

# Utjecaj tramadola kao dodatka lidokainu na anesteziju i poslijeoperacijsku analgeziju kod alveotomije donjeg umnjaka

---

**Danić, Petar**

**Doctoral thesis / Disertacija**

**2018**

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

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:127:334202>

*Rights / Prava:* [Attribution-NonCommercial 4.0 International](#)/[Imenovanje-Nekomercijalno 4.0 međunarodna](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-03**



*Repository / Repozitorij:*

[University of Zagreb School of Dental Medicine Repository](#)





Sveučilište u Zagrebu

Stomatološki fakultet

Petar Đanić

**UTJECAJ TRAMADOLA KAO DODATKA  
LIDOKAINU NA ANESTEZIJU I  
POSLIJEOPERACIJSKU ANALGEZIJU  
KOD ALVEOTOMIJE DONJEG  
UMNJAKA**

DOKTORSKI RAD

Zagreb, 2018.



University of Zagreb

School of Dental Medicine

Petar Đanić

**EFFECTS OF TRAMADOL AS AN  
ADJUVANT TO LIDOCAINE ON  
ANESTHESIA AND POSTOPERATIVE  
ANALGESIA IN LOWER THIRD MOLAR  
SURGERY**

DOCTORAL THESIS

Zagreb, 2018.



Sveučilište u Zagrebu

Stomatološki fakultet

Petar Đanić

**UTJECAJ TRAMADOLA KAO DODATKA  
LIDOKAINU NA ANESTEZIJU I  
POSLIJEOPERACIJSKU ANALGEZIJU  
KOD ALVEOTOMIJE DONJEG  
UMNJAKA**

DOKTORSKI RAD

Mentor:

Prof.dr.sc. Darko Macan

Zagreb, 2018.



University of Zagreb

School of Dental Medicine

Petar Đanić

**EFFECTS OF TRAMADOL AS AN  
ADJUVANT TO LIDOCAINE ON  
ANESTHESIA AND POSTOPERATIVE  
ANALGESIA IN LOWER THIRD MOLAR  
SURGERY**

DOCTORAL THESIS

Supervisor:

Professor Darko Macan, PhD, DMD

Zagreb, 2018.

*Zahvaljujem se svojem mentoru prof. dr. sc. Darku Macanu na ideji, neiscrpnim savjetima i nesebičnoj pomoći bez kojega ovaj rad ne bi bio moguć.*

*Zahvaljujem se roditeljima koji su me uvijek poticali ka izvrsnosti i omogućili mi da postane to što jesam.*

*Zahvaljujem se svim kolegama i suradnicima koji su pomogli u ostvarenju ovoga rada.*

*Ovaj rad posvećujem svoj supruzi Korani, mojoj ljubavi i mom životnom suputniku čija je podrška, razumijevanje i beskrajna ljubav utkana u ovaj rad.*

## SAŽETAK

Kontrola poslijeoperacijske boli imperativ je svake kirurške struke pa tako i oralne kirurgije. Brojna istraživanja i dalje potvrđuju da je bol, uključujući i dentalnu bol, neadekvatno liječena. Najčešći operacijski zahvat u oralnoj kirurgiji je operacijsko uklanjanje trećeg kutnjaka ili alveotomija umnjaka, koja danas predstavlja jedan od najčešćih modela u istraživanjima kontrole poslijeoperacijske boli. Takvi zahvati provode se u lokalnoj anesteziji uz pomoć bloka donjeg alveolarnog živca. Svrha ovoga istraživanja je utvrditi utjecaj 50 mg tramadola dodanog 2%-tnom lidokainu s adrenalinom na kvalitetu i dužinu trajanja bloka donjega alveolarnoga živca te na poslijeoperacijsku analgeziju kod alveotomije donjeg umnjaka.

Proveli smo prospektivno, randomizirano, dvostruko slijepo, *split mouth*, placebo kontrolirano istraživanje na zdravim dobrovoljcima (ASA I) kojima je bila potrebna alveotomija oba donja umnjaka. Operacijski zahvati učinjeni su u lokalnoj anesteziji tako da je jedan umnjak operiran uz pomoć kombinacije tramadola i lidokaina, dok je drugi umnjak u drugom aktu operiran uz pomoć kombinacije lidokaina i fiziološke otopine (placebo) kod istog ispitanika. U istraživanju je sudjelovalo 30 ispitanika starosne dobi dobi između 19 i 39 godina. Kvalitetu bloka donjeg alveolarnog živca mjerili smo uz pomoć vizualne analogne ljestvice (VAS) obzirom na ispitanikovu subjektivnu percepciju stupnja nelagode tijekom operacije. Vrijeme potrebno za nastup bloka i trajanje anestezije mjereno je u minutama. Poslijeoperacijsku bol mjerili smo uz pomoć VAS u vremenskim intervalima 2, 4, 6, 12, 24 i 72 sata nakon operacije, kao i vrijeme do uzimanja prvog analgetika i ukupnu količinu uzetih analgetika unutar 72 sata od operacije.

Rezultati su pokazali da je 50 mg tramadola dodanog 2%-tnom lidokainu s adrenalinom za blok donjeg alveolarnog živca skratilo trajanje bloka (za tramadolsku skupinu 189,00 minuta (IQR: 156,5-230,0) u odnosu na placebo skupinu 214,50 minuta (IQR: 183,75-248,25)  $P=0,031$ ). Nije uočena razlika u vremenu latencije (nastupa) i dubini bloka između skupina. Također tramadol, kao dodatak lidokainu, nije poboljšao poslijeoperacijsku analgeziju, nije produljio vrijeme do uzimanja prvog analgetika niti smanjio ukupnu potrošnju analgetika.

**Ključne riječi:** tramadol, dodatci lokalnim anestheticima, alveotomija umnjaka, anestezija, analgezija, poslijeoperacijska bol, oralna kirurgija

## SUMMARY

### EFFECTS OF TRAMADOL AS AN ADJUVANT TO LIDOCAINE ON ANESTHESIA AND POSTOPERATIVE ANALGESIA IN LOWER THIRD MOLAR SURGERY

**Introduction:** The management of postoperative pain is an imperative for every surgical specialty, including oral surgery. Numerous studies continue to confirm that pain, including dental pain, is not adequately treated. Third molar surgery is one of the most common procedures in oral surgery. In fact, mandibular third molar surgery serves as a common model for evaluating the efficacy of postoperative pain management. This surgical procedure is carried out under local anesthesia by a trunk block of the inferior alveolar nerve. Quality of pain management depends on the choice of analgesic or their combination (multimodal concept), analgesic administration route (central or peripheral) and time of administration (preoperative, intraoperative or postoperative). Tramadol is a weak opioid analgesic with central acting properties. It was first synthesised in 1962. It is also an atypical opioid that has local anesthetic and analgesic effects different from other opioids. It has been reported that tramadol added to local anesthetics could improve its efficacy and reduce postoperative pain.

**Aims of the research:** The aim of this research is to evaluate the effect of 50 mg tramadol added to 2% lidocaine with adrenaline on anesthetic quality and duration in inferior alveolar nerve block. Furthermore, the effect on postoperative pain, in respect of time till the first analgesic rescue medication and total amount of analgesic consumption, will be assessed. Hypothesis of this research is that tramadol added to lidocaine for inferior alveolar nerve block extends the duration of anesthesia, improves the quality of anesthesia as well as postoperative pain, prolongs the time till the first analgesic rescue medication and reduces the total analgesic consumption.

**Patients and methods:** A prospective, randomized, double-blinded, split-mouth, placebo-controlled study was designed. Sample size mounted to 30 subjects, free of systemic disease (ASA I American Society of Anesthesiologists), 19 to 39 years old, with bilateral semi or fully impacted mandibular third molars that require surgical removal. Surgery was carried out in local anesthesia. For every patient, the third molar was randomly assigned to



the combination of tramadol plus lidocaine or to saline solution (placebo) plus lidocaine for block before surgery. Minimum two weeks later second surgery was performed using the substance not used in the first surgical procedure. Quality of anesthesia was subjectively assessed by every patient, with the use of visual analog scale (VAS), in accordance to their perception of the level of discomfort during the operation. Block anesthesia onset time and duration of the anesthetic effect was recorded in minutes. Evaluation of the postoperative pain intensity was done using the VAS 2, 4, 6, 12, 24 and 72 hours after surgery. Furthermore, time till the first analgesic rescue medication and total analgesic consumption were also recorded. The statistical analysis was done using the  $\chi^2$  test for categorical variables and Fisher-Freeman-Halton exact test, used when there were less than 7 variables per cell. For quantitative values, independent non-parametric t-test was used in case of normal distribution. Non-parametric tests that were used were Mann Whitney U test, Spearman's rank correlation coefficient and Friedman dependent test.

**Result:** A significant difference was observed between groups in the duration of the anesthetic nerve block. In the tramadol group, the duration of the inferior alveolar nerve block was shorter and amounted to 189,00 minutes (IQR (Interquartile Range): 156,5-230,0), while in the placebo group, the anesthetic duration mounted to 214,50 minutes (IQR: 183,75-248,25)  $P=0,031$ . There was no significant difference between the groups in the anesthetic latency time (time for the anesthetic block onset; median for both groups was 4 minutes)  $P=0,362$  and in the quality of anesthetic block, measured by VAS (visual analog scale). VAS was used to describe personal experience of the operation (median for VAS value for tramadol group was 2 and for placebo group was 3)  $P=0,552$ .

There was no significant difference between groups in VAS values for postoperative pain intensity recorded 2, 4, 6, 12, 24, 48 and 72 hours after surgery ( $P=0,843$  for 2 hours,  $P=0,703$  for 4 hours,  $P=0,415$  for 6 hours,  $P=0,614$  for 12 hours,  $P=0,229$  for 24 hours,  $P=0,371$  for 48 hours and  $P=0,237$  for 72 hours).

There was no significant difference between groups neither in time till the rescue analgesic (median for tramadol group was 209,5 and median for placebo group was 217,0;  $P=0,495$ ) nor in total analgesic consumption (on the day of operation  $P=0,214$ , first day after operation  $P=0,209$ , second day  $P=0,447$  and third day after operation  $P=0,084$ ).

**Conclusion:** Tramadol as an adjuvant to 2% lidocaine for inferior alveolar nerve block shortened the anesthetic action duration and did not improve postoperative analgesia.

**Keywords:** tramadol, local anesthetics adjuvants, third molar surgery, anesthesia, analgesia, postoperative pain, oral surgery



## POPIS KRATICA:

ASA	Američko društvo anestetziologa; (eng. American Society of Anesthesiologists)
VAS	vizualna analogna ljestvica za mjerenje boli
IQR	interkvartilni raspon
IASP	Međunarodno udruženje za proučavanje boli; (eng. International Association for the Study of Pain)
St.	stoljeće
WDR	multireceptivni neuroni ili neuroni širokog dinamičkog raspona; (engl. Wide dynamic range)
m/s	metara u sekundi
GPCR	receptor na koji su vezani G-proteini; (engl. G-protein coupled receptors)
Ca	kalcij
K	kalij
pH	mjera za alkalitet (lužnatost)/aciditet (kiselost) neke tvari/otopine
PGA	periakveduktalna siva tvar u mostu
RVM	rostralna ventromedijalna produljena moždina
GABA	$\gamma$ -aminomaslačne kiseline
5-HT	serotonin (5-hidroksitriptamin)
EFIC	Europsko udruženje za istraživanje boli
SIGAP	Specijalna interesna skupina za izučavanje akutne boli
IL	interleukin
TNF- $\alpha$	čimbenik tumorske nekroze $\alpha$
VRS	verbalna ocjenska ljestvica boli

NRS	numerička ocjenska ljestvica boli
HVAS	horizontalna verbalna ocjenska ljestvica boli
VVAS	vertikalna verbalna ocjenska ljestvica boli
FAS	ljestvica fizičke aktivnosti; (engl. Functional Activity Scale)
BPI	kratki upitnik o boli; (eng. Brief Pain Inventory)
SF-BPI	skraćena verzija kratkog upitnika o boli; (eng. Short Form-BPI)
COMFORT	ljestvicu za procjenu uznemirenosti djece koja su na mehaničkoj ventilaciji u jedinicama intenzivne skrbi
WILDA	vodič procjene boli
NSAID	nesteroidnih protuupalnih lijekovi
COX	enzim ciklooksigenaza
INR	internacionalni normalizirani omjer za izražavanje protrombinskog vremena; (eng. international normalized ratio)
ASK	acetilsalicilna kiselina
PgI	prostaciklin
cAMP	ciklički adenzin monofosfat
pCO <sub>2</sub>	parcijalni tlak ugljičnog dioksida
pKa	konstanta disocijacije iznosi
M1 ili ODT	O-desmetil tramadol
mg	miligram
mg/dan	miligrama po danu
NMDA	N-metil-D-aspartat
TCA	triciklički antidepresivi
SNRI	selektivni inhibitori preuzimanja serotonina i noradrenalina
SSRI	selektivni inhibitori preuzimanja serotonina

cca	cirka, oko
PABA	para-aminobenzojeve kiseline
mg/kg	miligrama po kilogramu
TRPV	valinoidni transdukcijski receptor; (engl. Transient Receptor Potential Vanilloid)
P	statistička značajnost
rho	Spearmanov koeficijent korelacije
min	minuta

## SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1.1. Fenomen boli.....	2
1.2. Anatomija i fiziologija boli.....	3
1.2.1. Trigeminalni put.....	5
1.3. Modulacija percepcije boli.....	8
1.3.1. Segmentalna inhibicija.....	9
1.3.2. Endogeni opioidni sustav.....	9
1.3.3. Descendentni inhibitorni živčani put.....	10
1.4. Cijeli mozak kao centar za bol.....	11
1.5. Periferna i centralna senzitivacija.....	12
1.6. Podjela boli.....	13
1.7. Liječenje akutne boli.....	16
1.7.1. Procjena i mjerenje boli.....	18
1.7.2. Pre-emptivna i preventivna analgezija.....	26
1.7.3. Multimodalna analgezija.....	26
1.7.4. Paracetamol.....	28
1.7.5. Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL).....	29
1.7.6. Opioidni analgetici.....	30
1.7.6.1. Tramadol.....	33
1.7.7. Adjuvantni analgetici.....	36
1.7.8. Lokalni anestetici.....	38
1.7.9. Vazokonstriktori kao dodatci lokalnim anesticima.....	41
1.8. Tramadol kao dodatak lokalnim anesticima.....	43
2. SVRHA I CILJEVI ISTRAŽIVANJA.....	47
3. ISPITANICI I METODE.....	48
3.1. Ispitanici i metode.....	48
3.2. Statističke metode.....	52
4. REZULTATI.....	53
5. RASPRAVA.....	66
6. ZAKLJUČCI.....	73
7. LITERATURA.....	74
8. PRILOZI.....	85
9. ŽIVOTOPIS.....	88

## 1. UVOD

Dr. Welden E. Bell, jedan od autoriteta iz područja orofacijalne boli, rekao je: "Bol nije samo jednostavni osjet, bol je doživljaj". Bol značajno utječe na živote milijuna ljudi diljem cijelog svijeta i klinička kontrola boli jedan je od glavnih zadataka zdravstvenih djelatnika. Iako je kontrola poslijeoperacijske akutne boli značajno uznapredovala isto se ne može reći kada bol postane perzistirajuća ili kronična<sup>1</sup>. Međutim, brojna istraživanja i dalje potvrđuju da je bol, uključujući i dentalnu bol, neadekvatno liječena, a napredak u kontroli boli ovisi o znanju kliničara o najefikasnijim modalitetima liječenja. Poznavanje djelovanja različitih analgetika i tehnika njihove primjene kao i moguće neželjene reakcije presudni su čimbenici u kliničkoj odluci kontrole boli<sup>2</sup>. Moderna stomatologija temelji se na zahvatima bez boli gdje najznačajniju ulogu igraju lokalni anestetici. Kontrola boli u stomatologiji, pogotovo u oralnoj kirurgiji, važan je čimbenik u smanjenju straha i anksioznosti kod pacijenata<sup>3</sup>. Jedan od najčešćih operativnih zahvata u oralnoj kirurgiji je operativno uklanjanje trećeg kutnjaka ili alveotomija umnjaka. Alveotomija umnjaka kao operativni zahvat zbog svojih specifičnosti vrlo je čest model u različitim kliničkim istraživanjima iz područja stomatologije. Najčešće se takvi zahvati rade kod mlađih punoljetnih osoba koje su zdrave i nemaju sustavnih bolesti te ne uzimaju nikakvu terapiju. Također se alveotomije najčešće izvode u lokalnoj anesteziji, iako je u nekim slučajevima potrebna sedacija ili opća anestezija. Obzirom da alveotomija podrazumijeva odizanje mukoperiostalnog režnja, uklanjanje kosti i šivanje, posljedica alveotomije je pojava otekline, trizmusa i poslijeoperacijske boli<sup>4-6</sup>. Vrlo često se susrećemo s pacijentima koji imaju obostrano impaktirane umnjake što predstavlja mogućnost izvođenja dva vrlo slična kirurška zahvata u dva različita akta kod istog pacijenta. Obzirom na navedeno, ne čudi činjenica da je upravo alveotomija umnjaka model koji se koristi širom svijeta u ispitivanjima nastupa, dubine, trajanja i mogućih neželjenih reakcija lokalnih anestetika, u procjeni djelovanja različitih anksiolitika i metoda sedacije, efikasnosti analgetika i protuupalnih lijekova te u ispitivanjima učinkovitosti antibiotika.

U cilju unaprjeđivanja kvalitete i trajanja lokalne anestezije, lokalnim anestheticima se dodaju različiti dodatci. Danas najčešće primjenjivi dodatak lokalnim anestheticima je epinefrin koji zbog svojih vazokonstriktorskih svojstava omogućuje duže i kvalitetnije djelovanje anestetika a smanjuje mogućnost potencijalno neželjenih reakcija. Brojna istraživanja žele utvrditi utjecaj različitih dodataka kao što su: buprenorfin, morfij, fentanil, epinefrin, klonidin,



deksamedetomidin, deksametazon, tramadol i magnezij na anesteziju ali i na poslijeoperacijsku analgeziju<sup>7</sup>.

Tramadol, kao atipični blagi opioidni analgetik, ima dobro poznato središnje analgetsko djelovanje ali i ne tako dobro proučeno lokalno i analgetsko i anestetско djelovanje. Upravo zbog ovog potonjeg spomenutog svojstva za tramadolom postoji veliki interes u znanstvenim krugovima. Neka od istraživanja pokazala su da tramadol, primijenjen lokalno, djeluje poput lokalnih anestetika blokirajući provodljivost živčanih vlakana<sup>8-10</sup>. Osim anestetских svojstava tramadol apliciran lokalno intradermalno produžuje bezbolno poslijeoperacijsko razdoblje uz smanjenje potrošnje analgetika<sup>11,12</sup>. Submukozna aplikacija tramadola nakon tonzilektomije kod djece u općoj anesteziji omogućila je bolju poslijeoperacijsku analgeziju<sup>13</sup>. Rezultati istraživanja u kojima je tramadol korišten kao dodatak lokalnim anestheticima vrlo su različita. Pojedine su studije pokazale da tramadol kao dodatak može udvostručiti analgetski učinak<sup>14</sup> pa čak i produžiti senzorni blok za gotovo 2 sata i vrijeme do uzimanja prvog analgetika za gotovo 5 sati<sup>15</sup>. S druge strane, pojedine studije nisu pokazale očekivano produženje anestetčkog bloka ili poboljšanje poslijeoperacijske analgezije<sup>16,17</sup>. Samo je nekoliko različitih studija provedeno iz područja stomatologije u svrhu utvrđivanja lokalnog djelovanja tramadola čiji su rezultati obećavajući. Međutim, potrebna su daljnja istraživanja radi rasvjetljavanja mehanizama lokalnog djelovanja tramadola te su potrebne velike kliničke studije radi pronalaženja sigurnih i učinkovitih protokola lokalne primjene tramadola u svakodnevnoj praksi<sup>18</sup>.

## 1.1. Fenomen boli

Fenomen boli je predmet neprestanih istraživanja brojnih znanstvenih krugova. Bol nije samo jednostavni osjet nastao kao rezultat oštećenja tkiva, već rezultat složenog procesa obrade informacija s periferije uklopljen u emocionalno iskustvo pojedinca. Na iskustvo boli ne utječe samo intenzitet podražaja i način širenja istog, nego i niz psiholoških čimbenika. Današnje poimanje boli najbolje objašnjava definicija Međunarodnog udruženja za istraživanje boli (engl. International Association for the Study of Pain – IASP) koja kaže da je bol neugodno osjetno i emocionalno iskustvo povezano s trenutačnom ili prijetećom ozljedom tkiva ili iskustvo opisano u kontekstu takve ozljede<sup>19,20</sup>. Ne postoji samo jedan centar za bol, nego se informacije perifernih receptora nizom živaca i živčanih putova šire u brojne dijelove

mozga<sup>21</sup>. Hoće li pojedinac određeni podražaj percipirati kao bol ovisi o čimbenicima poput kulture, iskustva, straha, iščekivanja, tjeskobe i brojnih drugih koji nadziru, biraju i oblikuju informacije s periferije<sup>22</sup>.

Bol kao fenomen i kao klinički simptom iskustveno pripada pojedincu patniku i ne može se podijeliti. Različiti pojedinci izloženi istim štetnim podražajem osjećaju bol na različite načine i s različitim stupnjem patnje. Nemoguće je za pojedinca doživjeti ono što drugi osjeća, te je stoga vrlo bitno za zdravstvenog djelatnika prikupiti što više informacija koje će mu omogućiti razumjeti kako pacijent doživljava i interpretira značenje boli<sup>1</sup>.

Bol je vodeći simptom zbog kojega pojedinac traži medicinsku skrb. Ona predstavlja jedan od najvećih socioekonomskih problema u svijetu. Osim što uzrokuje zdravstvene, psihičke i fizičke poteškoće, bol značajno utječe i na gospodarske prilike pojedinca i društva u cjelini. Izostanak s posla i smanjenje učinkovitosti na radnome mjestu ugrožava egzistenciju bolesnika i opterećuje gospodarstvo, a tijekom vremena dolazi do invalidnosti i privremene ili trajne radne nesposobnosti<sup>23</sup>. Procjenjuje se da u Sjedinjenim Američkim Državama svake godine 25 milijuna Amerikanaca doživi akutnu bol kao posljedicu ozljede ili operacije, a 50 milijuna pati od kronične boli<sup>24</sup>. Prema istraživanju Eurobarometra iz 2007. godine „Zdravlje u Europskoj uniji“ gotovo jedna trećina ispitanika iskusila je mišićno koštano bol koja ima utjecaj na njihov svakodnevni život.

## 1.2. Anatomija i fiziologija boli

Subjektivni osjećaj boli nastaje na temelju četiri različita procesa: transdukcije, kondukcije, transmisije i percepcije.

Transdukcija je proces kojim se energija nastala podražajem pretvara u električnu energiju, odnosno u električne impulse živčanih stanica. Transdukcija se odvija u perifernim receptorima koji nisu ništa drugo nego membranski proteini i čine prvu staničnu liniju komunikacije s okolinom. Postoje tri glavne skupine osjetnih receptora: eksteroreptori (omogućavaju informacije iz kože i sluznice poput dodira, pritiska, zvuka, okusa, mirisa, itd.), interoceptori ili visceroreptori (omogućavaju informacije o unutrašnjosti organizma poput krvnog tlaka, razine glukoze u krvi, osmolarnosti plazme, itd.) i proprioceptori (omogućavaju informacije iz muskuloskeletalnih struktura o prisutnosti, položaju i pokretu tijela). Osjetni

receptori koji registriraju potencijalno prijeteće i štetne podražaje iz okoline zovu se nociceptori. Registracijom štetnog podražaja, sudjelovanjem u neophodnoj reakciji na isti te doživljavanju intenzivnog neugodnog ili bolnog osjećaja nociceptori predstavljaju temelj za očuvanje integriteta organizma. Početkom 20. st. Charles Sherrington prvi opisuje nociceptore. U cilju obavljanja svoje funkcije nociceptori moraju imati visoki prag i moraju reagirati samo na podražaje koji mogu izazvati oštećenje tkiva. Prag podražljivosti nociceptora pomalo zadire i u područje onih podražaja koji ne mogu oštetiti tkivo, tj. niži je od onoga koji može oštetiti tkivo<sup>25</sup>. Nociceptori su slobodni živčani završetci te se, ovisno o tipu živčanog vlakna, razlikuju nemijelizirana tanka C vlakna (2 m/s) i mijelizirana A $\delta$  vlakna (20 m/s). Nociceptori C vlakana su polimodalni i reagiraju na toplinske, mehaničke i kemijske podražaje što rezultira tupom i odgođenom boli, dok kod A $\delta$  vlakana postoje dvije vrste nociceptora koji reagiraju ili na mehanički ili mehaničko-toplinski podražaj i odgovorni su za ostru bol koja brzo nastupa<sup>26</sup>. Prilikom oštećenja tkiva dolazi do stvaranja ili otpuštanja velikog broja kemijskih supstanci koji moduliraju aktivaciju nociceptora, tj. transdukciju kao što su kalij, serotonin, bradikinin, histamin, prostaglandin, leukotrien i tvar P. Navedeni medijatori utječu na stupanj podražljivosti živca odnosno intenzitet osjećaja boli<sup>27</sup>.

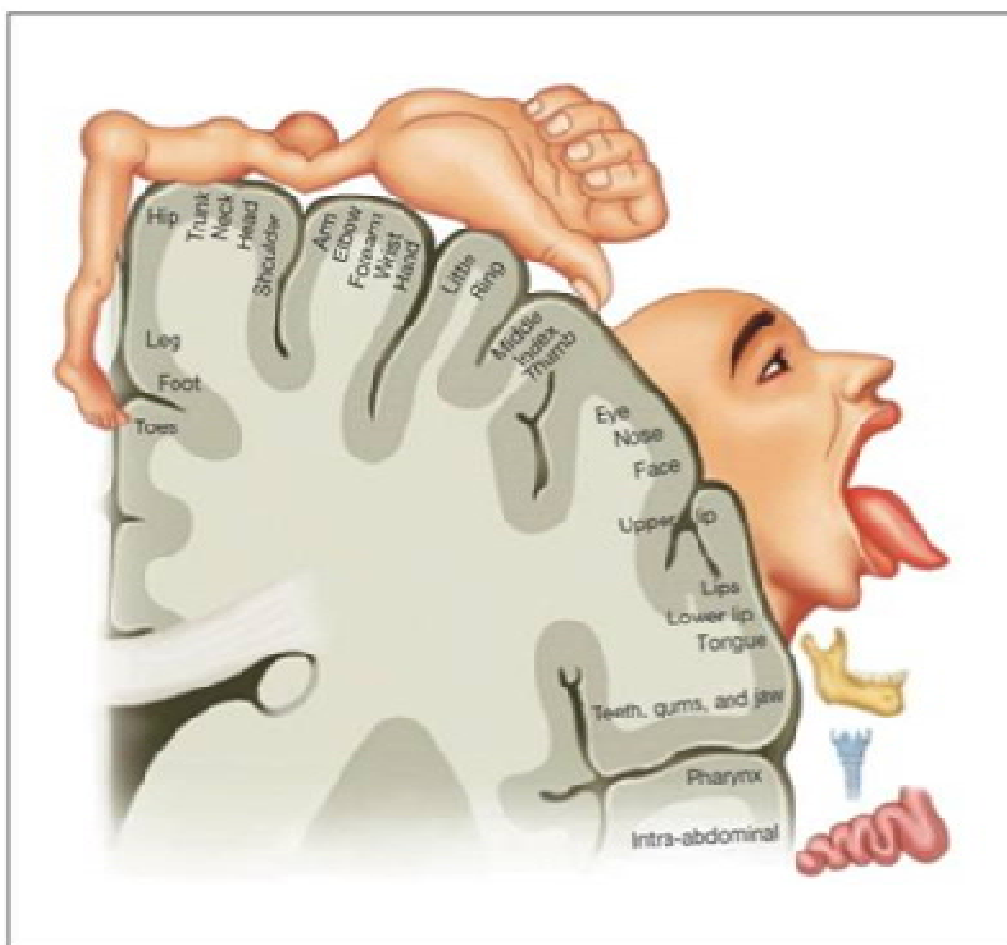
Kondukcija je prijenos nociceptivnih informacija u obliku akcijskog potencijala živčanim vlaknima prema središnjem živčanom sustavu. Iako ne postoje vlakna i živčani putovi samo za prijenos boli, ipak su anatomske i funkcionalno specifične. Nociceptori su povezani s aferentnim neuronima koji šalju osjetne informacije s periferije prema središnjem živčanom sustavu, a obzirom na to da su oni prvi koji šalju informaciju, nazivaju se neuronima prvog reda ili primarnim aferentnim neuronima. Kao što je već gore navedeno razlikuju se dvije skupine primarnih aferentnih neurona (mijelizirana A i nemijelizirana C vlakna). Osjet boli i temperature iz područja glave prenosi se trigeminalnim a iz tijela spinotalamičkim putem, dok se bol iz visceralnih organa prenosi C vlaknima u sklopu aferentnih autonomnih živaca. Tijela osjetnih neurona koja inerviraju glavu i tijelo smještena su u trigeminalnim i spinalnim ganglijima, a njihova aferentna vlakna nalaze se u sklopu kranijalnih živaca i to V., VII., IX. i X., te spinalnim živcima.

