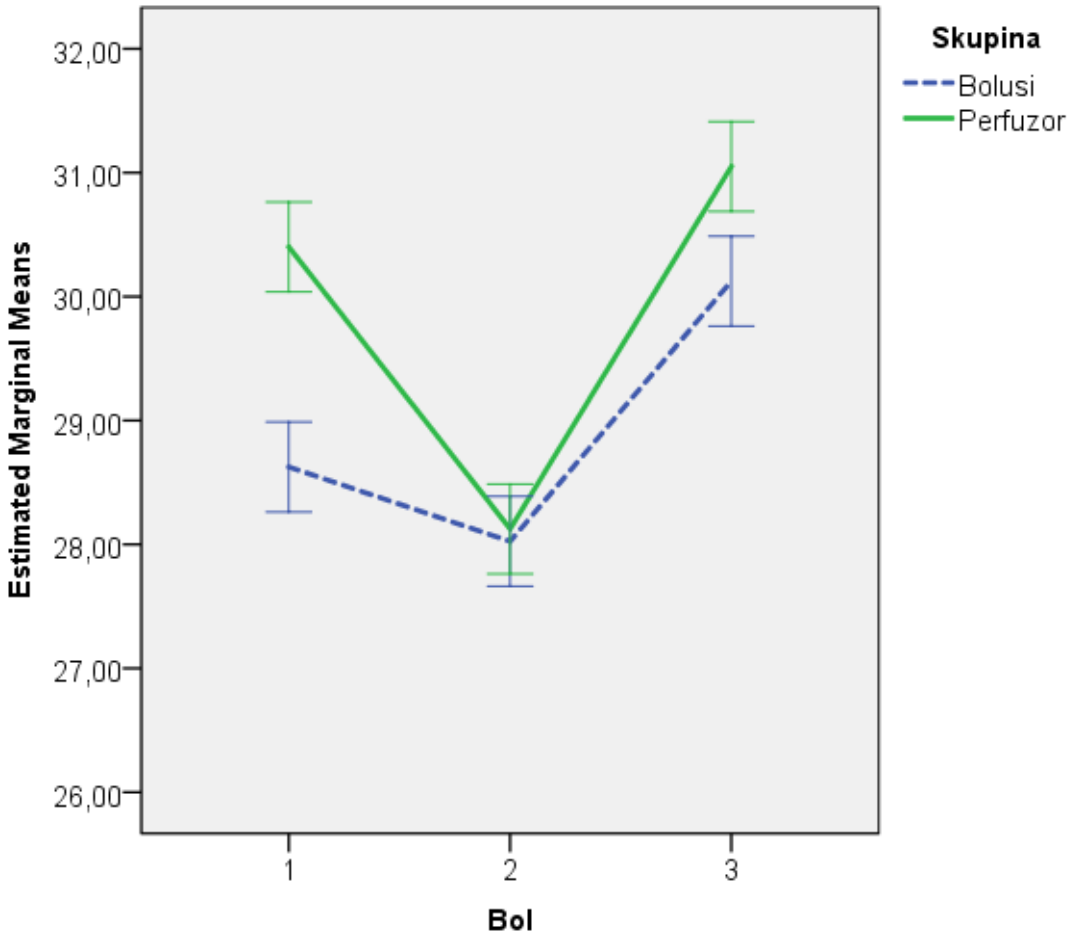
Slika 19. Razlika predviđenih graničnih vrijednosti (*Estimated Marginal Means*) QoR-40 domene fizičke neovisnosti tijekom promatranog vremenskog razdoblja između ispitivanih skupina: analiza varijance za ponavljana mjerenja



Source		Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	P
Fizička_neovisnost	Sphericity Assumed	1626,158	2	813,079	85,452	<0,001
Fizička_neovisnost * Skupina	Sphericity Assumed	6,825	2	3,413	0,359	0,699

Postoji značajna razlika u dinamici fizičke neovisnosti (između prvog i zadnjeg mjerenja, P<0,001), ali ta razlika nije značajna u odnosu na ispitivane skupine (P=0,699).

Slika 20. Razlika predviđenih graničnih vrijednosti (*Estimated Marginal Means*) QoR-40 domene boli tijekom promatranog vremenskog razdoblja između ispitivanih skupina: analiza varijance za ponavljana mjerenja



Source		Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	P
Bol	Sphericity Assumed	254,258	2	127,129	9,457	<0,001
Bol * Skupina	Sphericity Assumed	28,058	2	14,029	1,044	0,355

Postoji značajna razlika u dinamici boli (između prvog i zadnjeg mjerenja, P<0,001), ali ta razlika nije značajna u odnosu na ispitivane skupine (P=0,355).

6. Rasprava

Hernijacija intervertebralnog diska često se liječi neurokirurškim zahvatom u općoj anesteziji, pri čemu se uobičajeno koriste živčano-mišićni blokatori. Ipak, sustavna istraživanja o utjecaju načina primjene živčano-mišićnih blokatora na oporavak bolesnika nakon lumbalne diskektomije nisu provođena.

Lumbalna diskektomija se izvodi uz pomoć operacijskog mikroskopa, u specifičnom klečećem prelomljenom položaju u kojem su poprečno-prugasti mišići istegnuti. Stoga je važna dobra i ujednačena intraoperativna mišićna blokada kako bi se omogućilo mirno kirurško polje i spriječile moguće komplikacije, te kako bi se omogućio bolji oporavak bolesnika.

S obzirom na same intraoperacijske uvjete, rezultati ovog istraživanja nisu pokazali statistički značajne razlike između ispitivanih skupina s obzirom na srednji arterijski tlak (MAP), vršni inspiratorni tlak u dišnom putu (PIP) i temperaturu. Statistički značajna razlika opažena je u mjerenju srednjeg tlaka u dišnom putu (Paw), i to jedino u vrijednosti neposredno prije ekstubacije (Paw 5). Paw5 je viši u skupini gdje je rokuronij primjenjivan u pojedinačnim odvojenim dozama, u odnosu na trajnu infuziju (p=0,047). Razlog za to može biti upravo veća oscilacija stupnja živčano-mišićne blokade kod primjene rokuronija u pojedinačnim dozama.

Ukupna primijenjena doza lijeka nije se statistički razlikovala između skupina, čime ovo istraživanje nije potvrdilo rezultate istraživanja Mrinala i suradnika (51), koji su pokazali da je ukupna doza rokuronija manja ako se primjenjuje u trajnoj infuziji.

Prema rezultatima ovog istraživanja, različit način primjene rokuronija ne uzrokuje statistički značajnu razliku između skupina s obzirom na oporavak mišićne snage stiska šake mjerene

dinamometrom. Statistički značajnu razliku između skupina nismo uočili niti neposredno nakon anestezije, niti u razdoblju 24 sata nakon anestezije i operativnog zahvata.

Iako takvi rezultati istraživanja ne potvrđuju hipotezu ovog istraživanja, uočljiva je klinički značajna razlika s obzirom na mjerenje snage stiska šake u obje skupine, u razdoblju neposredno nakon anestezije u odnosu na početne vrijednosti. Naime, u obje skupine prisutne su značajno niže vrijednosti snage stiska šake mjerene dinamometrom neposredno nakon anestezije u operacijskoj sali, u odnosu na vrijednosti mišićne snage prije anestezije. Mišićna snaga stiska šake se unutar 24 sata vratila na vrijednosti slične onima prije anestezije u obje skupine.

Taj značajan rezultat pokazuje da unatoč zadovoljavajućem oporavku mišićne funkcije, što smo potvrdili TOF omjerom > 0,9 prije same ekstubacije, mišićna snaga nakon opće anestezije slabi. To potvrđuje rezultate ispitivanja Alkhazrajya i suradnika (137).

Sam rad s TOF uređajem može dati različite rezultate mjerenja ovisno o tome primjenjuje li se kalibrirani ili nekalibrirani način rada (138). Prema navedenom istraživanju, vrijednosti TOF omjera nisu sukladne između kalibriranog i nekalibriranog načina rada, te nekalibrirani način ne može isključiti rezidualni mišićni blok, osim ukoliko je TOF omjer 1.0. Primjena nekalibriranog načina rada kod ljudi može ponekad prikazivati TOF broj, u trenutku kada bi mogla pokazati TOF omjer, prikazujući tako slabiji oporavak živčano-mišićne spojnice. Slični rezultati opaženi su i kod primjene kalibriranog i nekalibriranog načina rada i kod pasa (139).

S druge strane, Samet i suradnici pokazuju da nekalibrirani način rada u zdravih odraslih ljudi može predvidjeti potpuni oporavak živčano-mišićne blokade (140).

U ovom istraživanju TOF uređaj prethodno je kalibriran.

Na mjerenje stupnja živčano-mišićne blokade može utjecati i sama tehnika podraživanja perifernog živca. Naime, neka istraživanja pokazuju da postoje razlike između izmjerene vrijednosti TOF omjera koristeći različite tehnike poput akceleromiografije, kinemiografije, elektromiografije i mehanomiografije (141, 142), dok druga istraživanja pokazuju da razlike nema (143).