Primarni aferentni neuroni prekapčavaju se na neurone drugog reda u stražnjem rogu kralješnične moždine. Neuroni drugog reda nazivaju se još i transmisijskim neuronima jer prenose informacije u više centre središnjeg živčanog sustava. Proces prijenosa nociceptivnog impulsa s jednog neurona na drugi uz pomoć sinaptičke pukotine naziva se transmisija. Osjetni primarni neuroni mogu zabilježiti široki raspon kemijskih i fizikalnih podražaja, a da

bi ih prenijeli u različitim stupnjevima osjetljivosti, moraju sadržavati golem broj molekula. Glavni ekscitacijski neurotransmiter primarnih neurona je glutamat. U kralješničnoj moždini u prijenosu impulsa do talamusa može sudjelovati i nekoliko neurona drugog reda koji su međusobno u interakciji. Smatra se da postoje barem tri vrste neurona drugog reda koji se razlikuju po vrsti informacije koju pretežito prenose: mehanosenzitivni neuroni niskog praga (blagi dodir, pritisak i propiocepcije), specifični nociceptivni neuroni visokog praga (samo štetni podražaji) i multireceptivni neuroni ili neuroni širokog dinamičkog raspona (engl. WDR). Treba svakako spomenuti i postojanje inhibicijskih i ekscitacijskih interneurona u području stražnjeg roga. Većina neurona drugog reda prelazi na kontralateralnu stranu kralješnične moždine i ulazi u anterolateralni spinothalamički put, dok manji dio ulazi u lemniskalni put koji križa stranu na razini produžene moždine. Anterolateralnim spinothalamičkim putem se prenosi širi spektar informacija o boli, toplini, hladnoći i grubom dodiru i to nešto sporije (40 m/s), dok se lemniskalnim putem informacije o dodiru, pritisku, vibraciji i propiocepciji brzo prenose (30 do 110 m/s). U konačnici, zadnji stadiji transmisije očituju se u interakciji viših centara središnjeg živčanog sustava, tj. talamusa, kore i limbičkog sustava<sup>1</sup>.

### *1.2.1. Trigeminalni put*

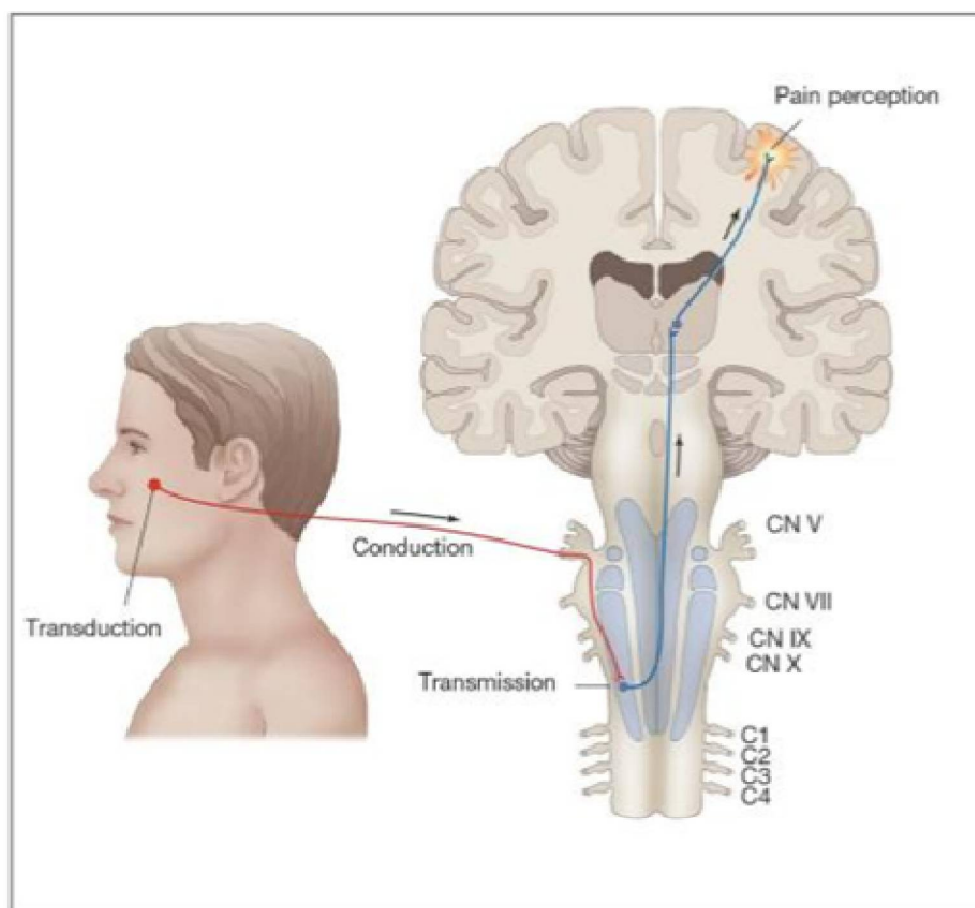
Trigeminalni put prijenosa boli sličan je spinalnom, ali ima svoje specifične karakteristike. Trigeminalni živac (V. kranijalni živac) je ne samo najveći kranijalni veći i najveći osjetni živac u ljudskom tijelu, a preko 50% osjetnog korteksa mozga zaduženo je za obradu informacija koje njime dolaze<sup>28</sup>.



Slika 1. Homunkulus predstavlja grafički prikaz funkcionalnih područja senzoričkog dijela kore mozga. (Preuzeto iz: Okeson J.P. Bell's Oral and Facial Pain. Illinois: Quintessence Pub Co. Inc; 7th edition. 2014., str. 11.)

Osjećaj boli i temperature iz područja lica, usta i dijela glave prenose pseudounipolarni neuroni čija se tijela nalaze u semilunarnom ganglionu (ganglion Gasseri) trigeminalnog živca smještenom u Mekelovoj šupljini. Aferentna vlakna formiraju tri glavne grane trigeminalnog živca: oftalmičku (prolazi kroz gornju orbitalnu fisuru i senzorni je živac), maksilarnu (prolazi kroz okrugli otvor i također je senzorni živac) i mandibularnu (prolazi kroz ovalni otvor i ima senzornu i motornu funkciju) granu. Središnji nastavci tih neurona čine osjetni korijen trigeminusa (portio major) i u području ponsa kao tractus spinalis n. trigemini završavaju u trigeminalnom kompleksu moždanog debla. Trigeminalni kompleks se pruža od srednjeg mozga do produžene moždine i stapa se s gornjim cervikalnim dijelom kralješnične moždine a čine ga trigeminalne jezgre (glavna senzorna, mezencefalička, spinalna i motorna). Osjetni trigeminalni kompleks čine glavna (principalna) i spinalna jezgra. Spinalna jezgra se dalje

dijeli na oralnu, interporalnu i kaudalnu. Upravo je kaudalni dio spinalne osjetne jezgre (subnukleus caudalis) zadužen za prihvaćanje većine osjeta boli i temperature iz područja lica te se funkcionalno i morfološki može usporediti sa stražnjim rogom kralješnične moždine. Ta jezgra izravni je nastavak želatinozne tvari dok je tractus spinalis nervi trigemini rostralni nastavak Lissauerove zone. Specifičnost trigeminalnog puta boli je što u istoj jezgri završavaju i malobrojna A $\delta$  i C vlakna VII., IX. i X. moždanog živca koji prenose osjet boli i temperature iz kože, oka, uha i sluznice usne šupljine. Projekcijski neuroni čija tijela čine kaudalnu trigeminalnu jezgru idu u talamus čineći lateralni trigeminotalamički put. Taj put križa stranu, pridružuje se spinothalamičkom putu i završava u ventralnoj posteromedijalnoj jezgri talamusa. Jezgru čini tijelo trećeg neurona osjetnog puta čiji talamokortikalni akson završava u primarnoj somatosenzibilnoj moždanoj kori tjemnog režnja. Dio trigeminotalamičkih aksona završava i u intralaminarnim jezgrama talamusa (ekvivalent za spinoretikulotalamički put)<sup>29,30</sup>.



Slika 2. Prijenos osjeta bol trigeminalnim putem iz područja lica do viših centara središnjeg živčanog sustava (Preuzeto iz: Okeson J.P. Bell's Oral and Facial Pain. Illinois: Quintessence Pub Co. Inc; 7th edition. 2014., str. 11.)

Talamus u svom funkcionalnom smislu predstavlja prolaz ili bolje rečeno ključno mjesto prekapčanja svih somatosenzornih informacija pa tako i osjeta boli prema kori velikog mozga. Također ima funkciju regulacije svijesti, sna i budnosti. Smješten je u samoj srži ljudskog mozga. Razvojno ga čine tri dijela: epitalamus, dorzalni i ventralni talamus. Retikularna talamička jezgra i zona incerta glavne su jezgre ventralnog talamusa a njihovi neuroni primarno idu u dorzalni talamus i moduliraju protok informacija kroz talamus. U prijenosu osjeta boli iz lica i tijela sudjeluju ventralna posteriorna i posteriorna jezgra (subjezgre ventralne posteriolateralne) i interlaminarna, medijalna dorzalna i središnja jezgra (subjezgre ventralne posteriomedijalne)<sup>30</sup>.

Dolaskom nociceptivne informacije u koru mozga nastupa interakcija neurona viših centara i razvija se subjektivni osjećaj boli odnosno percepcija. U tom trenutku pojavljuje se patnja, a bol postaje individualna.

Orofacijalna bol uključuje oralnu i facijalnu komponentu, a definiramo ju kao bol u području ispod orbito-meatalne linije, iznad vrata, do uha, čime se razlikuje od glavobolje. Najčešći je uzrok oralne boli zubobolja, koja je pretežito akutna, upalna i/ili traumatska, dok kod facijalne boli to su temporomadibularni poremećaji. Facijalne uzroke boli možemo podijeliti na tri glavne skupine: mišićno-ligamentarnu, dentoalveolarnu i neurološko-vaskularnu. Važno je spomenut da iscrpna i temeljita anamneza pridonosi točnoj dijagnozi orofacijalne boli u više od 80% slučajeva<sup>31</sup>.

### 1.3. Modulacija percepcije boli

Modulacija je sposobnost središnjeg živčanog sustava kojim mijenja nociceptivnog signala transmisijskih neurona, pri čemu isti može pojačati ili inhibirati. Takva područja nalaze se u kori mozga i moždanom deblu, a njihova sposobnost rezultat će smanjenjem ili povećanjem doživljaja boli. Nove spoznaje govore o tri mehanizma zadužena za modulaciju percepcije boli: segmentalna inhibicija, endogeni opioidni sustav i descendenti inhibitorni živčani sustav. Također treba imati na umu da je percepcija boli rezultat složene interakcije neurofizioloških, fizioloških i sociokulturoloških čimbenika<sup>32</sup>. Prema biopsihosociološkom

modelu doživljaj boli moduliraju razlike u individualnim kognitivnim, afektivnim, bihevioralnim i socijalnim čimbenicima<sup>33</sup>.

### *1.3.1. Segmentalna inhibicija*

Godine 1965. Merlzak i Wall predstavili su „teoriju kontrole prolaza“ (engl. Gate Theory of Pain Control) koja je u svojoj osnovi i dalje prihvaćena. Teorija se temelji na pretpostavci da se transmisija informacija koje prenose A $\delta$  i C vlakna šire na stanice stražnjeg roga kralješnične moždine na razini sinapse, može smanjiti ili blokirati. Na taj način percepcija osjećaja boli ili se smanji ili se uopće ne osjeća. Predložili su da se prolaz/vrata nalazi u želatinoznoj tvari (substantia gelatinosa) u stražnjem rogu kralješnične moždine gdje se odvija modulacija transmisije. U samom procesu sudjeluju i transmisijske T stanice koje čine prvi neuron za prijenos podražaja u mozak. Aktivacijom vlakana velikog promjera A $\beta$  dolazi do zatvaranja prolaza, tj. inhibicije signala, a suprotno tome aktivacijom vlakana malog promjera A $\delta$  i C dolazi do otvaranja prolaza. Na taj način možemo objasniti fenomen kada trljanjem na mjestu ozljede dolazi do smanjenja osjećaja boli. Također sam protok bolnih informacija kroz prolaz pod izravnim je utjecajem eferentnih vlakana koje dolaze iz mozga gdje se odvijaju procesi kao što su usmjeravanje pozornosti, prisjećanje prijašnjih iskustava s istim podražajem, očekivanje i sl. Autori su među prvima opisali jedan od mehanizama modulacije percepcije boli koji je usko vezan uz psihičko stanje<sup>19,27,34</sup>.

### *1.3.2. Endogeni opioidni sustav*

Opioidi se u medicinske svrhe koriste još od 2. st. kada je grčki liječnik Galen ordinirao opium pacijentu za ublažavanje boli. Opium se dobiva iz biljke maka *Papaver somniferum* a 1806. godine izoliran je jedan od njegovih alkaloida morfijev sulfat nazvan po Morfeju bogu sna. Morfij i danas predstavlja prototip za sve opioidne lijekove, a opioidi i dalje predstavljaju bitan segment u liječenju boli. Endogeni opioidni sustav čine široko razgranati neuroni u središnjem i perifernom živčanom sustavu koji proizvode endogene opioide:  $\beta$ -endorfine, met- i leu-enkefaline i dinorfine. Oni djeluju kao neurotransmiteri i neuromodulatori preko tri glavne skupine opioidnih receptora  $\mu$ ,  $\delta$  i  $\kappa$  i tako postižu analgeziju. Sve tri vrste receptora spadaju u obitelj 7 transmembranskih GPCR receptora na koji su vezani G-proteini (engl. G-protein coupled receptors) koji moduliraju bol inhibirajući voltaži ovisne Ca<sup>2+</sup> kanale i/ili



otvarajući  $K^+$  kanale što dovodi do inhibicije živčane podražljivosti<sup>35</sup>. Navedeni inhibitorni mehanizam čini temelj analgetskog učinka opioidnih receptora aktiviranih vezanjem ne samo endogenih već i egzogenih opioida. Opioidne receptore nalazimo u kralješničnoj moždini. Lamine I, II i V želatinozne tvari bogate su enkefalinergičkim neuronima, dok su dinorfinergički neuroni ograničeni samo na I. laminu<sup>36</sup>. Neuroni koji sadrže enkefaline su neuroni prvog reda čija se tijela nalaze u stražnjim rogovima i otpuštaju enkefaline lokalno, no neki od njih projekcijskim aksonom šalju ih i u mozak<sup>37</sup>. Neuroni prvog reda koji sadrže enkefalin najvjerojatnije ih otpuštaju u stražnjem rogu prilikom prijenosa osjeta boli i kod akutne i perzistirajuće boli<sup>38</sup>. Opioidne receptore nalazimo i u perifernom živčanom sustavu naročito u upalno promijenjenom stanju. Smatra se da upala povećava aktivnost opioidnog sustava: smanjenjem pH tkiva povećava se učinkovitost receptora<sup>38</sup>, oštećenjem perineuriuma olakšava se pristup receptorima<sup>39</sup>, upala potiče porast broja osjetnih neurona, tzv. nicanje (engl. sprouting)<sup>40</sup> i povećava broj opioidnih receptora<sup>41</sup>. Također se otkrilo i da stanice imunološkog sustava mogu nositi opioidne prekursore i otpuštati  $\beta$ -endorfine i enkefaline u upalno promijenjenom tkivu te tako omogućiti lokalnu endogenu analgeziju<sup>42</sup>. Osim navedenih, veliki broj dokaza govori o supraspinalnom opioidnom utjecaju na modulaciju boli koja dolazi iz stražnjeg roga kralješnične moždine. Iako su otkriveni  $\mu$ ,  $\delta$  i  $\kappa$  receptori u različitim dijelovima kore velikog mozga, bazalnim ganglijima, talamusu, hipotalamusu i amigdalu, najnaglašenije područje djelovanja opioida nalazi se u moždanom deblu. Dva područja moždanog debla koja su zadužena za modulaciju boli su: periakveduktalna siva tvar u mostu (PGA) i rostralna ventromedijalna produljena moždina (RVM)<sup>43</sup>. Navedeni centri su pod kontrolom različitih kortikalnih struktura mozga, talamusa, parabrahijalne regije i noradrenergičnog locus coeruleus, dok je još periakveduktalna siva tvar međusobno povezana s amigdalom.

### *1.3.3. Descendentni inhibitorni živčani put*

Descendentni inhibitorni živčani put temelji se na djelovanju dva glavna neurotransmitora serotonina i norepinefrina.

U rostralnoj ventromedijalnoj produljenoj moždini (RVM) nalaze se glavne serotoninergičke jezgre velika rafe jezgara (nucleus raphe magnus) i retikularna gigantocelularna jezgra alfa dio (nucleus reticularis gigantocellularis-pars alpha) kao i GABA-ergička i glicinergične

populacija neurona. Aktivacijom descendentnog serotoninergičkog puta iz RVM potiče se otpuštanje serotonina u stražnje robove kralješnične moždine bilo iz završetaka direktnih projekcijskih neurona ili iz interneurona kralješnične moždine. Međutim, pronociceptivno ili antinociceptivno djelovanje serotonina (5-hidroksitriptamin; 5-HT) ovisi o podtipu receptora koji se aktivira. Na taj način aktivacijom 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1B</sub>, 5-HT<sub>1D</sub> i 5-HT<sub>7</sub> receptora promovira se antinociceptivni učinak, dok se aktivacijom 5-HT<sub>2A</sub> i 5-HT<sub>3</sub> promovira nocicepcija. Serotoninergički put bitan je čimbenik u modulaciji boli koja može ići u oba smjera<sup>44</sup>.

Noradrenergički descendentni projekcijski neuroni idu iz regija A5, locusa coeruleus (A6) i Kölliker-Füße (A7) noradrenergičkih jezgara mosta u stražnje robove kralješnične moždine. Te regije također komuniciraju s RVM i PGA. Brojna istraživanja na životinjama pokazala su da kemijskom ili električnom stimulacijom noradrenergičkih jezgara kao i PGA i RVM dolazi do otpuštanja norepinefrina u cerebrospinalni likvor kralješnične moždine pri čemu nastupa antinociceptivni učinak. Aktivacijom spinalnih  $\alpha_2$ -adrenergičkih receptora dolazi do inhibicije prijenosa osjeta boli i presinaptički i postsinaptički. Spinalnom primjenom  $\alpha_2$ -adrenergičkih agonista postiže se jaki antinociceptivni učinak koji ima jako sinergističko antinociceptivno djelovanje s opioidima<sup>44</sup>. Treba spomenuti i činjenicu da nasuprot tome aktivacijom spinalnih  $\alpha_1$ -adrenergičkih receptora dolazi do pojave boli. Novije studije pokazale su da prilikom ozljede živca dolazi do pojačanog djelovanja noradrenergičkog descendentnog sustava kako bi se kompenzirao odgovor na pojačani osjet boli. Pri tome dolazi do pojačane sinteze i otpuštanja noradrenalina zajedno s pojačanjem učinkovitosti spinalnih  $\alpha_2$ -adrenergičkih receptora<sup>45</sup>.

#### 1.4. Cijeli mozak kao centar za bol

U zadnja je 2 desetljeća zahvaljujući napretku različitih tehnika snimanja mozga došlo do eksplozije brojnih studija koje govore o aktivnosti ljudskog mozga u stanjima akutne i kronične boli. Te neinvazivne tehnike oslikavanja mozga omogućile su nepobitne dokaze da regije u mozgu koje sudjeluju u procesu boli i njegovoj modulaciji posredstvom farmakoloških ili elektrofizioloških sredstava u istraživanjima na životinjama odgovaraju regijama u ljudskom mozgu koje su zadužene za fenomen boli. Ta su istraživanja također

pokazala da bol dovodi do aktivacije cijele mreže različitih regija mozga utječući i na somatosenzorni i emocionalni aspekt<sup>44</sup>.

Studije temeljene na snimanju mozga identificirale su regije u mozgu koje se aktiviraju na stimulaciju štetnim podražajima: primarni somatosenzorni korteks, sekundarni somatosenzorni korteks, prednji cingularni korteks, prefrontalni korteks, insula, amigdal, talamus, mali mozak i mezolimbčki sustav koji uključuje ventralno tegmentalno područje i nucleus accumbens. Vjeruje se da somatosenzorni korteksi i insula kodiraju osjetni karakter boli koji uključuje kvalitetu (žarenje, pečenje), lokalizaciju i trajanje. Prefrontalna regija i limbčki sustav (prednji cingularni korteks, prefrontalni korteks, amigdal, ventralno tegmentalno područje i nucleus accumbens) kodiraju emocionalni i motivacijski odgovor na bol te su umiješani u emocionalne i kontekstualne karakteristike boli. Važno je naglasiti da ove regije nisu selektivno ili isključivo aktivirane nocicepcijom ili ograničene isključivo na percepciju boli. Njihova funkcija uključuje i druge neurološke funkcije poput spoznaje, emocije, motivacije i osjeta koje su funkcionalno povezane u kontekstu nocicepcije i omogućavaju sveukupni doživljaj boli. Međusobna interakcija navedenih regija omogućava emocionalne i motivacijske elemente koju mogu promijeniti doživljaj i percepciju boli kroz descendenti put modulacije boli<sup>44</sup>.

Iz navedenoga je razvidno da je fenomen boli višedimenzionalan, da to nije samo jednostavni osjet te da je cijeli mozak uključen u kompleksni proces doživljaja boli.

### 1.5. Periferna i centralna senzitivizacija

Promjena u funkciji perifernih receptora pod utjecajem tvari oslobođenih zbog ozljede naziva se periferna senzitivizacija i zajedno sa središnjom (centralnom) senzitivizacijom dio je ključnih zbivanja u kroničnoj boli<sup>19</sup>. Središnja senzitivizacija definirana je kao promjena funkcionalnog stanja neurona i nociceptivnog puta kroz neuralnu os uzrokovanu povećanom podražljivošću membrana i sinaptičke učinkovitosti ili smanjenjem inhibicije tog sustava. Središnja senzitivizacija se pojavljuje kao rezultat jakih ili ponavljajućih štetnih podražaja na periferiji koji uzrokuju pojačanu reverzibilnu podražljivost i pojačanu sinaptičku učinkovitost neurona središnjeg nociceptivnog puta. Manifestira se u povećanoj osjetljivosti na bol nazvanoj taktilnom alodinijom i hiperalgezijom na probadanje ili pritisak. Alodinija je bol provocirana bezbolnim podražajem (dodir, nošenje odjeće, vjetar), dok hiperalgeziju karakterizira pojačani

osjet boli na bolni podražaj. Promjene u središnjem živčanom sustavu izazvane središnjom senzitivacijom mogu se vidjeti na elektrofiziološkim ili drugim tehnikama oslikavanja mozga. Ovisno o fenotipu neuralne promjene može biti privremena ili trajna. U središnju senzitivaciju uključeno je nekoliko fenomena: aktivacija mutireceptivnih neurona (engl. Wide dynamic range (WDR) koji reagiraju na štetni ili prethodni ne štetni podražaj, progresivno povećanje odgovora izazvano serijom standardnih ponavljajućih podražaja, proširenje područja u odnosu na izvorno područje i poticanje promjena koje traju duže od inicijalnog podražaja. Središnja senzitivacija se može javiti kod neuropatske i upalne boli, migrene, sindroma iritabilnog crijeva ili drugih bolnih sindroma a karakterizira je nenormalni odgovor na nociceptivni i bolni podražaj kao i proširenje područja osjetljivosti u odnosu na mjesto nastanka boli.

## 1.6. Podjela boli

Bol se dijeli prema: trajanju, intenzitetu, kvaliteti, patofiziološkim promjenama i uzroku.

Prema dužini trajanja bol se dijeli na akutnu i kroničnu. Akutna bol je normalni, fiziološki odgovor na mehanički, kemijski ili temperaturni podražaj izazvan kirurškim postupkom, ozljedom ili akutnom bolešću<sup>46</sup>. Ona ima zaštitnu ulogu te organizmu omogućuje zaštitu od štetnog podražaja<sup>19</sup>. Akutna bol nastaje iznenada i dobro je lokalizirana. Ona može biti početna faza snažne i trajne nocicepcijske kaskade koja u vrlo kratkom razdoblju, zbog razvoja periferne i središnje senzitivacije, može prerasti u kroničnu bol. Konvencionalno gledajući akutna bol je ograničena na trajanje kraće od 30 dana, dok kronična bol traje duže od 6 mjeseci. Pod pojmom subakutne boli podrazumijeva se bol koja traje duže od mjesec dana a prestaje početkom 7 mjeseci. Rekurentnu akutnu bol karakterizira bolni obrazac koji traje duže vremensko razdoblje i pojavljuje se u obliku izoliranih bolnih epizoda<sup>47</sup>.

Kronična bol traje i nakon procesa cijeljenja, a rezultat je trajnog patološkog poremećaja<sup>19</sup>. Ona nema zaštitnu ulogu, dugotrajna je i iscrpljujuća te postaje kronični bolni sindrom kojega prati niz psihičkih i emotivnih reakcija. Ona zbunjuje većinu pacijenata jer kronična bol dominira, uzrokuje depresiju, oslabljuje organizam i u konačnici smanjuje kvalitetu života<sup>45</sup>. Kronična bol može biti spontana ili provocirana. Spontana kronična bol javlja se u mnogim stanjima kronične boli i rezultat je narušenog osjetnog puta između periferije i središnjeg živčanog puta (npr. anestezija dolorosa, fantomska bol, avulzije brahijalnog pleksusa i sl.).

Provocirana bol potaknuta je perifernim podražajem, ali je odgovor tipično preuveličan po amplitudi i trajnosti te se u tom slučaju javljaju već spomenuti fenomeni hiperalgezije i alodinije<sup>19</sup>. Kronična bol se prema uzroku još dijeli na nekarcinomsku (benignu) i karcinomsku (malignu)<sup>47</sup>.

Kronična bol postaje glavni javno zdravstveni problem zapadnog svijeta, što 2001. god. svojom deklaracijom potvrđuje i Europsko udruženje za istraživanje boli (EFIC): Akutna bol se može smatrati simptomom akutne bolesti ili ozljede, dok kronična bol čini specifični zdravstveni problem, bolest za sebe. Epidemiološki podatci i podatci iz sistematskih pregleda i meta analiza pokazuju kako je kronična bol prisutna u 35,5% Amerikanaca i 23% Europljana, a uspješnost liječenja je zadovoljavajuća ili dobra samo u 40-50% bolesnika<sup>48-51</sup>.

Unatoč razvoju medicine boli, boljega poznavanja fiziologije i patofiziologije boli, dostupnosti različitih lijekova i metoda liječenja po smjernicama, rezultati specifičnog liječenja nisu zadovoljavajući. Razlozi su brojni, no najčešće ne možemo uvijek potpuno jasno utvrditi mehanizme boli. Drugi su razlozi u nedovoljno specifičnim lijekovima koji zbog toga uzrokuju brojne popratne pojave te imaju ograničenu mogućnost uporabe. Nadalje, nedovoljno poznavanje boli kao i provođenje stereotipnog liječenja, neprilagođenog potrebama svakog pojedinog bolesnika najčešće rezultira lošim ishodom liječenja kronične boli<sup>52</sup>.

Prema mehanizmu nastanka bol se općenito dijeli na organsku i psihogenu.

Prema patofiziološkim promjenama organska bol se dijeli na somatsku, visceralnu i neuropatsku. Ova podjela ujedno govori i o mjestu izvora štetnog podražaja kao i o potencijalnoj ozljedi dotičnog tkiva. Somatska bol općenito nastaje na periferiji, visceralna bol najčešće je intraabdominalna, dok je neuropatska bol vezana uz aferentne živčane puteve. Somatska bol je dobro lokalizirana, konstantna, a po karakteru snažno štipajuća ili gnječeća. Nastaje aktivacijom perifernih nociceptora u oštećenom tkivu (koža, kosti, mišići, zglobovi, itd.)<sup>47</sup>. Visceralna je bol za razliku od somatske slabo lokalizirana, po karakteru tupa, mukla, u obliku pritiska, nelagode ili grčeva, često je iradirajuća (širi se) ili znatno udaljena od izvora bolnog podražaja (prenesena bol). Ona dolazi iz unutarnjih organa (jetra, bubrezi, gušterača, pluća) aktivacijom viscerceptora uslijed kontrakcije glatkih mišića stjenke šupljih organa ili rastezanjem ovojnice parenhimatoznih organa (većina unutarnjih organa nema nociceptore)<sup>47</sup>.

Neuropatska bol nastaje kao posljedica oštećenja ili disfunkcije perifernog ili središnjeg živčanog sustava. Najčešći uzroci neuropatske boli su ozljeda, kirurški zahvat, diabetes melitus, reaktivacija herpes zoster infekcije, kompresija živaca ili radikulopatija, pretjerana konzumacija alkohola, kemoterapija ili zlouporaba lijekova te neuralgija trigemina. Specifični simptomi neuropatske boli su mehanička alodinija i hladna hiperalgezija. U liječenju neuropatske boli najčešće se koriste adjuvantni lijekovi, a to su antidepresivi i antiepileptici, opioidi i topički agensi. Prema osnovnim karakteristikama, bol je kontinuirana ili paroksizmalna (u napadima) i jakog je intenziteta, te ju pacijenti opisuju kao žarenje, trnce, probadanje i osjećaj strujnog udara. Iradijacija (širenje) boli i senzorni deficit (manjak osjeta) uglavnom prate zahvaćene neuromotorne strukture<sup>53</sup>.

Psihogeni bol često koegzistira s brojnim psihijatrijskim poremećajima, a u podlozi ne postoji organski uzrok ili patološki supstrat. Danas se psihogeni bol klasificira kao bolni poremećaj kojega karakterizira bol u jednoj ili više anatomskih regija na koju se pacijent usredotočio u prezentaciji poremećaja a koja prema težini i ozbiljnosti ne pobuđuje zanimanje liječnika. Ona uzrokuje ozbiljne poremećaje u društvenim, profesionalnim i drugim bitnim područjima djelovanja pojedinca. Smatra se da psihološki faktori imaju veliki utjecaj na nastup, težinu, egzacerbaciju ili održavanje boli<sup>54</sup>.

Prema intenzitetu bol se klasificira kao blaga, umjerena i teška bol kada se govori o nekarcinomskoj boli. Međutim, vrlo često riječi poput onesposobljavajuće (engl. incapacitating), nadmoćne ili porazne (engl. overwhelming) i boli koja krade dušu (engl. soul stealing) postaju neophodne za opis intenziteta karcinomske boli. Klasifikacija boli prema intenzitetu je najnepoželjnija zato što se kod većine pacijenata intenzitet boli kroz vrijeme mijenja i što je intenzitet subjektivan. Pojedini pacijent će za određeno patološko stanje intenzitet boli ocijeniti s 10, dok će drugi pacijent za isto to patološko stanje intenzitet boli ocijeniti s 5, oba koristeći skalu od 0 do 10 (0 označava stanje bez boli dok 10 predstavlja najgoru bol koja se može zamisliti)<sup>47</sup>.

Klasifikacija boli prema kvaliteti proizašla je iz napretka u razumijevanju neurobiologije boli i potrebe za klasifikacijom boli temeljenoj na mehanizmu nastanka. Mehanizmi nastanka boli mogu se promatrati putem osjetnih testova ili promatranjem osjetnih simptoma, odnosno kvalitete boli kao što je bockajuća, ubadajuća ili pulsirajuća bol. Navedeni simptomi i

kvalitete boli mogu odražavati neurobiološke mehanizme boli što bi moglo dovesti do usmjeravanja analgetske terapije pa čak i do njezine individualizacije<sup>55</sup>.

### 1.7. Liječenje akutne boli

Akutna je bol prije svega normalni i predvidivi fiziološki odgovor na štetni podražaj izazvan traumom, kirurškim zahvatom ili akutnom bolešću koji narušava zdravlje i ugrožava tjelesni integritet te stoga ima upozoravajući zaštitni učinak. Akutna je bol proglašena petim vitalnim znakom zajedno s pulsom, tlakom, disanjem i temperaturom i predstavlja važan prediktor ugroze tjelesnog i psihičkog integriteta bolesnika<sup>56</sup>. Snažna nocicepcijska somatska i visceralna akutna bol smatraju se najvažnijim čimbenikom razvoja endokrinih i neurohumoralnih poremećaja u neposrednom poslijeoperacijskom ili poslijetraumatskom razdoblju te u nizu kliničkih stanja praćenih snažnom akutnom boli<sup>46</sup>. Obzirom da ima reparativnu ulogu, postavlja se pitanje je li klinički ispravno potpuno eliminirati takvu bol ili je dovoljno dovesti je do razine na kojoj više nije problem za pacijenta uz još sačuvanu zaštitnu ulogu<sup>57</sup>. S druge strane, mogu se naći i preporuke po kojima agresivno liječenje može smanjiti prelazak akutne boli u kroničnu<sup>58</sup>, pri čemu se ne radi samo o agresivnom liječenju boli, već i o agresivnom liječenju osnovne bolesti koja može imati različitu etiologiju<sup>19,59,60</sup>.

U liječenju akutne boli treba imati na umu da individualne razlike u subjektivnom doživljaju intenziteta boli pri istim kirurškim procedurama, ozljedama ili drugim bolnim stanjima proizlaze iz genetike, epigenetike, spola, osobne anamneze, ali i razlike pri odgovoru na analgetsku terapiju. Psihološki faktori kao što su očekivanja, depresija, anksioznost i strah mogu pogoršati intenzitet i trajanje boli. Osobna vjerovanja i individualno shvaćanje bolnog stanja mogu modulirati intenzitet boli<sup>46</sup>.

Usprkos ogromnom napretku u istraživanju i razumijevanju patofiziologije i neurobiologije boli te postojanju snažnih lijekova i učinkovitih tehnika liječenja boli, neadekvatna kontrola akutne boli češće je pravilo nego izuzetak. Brojne studije pokazuju da se akutna bol učinkovito liječi u manje od 50% bolesnika<sup>56</sup>.

Specijalna interesna skupina za izučavanje akutne boli (SIGAP) IASP-a (Međunarodno udruženje za izučavanje boli, engl. International Association for the Study of Pain) definirala je uzroke loše liječene akutne boli i istaknula iste:

- nedovoljna educiranost kliničara o potrebi liječenja i posljedicama neliječenja,
- više od 50% svih bolnica u Europi nema pisane vodiče ili protokole za zbrinjavanje boli,
- u više od 50% bolnica bol se liječi samo na zahtjev bolesnika,
- postoji tendencija da se ne uvažava intenzitet boli koji navodi bolesnik,
- u većini se bolnica ne provodi procjena intenziteta boli,
- ne postoji opći konsenzus struke o optimalnom izboru analgetske medikacije i tehnike za pojedina klinička stanja,
- ne postoji interdisciplinarna suradnja kliničara u liječenju boli te odgovornost za loše liječenje.

Akutna bol dovodi do porasta katabolizma, povećanog lučenja stresnih hormona i opterećenja kardiovaskularnog sustava, poremećaja plućne funkcije, pojave hiperkoagulabiliteta, pada fibrinolize, imunosupresije, paralitičkog ileusa, mučnine i povraćanja. Svi navedeni poremećaji rezultat su poremećaja u homeostazi glukoze, metabolizmu lipida i proteina te u lokalnom otpuštanju citokina (IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ )<sup>46</sup>.



ORGANSKI SUSTAV	UČINAK
kardiovaskularni	<ul style="list-style-type: none"> <li>· porast cirkulirajućih kateholamina</li> <li>· povećana potreba miokarda za kisikom</li> <li>· pad perfuzije tkiva</li> <li>· hiperkoagulabilnost, DVT*</li> </ul>
respiratorni	<ul style="list-style-type: none"> <li>· pad FRC-a**, atelektaze</li> <li>· poremećaj refleksa kašlja</li> <li>· hipoksemija</li> <li>· poremećaj omjera ***V/Q</li> </ul>
gastrointestinalni	<ul style="list-style-type: none"> <li>· hipoperfuzija hepatosplanhnikusa</li> <li>· dilatacija želuca</li> <li>· paralitički ileus</li> </ul>
renalni	<ul style="list-style-type: none"> <li>· porast razine antidiuretskih hormona</li> </ul>
metabolički	<ul style="list-style-type: none"> <li>· rezistencija na inzulin, katabolizam</li> </ul>
imunosni	<ul style="list-style-type: none"> <li>· napetost, nesanica</li> </ul>

\*DVT - DUBOKA VENSKA TRMBOZA; \*\*FRC - FUNKCIONALNI REZIDUALNI KAPACITET; \*\*\*V / Q - OMJER VENTILACIJA / PERFUZIJA

Slika 3. Sustavni učinci akutne boli. (Preuzeto iz: Majerić Kogler V. Akutna bol. Medicus. 2014; str. 84)

### 1.7.1. Procjena i mjerenje boli

Procjena doživljaja boli temelj je liječenja boli. Međutim kvaliteta i učinkovitost svakog alata za procjenu boli je onoliko dobra koliko je kliničar u cijelosti usredotočen na pacijenta. To u prvom redu podrazumijeva slušanje pacijenta s empatijom vjerujući i legitimirajući pacijentovu bol te na najbolji način pokušavati razumjeti što pacijent osjeća. Suosjećajno razumijevanje doživljaja boli i pratećih simptoma od strane kliničara omogućit će pristup pacijentu kao osobi. Takav pristup može pozitivno utjecati na ishod liječenja boli. Nakon procjene, kvaliteta i uspješnost liječenja boli ovise o stvarnom zalaganju kliničara da pacijentu omogući najbolje i najsigurnije tehnike liječenja boli<sup>61</sup>.

Za procjenu boli bitni su: detaljna anamneza, klinički pregled pacijenta i objektivna procjena njegovog stanja. Navedeni postupci temelje se na sljedećim načelima:

- uporabi alata koji su primjereni dobi i kognitivnoj sposobnosti pacijenta,

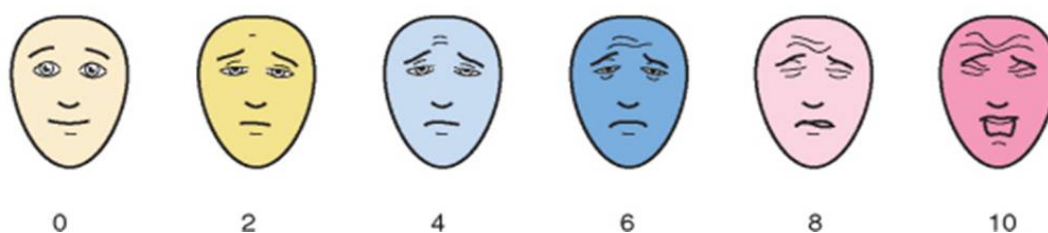
- dobivanje detaljnih podataka o lokaciji, intenzitetu i kvaliteti boli, čimbenicima koji ju pogoršavaju kao i onima koji ju olakšavaju, o značenju boli za pacijenta, prisutnosti trpljenja, distresa,
- uočavanje simptoma koji često prate bolni doživljaj,
- pomnoj evidenciji medikacije koju pacijent trenutno uzima i njezinoj učinkovitosti te nuspojavama ili štetnim učincima,
- izvođenju detaljnog fizikalnog pregleda pacijenta, procjeni stupnja funkcionalnog oštećenja te potrebi za provođenjem sigurnosnih mjera<sup>62</sup>.

Obzirom na to da je bol kompleksni, subjektivni i multidimenzionalni osjet ne postoji jednostavna metoda koja bi na objektivan način utvrdila koliku bol pojedinac osjeća. U kliničkoj praksi za jednostavnu procjenu intenziteta akutne boli najčešće se koriste tzv. jednodimenzionalne ljestvice kao što su:

1. ljestvice izraza lica, od lica s osmjehom do lica sa suzama (pogodna je za djecu, stare, bolesnike u jedinicama intenzivnog liječenja i one s ograničenom mogućnošću komunikacije),
2. vizualna analogna ljestvica (VAS),
3. verbalna ocjenska ljestvica (VRS),
4. numerička ocjenska ljestvica (NRS).

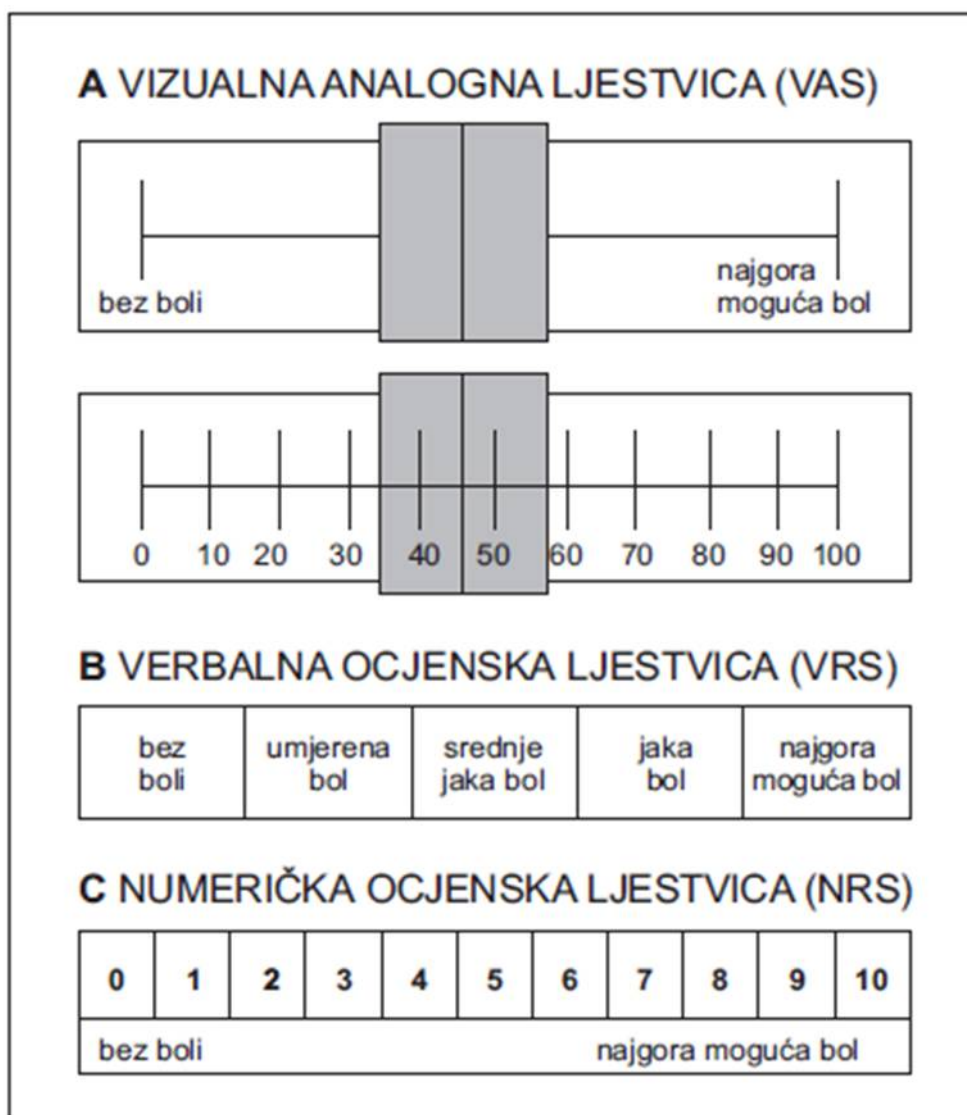


Slika 4. Wong Baker ljestvica izraza lica. (Preuzeto iz: Jukić M, Majerić Kogler V, Fingler M i sur. Bol - uzroci i liječenje. Zagreb: Medicinska naklada. 2011., str. 67.)



Slika 5. Bieri revidirana ljestvica lica. (Preuzeto iz: Hicks CL, von Baeyer CL, Spafford P, van Korlaar I, Goodenough B. The Faces Pain Scale – Revised: Toward a common metric in pediatric pain measurement. *Pain*. 2001., str. 176.)

Ljestvice izraza lica pokazale su se kao odlično sredstvo za procjenu intenziteta boli kod djece. Jednu od prvih ljestvica izraza lica razvile su Donna Wong i Connie M. Baker početkom 80-ih godina prošlog stoljeća koja se i danas uspješno primjenjuje diljem svijeta. Razlog tome je što je izraz lica konkretan prikaz s kojim se djeca mogu poistovjetiti, ne moraju svoj doživljaj boli povezivati s određenim za njih apstraktnim brojem, a pokazala su i određenu sklonost takvoj metodi procjene intenziteta boli. U odnosu na druge ljestvice izraza lica Bieri i suradnici su 1990. godine obratili pozornost na nedostatke izraza lica u ljestvicama kao što su osmijeh i suze. Zaključili su da takvi izrazi lica uzrokuju veću zbunjenost u povezivanju emocionalnog osjeta boli s intenzitetom boli, te da je značajno veći intenzitet ocjene boli u ljestvicama koje imaju osmijeh za stanje „bez boli“ u odnosu na one koji imaju neutralni izgled lica za opis stanja „bez boli“. Originalna Bierieva ljestvica je imala 7 lica, dok revidirana verzija ima 6 lica. U reviziji je zaključeno da je manji broj lica pogodniji za manju djecu, manje je zbunjujući, ali isto tako manji broj lica omogućio je komparaciju takve metode s numeričkim ljestvicama 0-5 ili 0-10<sup>63</sup>.



Slika 6. Primjeri jednodimenzionalnih ljestvica za određivanje intenziteta boli u kliničkoj rutini. (Preuzeto iz: Majerić Kogler V, Frković V, Kvolik S, Perković M, Kopic D, Pavičić Perković S et al. Smjernice za liječenje akutne boli. Glasilo HDBL-a (Hrvatskog društva za liječenje boli) BOL. 2013., str. 10.)

Vizualna analogna skala/ljestvica (VAS) je jedna od najčešće korištenih ljestvica za procjenu intenziteta akutne boli u različitim kliničkim i eksperimentalnim istraživanjima. Čini ju 10 cm duga linija koja može biti horizontalna (HVAS) ili vertikalna (VVAS) i koja počinje oznakom bez boli na jednom kraju i završava oznakom najgora moguća bol na suprotnom kraju. S ciljem izbjegavanja grupiranja rezultata oko pojedine numeričke vrijednosti brojevi ili verbalni opisi između gore navedenih krajnosti su izostavljeni. Pacijent je upućen da povuče paralelnu liniju s VAS linijom koja predstavlja intenzitet boli koju trenutno osjeća. Ispitivač

će istu izmjeriti ravnalom i registrirati njezinu vrijednost u milimetrima. Veće vrijednosti dobivene mjerenjem odnose se na veći intenzitet bol<sup>64</sup>. Na temelju distribucije dobivenih VAS rezultata kod operiranih pacijenata (zamjene koljena, histerektomija ili laparoskopska miomektomija) koji su intenzitet svoje poslijeoperacijske boli opisali kao bez boli, blaga, umjerena ili teška bol, preporučene su granične vrijednosti za VAS vrijednosti: bez boli (0-4 mm), blaga bol (5-44 mm), umjerena bol (45-74 mm) i teška bol (75-100 mm)<sup>65</sup>. Vrlo je bitno da je ljestvica duga točno 10 cm i da je na papiru ili u elektronskom obliku te da prilikom kopiranja ljestvice ne dođe do promjene duljine. Hoće li ista biti orijentirana vertikalno ili horizontalno ovisi o ispitivanoj populaciji obzirom na smjer čitanja, jer orijentacija ljestvice može utjecati na distribuciju statističkih podataka<sup>66</sup>. Zbog svoje jednostavnosti i mogućnosti prilagodbe različitim populacijskim skupinama i različitim istraživanjima VAS je široko primjenjiv. Već je ranih 1970-ih godina prihvaćen kao rutinska metoda mjerenja boli. Ograničenja same metode mogu biti: kod starijih pacijenata zbog gubitka ili smanjenja kognitivnih i/ili motoričkih sposobnosti, vrednovanje je nešto kompliciranije nego kod numeričke ljestvice i VAS vrijednosti se ne mogu prenijeti razgovorom, npr. telefonom, što može ograničiti pojedina istraživanja<sup>64</sup>.

Verbalna ocjenska ljestvica (VRS) je ljestvica koju čine riječi - odnosni pridjevi kojima se opisuje intenzitet boli. Najčešće se sastoji od 4 stupnja: bez boli, blaga bol, umjerena bol i teška bol, no postoje i ljestvica s 5 (Slika 5) ili čak 6 stupnjeva. Ponekad se uz riječi postavljaju i brojevi za lakše prikupljanje podataka. Međutim, treba imati na umu da je VRS ordinalna ljestvica te da intervali između pojedinih stupnjeva ne predstavljaju jednake razmake, da se isti mogu uspoređivati ali se s njima ne mogu provoditi računske operacije<sup>66</sup>.

Numeričku ocjensku ljestvicu (NRS) čini ljestvica s 11, 21 ili 101 brojčanom oznakom koje se nalaze u predviđenim kućicama postavljenim horizontalno, a omeđene su na krajevima opisom dva ekstremiteta (bez boli na jednom i najgora moguća bol na drugom kraju). Ona predstavlja segmentiranu VAS ljestvicu. Najčešće korištena ljestvica je 11-dijelna s brojevima od 0 do 10 koje pacijenti odabiru kako bi izrazili intenzitet boli. Prednost joj je što je jednako pouzdan test kod pismenih i nepismenih pacijenta, kao i to da se osim grafičkog ispunjavanja može koristiti i kao verbalna ljestvica, tj. ispuniti putem telefona<sup>64</sup>. U pojedinim istraživanjima zbog svoje jednostavnosti pokazala se boljim izborom u odnosu na VAS ljestvicu<sup>67</sup>. Međutim, fokus skupine pacijenata s kroničnom boli u leđima i simptomatskim

osteoartritisom koljena i kuka pokazale su da NRS ljestvica ne može prikazati kompleksnost i idiosinkratsku prirodu boli ili poboljšanje kao rezultat fluktuacije simptoma<sup>68,69</sup>.

Procjenu intenziteta boli nužno je provesti u mirovanju i pokretu te pri kašlju i dubokom disanju.

FAS vrijednosti (engl. Functional Activity Scale) opisuju tri razine fizičke aktivnosti i jednostavno se primjenjuje uz krevet bolesnika<sup>62</sup>.

A – nema ograničenja fizičke aktivnosti bolesnika zbog bolova, izmjereni intenzitet boli je od 0 do 3,

B – manje ograničenje fizičke aktivnosti bolesnika, bolesnik osjeća umjerenu do snažnu bol, izmjereni intenzitet boli je od 4 do 10,

C – značajno ograničenje fizičke aktivnosti bolesnika uzrokovano bolovima ili nuspojavama povezanim s liječenjem boli, neovisno o izmjerenom intenzitetu boli<sup>56</sup>.

Osim jednodimenzionalnih ljestvica kod procjene i mjerenja boli a zbog same kompleksnosti prirode boli razvijene su i višedimenzionalne ljestvice, odnosno upitnici. Većina višedimenzionalnih upitnika razvijena je kao alat za procjenu različitih vrsta kronične boli a spomenut ću samo neke od njih.

Jedan od najčešće korištenih upitnika je McGill upitnik o boli (McGill Pain Questionnaire) predstavljen 1975. godine. Njegov cilj je kvantificirati neurofiziološke i psihološke karakteristike boli. Na temelju „teorije kontrole prolaza“ (Gate Control Theory) 1971. godine Melzack i Torgerson razvijaju upitnik kako bi višedimenzionalno kvantificirali bolni doživljaj obuhvaćajući: osjetnu dimenziju (lokalizaciju boli, intenzitet, kvalitetu i obrazac), afektivnu dimenziju (strah, depresija i anksioznost povezanu s osjetom boli), kognitivnu dimenziju (opća procjena boli) i bihevioralnu dimenziju (otežavajuće ili ublažavajuće radnje). Negativna strana upitnika je to što ispitaniku treba između 25 do 30 minuta za ispunjavanje te nije pogodan za sva istraživanja. Iako se danas u većini istraživanja i dalje koristi originalna tzv. duga verzija, zbog navedenog razloga razvijena je i kratka verzija McGill upitnika kao i računalni program koji olakšava kliničku primjenu<sup>70</sup>.

Kratki upitnik o boli (Brief Pain Inventory, BPI) u početku nazvan Wisconsin Brief Pain Questionnaire razvijen je na temelju McGill upitnika i drugih sličnih instrumenata za procjenu

boli. Originalno je osmišljen kao instrument procjene i praćenja maligne boli i s vremenom je široko prihvaćen u kliničkim ispitivanjima i rutinskom radu kod procjene svih vrsta kronične boli. Za njegovo ispunjavanje potrebno je 15 minuta, a mogu ga ispunjavati sami ispitanici ili se može ispuniti putem razgovora. Dizajniran je u svrhu pružanja informacija o: intenzitetu boli uz pomoć numeričke ljestvice (senzorna dimenzija), utjecaju boli na život bolesnika (reaktivna dimenzija), ublažavanju boli, kvaliteti boli i pacijentovoj percepciji uzroka boli. Dobro je prihvaćen zbog jednostavnosti i razumljivosti pitanja a osobito je praktična skraćena verzija (SF-BPI)<sup>71</sup>.

Ambuel i suradnici su 1992. godine predstavili COMFORT ljestvicu kao neinvazivnu metodu za procjenu uznemirenosti djece koja su na mehaničkoj ventilaciji u jedinicama intenzivne skrbi. U ljestvici se ispituje 8 parametara: 6 parametara ponašanja (uznemirenost, mirnoća, respiratorni distres ili plač, fizički pokreti, mišićni tonus i izraz lica) i 2 fiziološka parametra (brzina otkucaja srca i krvni tlak). Kako se ista pokazala vrlo dobrim instrumentom za procjenu poslijeoperacijske boli kod djece mlađe od 3 godine razvile su se određene modifikacije pa se tako za ventiliranu djecu koristi parametar respiratornog distresa dok je za neventiliranu djecu zamijenjen plačem. Za sve parametre dodjeljuju se vrijednosti od 1 za stanje „bez uznemirenosti“ do 5 za stanje „teška uznemirenost“. Van Dijk i suradnici dalje modificiraju ljestvicu izostavljajući fiziološke parametre (brzinu otkucaja srca i krvni tlak) bez ugrožavanja kvalitete procjene boli. Smatraju da ti parametri ne pridonose procjeni boli jer je promjena parametara u akutnoj boli kratkotrajna, dok u kroničnoj boli oni imaju tendenciju normaliziranja. Međutim, na fiziološke parametre ne utječe samo bol. Autori ljestvicu temelje samo na parametrima ponašanja i nazivaju je COMFORT Behaviour Scale. Zbog ograničenja takve ljestvice preporučuju uz istu koristiti i VAS ljestvica koju ispunjava iskusna medicinska sestra. COMFORT ljestvica koristi se i za procjenu sedacije kod djece<sup>72</sup>.

Jedna od metoda procjene boli je tzv. WILDA vodič procjene boli. Kroz 5 različitih odrednica kliničar procjenjuje bol. Naziv vodiča dolazi od akronima kojim se ispituje pojedini parametar:

W (engl. *Word to describe pain*) - opis boli riječima od strane pacijenta koji govori o karakteru boli,

I (engl. *Intensity*) - intenzitet boli koji se kategorizira od 0 do 10 (0 označava stanje bez boli a 10 najjaču moguću bol),

L (engl. *Location*) - lokalizacija boli, odnosno anatomska regija gdje se osjeća bol. U nekim slučajevima to može upućivati i na uzrok boli.

D (engl. *Duration*) - trajanje boli,

A (engl. *Aggravating/alleviating factors*) - čimbenici koji mogu pogoršati ili olakšati bol<sup>61</sup>.

**PAIN ASSESSMENT GUIDE**  
**TELL ME ABOUT YOUR PAIN**

**W**ords to describe pain

aching	throbbing	shooting
stabbing	gnawing	sharp
tender	burning	exhausting
tiring	penetrating	nagging
numb	miserable	unbearable
dull	radiating	squeezing
crampy	deep	pressure

**Pain in other languages**

itami	Japanese	dolor	Spanish
tong	Chinese	douleur	French
dau	Vietnamese	bolno	Russian

**I**ntensity (0-10)  
If 0 is no pain and 10 is the worst pain imaginable, what is your pain now? ... in the last 24 hours?

**L**ocation  
Where is your pain?

**D**uration  
Is the pain always there?  
Does the pain come and go? (Breakthrough Pain)  
Do you have both types of pain?

**A**ggravating and Alleviating Factors  
What makes the pain better?  
What makes the pain worse?

**How does pain affect**

sleep	energy	relationships
appetite	activity	mood

**Are you experiencing any other symptoms?**

nausea/vomiting	itching	urinary retention
constipation	sleepiness/confusion	weakness

**Things to check**  
vital signs, past medication history, knowledge of pain, and use of noninvasive techniques

Slika 7. Džepna kartica za kliničare koja ukratko opisuje WILDA pristup procjeni boli. (Preuzeto iz: Fink R. Pain assessment: the cornerstone to optimal pain management. Proc (Bayl Univ Med Cent). 2000., str. 237.)



### *1.7.2. Pre-emptivna i preventivna analgezija*

Termin preemptivna analgezija prvi put se spominje 1988. godine a odnosi se na hipotezu da analgezija prije operativnog zahvata poboljšava poslijeoperacijsku kontrolu boli<sup>73</sup>. U laboratorijskim istraživanjima utvrđeno je da administracija analgetika prije nastupa akutne nocicepcijske stimulacije učinkovitije smanjuje promjene u dorzalnom rogu kralješnične moždine povezane sa središnjom senzitivacijom nego kada se isti analgetik daje nakon nastupa osjeta boli<sup>74</sup>. Međutim, individualna klinička istraživanja pokazala su oprečne rezultate kod usporedbe prijeincizijskih i poslijeincizijskih intervencija. Sama razlika u rezultatima kliničkih i laboratorijskih istraživanja rezultirala je varijacijama u definiranju fenomena i ukazala na nedostatke kliničkih ispitivanja<sup>75</sup>. Središnja i periferna senzitivacija utječu na intenzitet akutne boli ali i na njezino trajanje kako u poslijeoperacijskom razdoblju tako i nakon toga razdoblja. Senzitivacija je kompleksni fenomen i nije ograničen samo na kožne incizije već se javlja i kod intraoperativne ozljede tkiva i živaca, poslijeoperacijske upale i specifičnog odgovora živčanog sustava. Fokus istraživača je usmjeren s vremena davanja jednokratne doze analgetika na koncept modifikacije senzitivacije kojim bi se omogućilo postizanje duljeg razdoblja ublažavanja boli. Taj koncept naziva se preventivna analgezija<sup>75</sup>. Razlika između preemptivne i preventivne analgezije odnosi se na vrijeme davanja analgetika i na ishod terapije, iako su obje koncept usmjerile ka minimiziranju senzitivacije. Preemptivna se analgezija u prvom redu odnosi na vrijeme davanja analgetika prije same nocicepcijske stimulacije i mjeri se intenzitetom osjeta boli. Preventivna analgezija se odnosi na postojanost analgetske učinkovitosti liječenja nakon očekivanog trajanja. Definirana je kao analgezija koja traje više od 5,5 poluživota lijeka<sup>76</sup>. U kliničkoj praksi preventivna analgezija pokazala je najviše nade u sprječavanju pojave kronične boli nakon operacija ili traume jer smanjuje središnju senzitivaciju. Zaključci brojnih istraživanja pokazali su da je za postizanje maksimalnog analgetskog učinka preporučeno da analgetska terapija traje čitavo vrijeme postojanja senzitivacijske stimulacije<sup>77</sup>.

### *1.7.3. Multimodalna analgezija*

Napredak u spoznaji molekularnih mehanizama poslijeoperacijske kontrole boli omogućio je razvoj multimodalne analgezije i novih farmakoloških pripravaka. Uočilo se da standardni pristup liječenju poslijeoperacijske boli unimodalnim konceptom nije omogućio značajni

napredak u liječenju tog kompleksnog problema<sup>78</sup>. Poslijeoperacijska bol nastaje multiplim mehanizmima te je multimodalna analgezija koncept koji najbolje odgovara njezinom liječenju<sup>79</sup>.

Sam koncept multimodalne ili „balansirane“ analgezije pojavio se prije nešto više od 20 godina s ciljem poboljšanja analgezije i smanjenja neželjenih reakcija povezanih s uzimanjem opioida. Temelji se na primjeni kombinacije različitih vrsta analgetika s različitim mehanizmima djelovanja na različitim mjestima središnjeg živčanog sustava te smanjenju incidencije nuspojava smanjenjem doze pojedinog lijeka. Poboljšana analgezija želi se postići aditivnim ili sinergističkim djelovanjem više od jedne vrste analgetika i analgetskih tehnika. U kliničkoj praksi, osim poboljšane analgezije i smanjenja pojave neželjenih reakcija, multimodalna analgezija je omogućila kraći boravak pacijenata u bolnici i njihov brži oporavak, a s time i smanjila trošak zdravstvenog sustava<sup>80</sup>. Kako bi se postigao maksimalni pozitivni kratkotrajni ali i dugotrajni analgetski učinak multimodalne analgezije kontrolu boli treba započeti kao preventivnu analgeziju u prijeoperacijskom razdoblju te ju nastaviti u ranom poslijeoperacijskom razdoblju, ali i produžiti na razdoblje od 3 do 7 dana nakon otpusta pacijenta iz bolnice<sup>81</sup>.