Iz navedenog se može zaključiti da je za sigurnu potvrdu nepostojanja rezidualnog mišićnog bloka, te za potvrdu postignutih uvjeta za sigurnu ekstubaciju bolesnika potrebno uz TOF monitoring uzeti u obzir i kliničke pokazatelje oporavka mišićne funkcije. Mjerenje snage stiska šake trebalo bi postati dijelom standardnog monitoringa živčano-mišićne funkcije na kraju anestezije.

U ovom istraživanju primijenjen je validiran upitnik Qor-40 na hrvatskom jeziku kod bolesnika za lumbalnu diskektomiju. Psihometrijskom validacijom upitnika Qor-40 na hrvatskom jeziku pokazali smo da je on prema karakteristikama zadovoljavajuć i prikladan za korištenje u procjeni kvalitete oporavka u hrvatskom govornom području.

Prema rezultatima mjerenja upitnikom Qor-40, u razdoblju 24 sata nakon anestezije i operacije nije bilo razlike između skupina s obzirom na emocionalno stanje, fizičku ugodu, psihološku podršku i bol.

Rezultati analize upitnika Qor-40 u razdoblju 24 sata nakon anestezije ipak pokazuju statistički značajnu razliku s obzirom na fizičku neovisnost bolesnika neposredno nakon anestezije i operacije, koja je bolja u skupini koja je tijekom zahvata primala trajnu infuziju rokuronija, u usporedbi sa ponavljajućim pojedinačnim dozama (p=0,035). Takvi rezultati

govore u prilog boljoj kvaliteti oporavka bolesnika u ranom postoperativnom periodu nakon lumbalne diskektomije, ukoliko su rokuronij primali u trajnoj infuziji.

Rezultati dobiveni Qor-40 upitnikom 30 dana nakon anestezije i operativnog zahvata pokazuju slične rezultate. Između ispitivanih skupina nakon 30 dana nije bilo razlike s obzirom na emocionalno stanje, fizičku ugodu, psihološku podršku i bol. No, statistički značajna razlika i dalje je prisutna u domeni fizičke neovisnosti ($p=0,011$) i 30 dana nakon anestezije za lumbalnu diskektomiju.

Fizička neovisnost nakon 30 dana bolja je u skupini koja je tijekom zahvata primala trajnu infuziju rokuronija.

Bolja fizička neovisnost u ranom, te u kasnijem poslijeoperacijskom periodu, pokazuje bolju kvalitetu oporavka bolesnika. Za bolesnike sa hernijacijom intervertebralnog diska to je vrlo značajan pokazatelj kvalitete oporavka, s obzirom da su često otežano pokretni, a ponekad i fizički ovisni o tuđoj pomoći.

Dosadašnja istraživanja o primjeni živčano-mišićnih blokatora tijekom kirurgije kralježnice su malobrojna i nisu dala jasan odgovor na pitanje o važnosti intraoperacijske živčano-mišićne blokade. Nova saznanja o toj temi su potrebna, s obzirom na učestalost hernijacije diska. Prema istraživanju provedenom u Hrvatskoj, učestalost bolesti lumbosakralne kralješnice doseže 10% u mlađoj populaciji, a više od 20% ljudi srednje najproduktivnije životne dobi imalo je križobolju. 5 do 7% bolesnika s izraženim simptomima bolesti trebalo je neurokirurški zahvat (144). Kompresivni učinak herniiranog intervertebralnog diska na živčano tkivo može prouzročiti senzorne i motoričke poremećaje u donjim udovima. Kirurško

liječenje provodi se zbog ublažavanja boli i ostalih simptoma bolesti, te sprečavanja daljnjeg oštećenja osjetne i motoričke funkcije ukliještenoga živčanog korijena (145).

Pitanjem važnosti mišićne relaksacije kod operacija kralježnice bavili su se Li i suradnici (146). Oni uspoređuju intraoperacijske uvjete kod operacija kralježnice u anesteziji uz živčano-mišićnu relaksaciju ili bez nje. U obje skupine je za intubaciju korišten sukcinilkolin, što omogućuje procjenu intraoperacijskih uvjeta bez mišićne blokade, nakon vrlo brzog prestanka djelovanja sukcinilkolina. Analizirani intraoperacijski parametri u navedenom istraživanju nisu pokazali razlike između dvije skupine. Pritom je značajno viša bila potrošnja propofola u skupini koja nije primala živčano-mišićni blokator. Ipak, bolesnici uključeni u istraživanje bili su podvrgnuti zahvatima na različitim nivoima kralježnice, te klečeći prelomljeni položaj nije bio nužan za sve bolesnike. Stoga se rezultati istraživanja ne mogu primijeniti u razmatranju potrebe za živčano-mišićnom blokadom bolesnika u klečećem prelomljenom položaju za lumbalnu diskektomiju.

Mrinal i suradnici usporedili su oba načina primjene rokuronija (51) na uzorku uroloških i kirurških bolesnika. No, istraživanje je provedeno bez perifernog živčano-mišićnog monitoringa. Praćeni parametri bili su: intraoperacijska hemodinamska stabilnost (puls i arterijski tlak), klinička procjena intraoperacijske relaksacije mišića (prema procjeni operatera), neposredni klinički znakovi poslijeoperacijskog oporavka (prema modificiranoj Stewardovoj skali), te ukupna doza primjenjenog rokuronija. Iako su autori pokazali bolju kliničku procjenu intraoperacijske relaksacije, bolji oporavak prema modificiranoj Stewartovoj skali i manju ukupnu dozu danog rokuronija u skupini sa trajnom infuzijom rokuronija, važno je naglasiti da je praćenje doziranja i djelovanja trajne infuzije svakog živčano-mišićnog blokatora, pa tako i rokuronija, jedna od glavnih indikacija za korištenje

perifernog živčano-mišićnog stimulatora. Jedino na taj način moguće je objektivno pratiti stupanj mišićne relaksacije i procijeniti oporavak funkcije živčano-mišićne spojnice, te dozirati živčano-mišićni blokator. Nedostatak perifernog živčano-mišićnog monitoringa u istraživanju Mrinala i suradnika (51) ograničava objektivnost procjene rezultata. Klinički pokazatelji koji su korišteni u neposrednom poslijeoperacijskom periodu ne isključuju mogućnost postojanja rezidualne mišićne blokade.

Procjena oporavka mišićne kontraktilnosti treba se temeljiti na objektivnom mjerenju provedenom TOF-om (26, 75-77, 83). U suprotnom je mogućnost rezidualne mišićne blokade velika i potencijalno ugrožavajuća. Procjenjuje se da čak 40 % bolesnika nakon opće anestezije i primjene živčano-mišićnih blokatora dolazi u sobu za buđenje sa TOF omjerom <0.9, a 12% bolesnika sa TOF omjerom <od 0,7 (147).

Rana istraživanja smrtnosti nakon operativnih zahvata u to doba pokazala su da postoji sumnja da upotreba živčano-mišićnih blokatora povećava smrtnost u perioperativnom periodu 6 puta (148). Od tog razdoblja do danas pratimo razvoj novih živčano-mišićnih blokatora, sa manje mogućih komplikacija nakon primjene. Pratimo također i razvoj tehnika monitoringa živčano-mišićne funkcije, što za posljedicu ima sigurniju anesteziju, no rezidualna mišićna blokada i dalje predstavlja moguću ozbiljnu komplikaciju (83). Razlog tome je i to što se objektivni periferni živčano-mišićni monitoring ne koristi redovito, a procjena oporavka funkcije živčano-mišićne spojnice temelji se često samo na kliničkim pokazateljima.

Kada je Hassan Ali 1970. uveo u primjenu TOF periferni živčano-mišićni stimulator, granična vrijednost TOF omjera kod koje se više nije očekivala rezdualna mišićna blokada bila je 0,7 (70%) (67, 149, 150). Smatralo se da pri TOF omjeru 0,7 bolesnici uspjevaju održati

maksimalnu inspiratornu snagu i minutnu ventilaciju, stoga je ta vrijednost predstavljala siguran oporavak nakon živčano-mišićne blokade. No, sve mišićne skupine ne podliježu istovremeno mišićoj blokadi: centralni mišići i dijafragma brže se relaksiraju, ali i brže izlaze iz relaksiranog stanja, za razliku od m. adductor pollicisa. Zbog toga se, unatoč dobrom oporavku dijafragme, može uočiti slabiji oporavak faringealnih i laringealnih mišića koji sudjeluju u refleksnoj zaštiti dišnog puta, što je opisao Pavlin sa suradnicima (151).