U multimodalnoj analgeziji najčešće se koristi kombinacija opioidnih i neopioidnih analgetika s ili bez regionalnih anestezioloških blokova što osigurava poboljšanje analgezije uz istodobno smanjenje neželjenih pojava povezanih s uporabom opioida kao što su mučnina, povraćanje i sedacija nakon operacije<sup>82</sup>.

Neki od primjera multimodalne analgezije su:

- sustavna primjena kombinacije opioida i nesteroidnih protuupalnih lijekova NSAIL,
- sustavna primjena kombinacije NSAIL i paracetamola,
- sustavna primjena opioida i/ili NSAIL s ili bez infiltracije lokalnim anestetikom ili intraartikularnog bloka,
- kombinacija lokalnog anestetika, opioida i NSAIL analgetika za infiltraciju rane, intraartikularnu infiltraciju ili intravensku regionalnu anesteziju,
- epiduralna primjena kombinacije lokalnog anestetika i opioida.

Multimodalna analgezija treba biti prilagođena svakom pojedinom pacijentu obzirom na njegovo postojeće zdravstveno stanje, vrstu operativnog zahvata i prethodna iskustva vezana uz liječenje akutne ili kronične boli.

#### 1.7.4. Paracetamol

Paracetamol je jedini para-aminofenol koji se koristi u kliničkoj praksi, učinkovit je analgetik ali i antipiretik. Najčešće se primjenjuje peroralno nakon čega se brzo i dobro apsorbira iz tankog crijeva uz bioraspoloživost od 63 do 89%. Osim oralno može se primijeniti i rektalno i intravenski.

Mehanizma djelovanja paracetamola još uvijek nije razjašnjen. Ne postoje endogeni receptori za paracetamol i vjeruje se da paracetamol uzrokuje blagu inhibiciju aktivnosti periferne ciklooksigenaze (COX), točnije selektivnu inhibiciju COX-2. Sve je više dokaza o njegovom dodatnom središnjem antinociceptivnom djelovanju. Smatra se da je analgetsko djelovanje paracetamola rezultat direktne i indirektno inhibicije aktivnosti središnjih ciklooksigenaza, te aktivacije endogenog kanabinoidnog sustava kao i spinalnog serotoninergičkog puta<sup>83</sup>. Također je dokazano da paracetamol sprječava sintezu prostaglandina na staničnoj transkripcijskoj razini neovisno o aktivnosti COX<sup>84</sup>.

Iako slabiji analgetik u odnosu na NSAIL, kombinacija paracetamola i NSAIL pokazuje bolja analgetska svojstva nego pojedini lijek zasebno<sup>85</sup>. Taj sinergistički analgetski efekt posebno je naglašen u istraživanju Baileya i suradnika koji su kombinirali paracetamol i ibuprofen kod operativnog vađenja trećih kutnjaka<sup>86</sup>. Paracetamol dan intravenski u jednokratnoj dozi kod opioidne analgezije smanjio je potrebu za opioidnima za 30% u razdoblju od 4 sata, dok kombinacija paracetamola i opioida kao što su kodein, tramadol i hidrokodon poboljšava analgetski učinak<sup>87</sup>.

Paracetamol u odnosu prema NSAIL ima značajno manje neželjenih reakcija i preporučuje se kod pacijenata kada su NSAIL kontraindicirani (npr. kod pacijenata s bubrežnim oštećenjem, astmom i želučanim ulkusom). Hepatotoksičnost u terapijskoj dozi je izrazito rijetka, no sve je veći broj pacijenata s akutnim zatajenjem jetre uzrokovane predoziranjem paracetamolom. Paracetamol može kod pacijenata na antikoagulantnoj terapiji varfarinom podići vrijednosti INR-a<sup>87</sup>.

### 1.7.5. *Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL)*

U nesteroidne protuupalne lijekove svrstavaju se i neselektivni nesteroidni protuupalni lijekovi, koksibi (COX-2 selektivni inhibitor) i salicilati. NSAIL posjeduju široki spektar analgetskog, protuupalnog i antipiretskog djelovanja te su vrlo učinkoviti u liječenju različitih vrsta akutne boli<sup>87</sup>. Mnogi učinci NSAIL se mogu objasniti mehanizmom inhibicije sinteze prostaglandina u perifernim tkivima, živcima i središnjem živčanom sustavu<sup>88</sup>.

NSAIL se može podijeliti u nekoliko kemijskih skupina:

- derivati propionske kiseline (ibuprofen, ketoprofen, naproksen),
- derivati feniloctene kiseline (diklofenak),
- derivati indola (indometacin),
- oksikami (meloksikam, piroksikam).

Inhibicija biosinteze prostaglandina odvija se inhibicijom enzima ciklooksigenaze (COX). Identificirana su 3 podtipa ciklooksigenaze: COX-1 (konstitutivni), COX-2 (inducibilni) i COX-3. Prostaglandini reguliraju brojne fiziološke funkcije kao što je mukozna zaštita želuca, bronhodilatacija, renalna tubularna funkcija i intrarenalna vazodilatacija. Sintezom endotelnog prostaciklina dolazi do vazodilatacije i prevencije adhezije trombocita, dok sintezom trombokšana iz trombocita posredstvom COX dolazi do agregacije trombocita i vazokonstrikcije. Uz izuzetak sinteze prostaciklina (većinom posredstvom COX-2) navedeni fiziološki procesi odvijaju se posredstvom COX-1 koja se kao konstitutivni enzim nalazi u želucu, trombocitima i bubrezima. Rezultat funkcije COX-1 vidi se u brojnim neželjenim reakcijama vezanim uz uporabu neselektivnih NSAIL. Oštećenje tkiva dovodi do stvaranja COX-2 (inducibilni enzim) što omogućava sintezu prostaglandina koja će kasnije dovesti do upale, periferne senzitivacije nociceptora i posljedične pojačane percepcije boli. Indukcija COX-2 u kralješničnoj moždini bitna je u procesu središnje senzitivacije. COX-2 je u pojedinim tkivima i konstitutivni enzim kao što su bubrezi, kardiovaskularni sustav i mozak, dok kod pojedinih karcinoma dolazi i do njegove prekomjerne ekspresije<sup>89</sup>.

Acetilsalicilna kiselina (ASK) jedini je lijek iz ove skupine koji ireverzibilno inhibira oba enzima ciklooksigenaze, dok svi ostali nesteroidni protuupalni lijekovi ciklooksigenazu 1 i 2 inhibiraju na reverzibilan način. Važno je istaknuti da kod pojedinih lijekova postoji određeni stupanj selektivnosti za COX-1 ili COX-2. Diklofenak i meloksikam djeluju jače na COX-2,

indometacin i ketoprofen na COX-1, dok ibuprofen i naproksen djeluju podjednako na obje vrste. Obzirom da se gastrotoksični učinak povezuje s inhibicijom COX-1, dizajnirani su selektivni COX-2 inhibitori, poput rofekoksiba i celekoksiba s ciljem smanjenja gastrotoksičnosti. Navedeni su lijekovi pokazali sličnu učinkovitost kao neselektivni COX inhibitori, ali uz manje gastrointestinalnih nuspojava. Međutim, kod primjene ovih lijekova primijećena je povećana incidencija tromboembolijskih incidenata jer inhibicija COX-2 dovodi do smanjene sinteze prostaciklina (P<sub>g</sub>I<sub>2</sub>) u endotelu uz nepromijenjenu sintezu tromboksana. Posljedično se povećava agregacija trombocita<sup>90</sup>.

Neželjene reakcije vezane uz primjenu NSAIL mogu se manifestirati na gastrointestinalnom sustavu (gastrotoksičnost) u obliku boli u trbuhu, mučnine i povraćanja, nešto rjeđe u obliku oštećenja sluznice, ulceracija i krvarenja. Nefrotoksičnost se može pojaviti kod bolesnika s kompromitiranom funkcijom bubrega u obliku oštećenja funkcije bubrega, hiperkalijemije i proteinurije. Hepatotoksičnost karakterizira povišenje jetrenih enzima a rijetko i zatajenje jetrene funkcije. Neželjene reakcije mogu zahvatiti središnji živčani sustav (glavobolja, tinitus, omaglica), kardiovaskularni sustav (retencija tekućine, hipertenzija, edem, rijetko infarkt miokarda i kongestivno zatajenje srca). Rijetko se mogu javiti trombocitopenija, neutropenija, aplastična anemija, astma, osip i svrbež<sup>90</sup>.

#### *1.7.6. Opioidni analgetici*

Opioidni analgetici su lijekovi čije se djelovanje ostvaruje putem opioidnih receptora. Imaju sličan učinak kao i morfij koji je najzastupljeniji alkaloid u ekstraktu soka glavice maka odnosno “opijuma” čiji je učinak euforije i analgezije poznat već tisućama godina. Opioidni receptori se nalaze u mozgu, kralješničnoj moždini i perifernim nociceptorima. Poznato je da postoje 3 skupine opioidnih receptora:  $\mu$  (mi),  $\kappa$  (kapa) i  $\delta$  (delta). Vezanjem opioida na opioidne receptore dolazi do modulacije nocicepcije što je njihov najvažniji farmakološki učinak.

Aktivacijom  $\mu$  receptora ostvaruje se supraspinalna analgezija ali i respiratorna depresija, mioza, mučnina i povraćanje, euforija, psihička i fizička ovisnost i hipomotilitet crijeva.

$\kappa$  receptori moduliraju spinalnu i visceralnu analgeziju uz minimalni učinak na respiraciju.

$\delta$  receptori facilitiraju aktivnost  $\mu$  receptora i pojačavaju supraspinalnu i spinalnu analgeziju.

Opioidni receptori pripadaju skupini receptora spregnutih s G proteinima. Sastoje se od ekstracelularnih transmembranih regija koje određuju specifičnost receptora i intracelularnih regija vezanih na G proteine. Aktivacija opioidnih receptora dovodi do slanja signala putem natrijskih kanala i sustava enzima protein C kinaze što dovodi do inhibicije adenil ciklaze, smanjenja koncentracije cAMP-a (cikličkog adenozin monofosfata), aktivacije kalijevih kanala i smanjenja oslobađanja neurotransmitera iz živčanih završetaka. Presinaptički receptori zatvaraju kalcijeve kanale i smanjuju oslobađanje neurotransmitera kao što su glutamat i acetilkolin, dok postsinaptički receptori otvaranjem kalijevih kanala hiperpolariziraju neurone<sup>56,90</sup>.

Prema farmakodinamskim svojstvima opioidni analgetici dijele se na:

- snažne agoniste,
- blage do umjerene agoniste,
- opioide s miješanim učinkom na receptore,
- ostale opioide (tramadol)<sup>90</sup>.

Snažni agonisti vežu se na opioidne receptore s jakim afinitetom pri čemu dovode do maksimalnog učinka u odgovarajućoj dozi. Tu se ubrajaju morfij, meperidin, fentanil, sufentanil, alfentanil, diamorfin i petidin. Morfij je nespecifični agonist  $\mu$ ,  $\kappa$  i  $\delta$  receptora. Standard je za usporedbu svih ostalih opioida. Umjereno je potentan lijek, sporog nastupa djelovanja i vršnog učinka, srednje duljine djelovanja. Standardne opioidne nuspojave morfina ovise o dozi<sup>56</sup>.

Blagi do umjereni agonisti vežu se na receptore s nešto slabijim afinitetom pa im je i učinkovitost manja u odnosu na morfij (kodein i oksikodon). Kodein je parcijalni agonist slabije učinkovitosti od morfija. Kao analgetik se često primjenjuje u kombinaciji s paracetamolom ili acetilsalicilnom kiselinom. Treba biti oprezan jer se kodein putem enzima CYP2D6 metabolizira u morfin, pa kod brzih metabolizatora ovoga enzima može doći do povećanog rizika od neželjenih reakcija. Oksikodon je potentniji od kodeina, u visokim dozama koristi se za liječenje teške boli, dok se u manjim dozama i u kombinaciji s paracetamolom koristi za liječenje blage do umjerene boli<sup>90</sup>.

Opioidi s miješanim učinkom na opioidne receptore vežu se na  $\mu$  receptore s velikim afinitetom ali ih nepotpuno aktiviraju. Rezultat toga je da u malim dozama ostvaruju rastući učinak do točke u kojoj povećanje doze nema analgetskog učinka ili ga čak umanjuje. Tu se ubrajaju buprenorfin i pentazocin. Buprenorfin je potentan i dugo djelujući opioid čiji se mehanizam djelovanja ostvaruje kao parcijalni agonist  $\mu$  receptora i antagonist  $\kappa$  receptora. Pentazocin je najstariji opioid s miješanim učinkom. Djeluje kao agonist  $\kappa$  receptora i slabi antagonist  $\mu$  receptora<sup>90</sup>.

Postoje i antagonisti, lijekovi koji imaju visoki afinitet za opioidne receptore ali koji na njima ne ostvaruju unutarstanični učinak. Djeluju na način da istiskuju agoniste s receptora i poništavaju njihov učinak (nalokson i naltrekson)<sup>56</sup>.

Glavni učinak opioida je analgezija koja je učinkovitija za slabo lokaliziranu visceralnu bol nego za oštru somatsku bol.

Opioidi, osim analgezije, imaju i druge učinke na središnji živčani sustav kao i na kardiovaskularni, gastrointestinalni, bilijarni i renalni sustav. U središnjem živčanom sustavu djeluju na osjetilnu ali i emocionalnu komponentu boli, dovode do pojave euforije, a ponekad i do disforije (vrlo neugodan osjećaj), te mogu dovesti i do sedacije pogotovo kod starijih osoba. Inhibicijom centra za disanje u produljenoj moždini mogu uzrokovati depresiju disanja koja ovisi o dozi opioida i češće se javlja u osoba s insuficijencijom plućne funkcije, povišenim intrakranijalnim tlakom, astmom i kroničnom opstruktivnom plućnom bolešću. Suprimiraju refleks kašlja. Kao antitusik se najčešće koristi kodein. Dovodi do pojave mioze koja nema tolerancije pa je bitan znak u dijagnozi predoziranja. Posljedica supraspinalnog učinka kod intravenske primjene visokih doza liposolubilnih opioida (fentanila) je pojava rigidnosti trupa što može dovesti do smetnji disanja. Aktivacija kemoreceptorske okidačke zone za posljedicu ima pojavu mučnine i povraćanja. Kao utjecaj na središnji živčani sustav opioidi utječu i na regulaciju tjelesne temperature.

Bradikardija je glavni učinak na kardiovaskularni sustav, iako meperidin može uzrokovati tahikardiju zbog antimuskarinskog učinka. Hipotenzija se može javiti kod hipovolemičnih pacijenata iako je krvni tlak načelno očuvan. Kao posljedica depresije disanja može se pojaviti porast  $pCO_2$  što može uzrokovati cerebralnu vazodilataciju i povišeni intrakranijalni tlak. Konstipacija je dominantni učinak na gastrointestinalni sustav. Obzirom na to da se na

konstipaciju ne javlja tolerancija ona se neće smanjiti tijekom dulje primjene opioida. Posljedica je učinka na središnji i enteralni živčani sustav. Opioidi mogu dovesti do kontrakcije glatkih mišića bilijarnog stabla i Oddijeva sfinktera što može uzrokovati bilijarne kolike, smanjiti protok kroz bubrege (kasnije smanjenje bubrežne funkcije), pojačati tonus uretera (kasnije pogoršanje kolike kod ureterolitijaze) i tonus mokraćnog mjehura (kasnije retencija urina). Kao posljedica relaksacije glatkih mišića uterusa opioidi mogu dovesti do produljenog poroda. Crvenilo i toplina kože, a katkada i znojenje i svrbež, mogu se javiti kod parenteralne primjene. Svi navedeni učinci posljedica su izravnog otpuštanja histamina i učinka putem središnjeg živčanog sustava<sup>90</sup>.

Općenito gledajući opioidi se uglavnom koriste za liječenje umjerene do teške boli različitih etiologija. Zbog navedenih nuspojava, a osobito respiratorne depresije, opioide je potrebno titrirati prema odgovoru bolesnika. Preporučene doze potrebne za odgovarajući učinak uglavnom su samo okvirne jer među bolesnicima postoji velika varijabilnost u odgovoru na opioide uzrokovane genskim polimorfizmom i posljedičnom varijabilnošću u metaboliziranju opioida. Sigurna uporaba opioida u liječenju akutne boli podrazumijeva nisku početnu dozu lijeka kojoj se zatim u odgovarajućim vremenskim intervalima dodaju ponavljane doze do zadovoljavajućeg odgovora. Do respiratorne depresije zbog prevelike doze opioida najčešće će doći tek po postignutoj analgeziji, a uglavnom joj prethodi sedacija<sup>56</sup>.

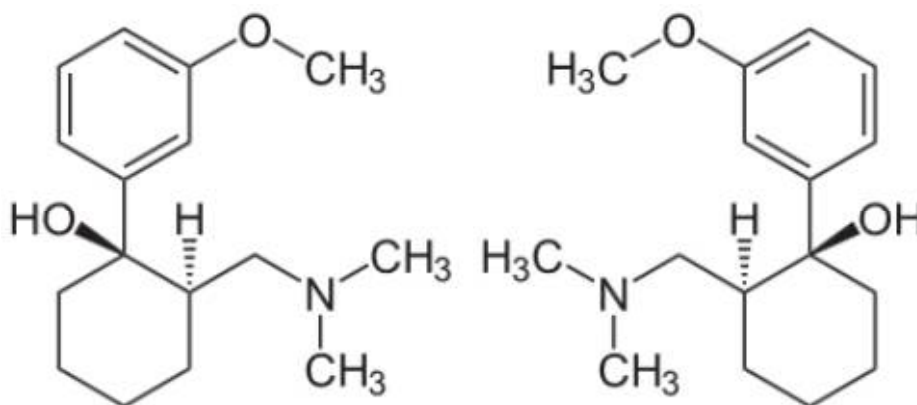
#### *1.7.6.1. Tramadol*

Tramadol je središnje djelujući opioidni analgetik s multimodalnim mehanizmom djelovanja. Djeluje na serotonergičke i noradrenergičke nociceptore, dok glavni metabolit O-desmetiltramadol djeluje na  $\mu$  opioidne receptore. U usporedbi s morfijem analgetski mu je učinak 10 puta slabiji. Indiciran je za liječenje akutne i kronične boli umjerenog do umjereno teškog intenziteta.

Tramadol je prvi put sintetiziran 1962. godine u njemačkoj farmaceutskoj kompaniji Grünenthal GmbH vezanjem odgovarajućeg cikloheksanona s 3-metoksifenilmagnezijevim bromidom u Grignardovoj reakciji<sup>91</sup>. U novije vrijeme sinteza tramadola i njegova dva metabolita odvija se pomoću iste kemijske reakcije organolitijevih derivata<sup>92</sup>.



Kemijska formula tramadola je (1R,2R)-2-(dimethylaminomethyl)-1-(3-methoxyphenyl) cyclohexanol ili (1R,2R)-2-(dimethylaminomethyl)-1-(m-methoxyphenyl) cyclohexanol. U prodaju dolazi kao racemička smjesa dva enantiomera u omjeru 1:1 (+) enantiomer i (-) enantiomer. Tramadol hidroklorid je dobro topiv u vodi i metanolu. Njegova konstanta disocijacije iznosi pKa 9.41.



Slika 8. Kemijska struktura tramadola, tj. njegova izomera (1S,2S)-tramadol. (Preuzeto iz: Pennings E, Bodenschatz C, Beran D. Tramadol Update Review Report. 36th ECDD Agenda item 6.1. WHO. 2014., str. 11.)

Farmakodinamika tramadola je specifična i zbog toga se on vrlo često naziva atipičnim opioidom. Spomenuti enantiomeri djeluju na inhibiciju ponovne pohrane monoamina i to (+) enantiomer pridonosi analgeziji inhibirajući ponovnu pohranu serotonina dok (-) enantiomer inhibira ponovnu pohranu noradrenalina. Za glavnu djelatnost preko  $\mu$  opioidnih receptora zaslužan je glavni metabolit tramadola O-desmetil tramadol (još nazivan M1 ili ODT). Iz navedenog je vidljivo da analgetski mehanizam djelovanja tramadola uključuje i neopioidne i opioidne komponente. Sam ( $\pm$ ) tramadol ima slab afinitet za  $\mu$  opioidne receptore koji je 4000 puta manji nego morfij, dok je afinitet prema  $\kappa$  i  $\delta$  receptorima još manji<sup>93</sup>. Međutim, njegov metabolit ( $\pm$ ) O-desmetil tramadol (M1) pokazuje 400 puta veći afinitet za  $\mu$  receptore u odnosu na matičnu tvar, iako je u usporedbi s morfijem i dalje značajno manji. Afinitet ( $\pm$ ) M1 metabolita je u prvom redu rezultat afiniteta (+) enantiomer koji je 700 puta veći od tramadola i 1/10 afiniteta morfija. Metabolit ( $\pm$ ) M5 također ima veći afinitet od ( $\pm$ ) tramadola iako se zbog nemogućnosti prolaska kroz krvno-moždane barijere sumnja u njegov analgetski

učinak. Metaboliti M2, M3 i M4 imaju zanemariv afinitet za humane  $\mu$  opioidne receptore<sup>93,94</sup>.

Analgetski učinak tramadola sinergistički je rezultat djelovanja tramadola na serotoninergički i noradrenergički put kao i djelovanje na  $\mu$  opioidne receptore. Dokaz tome je i činjenica da nalokson poništava svega 30% analgetskog učinka tramadola, kod kinidin (inhibitor jetrene demetilacije tramadola u M1 metabolit) inhibira miozu induciranu tramadolom a da pri tome gotovo uopće ne utječe na analgeziju<sup>95</sup>. Desmeules i suradnici su s druge strane uspjeli reducirati analgeziju induciranu tramadolom za 67 - 97% uz pomoć johimbina (antagonista  $\alpha_2$ -adrenoreceptora)<sup>96</sup>. Minami i suradnici istraživali su učinke tramadola na monoaminske transportere i G-protein vezane receptore. Zaključili su da G-protein vezani receptori i ionski kanali otvaranim ligandomom mogu također biti meta za tramadol. Međutim, nije poznato je li analgetski učinak tramadola povezan s djelovanjem tramadola na ove receptore<sup>97</sup>.

Kao analgetik, učinak tramadola je ekvipotentan kodeinu što je oko 10% potentnosti morfija. Obzirom da mu je bioraspoloživost nakon oralne primjene bolja u odnosu na morfij nakon oralne primjene, relativna potentnost se kreće oko 20%. Nakon oralne primjene analgezija nastupa za 1 sat i dostiže maksimum za 2 - 3 sata<sup>94</sup>.

Iako je široki spektar indikacija za primjenu tramadola kako u akutnoj (poslijeoperacijskoj, traumatskoj) tako i u kroničnoj (karcinomskoj i nekarcinomskoj) boli brojne meta-analize pokazale su da analgetska terapija samo tramadolom (monoterapija) najčešće nije adekvatna<sup>91</sup>. Međutim, postignuti su dobri rezultati u liječenju neuropatske boli<sup>98</sup>.

Tramadol na tržište dolazi u obliku soli hidroklorida te se može primijeniti peroralno, sublingvalno, intranazalno, rektalno, intravenski, subkutano i intramuskularno. Također postoje pripravci kombinacije tramadola i paracetamola (37,5 mg tramadola + 325 mg paracetamola), kao i pripravci s brzim i produljenim nastupom djelovanjem. Preporučena dnevna doza je od 100 do 400 mg, dok je maksimalna dnevna doza 400 mg/dan. Apsorpcija tramadola nakon oralne (više od 90%), rektalne i intramuskularne primjene je gotovo u cijelosti. Metabolizira se u jetri demetilacijom, oksidacijom i konjugacijom te je identificirano 23 metabolita. Uz pomoć enzima citokrom P450 2D6 (CYP2D6) dolazi do O-demetilacije i nastaje M1 metabolit. O njegovoj aktivnosti ovisi i koncentracija M1 u plazmi. Tramadol

primijenjen oralno izlučuje se iz organizma putem urina 90% (60% nepromijenjen i 30% kao slobodni i konjugirani metaboliti) i 10% putem stolice.

Tramadol je siguran analgetik. Najčešće neželjene reakcije su mučnina, vrtoglavica i povraćanje i to najčešće na početku terapije s pojavnošću u nešto više od 10% pacijenata. Pospanost, umor, glavobolja, pojačano znojenje, suha usta i zatvor (kod 1 – 10% pacijenata), dok se dijareja i kardiovaskularne disregulacije (palpitacije, tahikardija, posturalna hipotenzija kod brze intravenske primjene) javljaju u svega 0,1 - 1% pacijenata. U terapijskim dozama tramadol ne izaziva klinički relevantnu depresiju disanja te se ona uz epiletiformne konvulzije, tremor, bradikardiju, halucinacije i strah javlja izrazito rijetko (0,01 - 0,1% pacijenata)<sup>99</sup>. Međutim, tramadol je kontraindiciran kod pacijenata s poremećajem respiratorne funkcije. Tramadol može uzrokovati serotoninski sindrom, osobito ako se kombinira s drugim lijekovima koji povisuju razinu serotonina, kao što su selektivni inhibitori ponovnog unosa serotonina ili dualni inhibitori ponovnog unosa noradrenalina i serotonina (duloksetin, venlafaksin)<sup>90</sup>.

#### *1.7.7. Adjuvantni analgetici*

Adjuvantni analgetici čine raznoliku skupinu lijekova čiji glavni učinak nije postizanje analgezije. Međutim, uvidjelo se da njihov sekundarni učinak poboljšava analgeziju te su danas predmet brojnih istraživanja posebice u različitim modalitetima multimodalne analgezije. U adjuvantne analgetike ubrajaju se antidepresivi, antikonvulzivi,  $\alpha_2$  agonisti i NMDA (N-metil-D-aspartat) antagonisti.

Antidepresivi se dijele na tricikličke antidepresive (TCA), selektivne inhibitore preuzimanja serotonina i noradrenalina (SNRI) i selektivne inhibitore preuzimanja serotonina (SSRI). Kao analgetici najčešće se koriste u liječenju kronične neuropatske boli. Svoj analgetski učinak ostvaruju pojačavanjem descendente inhibicije u leđnoj moždini za što je potrebna manja doza nego za liječenje depresije. Levin i suradnici ustvrdili su da desipramin (TCA antidepresiv) dan prije oralno kirurškog zahvata povećava i produljuje analgetski učinak jednokratne doze morfija, iako oba lijeka nemaju analgetski učinak ako se daju zasebno<sup>100</sup>.

Kod antikonvulziva analgetski učinak u liječenju akutne boli pokazala su dva analoga  $\gamma$ -aminomaslačne kiseline (GABA) gabapentin i pregabalin. Oni pokazuju antiepileptička, anksiolitička i analgetska svojstva te se najčešće koriste prijeoperacijski ili neposredno nakon traume. Mehanizam djelovanja nije direktno putem GABA receptora već se selektivno vežu na voltažne kalcijске kanale u neuronima i smanjuju presinaptičko oslobađanje ekscitatornih neurotransmitera supstancije P, glutamata i noradrenalina. Kod alveotomije umnjaka pregabalin u dozi od 300 mg dnevno imao je poslije operacije zadovoljavajući analgetski učinak koji je trajao duže od analgetskog učinka 400 mg ibuprofena<sup>101</sup>.

U  $\alpha_2$  agoniste ubrajamo klonidin, deksmedetomidin i adrenalin koji imaju sedativne, anksiolitičke, hemodinamske i analgetske učinke. Njihov mehanizam djelovanja odvija se posredstvom  $\alpha_2$  receptora koji se nalaze u dorzalnom rogu kralješnične moždine i u nekim regijama mozga. Međutim, učinak  $\alpha_2$  agonista vidljiv je i na periferiji. Međusobno se razlikuju po omjeru  $\alpha_2 : \alpha_1$  selektivnosti koja iznosi 1600:1 za deksmedetomidin, 200:1 za klonidin i 1:1 za adrenalin. Sustavno perioperacijsko primijenjeni klonidin i deksmedetomidin (oralno, intravenski i intramuskularno) smanjuju polijeoperacijski intenzitet boli, potrošnju opioida i mučninu bez utjecaja na vrijeme oporavka<sup>102</sup>. Najčešće nuspojave su arterijska hipotenzija i bradikardija. Kombinacija lidokaina i klonidina za mandibularnu anesteziju kod alveotomije umnjaka pokazala su značajno bolju poslijeoperacijsku analgeziju u odnosu na kombinaciju lidokaina i epinefrina uz smanjene vrijednosti dijastoličkog krvnog tlaka<sup>103</sup>.

Ketamin je najznačajniji NMDA antagonist koji svoje djelovanje djelomično ostvaruje i putem  $\mu$  receptora. Smatra se da ketamin može umanjiti mogućnost razvoja opioidne hiperalgezije posebno nakon anestezije u kojoj je korišten remifentanil. Ketamin se uglavnom koristi u perioperacijskom razdoblju. U analgetskim dozama mala je vjerojatnost izazivanja halucinacija. Ketamin je posebno koristan za liječenje poslijeoperacijske boli u bolesnika koji su razvili toleranciju na opioide<sup>104</sup>. Kombinacija lokalne anestezije i subanestetičke doze ketamina inicirane za kirurško odstranjenje impaktiranih umnjaka omogućilo je dobru lokalnu anesteziju uz ublažavanje poslijeoperacijskih tegoba za pacijente poboljšavajući poslijeoperacijsku analgeziju uz smanjenje otekline<sup>105</sup>. Magnezij fiziološki djeluje poput zatvarača na NMDA receptoru koji ima funkciju ionskog kanala. Prvi je korak u aktivaciji NMDA receptora uklanjanje magnezija s njegovog mjesta vezivanja na receptoru. Magnezij se kao adjuvantni analgetik uglavnom koristi u perioperacijskom razdoblju jer ima i protuupalno djelovanje smanjujući razinu IL-6 i TNF- $\alpha$  u plazmi. Početna doza je 20 - 50

mg/kg u polaganoj infuziji praćeno s 10 mg/kg/h do maksimalno iduća tri dana. Magnezij može izazvati hipotenziju, u visokim dozama poremećaje vodljivosti u srcu i, u neposrednom poslijeoperacijskom razdoblju, ponovni nastup nedovoljno razriješenog neuromuskularnog bloka<sup>56</sup>.

Dobro su poznati učinci glukokortikoida: protuupalno, protualergijsko, antiedematozno i antipiretičko djelovanje. Osim njih, glukokortikoidi posjeduju i antiemetički i analgetski učinak. Pretpostavlja se da je analgetsko djelovanje glukokortikoida kombinacija protuupalnog djelovanja i direktnog učinka na neurone koji prenose bolni podražaj te nociceptore. Oni smanjuju lučenje neuropeptida, inhibiraju prijenos putem C vlakana i potiču lučenje endogenih opioida. Većinu tih efekata glukokortikoidi ostvaruju nuklearnim receptorima i sintezom odgovarajućih proteina. Zbog toga je njihov učinak odgođen, najčešće 3 - 4 sata, ali može trajati i više dana po jednokratnoj dozi. Glukokortikoidi se najčešće kao adjuvantni lijekovi primjenjuju u perioperacijskom razdoblju intravenskim putem. Najčešće korišteni glukokortikoidi kao adjuvantni analgetici jesu hidrokortizon (100 mg) iz skupine kratkodjelujućih, metilprednizolon (80 mg) iz skupine srednjedjelujućih i deksametazon (8 – 16 mg) kao dugodjelujući glukokortikoid. U nuspojave jednokratnih doza glukokortikoida prvenstveno spada podizanje razine glukoze u krvi u bolesnika s intolerancijom glukoze i kod dijabetičara. Osim analgetskog učinka, glukokortikoidi pokazuju izraženo smanjenje učestalosti poslijeoperacijske mučnine i povraćanje, osobito deksametazon<sup>56,106</sup>.

#### *1.7.8. Lokalni anestetici*

Era lokalne anestezije započinje davne 1884. godine kada Sigmund Freud počinje eksperimentirati s kokainom kao lokalnim anestetikom. Kasnije će 1891. godine njemački kirurg Augustus Bier provoditi pokuse primjenjujući otopinu kokaina za epiduralnu anesteziju. Godine 1899. francuski kirurg Tuffer, neupoznat s istraživanjima Biera, također koristi otopinu kokaina za epiduralnu anesteziju kod operacije sarkoma zdjelice u lokalnoj anesteziji. U kasnijim godinama izvodi operacije bubrega, želuca i prsnog koša u lokalnoj anesteziji. U stomatologiji otopinu kokaina za lokalnu anesteziju prvi je na sebi primijenio Amerikanac Halsted. Zbog visoke toksičnosti ali i razvoja ovisnosti, kokain nije naišao na široku uporabu, već je fokus usmjeren ka pronalaženju sigurnijeg lokalnog anestetika. Tako je 1905. godine otkriven prokain, esterski derivat kokaina, nazvan Novokain što znači novi

kokain. Prokain je korišten dugi niz godina, no zbog potrebe za jačim anestetikom švedski znanstvenik Nils Lofgren je tijekom Drugog svjetskog rata sintetizirao prvi amidni lokalni anestetik lidokain. Kasnije 1970. godine sintetiziran je artikain koji uz lidokain čini najčešće korištene lokalne anestetike u stomatologiji danas<sup>107</sup>.

Mehanizam djelovanja lokalnih anestetika je reverzibilni prekid stvaranja akcijskog potencijala i kondukcije staničnog električnog impulsa blokadom natrijevih kanala u živčanim stanicama.

Molekula lokalnih anestetika sastoji se od tri dijela: lipofilnog aromatskog prstena, hidrofilne amino skupine i intermedijarnog lanca koji povezuje ova dva kraja molekule. Intermedijarni lanac može pripadati esterskoj ili amidnoj skupini te se na temelju toga lokalni anestetici dijele na estere (kokain, prokain, tetrakain, kloroprokain) i amide. Amidi, obzirom na molekularnu građu, dijele se u tri podskupine: ksilidi (lidokain, mepivakain i bupivakain), toluidini (prilokain) i tiofeni (artikain). Jačina lokalnog anestetika ovisi o njegovoj topivosti u mastima. Poredani po jačini izgledaju: bupivakain, artikain, lidokain, prilokain, mepivakain (bupivakain najjači dok je mepivakain najslabiji). Bitna činjenica je da samo neionizirana lipofilna forma (baza) može doći na ciljno mjesto u živčanoj stanici i dovesti do efekta anestezije. Trajanje lokalne anestezije ovisi o vezivanju anestetika za plazmene i tkivne proteine (poglavito globuline i eritrocite, te nešto manje na proteine plazme). Na vrijeme nastupa anestezije utječu konstanta disocijacije  $pK_a$  (što je niža brži je nastup), topivost u mastima i ukupna doza anestetika. Sama koncentracija anestetika utječe na jačinu anestezije. Svakako treba imati na umu da trajanje anestezije ovisi i o difuziji anestetika s mjesta aplikacije pa je dodatak vazokonstriktora bitan faktor. Na anesteziju utječe i pH tkiva u koju se isti inicira, pa će tako u upalnom tkivu čiji je pH nizak (cca 5 - 6) zbog disocijacije velike količine anestetika izostati adekvatni anestetski učinak.

Esteri se metaboliziraju u plazmi posredstvom pseudokolin esteraze pri čemu nastaju analozi para-aminobenzojeve kiseline (PABA) i amino alkohol. PABA analozi se uglavnom nepromijenjeni izlučuju urinom, amino alkoholi se dalje metaboliziraju u jetri, dok se otprilike 2% nepromijenjenih estera izlučuje putem bubrega. Upravo su PABA analozi uzročnici čestih pojava alergijske reakcija na estere<sup>107</sup>.

Amidi se metaboliziraju u jetri posredstvom enzima citokrom P<sub>450</sub>, nakon čega dolazi do konjugacije pri čemu nastaju metaboliti dobro topivi u vodi koji se izlučuju putem bubrega. Između 70 i 90% amida se metabolizira u jetri, dok se 10 - 30% nepromijenjeno izlučuje putem bubrega<sup>107</sup>.

Prokain je prvi sintetizirani lokalni anestetik kojega je otkrio Alfred Einhorn 1905. godine. On je esterski anestetik koji je bio na tržištu do 1996. godine u koncentracijama od 2 i 4%. Jaki je vazodilatator pa mu je jačina slabija u odnosu na druge lokalne anestetike. To svojstvo omogućilo mu je intraarterijsku primjenu u hitnim stanjima liječenja arteriospazma. Maksimalna preporučena doza za periferni blok je 1000 mg. Pojavnost alergijskih reakcija jednaka je kao i u drugih estera što je značajno više nego kod amidnih anestetika<sup>108</sup>.

Lidokain je prvi lokalni anestetik amidnog tipa. On je dvostruko potentniji ali i toksičniji u odnosu na prokain. Dovodi do vazodilatacije manje nego prokain ali više u odnosu na mepivakain i prilokain. Vrijeme nastupa mu je 3 - 5 minuta. Lidokain je već nekoliko godina nakon pojave na tržištu zbog bržeg nastupa anestezije, veće dubine, duljeg trajanja, većeg potencijala i minimalne alergijske reakcije u potpunosti istisnuo prokain i postao zlatni standard za usporedbu ostalih lokalnih anestetika. Na tržište dolazi kao 2%-tna otopina lidokain hidroklorida. Zbog efekta vazodilatacije dodaje mu se epinefrin odnosno adrenalin u različitim koncentracijama. Učinak adrenalina je vazokonstrikcija na mjestu aplikacija što omogućuje dublju i dulju anesteziju, smanjuje krvarenje te sprječava otplavlivanje anestetika i nastajanje toksičnih reakcija. Duljina trajanja anestezije lidokaina bez adrenalina je 5 - 10 minuta za pulpu, dok za lidokain s adrenalinom iznosi 60 min za pulpu te 3 - 5 sati za meka tkiva. Maksimalna preporučena doza lidokaina je 500 mg dok za adrenalin ona iznosi 200 µg<sup>108</sup>.

Mepivakain, amidni anestetik sintetizirao je A. F. Ekenstam 1957. godine. U stomatologiji je uveden 1960. godine kao 2%-tna otopina sa sintetskim vazokonstriktorom levonordefrinom a 1961. godine kao 3%-tna otopina bez vazokonstriktora. Jednako je potentan ali nešto manje toksičan u odnosu na lidokain. Maksimalna preporučena doza je 400 mg. U odnosu na druge lokalne anestetike učinak vazodilatacije je minimalan te je 3%-tni mepivakin bez vazokonstriktora odličan izbor kod kompromitiranih pacijenata kod kojih je vazokonstriktor kontraindiciran kao i kod djece. Omogućuje 20 - 40 minuta anesteziju pulpe te 2 - 3 sata anesteziju mekog tkiva<sup>108</sup>.

Artikain pripada amidnoj skupini iako ima svojstva i amida i estera. Sintetizirao ga je H. Rusching 1969. godine. U odnosu na lidokain je 1,5 puta potentniji dok mu je toksičnost približno ista. Jedini je amid koji sadrži tiofensku skupinu, a metabolizira se i u plazmi (putem pseudokolin esteraze) i jetri (putem mikrosomalnih enzima). Dolazi kao 4%-tna otopina artikain hidroklorida s različitim koncentracijama epinefrina. Vrijeme nastupa mu je kraće od lidokaina i iznosi 1 - 3 minute, a trajanje anestezije nešto dulje. Također, penetracija kroz meka i tvrda tkiva je bolja u odnosu na lidokain. Maksimalna preporučena doza je 7 mg/kg<sup>108</sup>. Bupivakain je također amidni anestetik, sintetizirao ga je 1957. godine A. F. Ekenstam. On je 4 puta potentniji i toksičniji od lidokaina i mepivakaina. Specifičnost je bupivakaina u tome što je on dugo djelujući anestetik pa ona za pulpu iznosi 90 - 180 minuta i za meka tkiva 240 - 540 minuta (čak i do 720 minuta). Dolazi kao 0,5%-tna otopina s i bez vazokonstriktora. Svojstvo dugodjelujuće anestezije pokazalo se vrlo korisnim kod dugotrajnih zahvata i u slučajevima potrebe za dužom poslijeoperacijskom analgezijom. Preporučena maksimalna doza je 90 mg<sup>108</sup>.

#### *1.7.9. Vazokonstriktori kao dodatci lokalnim anestheticima*

Dodaci lokalnim anestheticima uvedeni su radi poboljšanja svojstava lokalnih anestetika i smanjenja incidencije neželjenih reakcija.

Vazokonstriktori su najčešći dodatci lokalnim anestheticima i danas su standard u dentalnoj medicini. Kako su svi lokalni anestetici neki više (prokain) neki manje (mepivakain) vazodilatatori, dodatak vazokonstriktora lokalnim anestheticima uvelike je utjecao na njihove karakteristike. Vazokonstriktori dovode do konstrikcije krvnih žila na mjestu primjene i smanjuju perfuziju tkiva pri čemu se smanjuje apsorpcija anestetika u kardiovaskularni sustav. Manja razina anestetika u krvi smanjuje rizik od nastanka toksičnih reakcija. Lokalno se zadržava više anestetika koji ulaze u živčanu stanicu i dovodi do dublje i dulje anestezije. Vazokonstrikcija također smanjuje krvarenje što je bitno kod kirurških zahvata.

Vazokonstriktori su kemijski spojevi identični ili slični medijatorima simpatičkog živčanog sustava epinefrin/adrenalin i noradrenalin, te se još nazivaju simpatomimeticima ili adrenergičkim lijekovima. Najčešće korišten vazokonstriktor kao dodatak lokalnim anestheticima je epinefrin odnosno adrenalin. U dentalnoj medicini i medicini još se koriste norepinefrin, fenilefrin, levonordefrin i felipresin. Oni ostvaruju svoj učinak putem



adrenergičkih receptora koji se nalaze u većini tkiva. Razlikujemo  $\alpha$  i  $\beta$  receptore koji se dalje dijele na:

- $\alpha_1$  receptore (zaduženi uglavnom za kontrakciju glatke muskulature krvnih žila posebice kože, gastrointestinalnog sustava, bubrega i mozga),
- $\alpha_2$  receptore (presinaptički receptor koji dovodi do negativne povratne sprege, inhibiraju otpuštanje inzulina, potiču otpuštanje glukagona, dovode do kontrakcije sfinktera probavnog trakta, inhibiraju otpuštanje norepinefrina u središnjem živčanom sustavu),
- $\beta_1$  receptore (utječu na rad srca pozitivno kronotropno, dromotropno i inotropno djelovanje),
- $\beta_2$  receptore (uglavnom odgovorni za fenomen borbe ili bijega, engl. *fight-or-flight* posredovan adrenalinom, relaksacije glatke muskulature bronhodilatacija i vazodilatacija, lipoliza, glikogenoliza, otpuštanje inzulina i dr.),
- $\beta_3$  receptore (lipoliza u masnom tkivu).

Adrenalin je otkrio Abel 1897. godine, a 1903. godine ga Braun koristi radi produženja djelovanja lokalne anestezije kokainom kod operacija nosa i to u razrjeđenjima od 1:10 000 do 1:100 000. Djeluje i na  $\alpha$  i na  $\beta$  receptore (iako s većim afinitetom prema  $\beta$  receptorima). Danas na tržište kao dodatak dolazi u razrjeđenjima od 1:50 000, 100 000, 200 000, 300 000 i 400 000 te se smatra sigurnim iako može dovesti do povišenja krvnog tlaka i srčanog ritma<sup>108</sup>. Potreban je oprez kod srčanih bolesnika, nekontroliranog hipertireoidizma, dijabetesa, feokromocitoma (apsolutna kontraindikacija) kao i kod pacijenata na terapiji tricikličkim antidepressivima, inhibitorima monoaminoooksidaze, fenotijazinom i neselektivnim  $\beta$ -blokatorima. U dentalnoj medicini intravaskularna aplikacija lokalnog anestetika i vazokonstriktora se apsolutno mora izbjeći jer može dovesti do neželjenih reakcija ne samo na lokalni anestetik već i na vazokonstriktor.

Norepinefrin, iako bez značajnog djelovanja na  $\beta_2$  receptore, klinički dovodi da jake vazokonstrikcije koja rezultira dramatičkim povišenjem krvnog tlaka te ne postoji opravdanost za njegovu primjenu kao ni za primjenu kombinacije norepinefrina i epinefrina u dentalnoj medicini<sup>109,110</sup>.

Fenilefrin, iako čisti  $\alpha$  agonist, u teoriji ima prednost pred drugim vazokonstriktorima. U kliničkoj praksi se pak pokazalo da dovodi do povišenja koncentracije lidokaina u krvi<sup>111</sup>.

Levonordefrin ima vrlo sličan utjecaj na kardiovaskularni sustav kao i norepinefrin<sup>112</sup>.

Osim adrenalina koji je danas standard u dentalnoj medicini, brojni drugi dodatci predmet su istraživanja čiji je cilj poboljšati svojstva lokalnih anestetika i unaprijediti poslijeoperacijsku analgeziju. Njihov cilj je ubrzati nastup senzornog i motornog bloka, produžiti trajanje bloka kao i samu dubinu bloka. Neki od tih dodataka su opioidi (buprenorfin, morfij, fentanil), vazokonstriktori (klonidin, deksmedetomidin), protuupalni lijekovi (deksametazon, te magnezij, ketamin i tramadol).

#### 1.8. Tramadol kao dodatak lokalnim anestheticima

Tramadol je atipični opioid ne samo zbog poznatog središnjeg djelovanja preko  $\mu$  opioidnih receptora i preko inhibicije ponovne pohrane monoamina (serotonina i norepinefrina) već i zbog lokalnog djelovanja. Mehanizam lokalnog djelovanja i djelovanje tramadola kao dodatka lokalnim anestheticima predmet su brojnih istraživanja.

Među prvima koji su proučavali atipično lokalno djelovanje tramadola su Pang i suradnici. Oni su u svom istraživanju 1998. godine dokazali anestetsko djelovanje tramadola nakon intradermalne aplikacije koje je bilo slično 1%-tnom lidokainu<sup>113</sup>. U istraživanju blokade neuralne provodljivosti ishijadičnog živca u štakora Tsai i suradnici apliciraju tramadol direktno na živac pri čemu postižu blokadu. U svojem zaključku navode da je lokalni mehanizam djelovanja tramadola drugačiji od opioidnog jer se isti nije mogao poništiti primjenom naloksone<sup>114</sup>. Slično istraživanje blokade neuralne provodljivosti ishijadičnog živca, ali na žabama, provode Mert i suradnici te potvrđuju rezultate Tsaieve studije. Navode da tramadol ima slična lokalna anestetska svojstva kao i lidokain, ali nešto slabija<sup>115</sup>. Altunkaya i sur. u svojim istraživanjima zaključuju da 5%-tni tramadol ima slična lokalna anestetska svojstva 2%-tnom prilokainu kod intradermalne aplikacije za kožne ekscizije te da tramadol produžuje bezbolno poslijeoperacijsko razdoblje uz smanjenje potrošnje analgetika<sup>11,12</sup>. Lokalna anestetska svojstva tramadola dokazali su i Kargi i sur. koristeći ga kao lokalni anestetik u kirurgiji popravka tetive šake<sup>116</sup>. Osim lokalnog anestetskog djelovanja tramadol je pokazao i lokalno analgetsko djelovanje. Tramadol apliciran submukozno nakon tonzilektomije kod djece u općoj anesteziji omogućio je bolju poslijeoperacijsku analgeziju<sup>13</sup>.

Međutim, još uvijek nije do kraja razjašnjen mehanizam lokanog djelovanja tramadola iako neka istraživanja ukazuju da bi se moglo raditi o 2 različita načina djelovanja: anestetski tip i opioidni/analgetski tip. Anestetski tip djelovanja tramadola objašnjava se direktnom blokadom voltaži ovisnih natrijevih kanala što je ujedno i mehanizam djelovanja lokalnih anestetika<sup>117</sup>. Opioidni/analgetski tip djelovanja tramadola ima više predloženih mehanizama kao što su slabo agonističko djelovanje na periferne  $\mu$  opioidne receptore<sup>118,119</sup> čiji se broj povećava u upalnom tkivu<sup>120,121</sup>, djelovanje preko nespecifičnih voltaži ovisnih kalijevih (K<sup>+</sup>) kanala i utjecaja na put dušičnog oksida<sup>122,123</sup>, agonističko djelovanje na valinoidni receptor 1 (TRPV-1, engl. Transient Receptor Potential Vanilloid-1) što osim lokalne analgezije dovodi i do neželjenog osjećaja pečenja i eritema<sup>124</sup> te blokiranje N-metil-D-aspartatnih receptora (NMDAR) ali kod visokih koncentracija tramadola<sup>125</sup>. Iz navedenoga, naziv atipični dobro opisuje svojstva tramadola kao lijeka čiji potencijal leži u multifaktorijskom mehanizmu djelovanja.

Navedena svojstva tramadola zaintrigirala su brojne znanstvenike u istraživanju utjecaja tramadola kao dodatka lokalnim anestheticima na anesteziju i poslijeoperacijsku analgeziju. Istraživanja kod brahijalnog aksilarnog pleksus bloka dala su oprečne rezultate. Tako je tramadol u dozama od 40, 100 i 200 mg dodan 1,5%-tnom mepivakainu za aksilarni brahijalni pleksus blok poboljšao poslijeoperacijsku analgeziju iako nije imao utjecaj na trajanje senzornog i motornog bloka<sup>126</sup>. U istraživanju 100 mg tramadola dodanog kombinaciji 0,5%-tnom levobupivakainu i 2%-tnom lidokainu nije se produžio senzorni blok, te je takva kombinacija čak i usporila nastup anestezije<sup>127</sup>. Kombinacija 200 mg tramadola dodanog 1,5%-tnom lidokainu značajno je produžila senzorni blok kao i vrijeme do prvog analgetika, ali na uštrb produženja nastupa anestezije<sup>15</sup>. Produženje senzornog i motornog bloka je postignut i kada je 100 mg tramadola dodano 1%-tnom mepivakainu<sup>128</sup>. No kada se 100 mg tramadola dodalo 0,75%-tnom ropivakainu nije bilo učinka na vrijeme nastupa i trajanja anestezije kao ni na vrijeme do prvog analgetika<sup>16</sup>.

Bez očekivanog učinka bilo je istraživanje u kojemu je tramadol dodan 0,5%-tnom levobupivakainu za psoas kompartment blok. Takva kombinacija nije poboljšala poslijeoperacijsku analgeziju niti je produžila trajanje senzornog bloka<sup>17</sup>. U sličnom istraživanju, ali s vrlo malim uzorkom, tramadol je dodan bupivakainu za kontinuiranu psoas kompartment blok anesteziju pri čemu nije bilo poboljšanja analgezije<sup>129</sup>. Gotovo dvostruko

dulja poslijeoperacijska analgezija postignuta je u istraživanju u kojem je 100 mg tramadola dodano 0,5%-tnom levobupivakainu za interskaleni blok kod artroskopije ramena<sup>14</sup>.

Kod intravenskih i epiduralnih anestezija nekoliko istraživanja ispitalo je utjecaj tramadola kao dodatka lidokainu. Acalovschi i suradnici poboljšavaju učinak 0,5%-tnog lidokaina kod intravenske regionalne anestezije dodajući mu 0,25% tramadola (koji sadrži 100 mg) skraćujući vrijeme nastupa senzornog bloka<sup>130</sup>. Slično istraživanje provodi i Aslan te zaključuje da lidokain u kombinaciji s morfijem ili tramadolom poboljšava poslijeoperacijsku analgeziju i osjetni blok kod intravenske regionalne anestezije, iako takve kombinacije nisu pokazale prednost u suzbijanju boli nastale pritiskom manšete, poboljšanju motornog bloka, trajanju analgezije ili potrošnji analgetika<sup>131</sup>. I kod epiduralne anestezije kombinacija tramadola i lidokaina pokazala je svoje prednosti. Pank je već 1997. godine kod poroda carskim rezom u epiduralnoj anesteziji dokazao da 50 mg tramadola dodanog 2%-tnom lignokainu (lidokainu) produljuje razdoblje analgezije<sup>132</sup>. Imani i suradnici dodaju tramadol u dozama od 50 mg i 100 mg 2%-tnom lidokainu kod carskog reza u epiduralnoj anesteziji pri čemu postižu brži nastup osjetnog i motornog bloka te produljuju vremensko razdoblje do uzimanja prvog analgetika. Također, postotak komplikacija kod majki i novorođenčadi nije statistički različit u odnosu na kontrolnu skupinu<sup>133</sup>.

U oralnoj kirurgiji provedena su dva istraživanja u kojima je tramadol korišten kao dodatak lokalnim anestheticima. Pozos i suradnici 2006. godine objavljuju istraživanje u kojem ispituju utjecaj tramadola dodanog artikainu na duljinu trajanja anestezije kod alveotomije donjih umnjaka. Tramadol u dozi od 50 mg dodaju 4%-tnom artikainu s epinefrinom u razrijeđenju 1:100 000, te takvu kombinaciju apliciraju u bukalnu sluznicu u području ekstrakcijske rane neposredno nakon nastupa bloka donjeg alveolarnog živca. Na mjestu aplikacije tramadola nije bilo oštećenja tkiva. Zaključuju kako tramadol dodan artikainu produljuje anestetski učinak artikaina i kako bi takva aplikacija tramadola mogla poboljšati kontrolu poslijeoperacijske boli<sup>134</sup>. U drugom crossover istraživanju utjecaja tramadola danog submukozno za anesteziju kod bloka donjeg alveolarnog živca korišten je 2%-tni mepivakain s epinefrinom, a 1 minutu nakon nastupa bloka submukozno na isti način aplicirano je 50 mg tramadola. Tramadol je dan lokalno submukozno na način na koji je apliciran lokalni anestetik kod mandibularne anestezije. Tramadol je korišten kao dodatak mepivakainu ali ne da se takva kombinacija pomiješala i dala u jednom aktu, već je tramadol dan u drugom aktu nakon postignute anestezije. Tako apliciran tramadol poboljšao je kvalitetu anestetskog

učinka mepivakaina u prva 2 sata bez utjecaja na nastup anestezije (vrijeme latencije) i bez produljene anestezije mekog tkiva<sup>135</sup>.

Druga istraživanja kod alveotomije umnjaka primjenjuju tramadol lokalno submukozno<sup>122,136,137</sup> ili direktno u obliku kapi<sup>138</sup> u operacijsko polje pri čemu poboljšavaju poslijeoperacijsku analgeziju<sup>122,136-138</sup> i produljuju trajanje anestezije artikaina<sup>122</sup> iako produljenja anestezije nije bilo kod primjene mepivakaina<sup>137</sup>. Zanimljivo istraživanje proveo je Al-Haideri u kojem je ispitao lokalni anestetik učinak tramadola s adrenalinom i bez adrenalina kod ekstrakcije gornjih molara. Zaključio je da tramadol s adrenalinom infiltriran supraperiostalno može biti vrlo učinkovit lokalni anestetik za vađenje gornjih molara. Obzirom na to da tramadol bez adrenalina ima slab anestetik učinak smatra da učinak adrenalina, u prvom redu vazokonstrikcija, omogućava tramadolu zadržavanje na mjestu aplikacije i djelovanje na živčane završetke. Također navodi da se studija odnosi samo na manje oralne i maksilofacijalne kirurške zahvate, tj. vađenje zuba. Iako statistički bez značajne razlike među skupinama, neželjene reakcije na tramadol (4% ukupno: mučnina i povraćanje) mogle bi ograničiti kliničku uporabu tramadola kao lokalnog anestetika<sup>18,139</sup>.

## 2. SVRHA I CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Alveotomija umnjaka ili operativno vađenje trećih kutnjaka najčešći je oralno kirurški zahvat koji se izvodi u lokalnoj anesteziji. Kako isti podrazumijeva odizanje mukoperiostalnog režnja, uklanjanje kosti uz često presijecanje zuba i šivanje, takvi zahvati praćeni su poslijeoperacijskom boli, oteklinom i trizmusom (otežanim i/ili ograničenim otvaranjem usta). Unatoč napretku samih operativnih tehnika, metoda anestezije i analgezije, pacijenti su i dalje izloženi intraoperacijskim i poslijeoperacijskim stresorima.

Svrha ovoga istraživanja je utvrditi utjecaj 50 mg tramadola, blagog atipičnog opioidnog analgetika, dodanog 2%-tnom lidokainu s adrenalinom u razrjeđenju 1:80 000, na anestetički blok donjeg alveolarnog živca i na poslijeoperacijsku analgeziju kod alveotomije umnjaka.

Ciljevi istraživanja su:

1. Ispitati utječe li kombinacija 50 mg tramadola i 2%-tnog lidokaina s adrenalinom na poboljšanje kvalitete i produljenje trajanja bloka donjeg alveolarnog živca.
2. Ispitati utječe li kombinacija 50 mg tramadola i 2%-tnog lidokaina s adrenalinom na smanjenje akutne poslijeoperacijske boli, produžuje li vrijeme do uzimanja prvog analgetika i smanjuje li ukupnu potrošnju analgetika.

Hipoteza istraživanja je da će tramadol, dodan lidokainu, značajno poboljšati kvalitetu i trajanje bloka donjeg alveolarnog živca te pridonijeti smanjenju akutne poslijeoperacijske boli, produljenju vremena do uzimanja prvog analgetika i smanjenju ukupne poslijeoperacijske potrošnje analgetika nakon alveotomije donjih umnjaka.

Originalnost i izvornost ovoga istraživanje proizlaze iz činjenice da do sada, prema trenutno dostupnoj literaturi, niti jedno istraživanje nije ispitalo utjecaj kombinacije tramadola i lidokaina danih za anesteziju donjeg alveolarnog živca kod alveotomije umnjaka na anesteziju i poslijeoperacijsku analgeziju.

### 3. ISPITANICI I METODE

#### 3.1. Ispitanici i metode

Istraživanje je provedeno na Kliničkom zavodu za oralnu kirurgiju, Klinike za kirurgiju lica, čeljusti i usta, KB Dubrava, Zagreb u razdoblju od siječnja do srpnja 2016. godine. Istraživanje je bilo prospektivno, randomizirano, dvostruko slijepo, split mouth s usporedbom placebo kontrole skupine kojim se želi utvrditi utjecaj 50 mg tramadola kao dodatka lidokainu na anesteziju i poslijeoperacijsku analgeziju kod alveotomije donjih umnjaka.

Istraživanje su odobrili Etičko povjerenstvo Kliničke bolnice Dubrava i Etičko povjerenstvo Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu prije samoga početka provođenja

Istraživanje je proveo jedan istraživač, doktor dentalne medicine, specijalist oralne kirurgije koji je aplicirao sve anestezije i izvršio sve operativne zahvate. Potencijalni ispitanici bili su zamoljeni dragovoljno sudjelovati u istraživanju nakon što im je istraživač izložio svrhu istraživanja, koristi i moguće rizike za svakog ispitanika.

Ispitanici koji su bili uključeni u istraživanje bili su pacijenti koji su se javili na Klinički zavod za oralnu kirurgiju KB Dubrava zbog potrebe za alveotomijom oba donja umnjaka. Ukupni broj ispitanika bio je 30, jednaki broj muškaraca i žena, u dobi od 19 do 39 godina. Svaki ispitanik je bio i ispitna i placebo skupina, tj. kako je svakom ispitaniku bilo potrebno učiniti alveotomije oba donja umnjaka, slučajnim odabirom jedna je strana dodijeljena u skupinu tramadol (ispitna skupina) dok je druga operirana u drugom aktu, dodijeljena placebo skupini. Ukupno je učinjeno 30 operativnih vađenja umnjaka po skupini, odnosno 60 operativnih zahvata ukupno. Svi uključeni ispitanici bili su punoljetne osobe, bez poznatih organskih, fizioloških, biokemijskih ili psihijatrijskih bolesti prema ASA I - klasifikaciji Američkog udruženja anesteziologa za određivanje medicinskog statusa bolesnika, bez poznatih alergijskih reakcija na tramadol, lidokain s adrenalinom i ibuprofen.