Prema Murphyju i Brullu (83), bolesnici sa odgovarajućim oporavkom mišićne funkcije nakon primjene blokatora trebaju moći normalno disati, imati očuvane zaštitne reflekse dišnog puta, trebaju moći gutati, kašljati, osmjehnuti se i govoriti, što je kod većine moguće postići uz TOF omjer > 0,9. I brojni drugi autori ističu TOF omjer >0,9 kao pokazatelj dobrog oporavka mišićne funkcije (75-77). To je dokazano mjerenjem funkcijske procjene faringealnih mišića fluoroskopijom i manometrijom, uz simultano videoradiografsko otkrivanje aspiracije, a rezultati su pokazali da oporavak mišićne funkcije koji omogućuje spontano disanje uz očuvane faringealne reflekse odgovara TOF omjeru 0,9 mjereno na m.adductor pollicisu (152-154). Stoga se TOF omjer >0,9 smatra ciljnom vrijednošću za sigurnu ekstubaciju bolesnika (68, 83).

Nadalje, Murphy i Brull ističu kako neki bolesnici unatoč TOF omjeru >0,9 pokazuju kliničke znakove mišićne slabosti (83), dok drugi bolesnici mogu pokazivati potpuni klinički oporavak mišićne funkcije i kod TOF omjera < 0,9. Zbog toga autori naglašavaju potrebu za dodatnom kliničkom procjenom bolesnika uz TOF monitoring, radi uočavanja znakova neodgovarajućeg oporavka nakon primjene živčano-mišićnih blokatora.

Snaga stiska šake je jedan od kliničkih pokazatelja rezidualne mišićne blokade, prema kojima se rezidualna blokada isključuje kada bolesnik može održati snagu stiska šake u trajanju od 5

sekundi (26). Prema navedenom istraživanju, statističke značajke kliničkih znakova oporavka mišićne funkcije navedene su u Tablici 19.

	OSJETLJIVOST	SPECIFIČNOST	POZITIVNA PREDIKTIVNA VRIJEDNOST	NEGATIVNA PREDIKTIVNA VRIJEDNOST
Nemogućnost odizanja glave > 5 s	0,19	0,88	0,51	0,64
Nemogućnost održavanja stiska šake > 5 s	0,18	0,89	0,51	0,63

Tablica 19. *Statističke značajke kliničkih znakova oporavka mišićne funkcije prema Brull SJ, Murphy GS. Residual neuromuscular block: lessons unlearned. Part II:methods to reduce the risk of residual weakness. Anesth Analg. 2010;111(1):129-40.*

Mišićna snaga stiska šake može se objektivno mjeriti dinamometrom. Snaga stiska šake može se koristiti kao mjera snage šake, ali i mjera snage ukupnih gornjih ekstremiteta (155, 156). Provedena istraživanja ukazuju na slabiju snagu stiska šake mjerenu dinamometrom nakon primjene različitih nedepolarizirajućih živčano-mišićnih blokatora (137).

Snaga stiska šake je također prema rezultatima KORA studije obrnuto proporcionalni prediktor mortaliteta u ljudi starije dobi (157), neovisno o komorbiditetima, kroničnoj terapiji, dobi i fizičkoj aktivnosti.

Kvaliteta oporavka bolesnika nakon anestezije važan je pokazatelj kvalitete anesteziološke prakse (158). Kvaliteta oporavka bolesnika predstavlja složen pojam, definiran kriterijima samog bolesnika, kao i liječnika i medicinske ustanove (159). Prema navedenom istraživanju, i definicija kvalitete oporavka bolesnika se razlikuje, pa se ona sa stajališta medicinske ustanove i liječnika često definira kroz pokazatelje koji više opisuju kvalitetu zdravstvene skrbi, nego kvalitetu samog oporavka (159), poput prisustva boli, mučnine i povraćanja, duljine ostanka u bolnici, morbiditeta i mortaliteta. Navedenim parametrima nastoji se

objektivno, ali posredno, procijeniti kvaliteta oporavka bolesnika do trenutka njegovog otpusta iz medicinske ustanove, uz očekivanje da će najbolji oporavak bolesnika biti rezultat najbolje skrbi.

Bolesnikovi kriteriji kvalitete oporavka su drugačiji. Oni se često temelje na subjektivnoj, ali i objektivnoj procjeni vlastitog zdravstvenog stanja kroz dulji vremenski period, u odnosu na stanje prije anestezije i operativnog zahvata. Ti pokazatelji su multidimenzionalni, i definirani su kroz fizičke, psihološke, funkcionalne i kognitivne kategorije (159).

Prema Chanthongu i suradnicima, bolesnikovo zadovoljstvo procesom liječenja utječe na njegovu procjenu kvalitete oporavka, a najveći utjecaj na bolesnikovo zadovoljstvo imaju dostupnost informacija, fizička ugoda/neugoda, emocionalna potpora, uključenost u liječenje i privatnost (160). Myles također ističe važnost zadovoljstva bolesnika procesom liječenja u procjeni kvalitete oporavka nakon anestezije (158).

Iako ovo istraživanje nije pokazalo statistički značajnu razliku između skupina s obzirom na mišićnu snagu stiska šake, ovisno o tome da li je rokuronij primijenjen u trajnoj infuziji ili pojedinačnim dozama, značajna razlika između skupina uočena je u kvaliteti oporavka bolesnika mjerenoj upitnikom Qor-40, u domeni fizičke neovisnosti. Bolja fizička neovisnost nakon 24 sata i 30 dana nakon anestezije i operacije u skupini u kojoj je rokuronij primijenjen u trajnoj infuziji može upućivati na zaključak da bolesnici sa hernijacijom intervertebralnog diska lumbalne kralježnice imaju bolju kvalitetu oporavka ukoliko su tijekom opće anestezije dobivali trajnu infuziju rokuronija, što je u skladu sa našom hipotezom.

Ipak, za bolje razumijevanje djelovanja načina primjene rokuronija trebalo bi istraživanje provesti u duljem intervalu, te na većem uzorku bolesnika.

7. Zaključak

Usporedba primjene rokuronija u pojedinačnim odvojenim dozama u usporedbi sa trajnom infuzijom rokuronija tijekom opće anestezije za lumbalnu diskektomiju, ne pokazuje statistički značajnu razliku između skupina s obzirom na oporavak mišićne snage mjeren dinamometrom za šaku. U obje skupine primijećen je značajan pad snage stiska šake u neposrednom poslijeoperacijskom periodu u odnosu na početne vrijedosti prije anestezije. Vrijednosti snage stiska šake vraćaju se na početne vrijednosti unutar 24 sata nakon anestezije.

Ovo istraživanje nije pokazalo statistički značajnu razliku između ispitivanih skupina s obzirom na ukupnu količinu primijenjenog rokuronija. Razlika u dozama rokuronija između obje skupine postoji, ali nije dosegla statističku značajnost.

Primijenjene doze remifentanila pokazuju manji rasap u skupini bolesnika koji su dobili rokuronij trajnom infuzijom, iako razlika među skupinama nije statistički značajna.

Usporedba trajne infuzije i pojedinačnih odvojenih doza rokuronija tijekom opće anestezije za lumbalnu diskektomiju nije pokazala statistički značajnu razliku s obzirom na intraoperacijske uvjete, osim u vrijednosti Paw5 na samom kraju operativnog zahvata, neposredno prije ekstubacije bolesnika. Veće vrijednosti Paw5 pred ekstubaciju bile su u skupini koja je dobivala pojedinačne odvojene doze rokuronija.

Psihometrijska validacija pokazala je da je hrvatska inačica upitnika Qor-40, validan instrument za korištenje u procjeni kvalitete oporavka u hrvatskom govornom području, sa velikom mogućnošću primjene u kliničkoj praksi.

Rezultati dobiveni upitnikom Qor-40 u periodu od 24 sata, te 30 dana nakon anestezije i operacije pokazuju bolju fizičku neovisnost u skupini koja je rokuronij dobivala u trajnoj infuziji.

Prema rezultatima upitnika u razdoblju 24 sata, te 30 dana od anestezije i operacije, nije bilo značajne razlike između boli, fizičke ugode, emocionalnog stanja i psihološke podrške bolesniku.

Rezultati ovog istraživanja potvrđuju postavljenu hipotezu.

8. Sažetak

Rokuronij je nedepolarizirajući živčano-mišićni blokator, koji se može primjenjivati u ponavljajućim pojedinačnim dozama, ili u trajnoj infuziji tijekom opće anestezije. Zbog osobitosti prelomljenog klečećeg položaja za lumbalnu diskektomiju, moguće su brojne anesteziološke i kirurške komplikacije navedenog zahvata, stoga je potrebna dobra i ujednačena intraoperacijska živčano-mišićna blokada. Dosadašnjim istraživanjima nije obuhvaćeno ispitivanje utjecaja načina primjene rokuronija na mišićnu snagu i kvalitetu oporavka bolesnika nakon anestezije za lumbalnu diskektomiju.

Hipoteza ovog istraživanja bila je da trajna infuzija rokuronija tijekom anestezije za lumbalnu diskektomiju omogućuje bolji oporavak mišićne snage, te bolju kvalitetu oporavka bolesnika mjerenu upitnikom.

Cilj je bio usporediti utjecaj trajne infuzije i pojedinačnih doza rokuronija tijekom lumbalne diskektomije na oporavak bolesnika.