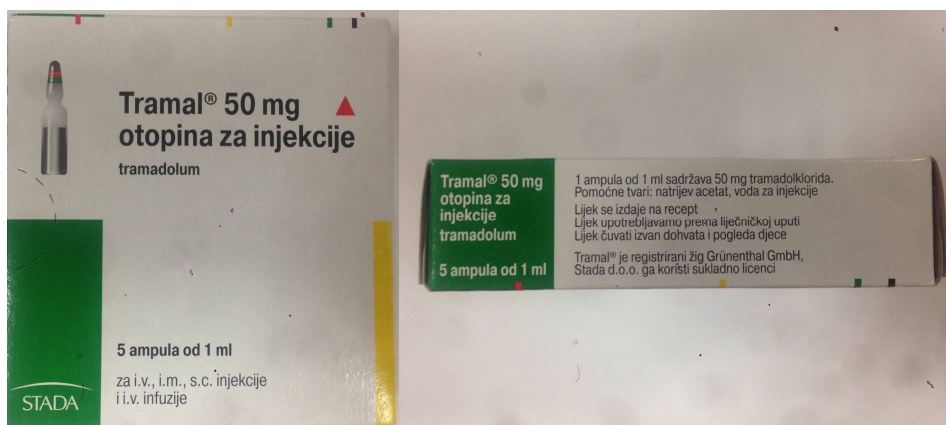
Svi ispitanici vlastoručno su potpisali obrazac za dragovoljni pristanak, informirani su da se u bilo kojem trenutku mogu povući iz istraživanja bez ikakvih zdravstvenih ili pravnih posljedica te da pristankom na istraživanje neće dobiti nikakvu naknadu.

Kriteriji isključenja iz istraživanja su bili:

- alergije na tramadol, lidokain s adrenalinom, ibuprofen (Neofen),
- uzimanje analgetika 24 h prije operacijskog zahvata,
- upala u operacijskom polju,
- stečena ili prirođena patološka stanja,
- trudnoća i/ili dojenje,
- zlouporaba analgetika i/ili opioda i/ili opijata.

Standardni operativni zahvati alveotomije umnjaka u lokalnoj anesteziji provode se metodom klasične provodne mandibularne anestezije čiji je cilj postizanje bloka donjeg alveolarnog živca aplikacijom lokalnog anestetika na ciljno mjesto sulcus koli mandibule. U istom aktu prilikom izvlačenja igle anestezira se i lingvalni živac. Najčešće korišteni lokalni anestetik na našem Zavodu je 2%-tni lidokain s adrenalinom u razrjeđenju 1:80 000 u dozi od 2 ml. Preparat Lidokain-Adrenalin Belupo u ampuli koji je korišten u istraživanju dolazi u dozi od 2 ml i sadrži 40 mg lidokainklorida i 0,025 mg adrenalina u obliku adrenalintartarata. U istraživanju je randomizirano odabrana strana koja će biti ispitna a kod koje će se za alveotomiju donjeg umnjaka za mandibularnu anesteziju koristiti otopina Lidokain-Adrenalin Belupo 2 ml kojoj će se dodati 1 ml otopine tramadola koji će sadržavati 50 mg tramadola (Tramal® STADA 1 ampula od 1 ml sadrži 50 mg tramadolklorida). Druga strana istog ispitanika je operirana u razmaku od 14 dana i za anesteziju je korištena kombinacija 2 ml 2%-tnog Lidokain-Adrenalina Belupo kojoj je dodan 1 ml fiziološke otopine (placebo). Obje tekućine, ispitna (Lidokain-Adrenalin plus Tramal) i kontrolna (Lidokain-Adrenalin plus fiziološka otopina) bile su jednakog volumena 3 ml, iste boje, pripremljene od strane neovisne osobe (medicinske sestre u sali) te ni ispitivač ni ispitanik nisu znali njezin sastav do okončanja ispitivanja. Sve otopine su se navlačile u jednokratne šprice od 5 ml a za mandibularnu anesteziju korištena je jednokratna duga igla 23 G 0,6 x 30 mm.





Slika 9. Pripravak tramadola od 50 mg (Tramal® STADA, Njemačka) korišten u istraživanju.

Ampule od 1 ml koje sadrže 50 mg tramadola (Tramal® STADA 50 mg) a nabavljene su od strane ispitivača u vlastitom financijskom trošku.

Blok donjeg alveolarnog živca je ispitan Prick testom, odnosno laganim površinskim ubodom igle u donju usnu na zahvaćenoj strani. Kada ispitanik nije osjetio ubod igle bio je znak da je postignut blok donjeg alveolarnog živca. Da bi lokalna anestezija bila dovoljna za operativni zahvat potrebno je bilo još anestezirati bukalni živac što se postiže pleksus anestezijom u obraznu sluznicu i za što je korišteno 2 ml 2%-tnog lidokaina s adrenalinom u razrjeđenju 1:160 000. Pleksus anestezija za bukalni živac je dana nakon nastupa bloka donjeg alveolarnog živca.

Ispitivač je aplicirao sve anestezije na jednaki način metodom direktne klasične mandibularne anestezije i izvršio sve operativne zahvate. Alveotomije umnjaka učinjene su tako da je odignut mukoperiostalni režanj s rasteretnim vertikalnim rezom u području drugog donjeg molara, svrdlom je uklonjen dio alveolarne kosti bukalno, te je izvađen umnjak u cijelosti ili je separiran svrdlom ovisno o njegovoj veličini i položaju. Režanj je vraćen u prvobitni položaj i učvršćen pojedinačnim šavovima za što je korištena svila veličine 3.0 (Silikam® Braun).

Utjecaj 50 mg tramadola kao dodatka 2%-tnom lidokainu s adrenalinom na anesteziju donjeg alveolarnog živca mjerili smo prema brzini nastupa bloka, tj. vremenu latencije, od trenutka aplikacije mandibularne anestezije do nastupa bloka (Prick test) u minutama. Dubinu bloka, odnosno njegovu kvalitetu, mjerili smo osobnim doživljajem operativnog zahvata vizualnom

analognom skalom (VAS) od 0 do 10 nakon operativnog zahvata. Također smo mjerili trajanje bloka donjeg alveolarnog živca od trenutka nastupa bloka do prestanka anestezije u minutama.

Utjecaj na poslijeoperacijsku analgeziju mjerili smo subjektivnom procjenom poslijeoperacijske boli vizualnom analognom skalom (VAS) od 0 do 10 za 2, 4, 6, 12, 24, 48, i 72 sata nakon operacije, vrijeme do uzimanja prvog analgetika (Neofen do 400 mg) te ukupnu potrošnju analgetika u iduća 3 dana (Neofen do 400 mg). Ispitanicima je objašnjeno da za analgetike mogu koristiti samo Neofen od 400 mg.

U cilju dobivanja što preciznije informacije o utjecaju tramadola kao dodatka još smo mjerili indikacije za alveotomijom umnjaka, procjenu težine operacije prema modificiranoj klasifikaciji po Parantu, bol prilikom aplikacije mandibularne anestezije VAS od 0 do 10, trajanje alveotomije u minutama (od prvog reza do zadnjeg šava) te subjektivni doživljaj otekline i trizmusa VAS od 0 do 10 u iduća 3 dana nakon operacije.

Modificirana klasifikacija po Parantu je klasifikacija koja govori o težini alveotomije donjih umnjaka. Razvijena je kako bi se što preciznije na temelju ortopantomograma mogla predvidjeti težina operativnog zahvata u cilju što bolje pripreme operatera, planiranja pristupa, minimiziranja potencijalnih komplikacija ali i što bolje poslijeoperacijske kontrole upale i boli. Danas je postala najčešće korištena klasifikacija zbog svoje preciznosti i jednostavnosti primjene. Modificiranu klasifikaciju po Parantu čine 4 kategorije ili klase. Klasa I označava donje umnjake koji se mogu izvaditi jednostavno uz pomoć kliješta. Klasa II označava umnjake za čije je vađenje potrebno ukloniti dio alveolarne kosti (osteotomija) koji priječi njihovo vađenje. Klasa III označava umnjake kod kojih je potrebno, osim osteotomije, uz pomoć svrdla učiniti i presijecanje cijele ili djela krune zuba. Klasa IV označava kompleksne alveotomije kod kojih je osim osteotomije i presijecanja krune zuba potrebno učiniti i separaciju korijena.

Pratili smo i pojavnost neželjenih reakcija u prvom redu povraćanja, mučnine i vrtoglavice. Pacijenti su upozoreni da bilo koji od lijekova korištenih u ispitivanju može dovesti do neželjenih reakcija te da u slučaju pojave istih prekinu s uzimanjem lijekova i jave se u najbližu zdravstvenu ustanovu ili na Kliniku za kirurgiju lica, čeljusti i usta u KB Dubrava.

Svi navedeni podaci unošeni su u za to već pripremljeni istraživački obrazac.

### 3.2. Statističke metode

Dobiveni podaci prikazani su tablično i grafički. Kvantitativne vrijednosti su prikazane kroz aritmetičke sredine, standardne devijacije, medijane i interkvartilne raspone. Razlike u kategorijskim varijablama analizirane su  $\chi^2$  testom, osim u slučajevima kada je bilo manje od 7 varijabli po ćeliji i gdje se koristio Fisher-Freeman-Haltonov egzaktan test. Smirnov-Kolmogorovljev testom je analizirana raspodjela kvantitativnih podataka te su se tamo gdje su podaci bili normalno raspodijeljeni koristili parametrijski testovi (nezavisni t-test), a tamo gdje je bila neparametrijska raspodjela napravljeni su neparametrijski testovi (Mann-Whitney U test, Spearmanovi koeficijenti korelacije i Friedmanov zavisni test).

Sve P vrijednosti manje od 0,05 su smatrane značajnima. U analizi se koristila programska podrška StatsDirect verzija 3.0.187 ([www.statsdirect.com](http://www.statsdirect.com)).

#### 4. REZULTATI

Tablica 1. Usporedba kliničkih i socio-demografskih karakteristika između ispitivanih skupina:  $\chi^2$  test

		Grupa						P
		TRAMADOL N=30		PLACEBO N=30		UKUPNO		
		N	%	N	%	N	%	
Zub	38	15	50,0%	15	50,0%	30	50,0%	1,000
	48	15	50,0%	15	50,0%	30	50,0%	
Spol	Muški	15	50,0%	15	50,0%	30	50,0%	1,000
	Ženski	15	50,0%	15	50,0%	30	50,0%	
Indikacija za operaciju	Otežano nicanje	4	13,3%	4	13,3%	8	13,3%	0,714
	Folikularna cista	0	0,0%	1	3,3%	1	1,7%	
	Perikoronitis	16	53,3%	18	60,0%	34	56,7%	
	Profilaktička	6	20,0%	3	10,0%	9	15,0%	
	Duboki karijes	4	13,3%	4	13,3%	8	13,3%	
Klasifikacija po Parantu	Vađenje bez uklanjanja kosti	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0,419
	Vađenje uz alveotomiju kosti	15	50,0%	16	53,3%	31	51,7%	
	Vađenje uz alveotomiju kosti i presijecanje krune zuba	11	36,7%	7	23,3%	18	30,0%	
	Opsežna alveotomija uz presijecanje krune i korijena zuba	4	13,3%	7	23,3%	11	18,3%	

Tablica 1. prikazuje ispitivane kategorijske varijable u ispitivanoj (tramadol) i kontrolnoj skupini (placebo). Kako je u istraživanju sudjelovalo 15 muškaraca i 15 žena i kako je isti ispitanik bio i u ispitnoj i u kontrolnoj skupini ne postoji razlika u skupinama u odnosu na spol i vrstu zuba, odnosno lijevi i desni donji umnjak. Najčešća indikacija za operacijom je bio perikoronitis sa 56,6 % (tramadol 53,3 % i placebo 60,0 %), zatim profilaktička indikacija sa 15,0 % (tramadol 20,0 % i placebo 10,0 %) najčešće zbog mezioangulacije umnjaka i nemogućnosti njegovog normalnog postava u zubni niz. Otežano nicanje umnjaka i duboki karijes bili su zastupljeni sa 13.3 % (jednako u obje skupine). Nije bilo razlike u ispitnoj i kontrolnoj skupini prema indikaciji za operacijom P=0,714. Obzirom na prijeoperacijsku

procjenu težine operacije po modificiranoj klasifikaciji po Parantu najviše je operacija bilo u klasi II 51,7 % (tramadol 50,0 % i placebo 53,3 %), u klasi III je bilo 30,0 % operacija (tramadol 36,7 % i placebo 23,3 %), dok je kompleksnih alveotomija u klasi IV bilo 18,3 % (tramadol 13,3 % i placebo 23,3 %). Također nije bilo razlike u skupinama  $P=0,419$ .

Tablica 2. Usporedba broja uzetog analgetika između ispitivanih skupina:  $\chi^2$  test

	Grupa							P
	TRAMADOL N=30		PLACEBO N=30		UKUPNO			
	N	%	N	%	N	%		
Br. tbl. na dan operacije	0	3	10,0%	3	10,0%	6	10,0%	0,214
	1	17	56,7%	10	33,3%	27	45,0%	
	2	8	26,7%	13	43,3%	21	35,0%	
	3	1	3,3%	4	13,3%	5	8,3%	
	5	1	3,3%	0	0,0%	1	1,7%	
Br. tbl. 1. postoperativni dan	0	8	26,7%	10	33,3%	18	30,0%	0,209
	1	11	36,7%	4	13,3%	15	25,0%	
	2	5	16,7%	8	26,7%	13	21,7%	
	3	5	16,7%	8	26,7%	13	21,7%	
	4	1	3,3%	0	0,0%	1	1,7%	
Br. tbl. 2. postoperativni dan	0	13	43,3%	12	40,0%	25	41,7%	0,447
	1	8	26,7%	4	13,3%	12	20,0%	
	2	5	16,7%	5	16,7%	10	16,7%	
	3	4	13,3%	8	26,7%	12	20,0%	
	4	0	0,0%	1	3,3%	1	1,7%	
Br. tbl. 3. postoperativni dan	0	17	56,7%	15	50,0%	32	53,3%	0,084
	1	8	26,7%	2	6,7%	10	16,7%	
	2	3	10,0%	5	16,7%	8	13,3%	
	3	2	6,7%	6	20,0%	8	13,3%	
	4	0	0,0%	2	6,7%	2	3,3%	

Očekivana razlika u potrošnji analgetika između skupina nakon operativnog zahvata je izostala te dobivene vrijednosti statističkom analizom iznose: na dan operacije  $P=0,214$ , 1. dan nakon operacije  $P=0,209$ , 2. dan nakon operacije  $P=0,447$  i 3. dan nakon operacije  $P=0,084$ . Primijećeno je da je na dan operacije 45,0% pacijenata uzelo samo 1 analgetik iako je jedan pacijent trebao 5 tableta kako bi kupirao bol (iz tramadol skupine), dok 10% pacijenata u obje ispitivane skupine nije trebalo analgetik. Najviše je pacijenata u tramadolskoj skupini uzelo 1 analgetik (56,7%), dok je u placebo skupini najviše pacijenata trebalo 2 analgetika (43,3%). Prvi poslijeoperacijski dan većina pacijenata nije trebala analgetik (30,0% ukupno). Kod onih koji su trebali analgetike najviše je pacijenata u tramadolskoj skupini trebalo 1

tabletu (36,7%), a broj onih koji su trebali 2. i 3 tablete je bio dvostruko manji (16,7%). U placebo skupini ti su odnosi nešto drugačiji te većina pacijenata treba 2 ili 3 analgetika (26,7%). Drugi poslijeoperacijski dan ukupno 41,7% ispitanika nije trebalo analgetik, međutim i dalje najveći broj pacijenata u tramadolskoj skupini treba 1 analgetik (26,7%), dok je to u placebo skupini čak 3 analgetika (26,7%). Treći poslijeoperacijski dan 53,3% ispitanika nije trebalo uzimati analgetike, ali i dalje najviše pacijenata u tramadolskoj skupini treba 1 analgetik (26,7%), a u placebo skupini 3 analgetika (20,0%). Iako nema statistički značajne razlike u tramadolskoj skupini broj pacijenata koji ne trebaju analgetik je veći 2. i 3. poslijeoperacijski dan a sve vrijeme praćenja najvećem broju pacijenata je dovoljan 1 analgetik za kupiranje boli. Nasuprot tome u placebo skupini ipak je potreban veći broj analgetika (2 ili 3).

Tablica 3. Pojavnost i tip neželjenih reakcija:  $\chi^2$  test

		<b>Tramadol</b>	<b>Placebo</b>	<b>P</b>
<b>Neželjene reakcija</b>		↑ tjelesna temperatura	↑ tjelesna temperatura	
		povraćanje i ↑ tjelesna temperatura	umor	
		mučnina	mučnina	
<b>Ukupno</b>	<b>N</b>	3	3	1.000
	<b>%</b>	10.0%	10.0%	

↑-povišena

Pojavnost nuspojava je bila u ukupno 10,0% ispitanika (Tablica 3). U tramadol skupini bilo je 3 neželjene reakcije što iznosi 10,0%. Jedan pacijent je naveo povišenje tjelesne temperature do 38°C (što treba uzeti s rezervom kao eventualnu neželjenu reakciju), drugi povraćanje u 5 navrata i povišenje tjelesne temperature (nije mogao isključiti eventualnu enterovirozu) i treći pacijent je naveo mučninu. U kontrolnoj je skupini isto bilo 3 neželjene reakcije također 10,0%. Jedan pacijent je naveo kratkotrajno povišenje tjelesne temperature nekoliko sati nakon operacije, drugi umor, dok je treći pacijent naveo mučninu. Statističke razlike u skupinama nije bilo P=1.000. Svakako treba reći da je treći pacijent koji je naveo mučninu i u tramadol i placebo skupini bio isti ispitanik, dok je ostale navedene reakcije teško povezati s primjenom lijekova u ispitivanju i najvjerojatnije su rezultat reakcije organizma na operativni zahvat odnosno traumu.

Tablica 4. Usporedba kvantitativnih vrijednosti između ispitivanih skupina: nezavisni t-test

	Grupa	N	Aritmetička sredina	SD	Min	Max	Centile			P
							25.	Medijan	75.	
Dob	TRAM	30	26,0	5,9	19,0	39,0	20,8	25,5	29,3	1,000
	PLAC	30	26,0	5,9	19,0	39,0	20,8	25,5	29,3	
Težina (Kg)	TRAM	30	75,9	21,0	47,0	145,0	61,0	70,0	87,0	1,000
	PLAC	30	75,9	21,0	47,0	145,0	61,0	70,0	87,0	
Vrijeme nastupa anestezije (min)	TRAM	30	4,2	1,3	2,0	8,0	3,0	4,0	5,0	0,362
	PLAC	30	4,0	1,4	2,0	8,0	3,0	4,0	5,0	
Vrijeme trajanja operacije (min)	TRAM	30	17,9	8,3	8,0	44,0	13,0	16,0	20,0	0,727
	PLAC	30	18,8	10,0	6,0	46,0	11,8	18,0	22,0	
Vrijeme trajanja anestezije (min)	TRAM	30	190,7	48,4	81,0	275,0	156,5	189,0	230,0	0,031
	PLAC	30	226,4	74,0	130,0	548,0	183,8	214,5	248,3	
Vrijeme do prvog analgetika (min)*	TRAM	28	257,3	235,0	67,0	1280,0	165,3	209,5	240,0	0,495
	PLAC	27	221,4	77,9	57,0	376,0	153,0	217,0	288,0	

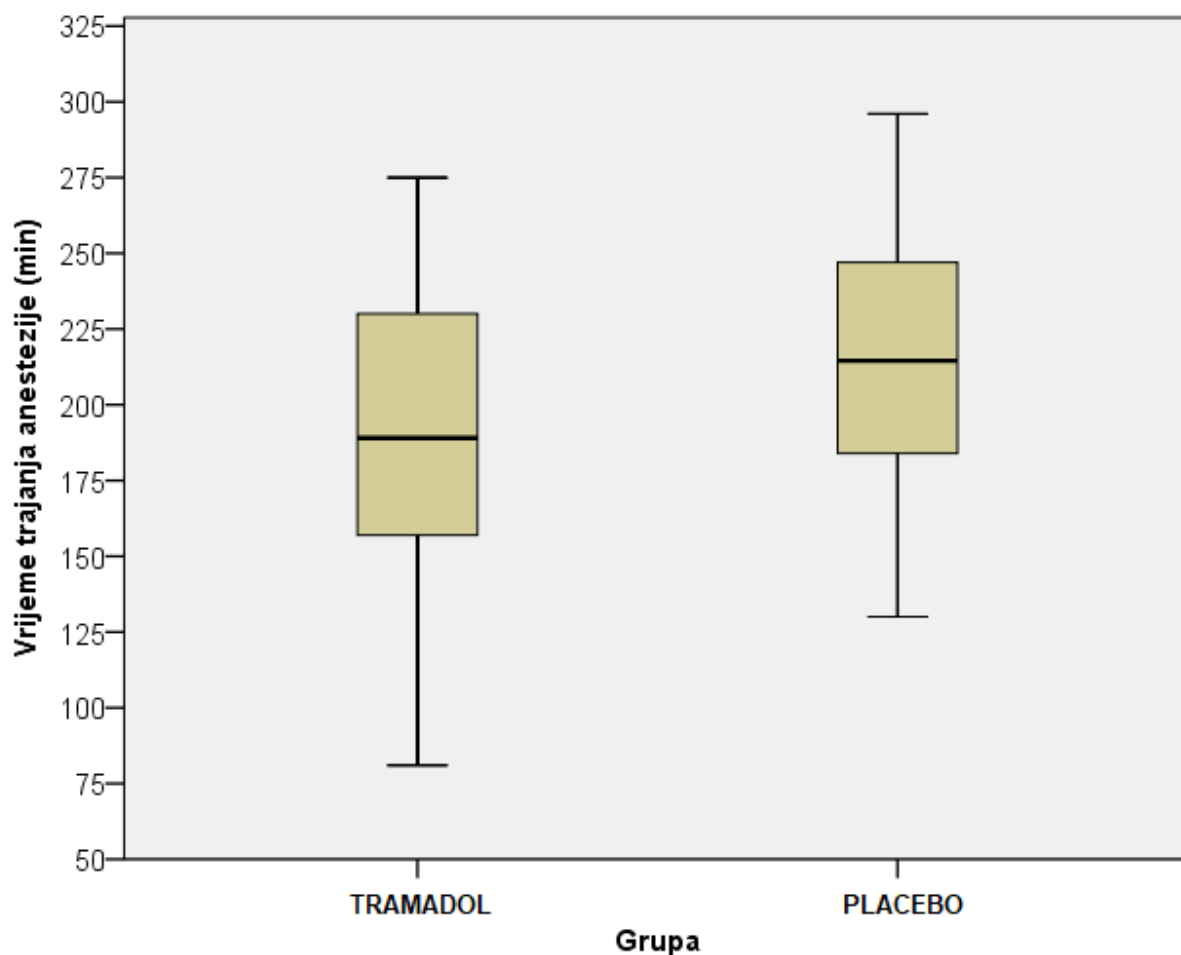
\*Mann-Whitney U test, TRAM-tramadol, PLAC-placebo

Tablica 4. prikazuje rezultate opisne statistike ispitivane i kontrolne skupine za kvantitativne ispitivane varijable uz pomoć nezavisnog t-testa i Mann-Whitney U testa koji se koristio kod neparametrijski raspoređenih varijabli. Značajne razlike zabilježene su kod vremena trajanja anestezije odnosno bloka donjeg alveolarnog živca. Anestezija je trajala duže u placebo skupini 214,50 minuta (IQR: 183,75-248,25) u odnosu na tramadolsku skupinu 189,00 minuta (IQR: 156,5-230,0) P=0,031.

Značajne razlike nisu zabilježene kod varijabli dob, težina, trajanje operativnog zahvata (tramadol 16 minuta i placebo 18 minuta, P=0,727) i vremenu latencije (vrijeme potrebno za nastup bloka donjeg alveolarnog živca; za tramadol i za placebo srednje vrijeme je bilo 4 minute; P=0,362).

Razlike među skupinama nije bilo niti kod varijabli vrijeme do prvog analgetika (vrijeme od trenutka završetka operacije do trenutka kada je ispitanik uzeo prvi analgetik mjereno u minutama) za tramadolsku skupinu medijan 209,5 i za placebo skupinu medijan 217,0  $P=0,495$ .

Iako je u tramadolaskoj skupini neočekivano skraćeno vrijeme trajanja anestezije donjeg alveolarnog živca nije se uočio utjecaj na vrijeme latencije (nastup) bloka niti je time skraćeno vrijeme do uzimanja prvog analgetika.



Slika 10. Usporedba vremena trajanja anestezije između ispitivanih skupina, Box i Whiskerov plot:  $P=0,031$

Na slici 10. grafički je prikazana značajna razlika u vremenu trajanja anestezije donjeg alveolarnog živca (manje vrijednosti u tramadolaskoj skupini).

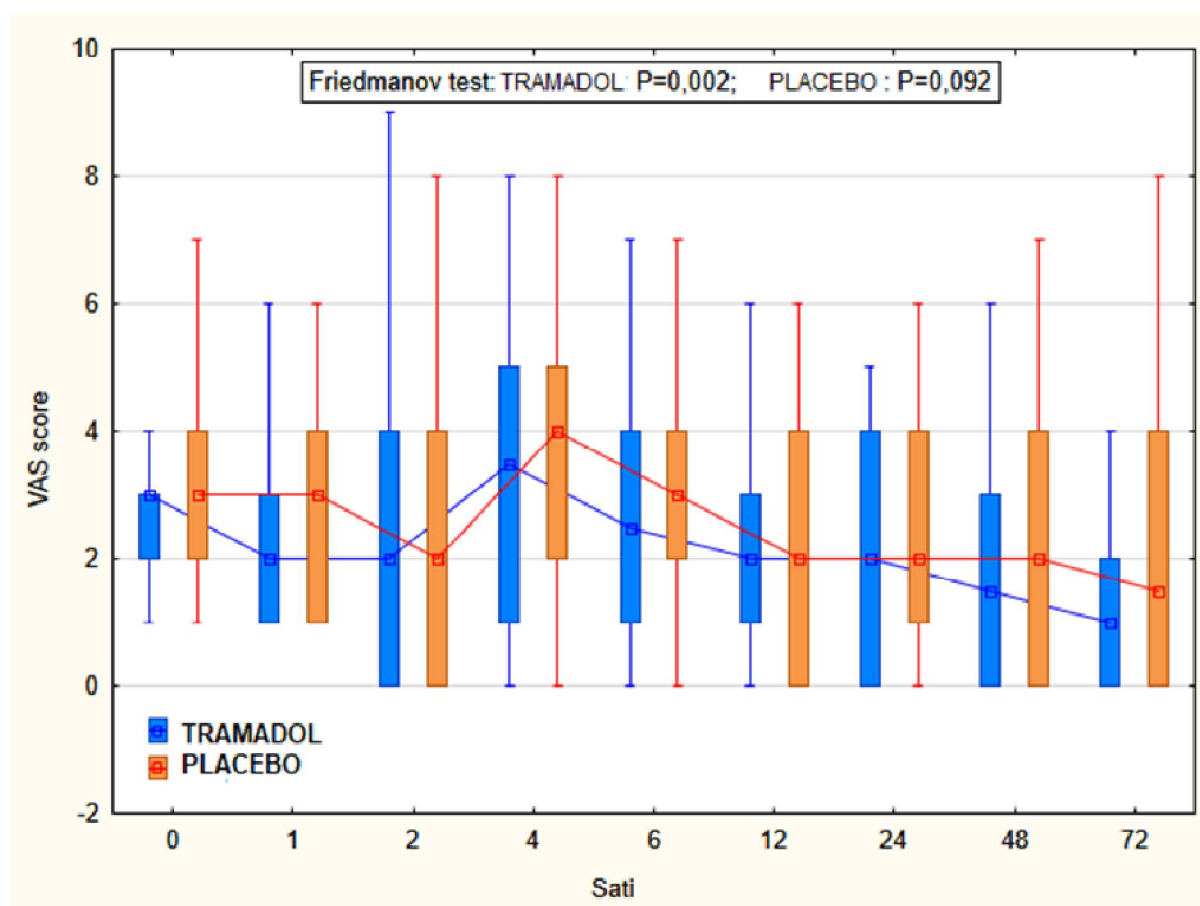


Tablica 5. Usporedba vrijednosti VAS između ispitivanih skupina: Mann-Whitney U test

	Grupa	N	Aritme- tička sredina	SD	Min	Max	Centile			P
							25.	Medija n	75.	
Bol prilikom davanja anestezije (VAS 0)	TRA	30	3,0	1,8	1,0	8,0	2,0	3,0	3,0	0,185
	PLA	30	3,5	1,9	1,0	8,0	2,0	3,0	4,3	
Osobni doživljaj operacije (VAS 1)	TRA	30	2,5	1,5	1,0	6,0	1,0	2,0	3,0	0,552
	PLA	30	2,8	1,8	1,0	6,0	1,0	3,0	4,3	
Postoperativna bol (VAS 2)	TRA	30	2,3	2,5	0,0	9,0	0,0	2,0	4,3	0,843
	PLA	30	2,3	2,3	0,0	8,0	0,0	2,0	4,3	
Postoperativna bol (VAS 4)	TRA	30	3,4	2,1	0,0	8,0	1,0	3,5	5,0	0,703
	PLA	30	3,6	2,1	0,0	8,0	1,8	4,0	5,0	
Postoperativna bol (VAS 6)	TRA	30	2,4	2,0	0,0	7,0	0,8	2,5	4,0	0,415
	PLA	30	2,9	2,1	0,0	7,0	1,8	3,0	4,3	
Postoperativna bol (VAS 12)	TRA	30	2,0	1,8	0,0	6,0	1,0	2,0	3,0	0,614
	PLA	30	2,3	2,0	0,0	6,0	0,0	2,0	4,0	
Postoperativna bol (VAS 24)	TRA	30	2,0	1,9	0,0	5,0	0,0	2,0	4,0	0,229
	PLA	30	2,7	2,0	0,0	6,0	1,0	2,0	4,3	
Postoperativna bol (VAS 48)	TRA	30	1,8	1,6	0,0	6,0	0,0	1,5	3,0	0,371
	PLA	30	2,4	2,2	0,0	7,0	0,0	2,0	4,0	
Postoperativna bol (VAS 72)	TRA	30	1,4	1,4	0,0	4,0	0,0	1,0	2,3	0,237
	PLA	30	2,5	2,6	0,0	8,0	0,0	1,5	4,3	

TRA-tramadol; PLA-placebo

Značajne razlike između skupina nisu nađene u VAS vrijednostima (vizualna analogna skala), niti za bol prilikom davanja mandibularne anestezije  $P=0,185$  kao ni u subjektivnom doživljaju boli i neugode tijekom zahvata  $P=0,552$ . Za poslijeoperacijsku bol u vremenskim razdobljima od 2, 4, 6, 12, 24, 48, 72 sata nakon operacije rezultati statističke analize VAS vrijednosti su bile  $P=0,843$  za 2 sata,  $P=0,703$  za 4 sata,  $P=0,415$  za 6 sati,  $P=0,614$  za 12 sati,  $P=0,229$  za 24 sata,  $P=0,371$  za 48 i  $P=0,237$  za 72 sata bez statistički značajne razlike (Tablica 5). Svakako treba uočiti da iako nije bilo statistički značajne razlike aritmetičke sredine VAS vrijednosti su bile niže u tramadolskoj skupini za sva ispitivana vremena, osim 2 sata nakon operacije kada su vrijednosti bile iste.