Pritom smo procijenili kako rokuronij primijenjen trajnom infuzijom i pojedinačnim dozama utječe na oporavak mišićne snage mjereći snagu stiska šake dinamometrom. Kvalitetu oporavka bolesnika procijenili smo standardiziranim upitnikom za procjenu kvalitete oporavka bolesnika nakon anestezije i operativnog zahvata (*Qor40- Quality of recovery questionnaire*).

Ujedno je cilj bio procijeniti primjenjivost hrvatske inačice upitnika Qor-40 u kliničkoj praksi.

U istraživanje je uključeno 80 bolesnika ASA skupine I i II, u dobi između 18 i 65 godina, kod kojih je planirana lumbalna diskektomija. Bolesnici su randmizirano podijeljeni u dvje skupine po 40 bolesnika. Opća anestezija održavana je u obje skupine propofolom i

remifentanilom, uz standardni monitoring, te BIS i TOF. U kontrolnoj skupini rokuronij je primjenjen u pojedinačnim odvojenim dozama kada bi TOF omjer bio 5%, a u eksperimentalnoj skupini rokuronij je primjenjen u trajnoj infuziji da TOF bude 5%. Snaga stiska šake mjerena je dinamometrom u tri navrata: prije anestezije, neposredno nakon buđenja iz anestezije u operacijskoj sali, te 24 sata nakon anestezije. Kvaliteta oporavka bolesnika procijenjena je upitnikom Qor-40 prije anestezije, 24 sata nakon anestezije, te 30 dana nakon anestezije i operacije.

Rezultati istraživanja pokazali su da između skupina nema statistički značajne razlike u snazi stiska šake mjerene dinamometrom niti u mjerenju neposredno nakon buđenja iz anestezije, niti nakon 24 sata poslije anestezije.

S obzirom na kvalitetu oporavka bolesnika mjerenu upitnikom Qor-40, pokazali smo statistički značajnu razliku između skupina s obzirom na fizičku neovisnost. Skupina koja je rokuronij dobivala u trajnoj infuziji pokazala je bolju fizičku neovisnost i u periodu 24 sata nakon anestezije, kao i 30 dana nakon anestezije i operacije. U ostalim ispitivanim domenama (bol, psihološka podrška, emocionalno stanje i fizička ugoda) nije bilo razlika između skupina.

Upitnik Qor-40 preveden na hrvatski jezik validan je instrument za procjenu kvalitete oporavka bolesnika nakon anestezije i operativnog zahvata.

Daljnja istraživanja, provedena na većem uzorku, te kroz dulje vrijeme praćenja bolesnika mogla bi dodatno pojasniti utjecaj trajne infuzije rokuronija na oporavak bolesnika nakon lumbalne diskektomije.

9. Summary

Comparison of the effect of continuous infusion and bolus doses of rocuronium during anesthesia for lumbal discectomy on muscle strength and quality of patient recovery

Martina Miklić Bublić, MD

2018.

Rocuronium is a non-depolarising neuromuscular blocking agent that can be administered in bolus doses or via continuous infusion during general anesthesia. Due to the specificity of the knee-chest position in a lumbar discectomy, many complications during anesthesia and surgery are possible. Therefore an effective and balanced intraoperative neuromuscular block is needed.

Studies so far have not included a comparison on muscle strength and quality of patient recovery of the effect of continuous infusion and bolus doses of rocuronium during anesthesia for lumbar discectomy.

The hypothesis of this research was that the continuous infusion of rocuronium during general anesthesia for a lumbar discectomy enables better muscle strength recovery, and a better quality of patient recovery as measured by questionnaire.

The aim was to compare the influence of the continuous infusion and bolus doses of rocuronium on patient recovery. Therefore we assessed how continuous infusion and bolus

doses of rocuronium affect the recovery of muscle strength as measured by a hand-grip dynamometer. The quality of patient recovery was assessed by standardised questionnaire (*Qor-40 - Quality of recovery questionnaire*).

The aim was also to evaluate the applicability of the Croatian version of Qor-40 questionnaire in clinical practice.

The research involved 80 patients with ASA classifications I and II, between 18 and 65 years of age, for whom a lumbar discectomy was planned. They were randomly divided into two groups of 40 patients. In both groups, the general anesthesia was maintained with propofol and remifentanil, with standard anesthetic monitoring, BIS and TOF. In the control group, rocuronium was administered in separate bolus doses with the TOF ratio of 5%, while in the experimental group rocuronium was administered via continuous infusion so that theTOF ratio was 5%.

Hand-grip muscle strength was measured with a dynamometer on three occasions: before general anesthesia, in the early post-anesthesia period in the operating room, and 24 hours after anesthesia.

The quality of patient recovery was assessed with a Qor-40 questionnaire before anesthesia, 24 hours after anesthesia, and 30 days after anesthesia and surgery.

The results show there is no statistically significant difference between groups in hand-grip muscle strength as measured with a dynamometer in the early postoperative period, or in the period 24 hours after anesthesia and surgery.

As far as the quality of patient recovery as measured by Qor-40 questionnaire is concerned, the results show a statistically significant difference between groups in terms of physical independence. The group where rocuronium was administered via continuous infusion displayed better physical independence both in period 24 hours after anesthesia and surgery

and in the 30 days after. With regard to the other four parameters (pain, patient support, emotional state and physical comfort) there were no differences between the groups.

The Croatian version of the Qor-40 questionnaire is a valid instrument for measuring the quality of recovery after surgery and anaesthesia.

Further research, conducted on a larger sample and with the longer follow-up interval, could additionally explain the influence of the continuous infusion of rocuronium on patient recovery after a lubar discectomy.

10. Popis literature

1. Kain ZN, Fitch JC, Kirsch JR, Mets B, Pearl RG. Future of anesthesiology is perioperative medicine: a call for action. Anesthesiology. 2015;122(6):1192-1195.
2. Fuchs-Buder T, Schmartz D. Residual neuromuscular blockade. Anaesthesist. 2017;66(6):465-476.
3. Nedergaard OA. Curare: the flying death. Pharmacol Toxicol. 2003;92(4):154-155.
4. Black J. Claude Bernard on the action of curare. *BMJ : British Medical Journal*. 1999;319(7210):622.
5. Bernard C. Lec¸ons sur les effets des substances toxiques et me´dicamenteuses. Ballieres et Fils, 1857, pp. 311–325.
6. Cousin MT. French scientific contributions to anesthesia. Curares and the neuromuscular junction. Hist Sci Med. 2000 Jul-Sep;34(3):219-230.
7. Tansey EM. Henry Dale and the discovery of acetylcholine. C R Biol. 2006;329(5-6):419-425.
8. Dorkins HR. Suxamethonium-the development of a modern drug from 1906 to the present day. Med Hist. 1982;26(2):145- 168.
9. Bennett AE. Preventing Traumatic Complications in Convulsive Shock Therapy by Curare. JAMA. 1940; 114:332.
10. Bennett AE. The history of the introduction of curare into medicine. Anesth Analg. 1968;47(5):484-492.
11. Griffith HR, John GE. The Use of Curare in General Anesthesia. Anesthesiology. 1942;3: 418-420.

12. Bourne JG, Collier HO, Somers GF. Succinylcholine (succinoylcholine), muscle-relaxant of short action. Lancet. 1952;1(6721):1225-1229.
13. McKenzie AG. Prelude to pancuronium and vecuronium. Anaesthesia. 2000;55(6):551-556.
14. Stenlake JB, Waigh RD, Dewar GH, et al. Biodegradable neuromuscular blocking agents. Part4: Atracurium besylate and related polyalkylylene di-esters. Eur J Med Chem. 1981; 16:515.
15. Bowman WC, Rodger IW, Houston J, Marshall RJ, McIndewar I. Structure:action relationships among some desacetoxy analogues of pancuronium and vecuronium in the anesthetized cat. Anesthesiology. 1988; 69(1):57-62.
16. Wierda JM, Kleef UW, Lambalk LM, Kloppenburg WD, Agoston S. The pharmacodynamics and pharmacokinetics of Org 9426, a new non-depolarizing neuromuscular blocking agent, in patients anaesthetized with nitrous oxide, halothane and fentanyl. Can J Anaesth. 1991;38(4 Pt 1):430-435.
17. Manuel M, Zytnicki D. Alpha, beta and gamma motoneurons: functional diversity in the motor system's final pathway. J Integr Neurosci. 2011;10(3):243-276.
18. Wilson JM, Loenneke JP, Jo E, Wilson GJ, Zourdos MC, Kim JS. The effects of endurance, strength, and power training on muscle fiber type shifting. J Strength Cond Res. 2012;26(6):1724-1729.
19. Jukić M, Majerić Kogler V, Husedžinović I, Sekulić A, Žunić J. Klinička anesteziologija. Zagreb: Medicinska naklada. 2005.
20. Naguib M, Flood P, McArdle JJ, Brenner HR. Advances in neurobiology of the neuromscular junction: Implications for the anesthesiologist. Anesthesiology. 2002; 96:202-231.

21. Lee C. Goodbye suxamethonium! Anaesthesia 2009; 64(Suppl. 1): 73–81.
22. Sørensen M, Engbaek J, Viby-Mogensen J, Guldager H, Molke Jensen F. Bradycardia and cardiac asystole following a single injection of suxamethonium. Acta Anaesthesiol Scand. 1984;28(2):232-235.
23. Hou VY, Hirshman CA, Emala CW. Neuromuscular relaxants as antagonists for M2 and M3 muscarinic receptors. Anesthesiology. 1998;88(3):744-750.
24. Baurain MJ, Hoton F, D'Hollander AA, Cantraine FR. Is recovery of neuromuscular transmission complete after the use of neostigmine to antagonize block produced by rocuronium, vecuronium, atracurium and pancuronium? Br J Anaesth. 1996;77(4):496-499.
25. Murphy GS, Szokol JW, Franklin M, Marymont JH, Avram MJ, Vender JS. Postanesthesia care unit recovery times and neuromuscular blocking drugs: a prospective study of orthopedic surgical patients randomized to receive pancuronium or rocuronium. Anesth Analg. 2004;98(1):193-200.
26. Brull SJ, Murphy GS. Residual neuromuscular block: lessons unlearned. Part II: methods to reduce the risk of residual weakness. Anesth Analg. 2010;111(1):129-140.
27. Naguib M, Samarkandi AH, Bakhamees HS, Magboul MA, el-Bakry AK. Histamine-release haemodynamic changes produced by rocuronium, vecuronium, mivacurium, atracurium and tubocurarine. Br J Anaesth. 1995;75(5):588-592.
28. Srivastava A, Hunter JM. Reversal of neuromuscular block. Br J Anaesth. 2009;103(1):115-129.
29. McCoy EP, Mirakhur RK, Maddineni VR, Loan PB, Connolly F. Administration of rocuronium (Org 9426) by continuous infusion and its reversibility with anticholinesterases. Anaesthesia. 1994;49(11):940-945.

30. Howard J, Wigley J, Rosen G, D'mello J. Glycopyrrolate: It's time to review. J Clin Anesth. 2017;36:51-53.
31. Lampela P, Paajanen T, Hartikainen S, Huupponen R. Central Anticholinergic Adverse Effects and Their Measurement. Drugs Aging. 2015;32(12):963-974.
32. Pühringer FK, Gordon M, Demeyer I, Sparr HJ, Ingimarsson J, Klarin B, et al. Sugammadex rapidly reverses moderate rocuronium- or vecuronium-induced neuromuscular block during sevoflurane anaesthesia: a dose-response relationship. Br J Anaesth. 2010;105(5):610-619.
33. Eldawlatly A, El-Tahan MR, MMM-Anaesthesia Group Collaborators. A survey of the current use of neuromuscular blocking drugs among the Middle Eastern anesthesiologists. Saudi Journal of Anaesthesia. 2013;7(2):146-150.
34. Mayer M, Doenicke A, Hofmann A, Peter K. Onset and recovery of rocuronium (Org 9426) and vecuronium under enflurane anaesthesia. Br J Anaesth. 1992;69(5):511-512.
35. Bartkowski R, Witkowski T, Azad SS, Lessin J, Marr A. Rocuronium onset of action: A comparison with atracurium and vecuronium. Anesth Analg 1993; 77:574-578.
36. Kopman AF, Klewicka MM, Kopman DJ, Neuman GG. Molar potency is predictive of the speed of onset of neuromuscular block for agents of intermediate, short, and ultrashort duration. Anesthesiology. 1999;90(2):425-431.
37. Miller RD. Miller's Anesthesia. 7. izd. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone/Elsevier, 2010.
38. Jellish WS, Brody M, Sawicki K, Slogoff S. Recovery from neuromuscular blockade after either bolus and prolonged infusions of cisatracurium or rocuronium using either isoflurane or propofol-based anesthetics. Anesth Analg.2000;91(5):1250-1255.

39. Andrews JI, Kumar N, van den Brom RH, Olkkola KT, Roest GJ, Wright PM. A large simple randomized trial of rocuronium versus succinylcholine in rapid-sequence induction of anaesthesia along with propofol. Acta Anaesthesiol Scand. 1999;43(1):4-8.

40. Gronert GA. Cardiac arrest after succinylcholine: mortality greater with rhabdomyolysis than receptor upregulation. Anesthesiology. 2001;94(3):523-529.

41. Al-Takrouri H, Martin TW, Mayhew JF. Hyperkalemic cardiac arrest following succinylcholine administration: The use of extracorporeal membrane oxygenation in an emergency situation. J Clin Anesth. 2004;16(6):449-451.

42. Tang L, Li S, Huang S, Ma H, Wang Z. Desaturation following rapid sequence induction using succinylcholine vs. rocuronium in overweight patients. Acta Anaesthesiol Scand 2011; 55: 203–208.

43. Taha SK, El-Khatib MF, Baraka AS, et al. Effect of suxamethonium vs rocuronium on onset of oxygen desaturation during apnoea following rapid sequence induction. Anaesthesia 2010; 65: 358–361.

44. Hudson ME, Rothfield KP, Tullock WC, Firestone LL. Haemodynamic effects of rocuronium bromide in adult cardiac surgical patients. Can J Anaesth. 1998;45(2):139-143.

45. Mathew A, Sharma ANG, Ganapathi P, Shankaranarayana P, Nazim M, Aiyappa DS. Intraoperative hemodynamics with vecuronium bromide and rocuronium for maintenance under general anesthesia. Anesthesia, Essays and Researches. 2016;10(1):59-64.

46. Pühringer FK, Rex C, Sielenkämper AW, Claudius C, Larsen PB, et al. Reversal of profound, high-dose rocuronium-induced neuromuscular blockade by sugammadex at

two different time points: an international, multicenter, randomized, dose-finding, safety assessor-blinded, phase II trial. Anesthesiology. 2008;109(2):188-197.

47. Kansanaho M, Olkkola KT, Wierda JM. Dose-response and concentration-response relation of rocuronium infusion during propofol-nitrous oxide and isoflurane-nitrous oxide anaesthesia. Eur J Anaesthesiol. 1997;14(5):488-494.
48. McCoy EP, Mirakhur RK, Maddineni VR, Wierda JM, Proost JH. Pharmacokinetics of rocuronium after bolus and continuous infusion during halothane anaesthesia. Br J Anaesth. 1996;76:29–33.
49. Martineau RJ, St-Jean B, Kitts JB, et al. Cumulation and reversal with prolonged infusion of atracurium and vecuronium. Can J Anaesth. 1992;39:670–676.
50. Shanks CA. Pharmacokinetics of the nondepolarizing neuromuscular relaxants applied to calculation of bolus and infusion dosage regimens. Anesthesiology. 1986;64(1):72-86.
51. Mrinal KT, Dilip KS, Sulakshana K, Panchami B. Rocuronium continuous infusion versus intermittent bolus for maintaining suitable muscle relaxation and recovery status without using a peripheral nerve stimulator during anesthesia. Ain-Shams J Anaesthesiol. 2015; 8:567-572.
52. Magorian T, Wood P, Caldwell J, Fisher D, Segredo V, Szenohradszky J, et al. The pharmacokinetics and neuromuscular effects of rocuronium bromide in patients with liver disease. Anesth Analg. 1995;80(4):754-759.
53. Cooper RA, Maddineni VR, Mirakhur RK, Wierda JM, Brady M, Fitzpatrick KT. Time course of neuromuscular effects and pharmacokinetics of rocuronium bromide (Org 9426) during isoflurane anaesthesia in patients with and without renal failure. Br J Anaesth. 1993;71(2):222-226.

54. Koenig HM, Hoffman WE. The effect of anticonvulsant therapy on two doses of rocuronium-induced neuromuscular blockade. J Neurosurg Anesthesiol. 1999;11(2):86-89.

55. Paul M, Fokt RM, Kindler CH, Dipp NC, Yost CS. Characterization of the interactions between volatile anesthetics and neuromuscular blockers at the muscle nicotinic acetylcholine receptor. Anesth Analg. 2002;95(2):362-367.

56. Lowry DW, Mirakhur RK, McCarthy GJ, Carroll MT, McCourt KC. Neuromuscular effects of rocuronium during sevoflurane, isoflurane, and intravenous anesthesia. Anesth Analg. 1998;87:936–940.

57. Singh YN, Marshall IG, Harvey AL. Pre- and postjunctional blocking effects of aminoglycoside, polymyxin, tetracycline and lincosamide antibiotics. Br J Anaesth. 1982;54:1295–1306.

58. Lee JH, Lee S-I, Chung CJ, et al. The synergistic effect of gentamicin and clindamycin on rocuronium-induced neuromuscular blockade. Korean Journal of Anesthesiology. 2013;64(2):143-151.

59. Hasfurther DL, Bailey PL. Failure of neuromuscular blockade reversal after rocuronium in a patient who received oral neomycin. Can J Anaesth. 1996;43(6):617-620.