Slika 11. Dinamika VAS promjena tijekom vremena: Friedmanov test

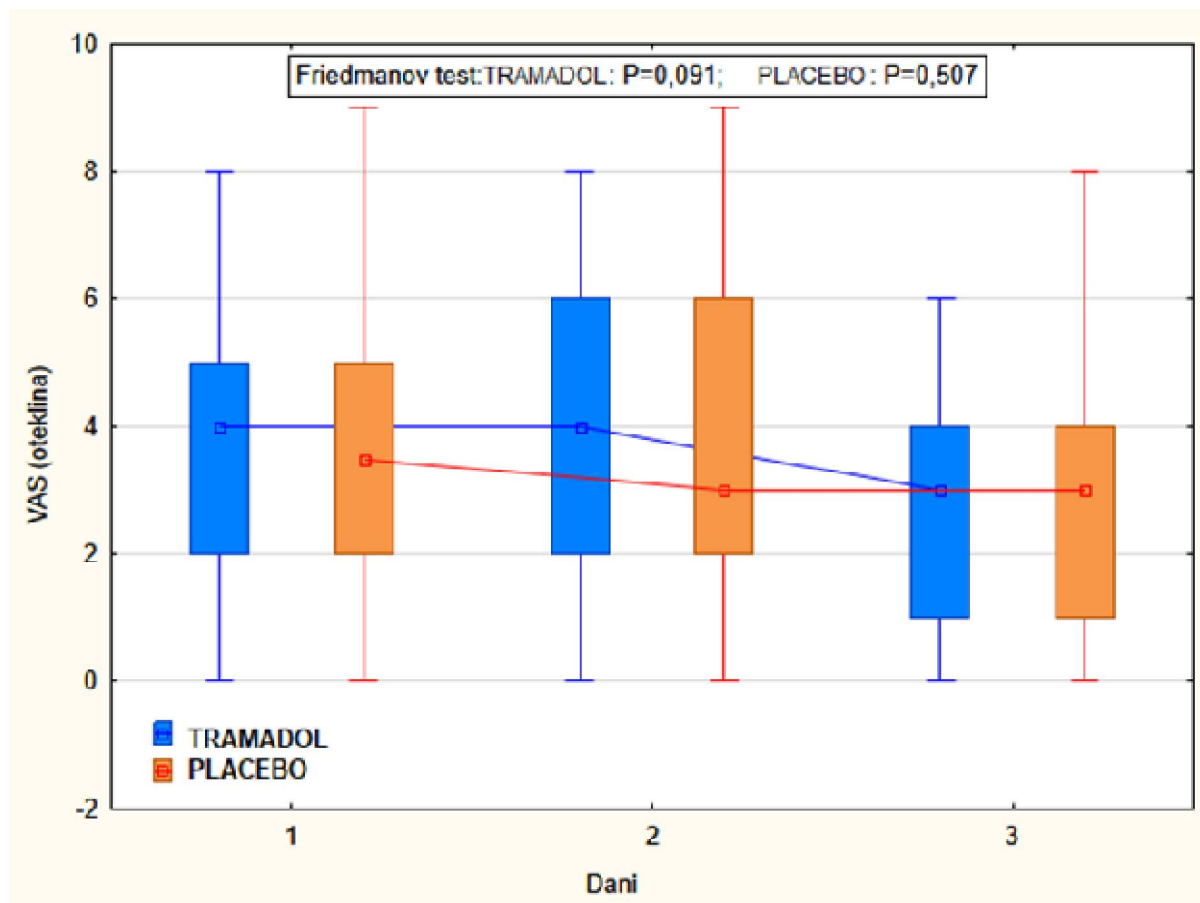
Slika 11 prikazuje kretanja VAS vrijednosti za bol prilikom davanja mandibularne anestezije, preko osobnog doživljaja operacije, do poslijeoperacijskog razdoblja u vremenskim intervalima od 2, 4, 6, 12, 24, 48 i 72 sata nakon operacije. Razlika u dinamici kretanja VAS vrijednosti tramadolske i placebo skupine je slična, ali značajna za tramadolsku skupinu ( $P=0,002$ ), dok je za placebo skupinu neznačajna ( $P=0,092$ ). VAS vrijednosti su u skupni tramadol i placebo bile izjednačene kod aplikacije mandibularne anestezije te tijekom 2 sata i u razdoblju 12 do 24 sata nakon operacije. Također, vrijednost VAS skora za tramadolsku skupinu su u cijelom ispitivanom razdoblju niže nego u placebo skupini iako bez statistički značajne razlike.

Tablica 6. Usporedba VAS vrijednosti za varijable otekline i trizmusa: Mann-Whitney U test

	Grupa	N	Aritmetička sredina	SD	Min	Max	Centile			P
							25.	Medijan	75.	
Oteklina (VAS O1)	TRA	30	4,0	2,1	0,0	8,0	2,0	4,0	5,0	0,329
	PLA	30	3,5	2,4	0,0	9,0	2,0	3,5	5,3	
Oteklina (VAS O2)	TRA	30	3,9	2,3	0,0	8,0	2,0	4,0	6,0	0,671
	PLA	30	3,9	2,4	0,0	9,0	2,0	3,0	6,0	
Oteklina (VAS O3)	TRA	30	2,9	2,1	0,0	9,0	1,0	3,0	4,3	0,899
	PLA	30	3,2	2,5	0,0	9,0	1,0	3,0	4,3	
Trizmus (VAS T1)	TRA	30	3,8	2,6	0,0	8,0	1,0	4,5	6,0	0,627
	PLA	30	3,6	2,3	0,0	8,0	1,8	4,0	5,0	
Trizmus (VAS T2)	TRA	30	3,6	2,4	0,0	9,0	1,8	3,0	6,0	0,748
	PLA	30	3,3	2,3	0,0	8,0	1,8	3,0	5,0	
Trizmus (VAS T3)	TRA	30	2,6	2,4	0,0	9,0	0,0	2,0	4,3	0,550
	PLA	30	3,1	2,8	0,0	9,0	1,0	2,0	5,0	

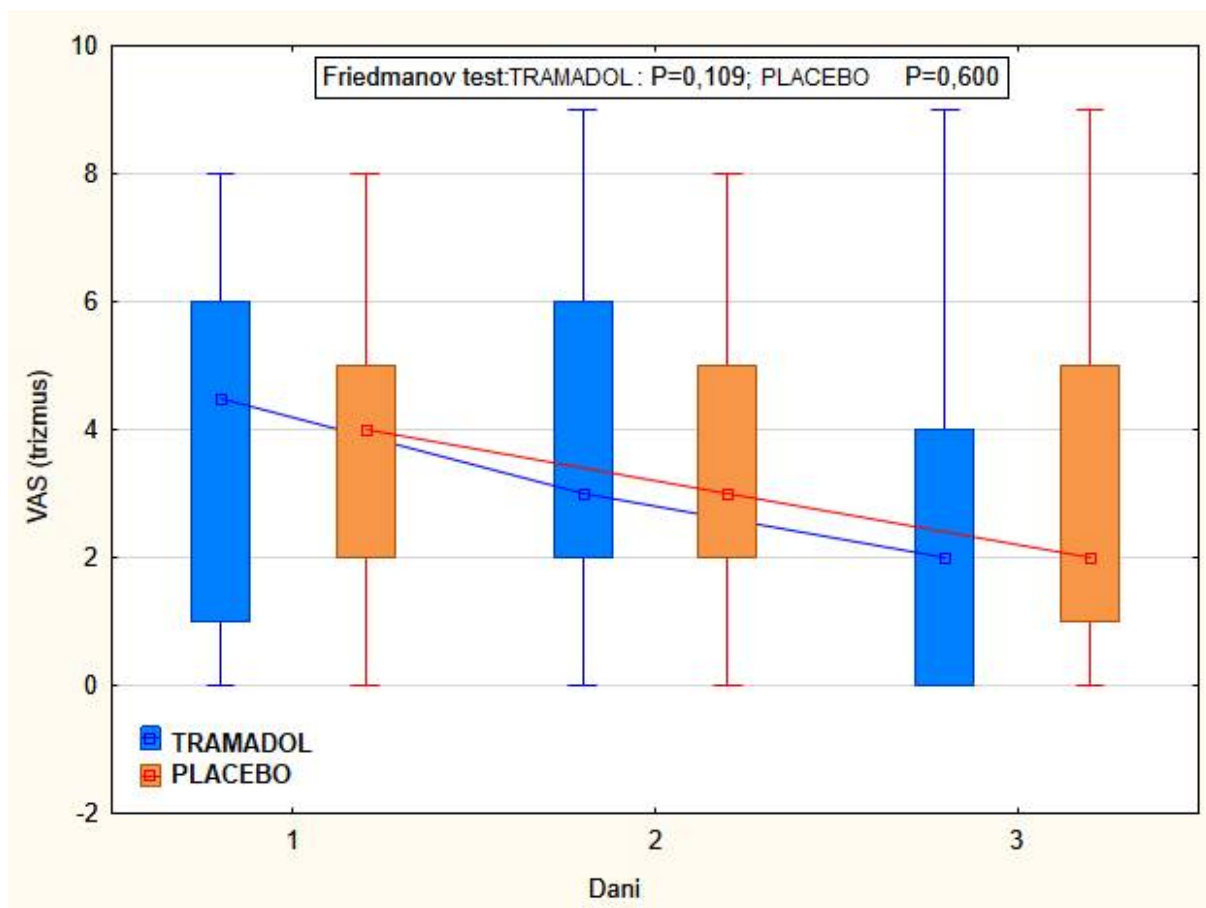
TRA-tramadol; PLA-placebo

Značajne razlike između ispitivanih skupina za poslijeoperacijsku oteklinu mjerenu subjektivno putem vizualne analogne skale u razdoblju prvi (Oteklina 1), drugi (Oteklina 2) i treći (Oteklina 3) poslijeoperacijski dan nisu uočene. Rezultati statističke analize za oteklinu prvi poslijeoperacijski dan  $P=0,329$ , drugi dan  $P=0,671$  i treći dan  $P=0,899$ . Jednako kao i oteklina i u varijablama trizmus nije uočena statistički značajna razlika između tramadolske i placebo skupine. Vrijednosti VAS skora za trizmus prvi dan nakon operacije  $P=0,627$ , drugi dan  $P=0,748$  i za treći dan  $P=0,550$ .



Slika 12. Dinamika promjena VAS otekline tijekom vremena: Friedmanov test

Slika 12. prikazuje dinamiku promjene VAS otekline tijekom vremena – razlike u dinamici nisu bile značajne ni u tramadolskoj ni u placebo skupini.



Slika 13. Dinamika promjena VAS trizmusa tijekom vremena: Friedmanov test

Slika 13. prikazuje dinamiku promjene VAS trizmusa tijekom vremena – razlike u dinamici nisu bile značajne ni u tramadolskoj niti u placebo skupini.

Tablica 7. Korelacije ispitivanih kliničkih varijabli s klasifikacijom po Parantu za svaku od ispitivanih skupina – Spearmanov koeficijent korelacije

		<b>TRAMADOL</b>	<b>PLACEBO</b>
		<b>Klasifikacija po Parantu</b>	<b>Klasifikacija po Parantu</b>
Vrijeme nastupa anestezije (min)	Korelacijski koeficijent P	-0,334 0,071	0,044 0,819
Vrijeme trajanja operacije (min)	Korelacijski koeficijent P	0,713 <0,001	0,714 <0,001
Vrijeme trajanja anestezije (min)	Korelacijski koeficijent P	0,044 0,819	0,196 0,299
Bol prilikom davanja anestezije (VAS 0)	Korelacijski koeficijent P	0,194 0,304	0,175 0,354
Osobni doživljaj operacije (VAS 1)	Korelacijski koeficijent P	-0,105 0,580	0,206 0,275
Postoperativna bol (VAS 2)	Korelacijski koeficijent P	-0,036 0,849	0,232 0,217
Postoperativna bol (VAS 4)	Korelacijski koeficijent P	0,206 0,274	0,101 0,595
Postoperativna bol (VAS 6)	Korelacijski koeficijent P	0,227 0,227	0,445 0,014
Postoperativna bol (VAS 12)	Korelacijski koeficijent P	0,409 0,025	0,444 0,014
Postoperativna bol (VAS 24)	Korelacijski koeficijent P	0,320 0,085	0,176 0,352
Postoperativna bol (VAS 48)	Korelacijski koeficijent P	0,330 0,075	0,066 0,731
Postoperativna bol (VAS 72)	Korelacijski koeficijent P	0,317 0,088	0,024 0,900

I u tramadolskoj i u placebo skupini značajna je jaka pozitivna korelacija vremena trajanja operacije s klasifikacijom po Parantu (dulje vrijeme trajanja operacije povezano je s težim stupnjem klasifikacije po Parantu). Veći VAS skor postoperativne boli nakon 6 sati značajno

pozitivno korelira s težom klasifikacijom po Parantu samo u placebo skupini ( $\rho=0,445$ ,  $P=0,014$ ), dok veća poslijeoperativna bol nakon 12 sati značajno korelira s težom klasifikacijom po Parantu u obje ispitivane skupine ( $\rho=0,049$ ,  $P=0,025$  tramadol i  $\rho=0,444$ ,  $P=0,014$  placebo) (Tablica 7).

Tablica 8. Korelacije ispitivanih kliničkih varijabli s klasifikacijom po Parantu za svaku od ispitivanih skupina – Spearmanov koeficijent korelacije (nastavak Tablice 7).

		<b>TRAMADOL</b>	<b>PLACEBO</b>
		<b>Klasifikacija po Parantu</b>	<b>Klasifikacija po Parantu</b>
Oteklina (VAS O1)	Korelacijski koeficijent	0,215	0,514
	P	0,253	0,004
Trizmus (VAS T1)	Korelacijski koeficijent	0,061	0,219
	P	0,750	0,245
Oteklina (VAS O2)	Korelacijski koeficijent	0,226	0,331
	P	0,229	0,074
Trizmus (VAS T2)	Korelacijski koeficijent	0,174	0,239
	P	0,359	0,203
Oteklina (VAS O3)	Korelacijski koeficijent	0,322	0,159
	P	0,082	0,400
Trizmus (VAS T3)	Korelacijski koeficijent	0,223	0,163
	P	0,235	0,389
Vrijeme do prvog analgetika (min)	Korelacijski koeficijent	-0,168	0,057
	P	0,394	0,777
Br. tbl. 1. postoperativni dan	Korelacijski koeficijent	0,295	0,073
	P	0,113	0,702
Br. tbl. 2. postoperativni dan	Korelacijski koeficijent	0,370	0,049
	P	0,044	0,795
Br. tbl. 3. postoperativni dan	Korelacijski koeficijent	0,354	0,137
	P	0,055	0,469

Oteklina u prvom danu značajno pozitivno korelira s težom klasifikacijom po Parantu u placebo skupini ( $\rho=0,514$ ,  $P=0,004$ ) dok broj tableta u drugom poslijeoperativnom danu

značajno korelira s težom klasifikacijom po Parantu u tramadolskoj skupini ( $\rho=0,370$ ,  $P=0,044$ ) (Tablica 8).

Ostale korelacije nisu bile statistički značajne.



## 5. RASPRAVA

Alveotomija umnjaka danas je najčešći operativni zahvat u oralnoj kirurgiji koji se izvodi u lokalnoj anesteziji. Takvi zahvati su vrlo često praćeni poslijeoperacijskom boli, oteklinom i trizmusom, a kod pacijenata mogu dovesti do pojave straha, anksioznosti i dentalne fobije. Unatoč napretku analgetika i metoda analgezije, vrsta i tehnika lokalne anestezije kao i kirurških tehnika, poslijeoperacijska bol i dalje predstavlja izazov za svakog kliničara jer je još uvijek neadekvatno liječena u gotovo polovice pacijenta. Brojna istraživanja usmjerena su ka poboljšanju svojstava lokalnih anestetika, u prvom redu kvalitete, odnosno dubine, ali i samog trajanja anestetskog učinka. U tu svrhu klinički se ispituju različiti dodaci lokalnim anestheticima. Također, cilj je dodataka poboljšati i poslijeoperacijsku analgeziju, smanjiti potrebu za uzimanjem analgetika i na taj način ubrzati oporavak pacijenata.

Na tom tragu neistražena svojstva lokalnog djelovanja tramadola zaintrigirala su znanstvene krugove. Istraživanja su pokazala da tramadol posjeduje anestetska svojstva poput lokalnih anestetika<sup>11,113-116,139</sup> (slična 1%-tnom lidokainu i 2%-tnom prilokainu), iako nešto slabija od lidokaina<sup>115</sup>. Učestalost neželjenih reakcija poput pečenja kože na mjestu aplikacije<sup>11</sup> te mučnine i povraćanja<sup>139</sup> ponekad su bila značajnija ali neurotoksičnost kod perineuralne aplikacije tramadolom nije primijećena<sup>114</sup>. Osim anestetskog svojstva tramadol je pokazao i lokalna analgetska svojstva<sup>12,13,122,136-138</sup>.

Upravo zbog navedenih lokalnih svojstava tramadola čiji je mehanizam drugačiji od njegovog mehanizma centralnog djelovanja, ovaj atipični opioid postao je predmetom velikog broja istraživanja u kojima je korišten kao dodatak lokalnim anestheticima. Rezultati tih istraživanja su različita i s gledišta unaprjeđenja anestezije kao i poslijeoperacijske analgezije.

Alveotomija umnjaka kao operativni zahvat često se koristi kao model u različitim istraživanjima jer je pogodan za istraživanja zbog svoje učestalosti (najčešći oralnokirurški zahvat), a potreba za alveotomijom najčešća je u populaciji mlađih punoljetnika koja je zdrava i ne boluje od sustavnih bolesti. Najčešće se izvodi u lokalnoj anesteziji pa je logičan izbor zahvata kod ispitivanja vremena latencije (nastupa), dubine i trajanja anestetskog učinka lokalnih anestetika, kao i lokalnih i sustavnih neželjenih reakcija na lokalne anestetike. Osim samih lokalnih anestetika istražuju se i učinci različitih dodataka lokalnim anestheticima. Alveotomija umnjaka podrazumijeva odizanje mukoperiostalnog reznja (trauma mekog

tkiva), uklanjanje kosti i vađenje zuba (koštana trauma) te šivanje. Često je praćena akutnom poslijeoperacijskom boli relativno kratkog trajanja. Također je čest model u istraživanjima farmakokinetike i učinkovitosti jednokratne doze analgetika koja su pokazala da su sustavno dani periferno djelujući analgetici poput NSAIL ili paracetamola daleko učinkovitiji u odnosu na središnje djelujuće analgetike poput opioida. Alveotomija umnjaka omogućuje aplikaciju analgetika direktno u alveolu ili submukozno u operacijsko polje iz čega se može zaključiti i o lokalnom djelovanju pojedinog analgetika kao i o novom načinu primjene lijeka. Pogodan je model za ispitivanja protuupalnih lijekova poput kortikosteroida zbog poslijeoperacijske pojave otekline i trizmusa. Kako je kod alveotomije umnjaka učestalost infekcije češća u odnosu na druge zahvate, pokazala se kao dobar model kod istraživanja sustavnih i topikalnih antibiotika te različitih antiseptika danih prije operacije ili u poslijeoperacijskom razdoblju. Zbog pojave straha, anksioznosti i dentalne fobije kod pacijenata koji trebaju alveotomiju umnjaka, vrlo često se koristi u ispitivanjima različitih anksiolitika, sedativa i tehnika sedacije. Još jedna bitna činjenica čini alveotomiju umnjaka vrlo dobrim istraživačkim modelom a to je da veliki broj pacijenta ima potrebu ukloniti oba donja umnjaka što omogućuje tzv. split mouth istraživanje. U takvim istraživanjima kod istog pacijenta jedna strana čeljusti, odnosno umnjak, ispitna je skupina, dok je druga strana čeljusti, odnosno drugi umnjak, kontrola skupina. Na taj način imamo mogućnost kod istog pacijenta u dva navrata učiniti dva vrlo slična operativna zahvata<sup>140</sup>.

Zbog navedenih karakteristika alveotomije umnjaka kao modela u istraživanjima i zbog mogućnosti provođenja gotovo identičnog operativnog zahvata na istom pacijentu koji je sam sebi ujedno i kontrolna skupina za naše istraživanje, odabrali smo alveotomiju oba donja umnjaka kao istraživački model. U istraživanje je ciljano uključen jednaki broj muškaraca i žena te je tako izbjegnuta razlika u dobi, spolu i tjelesnoj težini, kao i strani operiranog umnjaka između ispitivanih skupina. Svakako treba imati na umu da smo na taj način izbjegli individualne razlike u subjektivnom doživljaju intenziteta boli pri istim kirurškim procedurama koje proizlaze iz genetike, epigenetike, spola, osobne anamneze ali i razlike pri odgovoru na analgetsku terapiju. Također je izbjegnuta razlika u psihološkim faktorima i osobnim vjerovanjima koja mogu modulirati intenzitet boli<sup>46</sup>.

U istraživanju Robauxa ispitivan je utjecaj tramadola kao dodatka 1,5%-tnom mepivakainu kod aksilarnog brahijalnog pleksus bloka na anesteziju i poslijeoperacijsku analgeziju u ovisnosti o dozama tramadola od 40, 100 i 200 mg. Nastup i trajanje senzornog i motornog

bloka nije bilo različito među skupinama ali je primijećeno smanjenje potrošnje analgetika u tramadolskim skupinama koje se kretalo proporcionalno dozama. Statistički nije bilo značajne razlike u pojavnosti neželjenih reakcija iako su one bile nešto učestalije u tramadolskim skupinama. U istraživanju Imanija za epiduralnu anesteziju kod poroda carskim rezom korištena je kombinacija tramadola u dozama od 50 mg i 100 mg i 2%-tnog lidokaina. Tramadolske skupine poboljšale su senzorni blok, produžile motorni blok i poboljšale poslijeoperacijsku analgeziju (produljile vrijeme do prvog analgetika i smanjile potrošnju analgetika). Postotak komplikacija kod majki i novorođenčadi nije statistički različit u odnosu na kontrolnu skupinu. Doza od 100 mg tramadola skratila je vrijeme latencije u odnosu na dozu od 50 mg tramadola.

U istraživanjima lokalnog učinka tramadola kod alveotomije umnjaka (tramadol dan submukozno)<sup>119,136,139</sup> ili kod vađenja gornjih molara<sup>138</sup> doze tramadola su bile 50 mg. Isordia-Espinoza također koristi tramadol u dozi od 50 mg i daje ga submukozno, ali ne bukalno kao gore navede studije, već na isti način na koji daje mandibularnu anesteziju samo s inzulinskom špricom. Ceccheti u svom istraživanju jedini koristi tramadol u dozi od 100 mg i daje ga submukozno nakon alveotomije umnjaka<sup>137</sup>. Pozos tramadol dodaje 4%-tnom artikainu s epinefrinom (1:100 000) i takvu kombinaciju također daje submukozno u kirurško polje u dozi od 50 mg tramadola<sup>134</sup>. Rodriquez-Wongovo istraživanje slično je našem, ali su uključeni pacijenti s ireverzibilnim pulpitisom, tramadol dodaje 2%-tnom mepivakainu s epinefrinom (1:100 000) također u dozi od 50 mg tramadola te takvu kombinaciju koristi za mandibularnu anesteziju<sup>140</sup>. U navedenim dozama pojavnost neželjenih reakcija statistički nije bila različita između ispitivanih skupina iako je učestalost bila nešto češća u tramadolskim skupinama. Kao lokalni anestetici u istraživanjima su korišteni 4%-tni artikain s epinefrinom (1:100 000)<sup>119,134,136,138</sup> i 2%-tni mepivakin s epinefrinom (1:100 000)<sup>135,141</sup> i levonorfedrinom (1:20 000)<sup>137</sup>.

Doza od 50 mg tramadola odabrana je u našem istraživanju jer su slična istraživanja pokazala da je pojavnost neželjenih reakcija statistički neznčajna, dok je dodatni anestetiki i poslijeoperativni analgetski učinak očuvan. Doza od 50 mg je ujedno i najniža terapijska doza tramadola. Također niti jedno istraživanje nije tramadol koristilo kao dodatak 2%-tnom lidokainu s adrenalinom (1:80 000) kod alveotomije umnjaka te smo iz tog razloga odabrali lidokain za lokalni anestetika. Na Kliničkom zavodu za oralnu kirurgiju, Klinike za kirurgiju

lica, čeljusti i usta KB Dubrava u Zagrebu lidokain s adrenalinom je najčešće korišteni lokalni anestetik dugi niz godina.

U našem istraživanju zabilježene su 3 neželjene reakcije u tramadolskoj skupini i 3 u placebo skupini, što čini 10% po skupini i 10% ukupno (Tablica 3). Statističke razlike među skupinama nije bilo  $P=1,000$ . Povišenje tjelesne temperature i umor koje su pacijenti naveli teško možemo uzeti kao prave neželjene reakcije te tako gledajući pojavnost neželjenih reakcija je još i manja. Samo se kod jednog pacijenta javila mučnina kao neželjena reakcija i to u oba zahvata kada je korišten tramadol i drugi put kada je korišten placebo. Pacijent iz tramadolske skupine koje je naveo povraćanje (u pet navrata) i istodobno povišenu tjelesnu temperaturu nije mogao isključiti enterovirozu kao uzrok navedenih tegoba. Takvi rezultati odgovaraju i rezultatima u sličnim istraživanjima gdje je pojavnost neželjenih reakcije (u prvom redu mučnine i povraćanja) mala, a razlike među skupinama nije bilo<sup>119,134,137,138,140</sup>, dok u dva istraživanja nije bilo zabilježenih neželjenih reakcija<sup>136,141</sup>.

U našem istraživanju utjecaj tramadola kao dodatka lidokainu na anesteziju se očitovao u smanjenu trajanja bloka donjeg alveolarnog živca. Anestezija je trajala kraće u tramadolskoj skupini 189,00 minuta (IQR: 156,5-230,0) u odnosu na placebo skupinu 214,50 minuta (IQR: 183,75-248,25)  $P=0,031$ . Međutim, u istraživanju Rodriguez-Wonga u kojemu je tramadol korišten kao dodatak mepivakainu za blok donjeg alveolarnog živca trajanje anestezije je bilo značajno duže u tramadolskoj skupini  $P=0,026$ <sup>141</sup>. Produljenje trajanja anestetskog učinka uočio je i Pozos kada je tramadol dodao artikainu i aplicirao submukozno u kirurško polje (za tramadolsku skupinu 246,0 IQR: 140-287 a za kontrolnu 124,5; IQR: 79-154 minute)<sup>134</sup>. Pozos je i u drugom istraživanju uočio produljenje anestetskog učinka artikaina kada je dao 50 mg tramadola submukozno u kirurško polje<sup>119</sup>. Kaabachi uočava da kombinacija i 100 i 200 mg tramadola i 1,5%-tnog lidokaina dana za aksilarni pleksus bloka produljuje trajanje senzornog bloka (265 +/- 119 min prema 190 +/- 87 min prema 126 +/- 48 min;  $P = 0,018$ ). Također, viša doza tramadola od 200 mg produljuje i trajanje motornog bloka u odnosu na 100 mg tramadola ali na uštrb vremena latencije<sup>15</sup>. Sarsu je u sličnom istraživanju 100 mg tramadola dodao kombinaciji 0,5%-tnog levobupivakaina i 2%-tnog lidokaina za aksilarni pleksus blok pri čemu nije postigao produženje senzornog bloka, dok je značajno produženo vrijeme latencije motornog bloka<sup>127</sup>.

U našem istraživanju 50 mg tramadola kao dodatka lidokainu nije imalo utjecaj na vrijeme latencije (vrijeme nastupa) bloka donjeg alveolarnog živca (medijan 4 minute i u tramadolskoj i placebo skupini)  $P=0,362$  što su druga istraživanja dokazala kod viših doza tramadola<sup>15,127</sup>. Također nije uočena razlika među skupinama u subjektivnom osjećaju boli prilikom aplikacije mandibularne anestezije mjerene vizualnom analognom ljestvicom  $P=0,185$  (VAS 0; tramadol 3 (IQR 2-3) i placebo 3 (IQR 2-4,3), na mjestu aplikacije kod nijednog ispitanika nije uočeno štetno djelovanje tramadola u smislu oštećenja sluznice, crvenila, pečenja ili ozljede živca zbog neurotoksičnosti. Također niti jedan ispitanik nije ni u jednom trenutku tijekom cijelog vremena ispitivanja naveo poremećaj funkcije donjeg alveolarnog živca. Iste zaključke da tramadol ne uzrokuje oštećenja tkiva naveo je i Pozos<sup>134</sup>, a i Tsai nije uočio neurotoksičnost tramadola kod perineuralne primjene<sup>114</sup>. Bol i nelagoda tijekom operativnog zahvata mjerena VAS-om također nije bila značajna  $P=0,552$  (VAS 1; tramadol 2; IQR:1-3 i placebo 3; IQR:1-4,3). Niti jedan pacijent tijekom operativnog zahvata nije imao potrebu za dodatnom dozom lokalne anestezije zbog boli te je kvaliteta bloka donjeg alveolarnog živca bila zadovoljavajuća ali ne i unaprijeđena u tramadolskoj skupini. U istraživanju Isiordia-Espinoza kod alveotomije donjih umnjaka anestetski učinak 2%-tnog mepivakaina koji je korišten za mandibularnu anesteziju, poboljšana je aplikacijom 50 mg tramadola danog submukozno na isti način ali inzulinskom špricom. Poboljšanje učinka je bilo u prva 2 sata nakon nastupa bloka donjeg alveolarnog živca (ispitano Prick testom u usnu) ali bez produžetka duljine trajanja anestezije i bez utjecaja na vrijeme latencije<sup>135</sup>. Cecchetti u svom istraživanju daje 100 mg tramadola submukozno u bukalnu mukozu do alveole umnjaka odmah nakon njegove alveotomije te ne uočava produljenje trajanja anestetskog bloka donjeg alveolarnog živca. Iako je koristio dvostruko višu dozu tramadola u odnosu na naše i slična istraživanja nije produljio učinak 2%-tnog mepivakaina s levonordefrinom (1:20 000)<sup>137</sup>. Iako su pojedina navedena istraživanja pokazala unaprijeđenje anestezije (trajanje i kvalitetu bloka) tramadol kao dodatak 2%-tnom lidokainu u našem istraživanju nije imao očekivani pozitivni utjecaj na anesteziju.