60. Taguchi S, Ono K, Hidaka H, Koyama Y. Effect of lung-protective ventilation-induced respiratory acidosis on the duration of neuromuscular blockade by rocuronium. J Anesth. 2016;30(6):994-998.

61. Heier T, Caldwell JE. Impact of hypothermia on the response to neuromuscular blocking drugs. Anesthesiology. 2006;104(5):1070-1080.

62. Donati F. Neuromuscular monitoring: more than meets the eye [comment]. Anesthesiology 2012;117(5):934-6. Comment on: Anesthesiology 2012;117:964-972.

63. Kopman AF. Undetected residual neuromuscular block has consequences. Anesthesiology. 2008;109(3):363-364.
64. Adekanye O, Dugani S, Wilkes AR, Srinivas K, Hodzovic I. AAGBI guidelines on the use of neuromuscular blockade monitoring. Anaesthesia. 2009;64(8):923-924; discussion 924.
65. Sweeney BP. Neuromuscular blockade and minimal monitoring. Anaesthesia. 2010;65(3):308.
66. Claudius C, Viby-Mogensen J. Acceleromyography for use in scientific and clinical practice: a systematic review of the evidence. Anesthesiology. 2008;108(6):1117-1140.
67. Ali HH, Utting JE, Gray C. Stimulus frequency in the detection of neuromuscular block in humans. Br J Anaesth. 1970;42(11):967-978.
68. Eriksson LI. The effects of residual neuromuscular bockade and volatile anesthetics on the control of ventilation. Anesth Analg. 1999; 89:243-251.
69. Samet A, Capron F, Alla F, Meistelman C, Fuchs-Buder T. Single acceleromyographic train-of-four, 100-Hertz tetanus or double-burst stimulation: which test performs better to detect residual paralysis?Anesthesiology 2005;102:51–56.
70. Fuchs-Buder T, Schreiber JU, Meistelman C. Monitoring neuromuscular block: an update. Anaesthesia. 2009;64 Suppl 1:82-9.
71. Fuchs-Buder T, Fink H, Hofmockel R, Geldner G, Ulm K, Blobner M. Application of neuromuscular monitoring in Germany. Anaesthesist. 2008;57(9):908-914.
72. Di Marco P, Della Rocca G, Iannuccelli F, Pompei L, Reale C, Pietropaoli P. Knowledge of residual curarization: an Italian survey. Acta Anaesthesiol Scand. 2010;54(3):307-312.
73. Osmer C, Vogele C, Zickmann B, Hempelmann G. Comparative use of muscle relaxants and their reversal in three European countries: A survey in France, Germany and Great Britain. Eur J Anaesthesiol 1996; 13:389–399.

74. De Jongh K, Cammu G, Vandeput D, Vandenbroucke G, Mortier E. Clinical tests are worthless in predicting objective neuromuscular recovery (abstract). Eur J Anaesthesiol 2005; 22(suppl 34):A127

75. Gatke MR, Viby-Mogensen J, Rosenstock C, Jensen FS, Skovgaard LT. Postoperative muscle paralysis after rocuronium: Less residual block when acceleromyography is used. Acta Anaesthesiol Scand 2002; 46:207–213.

76. Cammu G, De Witte J, De Veylder J, Byttebier G, Vandeput D, Foubert L, et al. Postoperative residual paralysis in outpatients versus inpatients. Anesth Analg 2006; 102:426–429.

77. Baillard C, Clec'h C, Catineau J, Salhi F, Gehan G, Cupa M, et al. Postoperative residual neuromuscular block: a survey of management. Br J Anaesth. 2005;95(5):622-626.

78. Rodney G, Raju PK, Ball DR. Not just monitoring: a strategy for managing neuromuscular blockade. Anaesthesia. 2015; 70(10): 1105-1109.

79. Berg H, Roed J, Viby-Mogensen J, et al. Residual neuromuscular block is a risk factor for postoperative pulmonary complications. A prospective, randomised, and blinded study of postoperative pulmonary complications after atracurium, vecuronium and pancuronium. Acta Anesthesiol Scand. 1997;41:1095-1103.

80. Plaud B, Debaene B, Donati F, Marty J. Residual paralysis after emergence from anesthesia. Anesthesiology. 2010;112(4):1013-1022.

81. Nemes R, Fülesdi B, Pongrácz A, Asztalos L, Szabó-Maák Z, Lengyel S, et al. Impact of reversal strategies on the incidence of postoperative residual paralysis after rocuronium relaxation without neuromuscular monitoring: A partially randomised placebo controlled trial. Eur J Anaesthesiol. 2017;34(9):609-616.

82. Claudius C, Karacan H, Viby-Mogensen J. Prolonged residual paralysis after a single intubating dose of rocuronium. Br J Anaesth. 2007;99(4):514-517.

83. Murphy GS, Brull SJ. Residual neuromuscular block: lessons unlearned. Part I:definitions, incidence, and adverse physiologic effects of residual neuromuscular block. Anesth Analg. 2010;111(1):120-128.

84. Jurkolow G, Fuchs-Buder T, Lemoine A, Raft J, Rocq N, Meistelman C. Prolonged phase II neuromuscular blockade following succinylcholine administration. Ann Fr Anesth Reanim. 2014;33(3):176-177.

85. Ramirez JG, Sprung J, Keegan MT, Hall BA, Bourke DL. Neostigmine-induced prolonged neuromuscular blockade in a patient with atypical pseudocholinesterase. J Clin Anesth. 2005;17(3):221-224.

86. Naguib M, Kopman AF, Lien CA, Hunter JM, Lopez A, Brull SJ. A survey of current management of neuromuscular block in the United States and Europe. Anesth Analg. 2010;111(1):110-119.

87. Grayling M, Sweeney BP. Recovery of neuromuscular blockade: a survey of practice. Anesthesia. 2007; 62(8):806-809.

88. Jordan J, Konstantinou K, O'Dowd J. Herniated lumbar disc. BMJ Clin Evid. 2011;2011:1118.

89. Atlas SJ, Deyo RA. Evaluating and Managing Acute Low Back Pain in the Primary Care Setting. Journal of General Internal Medicine. 2001;16(2):120-131.

90. Kelsey JL, Githens PB, O'Conner T, Weil U, Calogero JA, Holford TR, et al. Acute prolapsed lumbar intervertebral disc. An epidemiologic study with special reference to driving automobiles and cigarette smoking. Spine (Phila Pa 1976). 1984;9(6):608-613.

91. Kelsey JL, Hardy RJ. Driving of motor vehicles as a risk factor for acute herniated lumbar intervertebral disc. Am J Epidemiol. 1975;102(1):63-73.
92. Fogelholm RR, Alho AV. Smoking and intervertebral disc degeneration. Med Hypotheses. 2001;56(4):537-539.
93. Heliövaara M. Body height, obesity, and risk of herniated lumbar intervertebral disc. Spine (Phila Pa 1976). 1987;12(5):469-472.
94. Ala-Kokko L. Genetic risk factors for lumbar disc disease. Ann Med. 2002; 34:42–47.
95. Battie MC, Videman T, Pareijnt E. Lumbar Disc Degeneration Epidemiology and Genetic Influences. Spine. 2004; 29(23): 2679–2690.
96. Yaman ME, Kazancı A, Yaman ND, Baş F, Ayberk G. Factors that influence recurrent lumbar disc herniation. Hong Kong Med J. 2017;23(3):258-263.
97. Jacobs WCH, Arts MP, van Tulder MW, et al. Surgical techniques for sciatica due to herniated disc, a systematic review. Eur Spine J. 2012;21(11):2232-2251.
98. Deyo RA, Tsui-Wu YJ. Descriptive epidemiology of low back pain and its related medical care in United States. Spine. 1987; 12: 264-268.
99. Desai A, Bekelis K, Ball PA, Lurie J, Mirza SK, Tosteson TD, et al. Spine patient outcomes research trial: do outcomes vary across centers for surgery for lumbar disc herniation? Neurosurgery. 2012;71(4):833-842.
100. McGirt MJ, Ambrossi GL, Datoo G, Sciubba DM, Witham TF, Wolinsky JP, et al. Recurrent disc herniation and long-term back pain after primary lumbar discectomy: review of outcomes reported for limited versus aggressive disc removal. Neurosurgery. 2009;64(2):338-344; discussion 344-345.
101. Kosztowski T, Gokaslan ZL. Determining the extent of lumbar discectomy in patients with herniated lumbar discs. Insights Neurosurg. 2016;1:2.

102. Ran J, Hu Y, Zheng Z, Zhu T, Zheng H, Jing Y, et al. Comparison of discectomy versus sequestrectomy in lumbar disc herniation: a meta-analysis of comparative studies. PLoS One. 2015;10(3):e0121816.

103. Parker SL, Mendenhall SK, Godil SS, Sivasubramanian P, Cahill K, Ziewacz J, et al. Incidence of Low Back Pain After Lumbar Discectomy for Herniated Disc and Its Effect on Patient-reported Outcomes. Clin Orthop Relat Res. 2015;473(6):1988-1999.

104. Albayrak S, Ozturk S, Ayden O, Ucler N. Dural Tear: A Feared Complication of Lumbar Discectomy. Turk Neurosurg. 2016;26(6):918-921.

105. Beiner JM, Grauer J, Kwon BK, Vaccaro AR. Postoperative wound infections of the spine. Neurosurg Focus. 2003;15(3):E14.

106. Epstein NE. More nerve root injuries occur with minimally invasive lumbar surgery, especially extreme lateral interbody fusion: A review. Surg Neurol Int. 2016;7(Suppl 3):S83-95.

107. Duncan JW, Bailey RA. Cauda Equina Syndrome Following Decompression for Spinal Stenosis. Global Spine Journal. 2011;1(1):15-18.

108. Leech M, Whitehouse MJ, Kontautaite R, Sharma M, Shanbhag S. Abdominal Aortocaval Vascular Injury following Routine Lumbar Discectomy. Case Rep Anesthesiol. 2014;2014:895973.

109. Shih PY, Lau HP, Jeng CS, Hung MH, Chan KC, Cheng YJ. Iatrogenic left internal iliac artery perforation during lumbar discectomy. Acta Anaesthesiol Taiwan. 2009;47(4):196-199.

110. Döşoğlu M, Iş M, Pehlivan M, Yildiz KH. Nightmare of lumbar disc surgery: iliac artery injury. Clin Neurol Neurosurg. 2006;108(2):174-177.

111. Papadoulas S, Konstantinou D, Kourea HP, Kritikos N, Haftouras N, Tsolakis JA. Vascular injury complicating lumbar disc surgery. A systematic review. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2002;24(3):189-195.

112. Parpaley Y, Urbach H, Kovacs A, Klehr M, Kristof RA. Pseudohypoxic brain swelling (postoperative intracranial hypotension-associated venous congestion) after spinal surgery: report of 2 cases. Neurosurgery. 2011;68(1):E277-83.

113. Ferree BA, Wright AM. Deep venous thrombosis following posterior lumbar spinal surgery. Spine (Phila Pa 1976). 1993;18(8):1079-1082.

114. Zimmerer S, Koehler M, Turtschi S, Palmowski-Wolfe A, Girard T. Amaurosis after spine surgery: survey of the literature and discussion of one case. Eur Spine J. 2011;20(2):171-176.

115. Li A, Swinney C, Veeravagu A, Bhatti I, Ratliff J. Postoperative Visual Loss Following Lumbar Spine Surgery: A Review of Risk Factors by Diagnosis. World Neurosurg. 2015;84(6):2010-2021.

116. Aldrete JA, Kroulik D. A postanesthetic recovery score. Anesth Analg. 1970;49(6):924-934.

117. Bowyer A, Jakobsson J, Ljungqvist O, Royse C. A review of the scope and measurement of postoperative quality of recovery. Anaesthesia. 2014;69(11):1266-1278.

118. Myles PS, Weitkamp B, Jones K, Melick J, Hensen S. Validity and reliability of a postoperative quality of recovery score: the QoR-40. Br J Anaesth. 2000;84(1):11-15.

119. Myles PS, Hunt JO, Fletcher H, Solly R, Woodward D, Kelly S. Relation between quality of recovery in hospital and quality of life at 3 months after cardiac surgery. Anesthesiology. 2001;95(4):862-867.

120. Murphy GS, Szokol JW, Marymont JH, Greenberg SB, Avram MJ, Vender JS, et al. Morphine-based cardiac anesthesia provides superior early recovery compared with fentanyl in elective cardiac surgery patients. Anesth Analg. 2009;109(2):311-319.

121. Leslie K, Troedel S, Irwin K, Pearce F, Ugoni A, Gillies R, et al. Quality of recovery from anesthesia in neurosurgical patients. Anesthesiology. 2003;99(5):1158-1165.

122. Li M, Mei W, Wang P, Yu Y, Qian W, Zhang ZG, et al. Propofol reduces early post-operative pain after gynecological laparoscopy. Acta Anaesthesiol Scand. 2012;56(3):368-375.

123. Moro ET, Silva MA, Couri MG, Issa DD, Barbieri JM. Quality of recovery from anesthesia in patients undergoing orthopedic surgery of the lower limbs. Braz J Anesthesiol. 2016;66(6):642-650.

124. McIntosh S, Adams J. Anxiety and quality of recovery in day surgery: A questionnaire study using Hospital Anxiety and Depression Scale and Quality of Recovery Score. Int J Nurs Pract. 2011;17(1):85-92.

125. Tanaka Y, Wakita T, Fukuhara S, Nishiwada M, Inoue S, Kawaguchi M, et al. Validation of the Japanese version of the quality of recovery score QoR-40. J Anesth. 2011;25(4):509-515.

126. Karaman S, Arici S, Dogru S, et al. Validation of the Turkish version of the quality of recovery-40 questionnaire. Health and Quality of Life Outcomes. 2014;12:8.

127. Eduardo AHA, Santos CB, Carvalho AMP, Carvalho EC. Validation of the Brazilian version of the Quality of Recovery - 40 Item questionnaire. Acta Paulista de Enfermagem. 2016;29(3): 253-259.

128. Yaghoobi S, Hamidfar M, Lawson DM, Fridlund B, Myles PS, Pakpour AH. Validity and Reliability of the Iranian Version of the Quality of Recovery-40 Questionnaire. Anesthesiology and Pain Medicine. 2015;5(2):e20350.

129. Myles PS, Leslie K, McNeil J, Forbes A, Chan MT. Bispectral index monitoring to prevent awareness during anaesthesia: the B-Aware randomised controlled trial. Lancet. 2004 May 29;363(9423):1757-1763.

130. Glass PS, Bloom M, Kearse L, Rosow C, Sebel P, Manberg P. Bispectral analysis measures sedation and memory effects of propofol, midazolam, isoflurane, and alfentanil in healthy volunteers. Anesthesiology. 1997;86(4):836-847.

131. Flaishon R, Windsor A, Sigl J, Sebel PS. Recovery of consciousness after thiopental or propofol. Bispectral index and isolated forearm technique. Anesthesiology. 1997;86(3):613-619.

132. Mathiowetz V. Comparison of Rolyan and Jamar dynamometers for measuring grip strength. Occup Ther Int. 2002; 9:201-209.

133. Fess EE. Grip strength. In: Casanova JS, editor. Clinical assessment recommendations. 2nd ed. Chicago: American Society of Hand Therapists; 1992. p. 41–5.

134. Bohannon RW, Peolsson A, Massy-Westropp N, Desrosiers J, Bear-Lehman J. Reference values for adult grip strength measured with a Jamar dynamometer: a descriptive meta-analysis. Physiotherapy. 2006;92 (1):11-15.

135. Bullinger M, Alonso J, Apolone G, Leplège A, Sullivan M, Wood-Dauphinee S, et al. Translating health status questionnaires and evaluating their quality: the IQOLA Project approach. International Quality of Life Assessment. J Clin Epidemiol. 1998;51(11):913-23.

136. Beaton DE, Bombardier C, Guillemin F, Ferraz MB. Guidelines for the process of cross-cultural adaptation of self-report measures. Spine (Phila Pa 1976). 2000;25(24):3186-3191.

137. Alkhazrajy W, Khorasanee AD, Russell WJ. Muscle weakness after muscle relaxants: an audit of clinical practice. Anaesth Intensive Care. 2004;32(2):256-259.

138. Schreiber JU, Mucha E, Fuchs-Buder T. Acceleromyography to assess neuromuscular recovery: is calibration before measurment mandatory? Acta Anesthesiol Scand. 2011; 55 (3): 328-331.

139. Martin-Flores M, Gleed RD, Basher KL, Scarlett JM, Campoy L, Kopman AF. TOF-Watch(R) monitor: failure to calculate the train-of-four ratio in the absence of baseline calibration in anaesthetized dogs. Br J Anaesth. 2012;108(2):240-244.

140. Samet A, Capron F, Alla F, Meistelman C, Fuchs-Buder T. Single acceleromyographic train-of-four, 100-Hertz tetanus or double-burst stimulation: which test performs better to detect residual paralysis? Anesthesiology.2005;102(1):51-56.

141. Liang SS, Stewart PA, Phillips S. An ipsilateral comparison of acceleromyography and electromyography during recovery from nondepolarizing neuromuscular block under general anesthesia in humans. Anesth Analg. 2013; 117(2):373-379.

142. Stewart PA, Freelander N, Liang S, Heller G, Phillips S. Comparison of electromyography and kinemyography during recovery from non-depolarizing neuromuscular blockade. Anesth Intensive Care. 2014; 42(3):378-384.

143. Trager G, Michaud G, Deschamps S, Hemmerling TM. Comparison of phonomyography, kinemyography and mechanomyography for neuromuscular monitoring. Can J Anaesth. 2006; 53(2):130-135.

144. Krapac L. Epidemiologija i socioekonomski aspekti hernije lumbalnog diska. U: Hernija lumbalnog diska-postupnik liječenja. Tečaj o liječenju hernije lumbalnog diska, Zagreb 2000:7-15.

145. Kovač D. Indikacije za operacijsko liječenje hernije lumbalnog diska i mogućnosti operacijskih postupaka liječenja.U: Hernija lumbalnog diska- postupnik liječenja. Tečaj o liječenju hernije lumbalnog diska, Zagreb: 40-47.

146. Li YL, Liu YL, Xu CM, Lv XH, Wan ZH. The effects of neuromuscular blockade on operating conditions during general anesthesia for spinal surgery. J Neurosurg Anesthesiol. 2014;26(1):45-49.

147. Naguib M, Kopman AF, Ensor JE. Neuromuscular monitoring and postoperative residual curarisation: a meta-analysis. Br J Anesth. 2007;98(3):302-316.

148. Beecher HK, Todd DP. A study of the deaths associated with anesthesia and surgery: based on a study of 599, 548 anesthesias in ten institutions 1948 –1952, inclusive. Ann Surg 1954;140:2–35.

149. Ali HH, Kitz RJ. Evaluation of recovery from nondepolarizing neuromuscular block, using a digital neuromuscular transmission analyzer: preliminary report. Anesth Analg. 1973;52:740 –745.

150. Ali HH, Wilson RS, Savarese JJ, Kitz RJ. The effect of tubocurarine on indirectly elicited train-of-four muscle response and respiratory measurements in humans. Br J Anaesth 1975;47:570 – 574.

151. Pavlin EG, Holle RH, Schoene R. Recovery of airway protection compared with ventilation in human after paralysis with curare. Anesthesiology. 1989;70:381-385.

152. Eriksson LI, Sundman E, Olsson R, et al. Functional assessment of the pharynx at rest and during swallowing in partially paralyzed humans. Anesthesiology 1997;87:1035-1043.

153. Kopman AF. Surrogate endpoints and neuromuscular recovery. Anesthesiology 1997;87:1029-1031.

154. Sundman E, Eriksson LI, Witt H, et al. Laryngeal penetration and aspiration in partially paralysed humans [abstract]. Acta Anaesthesiol Scand 1997;41:168.

155. Bohannon RW. Hand-grip dynamometry provides a valid indication of upper extremity strength impairments in home care patients. J Hand Ther 1998;11:258–260.

156. Bohannon RW. Adequacy of hand-grip dynamometry for characterizing upper limb strength after stroke. Isokinet Exerc Sci. 2005;12:263–265.

157. Arvandi M, Strasser B, Meisinger C, Volaklis K, Gothe RM, Siebert U, et al. Gender differences in the association between grip strength and mortality in older adults: results from the KORA-age study. BMC Geriatr. 2016;16(1):201.

158. Myles PS. Quality in anesthesia. Minerva Anestesiol. 2001;67(4):279-283.

159. Bowyer A,Royse C. The importance of postoperative quality of recovery: influences, assessment, and clinical and prognostic implications. Can J Anesth. 2016;63:176-183.

160. Chanthong P, Abrishami A, Wong J, Herrera F, Chung F. Systematic review of questionnaires measuring patient satisfaction in ambulatory anesthesia. Anesthesiology. 2009;110(5):1061-1067.

11. Životopis

Martina Miklić Bublić, dr.med, rođena je 1977. u Zagrebu, gdje završava osnovnu klasičnu školu Izidora Kršnjavoga i V. Gimnaziju.

Na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu diplomirala je 2004. Tijekom studija jednu je godinu bila demonstrator na Zavodu za anatomiju. Po završetku studija obavlja staž u KBC Sestre Milosrdnice, te radi kao suradnik u nastavi na Učilištu Magistra i predaje u Poliklinici Euromedica kao licencirani predavač Crvenog križa predmeta " Prva pomoć".

Specijalizaciju anesteziologije, reanimatologije i intenzivnog liječenja započinje 2014. u KBC Zagreb. Iste godine upisuje i Poslijediplomski doktorski studij *Biomedicina i zdravstvo* na Medicinskom fakultetu u Zagrebu pod mentorstvom doc.dr.sc. Ante Sekulića.

Kao dobitnica internacionalne stipendije njujorškog anesteziološkog društva (NYSSA), 2016. boravi u New Yorku, SAD, na Postgraduate assembly in anesthesiology (PGA).

Od 2017. je jedan od predavača na tečaju 1.kategorije ''Ultrazvukom vođena regionalna anestezija '' u KBC Zagreb.

Član je Liječničke komore, Zbora liječnika, Hrvatskog društva za anesteziologiju i intenzivno liječenje, te Europskog društva anesteziologa (ESA).

Udana je i majka troje djece, a u slobodno vrijeme bavi se planinarenjem.

Datum: _ _ / _ _ _ / _

Upitnik za bolesnika (QoR – 40)

DIO A

Kako ste se osjećali u protekla 24 sata?

(1 do 5, gdje je 1 = vrlo loše, a 5 = odlično)

Primjerice: Ako ste cijelo vrijeme mogli lako disati, trebate to naznačiti tako da zaokružite odgovor broj 5 = ***cijelo vrijeme***, kako je prikazano u nastavku:

	Nimalo vremena	Neko vrijeme	Obično	Veći dio vremena	Cijelo vrijeme
Mogao/la sam lako disati	1	2	3	4	(5)

	Nimalo vremena	Neko vrijeme	Obično	Veći dio vremena	Cijelo vrijeme
Ugoda					
Mogao/la sam lako disati	1	2	3	4	5
Dobro sam spavao/la	1	2	3	4	5
Mogao/la sam uživati u jelu	1	2	3	4	5
Osjećao/la sam se odmorno	1	2	3	4	5
Emocije					
Općenito sam se dobro osjećao/la	1	2	3	4	5
Osjećao/la sam da imam kontrolu	1	2	3	4	5
Osjećao/la sam se ugodno	1	2	3	4	5

1

Kako ste se osjećali u protekla 24 sata?

(1 do 5, gdje je 1 = vrlo loše, a 5 = odlično)

	Nimalo vremena	**Neko vrijeme**	**Obično**	**Veći dio vremena**	**Cijelo vrijeme**
Fizička neovisnost					
Normalno sam govorio/la	1	2	3	4	5
Mogao/la sam se prati, prati zube ili brijati	1	2	3	4	5
Mogao/la sam se brinuti o svom izgledu	1	2	3	4	5
Mogao/la sam pisati	1	2	3	4	5
Mogao/la sam se vratiti na posao ili uobičajenim kućnim aktivnostima	1	2	3	4	5
Podrška bolesnicima					
Mogao/la sam komunicirati s bolničkim osobljem (kad ste bili u bolnici)	1	2	3	4	5
Mogao/la sam komunicirati s obitelji ili prijateljima	1	2	3	4	5
Dobivao/la sam podršku od bolničkih liječnika (kad ste bili u bolnici)	1	2	3	4	5
Dobivao/la sam podršku od bolničkih medicinskih sestara (kad ste bili u bolnici)	1	2	3	4	5
Dobivao/la sam podršku od obitelji ili prijatelja	1	2	3	4	5
Mogao/la sam razumjeti upute i savjete	1	2	3	4	5

DIO B

Jeste li u protekla 24 sata osjetili nešto od sljedećeg?

(5 do 1, gdje je 5 = odlično, a 1 = vrlo loše)

	Nimalo vremena	**Neko vrijeme**	**Obično**	**Veći dio vremena**	**Cijelo vrijeme**
Ugoda					
Mučnina	5	4	3	2	1
Povraćanje	5	4	3	2	1
Suho povraćanje	5	4	3	2	1
Nemir	5	4	3	2	1
Drhtanje ili trzanje mišića	5	4	3	2	1
Tresavica	5	4	3	2	1
Osjećaj da Vam je hladno	5	4	3	2	1
Omaglica (vrtoglavica)	5	4	3	2	1
Emocije					
Ružni snovi	5	4	3	2	1
Osjećaj zabrinutosti	5	4	3	2	1
Osjećaj ljutnje	5	4	3	2	1
Osjećaj depresije	5	4	3	2	1
Osjećaj usamljenosti	5	4	3	2	1
Problem da zaspite	5	4	3	2	1

Jeste li u protekla 24 sata osjetili nešto od sljedećeg?

(5 do 1, gdje je 5 = odlično, a 1 = vrlo loše)

	Nimalo vremena	**Neko vrijeme**	**Obično**	**Veći dio vremena**	**Cijelo vrijeme**
Podrška bolesnicima					
Bili ste smeteni	5	4	3	2	1
Bol					
Umjerena bol	5	4	3	2	1
Jaka bol	5	4	3	2	1
Glavobolja	5	4	3	2	1
Bolovi u mišićima	5	4	3	2	1
Bolovi u leđima	5	4	3	2	1
Grlobolja	5	4	3	2	1
Ranice u ustima	5	4	3	2	1

Zahvaljujemo Vam na suradnji.

Molimo, provjerite jeste li odgovorili na sva pitanja.