Utjecaj 50 mg tramadola kao dodatka lidokainu na poboljšanje poslijeoperacijske boli u našem istraživanju neočekivano nije uočeno. Nije bilo statistički značajne razlike između ispitivanih skupina u vrijednostima VAS skorova za procjenu poslijeoperacijske boli u vremenskom praćenju od 2, 4, 6, 8, 12, 24 i 72 sata nakon operacije (Tablica 5). Pozos u svom istraživanju navodi da 50 mg tramadola danog intramuskularno sustavno, submukozno u kirurško polje lokalno ili kombinacija sustavno (50 mg tramadol intramuskularno) i lokalno

(50 mg tramadola submukozno) poboljšava poslijeoperativnu analgeziju u odnosu na placebo kod alveotomije umnjaka u razdoblju od 6 sati nakon operacije i tijekom 24 sata. Nije uočio razliku između skupina kod sustavne i lokalne primjene tramadola, ali je najveći analgetski učinak uočen kod kombinirane primjene tramadola u odnosu na sve četiri skupine. Obzirom na to da nije uočio razlike u razini tramadola u plazmi kod sustavne primjene između dvije skupine (intramuskularno i kombinirano) zaključuje da je superiorni analgetski učinak tramadola u kombiniranoj skupini rezultat različitih farmakodinamskih mehanizama djelovanja tramadola a ne dvostruko veće doze<sup>119</sup>. Statistički značajno niže vrijednosti VAS skorova za poslijeoperacijsku bol u prvih 12 sati uočio je i Gönül koji tramadol (1 mg/kg) daje u obliku kapi na alveolu nakon alveotomije umnjaka. Kod VAS skorova za 24 i 48 sati nije bilo statistički značajne razlike<sup>136</sup>. Isiordia-Espinoza uočava statistički značajno niže vrijednosti VAS skorova tramadola tijekom 6 sati nakon alveotomije umnjaka. U tom istraživanju ispituje analgetski učinak preemtivno danih 10 mg ketorlaka per oralno uz 50 mg tramadola submukozno 30 minuta prije operacije<sup>136</sup>. Ceccheti uočava jedino statistički značajno niže vrijednosti VAS skorova tramadola za poslijeoperacijsku bol odmah nakon prestanka anestetskog učinka. Tramadol također daje submukozno ali u dozi od 100 mg<sup>137</sup>. Iako bez statističke značajnosti vrijednosti aritmetičkih sredina VAS skorova u tramadolskoj skupini u našem istraživanju su bile niže nego u placebo skupini za sva vremena mjerenja, osim u periodu od 2 sata nakon operacije kada su bile iste (Tablica 5). Također i dinamika kretanja VAS vrijednosti dobivena Friedmanovim testom je značajna  $P=0,002$  (Slika 11).

Gledajući utjecaj tramadola na poslijeoperativnu bol u odnosu na vrijeme do uzimanja prvog analgetika i ukupnu potrošnju analgetika na dan operacije, te prvi, drugi i treći poslijeoperacijski dan u našem istraživanju nismo uočili statistički značajnu razliku. Vrijeme do uzimanja prvog analgetika u tramadolskoj skupini nije se značajno razlikovalo od kontrolne skupine iako je anestezija trajala kraće. U tramadolskoj skupini najveći postotak pacijenata koji su trebali analgetik uzeli su svega 1 tabletu što nije bio slučaj u placebo skupini koja je najviše trebala 2 ili 3 tablete (Tablica 2). Pozos navodi smanjenje ukupne potrošnje analgetika u svim tramadolskim skupinama u odnosu na placebo te gotovo dvostruko dulje vrijeme do prvog analgetika u skupini sustavne i lokalne primjene tramadola (4,9 sati naspram placebo 8 sati)<sup>119</sup>. Gönül također uočava značajno produljenje vremena do prvog analgetika, smanjenje ukupne potrošnje analgetika i navodi da su najviše vrijednosti boli bile 4 sata nakon operacije u tramadolskoj skupini i 1 sat nakon operacije u placebo skupini<sup>138</sup>. Isiordia-Espinoza nije uočio poboljšanje u vremenu do prvog analgetika u

tramadoljskoj skupini, ali je značajno smanjen broj pacijenata koji su trebali prvi analgetik u prvih 12 sati. Ukupna potrošnja analgetika je bila manja, a broj pacijenata koji nije trebao analgetik u 24 sata veći je u tramadoljskoj skupini<sup>136</sup>. Ceccheti navodi da je i vrijeme do prvog analgetika dulje i ukupna potrošnja analgetika manja u tramadoljskoj skupini u odnosu na placebo<sup>137</sup>. Iz navedenog je moguće zaključiti da je lokalni analgetski učinak tramadola znatno potentniji u istraživanjima kada je apliciran na ili u blizini izvora boli, odnosno traume (operacijsko polje).

Zanimljivi rezultat dobiven je Spermanovim testom korelacije kod kojega su uočene više vrijednosti VAS skora za poslijeoperacijsku bol za 6 sati nakon operacije u odnosu na težinu operativnog zahvata po Parantovoj klasifikaciji samo za placebo skupinu. Možemo zaključiti da je analgetski učinak tramadola više naglašen kod težih operativnih zahvata kod kojih je trauma bila veća. Slična opažanja navodi i Ceccheti kod kojega postoji značajna razlika u korelaciji težine operacije klase III po Parantu i manje poslijeoperacijske boli u tramadoljskoj skupini, dok je ona u klasi IV vrlo blizu statističke značajnosti ( $P=0.06$ )<sup>137</sup>. Također se taj učinak gubi u razdoblju od 12 sati nakon operacije jer imamo veću poslijeoperacijsku bol u obje skupine u odnosu na težinu operacije (Tablica 7). Jednako tako zanimljiv je i podatak da drugi poslijeoperacijski dan potrošnja analgetika u tramadoljskoj skupini značajno korelira s težinom operacije što nije uočeno u placebo skupini (Tablica 8).

Uzimajući težinu operacije u korelaciju s poslijeoperacijskom oteklinom uočena je pozitivna korelacija u placebo skupini za prvi poslijeoperacijski dan. Postavlja se pitanje ima li tramadol, ovako primijenjen, protuupalna svojstva i kod težih operacija (Tablica 8)?

## 6. ZAKLJUČCI

1. Tramadol u dozi od 50 mg kao dodatak 2%-tnom lidokainu s adrenalinom u razrjeđenju 1:80 000 skratio je trajanje anestetičkog bloka donjeg alveolarnog živca kod mandibularne anestezije, dok utjecaja na vrijeme latencije (nastupa) i kvalitetu (dubinu) bloka nije bilo.
2. Tramadol, kao dodatak lidokainu za mandibularnu anesteziju, nije imao utjecaj na intenzitet boli mjeren vizualnom analognom skalom, iako je kod težih alveotomija umnjaka poslijeoperacijska analgezija bila bolja u tramadolskoj skupini tijekom 6 sati nakon zahvata.
3. Tramadol kao dodatak lidokainu nije produljio vrijeme do uzimanja prvog analgetika.
4. Tramadol kao dodatak lidokainu nije imao utjecaja na smanjenje ukupne potrošnje analgetika (ibuprofena od 400 mg) u poslijeoperacijskom razdoblju od 3 dana.
5. Tramadol kao dodatak lidokainu ima nisku incidenciju neželjenih pojava, ali zbog nedovoljnog dodatnog anestetskog i analgetskog djelovanja takva primjena tramadola nije opravdana.



## 7. LITERATURA

1. Okeson J.P. *Bell's Oral and Facial Pain*. Illinois: Quintessence Pub Co. Inc; 7th edition. 2014.
2. Ong CK, Seymour RA. An evidence-based update of the use of analgesics in dentistry *Periodontology* 2000. 2008;46:143–64.
3. Isiordia-Espinoza MA, Orozco-Solis M, Tobias-Azua FJ, Méndez-Gutiérrez EP. Submucous tramadol increases the anesthetic efficacy of mepivacaine with epinephrine in inferior alveolar nerve block. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2012; 50 (2): 157-60.
4. Pedersen A. Interrelation of complaints after removal of impacted mandibular third molars. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 1985;14:241.
5. Garcia A, Gude F, Gandara J, Gallas M. Trismus and pain after removal of impacted lower third molars. *J Oral Maxillofac Surg*. 1997; 55:1223.
6. Yuasa H, Sugiura M. Clinical postoperative findings after removal of impacted mandibular third molar: Prediction of postoperative facial swelling and pain based on preoperative variables. *J Oral Maxillofac Surg* 2004;42:209.
7. Kirksey MA, Haskins SC, Cheng J, Liu SS. Local Anesthetic Peripheral Nerve Block Adjuvants for Prolongation of Analgesia: A Systematic Qualitative Review. *PLoS One*. 2015 Sep 10;10(9):e0137312.
8. Pang WW, Mok MS, Chang DP, Huang MH. Local anesthetic effect of tramadol, metoclopramide, and lidocaine following intradermal injection. *Reg Anesth Pain Med*. 1998;23:580-3.
9. Tsai YC, Chang PJ, Jou IM. Direct tramadol application on sciatic nerve inhibits spinal somatosensory evoked potentials in rats. *Anesth Analg*. 2001;92:1547-51.
10. Mert T, Gunes Y, Guen M, Gunay I, Ozcengiz D. Comparison of nerve conduction blocks by an opioid and local anesthetic. *Eur J Pharmacol*. 2002;439(1-3):77-81.
11. Altunkaya H, Ozer Y, Kargi E, Babuccu O. Comparison of local anaesthetic effects of tramadol with prilocaine for minor surgical procedures. *Br J Anaesth*. 2003;90(3):320-2.
12. Altunkaya H, Ozer Y, Kargi E, Ozkocak I, Hosnuter M, Demirel CB, Babuccu O. The postoperative analgesic effect of tramadol when used as subcutaneous local anesthetic. *Anesth Analg*. 2004; 99(5):1461-4.
13. Atef A, Fawaz AA. Peritonsillar infiltration with tramadol improves pediatric tonsillectomy pain. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2008;265(5):571–4.

14. Alemanno F, Ghisi D, Fanelli A, Faliva A, Pergolotti B, Bizzarri F, et al. Tramadol and 0.5% levobupivacaine for single-shot interscalene block: effects on postoperative analgesia in patients undergoing shoulder arthroplasty. *Minerva Anesthesiol.* 2012; 78(3):291–6.
15. Kaabachi O, Ouezini R, Koubaa W, Ghrab B, Zargouni A, Ben Abdelaziz A. Tramadol as an adjuvant to lidocaine for axillary brachial plexus block. *Anesth Analg.* 2009; 108(1):367–70.
16. Kesimci E, Izdes S, Gozdemir M, Kanbak O. Tramadol does not prolong the effect of ropivacaine 7.5 mg/ml for axillary brachial plexus block. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2007; 51:736-41.
17. Mannion S, O’Callaghan S, Murphy DB, Shorten GD. Tramadol as adjunct to psoas compartment block with levobupivacaine 0.5%: a randomized double-blinded study. *Br J Anaesth.* 2005; 94:352-6.
18. Đanić P, Salarić I, Macan D. New findings on local tramadol use in oral surgery. *Acta Stomatol Croat.* 2017;51(4):336-344.
19. Puljak L, Sapunar D. Fenomen boli – anatomija, fiziologija, podjela boli. *Medicus.* 2014;23(1):7-13.
20. IASP. International Association for the Study of Pain Taxonomy. Dostupno na: <http://www.iasp-pain.org/Education/Content.aspx?ItemNumber=1698> Datum pristupa: 10.5.2017.
21. Melzack R. Pain and the neuromatrix in the brain. *J Dent Educ.* 2001;65:1378–82.
22. Rainville P. Brain mechanisms of pain affect and pain modulation. *Curr Opin Neurobiol.* 2002;12:195–204.
23. Duquesnoy B, Allaert FA, Verdoncq B. Psychosocial and occupational impact of chronic low back pain. *Rev Rhum Engl Ed.* 1998; 65(1):33-40.
24. NPC. National Pharmaceutical Council. Pain: Current Understanding of Assessment, Management, and Treatments. Dostupno na: <http://www.npcnow.org/publication/pain-current-understanding-assessment-management-and-treatments> Datum pristupa: 10.05.2017.
25. Woolf CJ, Ma Q. Nociceptors--noxious stimulus detectors. *Neuron.* 2007;55(3):353-64.
26. Jukić M. Uvod. In: Jukić M, Majerić Kogler V, Fingler M, editors. *Bol uzroci i liječenje*. 1th ed. Zagreb: Medicinska naklada; 2011. p. 1-4.

27. ISAP. International Association for the Study of Pain. Guide to Pain Management in Low-Resource Settings. Chapter 3. Physiology of Pain. Patel NB. Dostupno na: [http://www.profiles.uonbi.ac.ke/npatel/files/chapter\\_3\\_physiology\\_of\\_pain\\_.pdf](http://www.profiles.uonbi.ac.ke/npatel/files/chapter_3_physiology_of_pain_.pdf)  
Datum pristupa: 11.05.2017.
28. Sanders RD. The trigeminal (V) and facial (VII) cranial nerves. *Psychiatry (Edgmont)* 2010; 7(1): 13–16. Epub 2010 Jan.
29. Renton T, Egbuniwe O. Pain. Part 2a: Trigeminal Anatomy Related to Pain. *Dental update.* 2015;42(3):238-40, 42-4.
30. Yen CT, Lu PL. Thalamus and pain. *Acta anaesthesiologica Taiwanica : official journal of the Taiwan Society of Anesthesiologists.* 2013;51(2):73-80.
31. Macan D. Orofacijalna bol. In: Jukić M, Majerić Kogler V, Fingler M, editors. *Bol uzroci i liječenje.* 1th ed. Zagreb: Medicinska naklada; 2011. p. 229-235.
32. Wallin M, Raak R. Non-Scandinavian and Scandinavian women's expectations and experiences of acute pain. *Acute Pain* 2007;9:1—6.
33. Waters SJ, McKee DC, Keefe FJ. Cognitive behavioural approaches to the treatment of pain. *Psychopharmacol Bull* 2007;40:74—88.
34. Moayedi M, Davis KD. Theories of pain: from specificity to gate control. *J Neurophysiol.*2013;109 (1): 5–12.
35. Waldhoer M, Bartlett S, Whistler J. Opioid receptors. *Annu Rev Biochem.* 2004;73:953–990.
36. Cesselin F, Benoliel J-J, Bourgoin S, Collin E, Pohl M, Hamon M. Spinal mechanisms of opioid analgesia. In: C Stein, ed. *Opioids in Pain Control: Basic and Clinical Aspects.* Cambridge University Press: Cambridge; 1999:70–95.
37. Pohl M, Ballet S, Collin E, Mauborgne A, Bourgoin S, Benoliel JJ, et al. Enkephalinergic and dynorphinergic neurons in the spinal cord and dorsal root ganglia of the polyarthritic rat: in vivo release and cDNA hybridization studies. *Brain Res.* 1997;749:18–28.
38. Selley D, Breivogel C, Childers S. Modification of G protein-coupled functions by low pH pretreatment of membranes from NG108-15 cells: increase in opioid agonist efficiency by decreased inactivation of G proteins. *Mol Pharmacol.* 1993;44:731–741.
39. Antonijevic I, Mousa SA, Schafer M, Stein C. Perineural defect and peripheral opioid analgesia in inflammation. *J Neurosci.* 1995;15:165–172.

40. Stein C, Cabot P, Schafer M. Peripheral opioid Analgesia: mechanisms and clinical implications. In: C Stein, ed. *Opioids in Pain Control: Basic and Clinical Aspects*. Cambridge University Press: Cambridge; 1999:96–108.
41. Hassan AH, Ableitner A, Stein C, Herz A. Inflammation of the rat paw enhances axonal transport of opioid receptors in the sciatic nerve and increases their density in the inflamed tissue. *Neuroscience*. 1993; 55(1): 185-195.
42. Brack A, Rittner HL, Machelska H, Beschmann K, Sitte N, Schäfer M, Stein C. Mobilization of opioid-containing polymorphonuclear cells by hematopoietin growth factors on inflammatory pain. *Anesthesiology*. 2004;100:149–157.
43. Holden JE, Jeong Y, Forrest JM. The endogenous opioid system and clinical pain management. *AACN clinical issues*. 2005;16(3):291-301.
44. Ossipov MH, Morimura K, Porreca F. Descending pain modulation and chronification of pain. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2014;8(2):143-151.
45. Eisenach JC, DuPen S, Dubois M, Miguel R, Allin D. Epidural clonidine analgesia for intractable cancer pain. The epidural Clonidine Study Group. *Pain*. 1995;61:391-399.
46. Majerić Kogler V. Akutna bol. *Medicus*. 2014;23(2):83-92.
47. Cole BE. Pain Management: Classifying, Understanding, and Treating Pain. *Hospital Physician*. 2002;23-30
48. Ospina M, Harstall C. Prevalence of chronic pain: an overview. Alberta Heritage Foundation for Medical Research, Health Technology Assessment 29, December 2002. Dostupno na: [http://ihe.ca/documents/prevalence\\_chronic\\_pain\\_0.pdf](http://ihe.ca/documents/prevalence_chronic_pain_0.pdf) Datum pristupa: 11.05.2017.
49. Breivik H, Cpollett B, Ventafridda V, Gallacher D, Gallacher D. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life and treatment. *Eur J Pain*. 2006;10:287-333.
50. Deshpande A, Furlan A, Mailis-Gagnon A, Atlas S, Turk D. Opioids for chronic low-back pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;3:CD004959.
51. Urquhart DM, Hoving JL, Assendelft WW, Roland M, van Tulder MW. Antidepressants for non-specific low back pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;1:CD001703.
52. Krčevski Škvarč N. Nespecifični utjecaji i učinci u liječenju kronične boli. Glasilo HDBL-a ( Hrvatskog društva za liječenje boli) BOL. 2012. Dostupno na: <http://www.hdlb.org/glasilo-hdbl-a-bol/bol-vol-ii-broj-4-sijecanj-2012/> Datum pristupa: 11.05.2017.

53. Bašić Kes V, Ivanković M, Bitunjac M, Govori V, Demarin V. Neuropathic pain. *Medical Sciences*. 2009;33:93-104.
54. Edition F. Pain disorder. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV-TR*. 4th ed, text revision. Washington (DC): American Psychiatric Association; 2000:498–503.
55. Cepeda MS, Wilcox M, Levitan B. Pain Qualities and Satisfaction with Therapy: A Survey of Subjects with Neuropathic Pain. *Pain Medicine*. 2013;14:1745–1756.
56. Majerić Kogler V, Frković V, Kvolik S, Perković M, Kopic D, Pavičić Perković S, et al. Smjernice za liječenje akutne boli. *Glasiilo HDBL-a ( Hrvatskog društva za liječenje boli) BOL*. 2013. Dostupno na: <http://www.hdlb.org/publikacije/smjernice-za-lijecenje-akutne-boli/> Datum pristupa: 20.05.2017.
57. Craig AD. Pain mechanisms: labeled lines versus convergence in central processing. *Annu Rev Neurosci*. 2003;26:1–30.
58. Pappagallo M. Aggressive pharmacologic treatment of pain. *Rheum Dis Clin North Am*. 1999;25:193–213.
59. Katsinelos P, Kountouras J, Paroutoglou G i sur. Aggressive treatment of acute anal fissure with 0.5% nifedipine ointment prevents its evolution to chronicity. *World J Gastroenterol*. 2006;12:6203–6.
60. Lee J, Nandi P. Early aggressive treatment improves prognosis in complex regional pain syndrome. *Practitioner*. 2011;255:23–6.
61. Fink R. Pain assessment: the cornerstone to optimal pain management. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2000;13(3): 236–239.
62. Scott DA, McDonald WM. Assessment, Measurement and History, u Macintyre PE, Rowbotham D i Walker S. (ur.), *Textbook of Clinical Pain Management* 2. izd., London: Hodder Arnold. 2005.
63. Hicks CL, von Baeyer CL, Spafford P, van Korlaar I, Goodenough B. The Faces Pain Scale – Revised: Toward a common metric in pediatric pain measurement. *Pain*. 2001;93:173-183.
64. Hawker GA, Mian S, Kendzerska T, French M. Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short Form-36 Bodily Pain Scale (SF-36 BPS), and Measure of Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP). *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63 Suppl 11:S240-52.

65. Jensen MP, Chen C, Brugger AM. Interpretation of visual analog scale ratings and change scores: a reanalysis of two clinical trials of postoperative pain. *J Pain* 2003;4:407–14.
66. Williamson A, Hoggart B. Pain: a review of three commonly used pain rating scales. *J Clin Nurs*. 2005;14(7):798-804.
67. De C Williams AC, Davies HT, Chadury Y. Simple pain rating scales hide complex idiosyncratic meanings. *Pain*. 2000;85:457–63.
68. Hawker GA, Davis AM, French MR, Cibere J, Jordan JM, March L, et al. Development and preliminary psychometric testing of a new OA pain measure: an OARSI/OMERACT initiative. *Osteoarthritis Cartilage*. 2008;16:409–14.
69. Hush JM, Refshauge KM, Sullivan G, De Souza L, McAuley JH. Do numerical rating scales and the Roland-Morris Disability Questionnaire capture changes that are meaningful to patients with persistent back pain? *Clin Rehabil*. 2010;24:648–57.
70. Nqamkham S, Vincent C, Finnegan L, Holden JE, Wand ZJ, Wilkie DJ. The McGill Pain Questionnaire as multidimensional measure in people with cancer: an integrative review. *Pain Manag Nurs*. 2012;13(1):27-51.
71. Cleeland CS, Ryan KM. Pain assesment: global use of the Brief Pain Inventory. *Ann Acad Med Singapore*. 1994;23(2):129-38.
72. van Dijk M, Peters JW, van Deventer P, Tibboel D. The COMFORT Behavior Scale: a tool for assessing pain and sedation in infants. *Am J Nurs*. 2005;105(1):33-6.
73. Wall PD. The prevention of postoperative pain. *Pain*. 1988;33(3): 289–90.
74. Woolf CJ. Evidence for a central component of post-injury pain hypersensitivity. *Nature*. 1983;306(5944): 686–88.
75. Kissin I. Preemptive analgesia: terminology and clinical relevance. *Anesth Analg*. 1994;79(4): 809–10.
76. Katz J, Clarke H, Seltzer Z. Review article: Preventive analgesia: quo vadimus? *Anesth Analg*. 2011;113(5): 1242–53.
77. Pogatzki-Zahn EM, Zahn PK. From preemptive to preventive analgesia. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2006;19(5): 551–55.
78. Kehlet H, Holte K. Effect of postoperative analgesia on surgical outcome. *Br J Anaesth*. 2001;87(1);62-72.
79. White PF, Kehlet H. Improving postoperative pain management: what are the unresolved issues? *Anesthesiology*. 2010;112(1):220-5.

80. Buvanendran A, Kroin JS. Multimodal analgesia for controlling acute postoperative pain. *Opin Anaesthesiol.* 2009; 22(5): 588-93.
81. White PF. Multimodal pain management: the future is now! *Curr Opin Investig Drugs.* 2007;8(7):517-8.
82. Wu CL, Raja SN. Treatment of acute postoperative pain *Lancet* 2011;377: 2215–25.
83. Graham GG, Davies MJ, Day RO, Mohamudally A, Scott KF. The modern pharmacology of paracetamol: therapeutic actions, mechanism of action, metabolism, toxicity and recent pharmacological findings. *Inflammopharmacology.* 2013; 21(3):201–32.
84. Mancini F, Landolfi C, Muzio M, Aquilini L, Soldo L, Coletta I, et al. Acetaminophen down-regulates interleukin-1beta-induced nuclear factor-kappaB nuclear translocation in a human astrocytic cell line. *Neurosci Lett.* 2003;353(2):79–82.
85. Ong CK, Seymour RA, Lirk P, Merry AF. Combining paracetamol (acetaminophen) with nonsteroidal antiinflammatory drugs: a qualitative systematic review of analgesic efficacy for acute postoperative pain. *Anesth Analg.* 2010;110(4):1170–79.
86. Bailey E, Worthington H, Coulthard P. Ibuprofen and/or paracetamol (acetaminophen) for pain relief after surgical removal of lower wisdom teeth, a Cochrane systematic review. *Br Dent J.* 2014;216(8):451-5.
87. Schug SA, Palmer GM, Scott DA, Halliwell R, Trinca J; APM:SE Working Group of the Australian and New Zealand College of Anaesthetists and Faculty of Pain Medicine (2015), *Acute Pain Management: Scientific Evidence* (4th edition), ANZCA & FPM, Melbourne.
88. Botting RM. Inhibitors of cyclooxygenases: mechanisms, selectivity and uses. *J Physiol Pharmacol.* 2006;57(Suppl 5):113–24.
89. Kam PCA, So A. COX-3: uncertainties and controversies. *Curr Anaesth Crit Care.* 2009;20: 50–53.
90. Mimica Matanovic S. Farmakodinamika i farmakokinetika analgetika. *Medicus.* 2014;23(1):31-46.
91. Pennings E, Bodenschatz C, Beran D. Tramadol Update Review Report. 36th ECDD Agenda item 6.1. WHO. 2014. Dostupno na: [http://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/6\\_1\\_Update.pdf](http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/6_1_Update.pdf) Datum pristupa: 10.06.2017.
92. Alvarado C, Guzman A, Diaz E, Patino R. Synthesis of tramadol and analogous. *J Mex Chem Soc.* 2005;49(4): 324-327.

93. Gillen C, Haurand M, Kobelt DJ, Wnendt S. Affinity, potency and efficacy of tramadol and its metabolites at the cloned human mu-opioid receptor. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2000;362(2):116-121.
94. Grond S, Sablotzki A. Clinical pharmacology of tramadol. *Clin Pharmacokinet.* 2004;43(13):879-923.
95. Collart L, Luthy C, Favario-Constantin C, Dayer P. Duality of the analgesic effect of tramadol in humans. *Schweiz Med Wochenschr.* 1993;123(47):2241-2243.
96. Desmeules JA, Piguet V, Collart L, Dayer P. Contribution of monoaminergic modulation to the analgesic effect of tramadol. *Br J Clin Pharmacol.* 1996;41(1):7-12.
97. Minami K, Uezono Y, Ueta Y. Pharmacological aspects of the effects of tramadol on G-protein coupled receptors. *J Pharmacol Sci.* 2007;103(3):253-260.
98. Hollingshead J, Duhmke RM, Cornblath DR. Tramadol for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(3): CD003726.
99. Jarernsiripornkul N, Krska J, Richards RM, Capps PA. Patient reporting of adverse drug reactions: useful information for pain management? *Eur J Pain.* 2003;7(3):219-224.
100. Levine JD, Gordon NC, Smith R, McBryde R. Desipramine enhances opiate postoperative analgesia. *Pain.* 1986;27(1): 45–49.
101. Hill CM, Balkenohl M, Thomas DW, Walker R, Mathé H, Murray G. Pregabalin in patients with postoperative dental pain. *Eur J Pain.* 2001;5:119-24.
102. Blaudszun G, Lysakowski C, Elia N, Tramèr MR. Effect of perioperative systemic  $\alpha$ 2 agonists on postoperative morphine consumption and pain intensity: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesiology.* 2012; 116(6): 1312-22.
103. Brkovic B, Todorovic L, Stojic D. Comparison fo clonidine and epinefrine in lidocaine anaesthesia for lower third molar surgery. *Int J Oral Maxillofacial Surg.* 2005;34(4):401-6.
104. Bell RF, Dahl, JB, Moore RA. i sur., (2006), Perioperative ketamine for acute postoperative pain, *Cochrane Database Systematic Reviews*, (1), CD004603.
105. Shah A, Halli R, Merchant Y, Kshirsagar R, Khurana J. Efficacy of Ktamine as an Adjunct to Local Anesthesia in the Surgical Removal of Impacted Mandibular Third Molars – A Split Mouth Prospective Controlled Clinical Study. *J Clin Diagn Res.* 2016;10(10):ZC29-ZC33.



- 106.Kehlet H. Glucocorticoids for peri-operative analgesia: how far are we from general recommendations?. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2007;51(9):1133-5.
- 107.Baart JA, Brand HS. *Local Anaesthesia in Dentistry.* Oxford, United Kingdom: Blackwell Publishing Ltd. 2009.
- 108.Malamed SF. *Handbook of Local Anesthesia.* 6th ed. St. Louis, Missouri: Elsevier Mosby. 2013.
- 109.Malamed SF, Sykes P, Kubota Y, Matsuura H, Lipp M. Local anesthesia: a review. *Anesth Pain Control Dent.* 1992;1:11–24.
- 110.Lipp M, Dick W, Daublander M, Hornke I, Fuder H. Examination of the central venous epinephrine level during local dental infiltration and block anesthesia using tritium–marked epinephrine as vasoconstrictor. *Anesthesiology.* 1988;69:371.
- 111.Stanton-Hicks M, Berges PU, Bonica JJ. Circulatory effects of peridural block. IV. Comparison of the effects of epinephrine and phenylephrine, *Anesthesiology.* 1973;39:308–314.
- 112.Robertson VJ, Taylor SE, Gage TW. Quantitative and qualitative analysis of the pressor effects of levonordefrin. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1984;6:529–935.
- 113.Pang WW, Mok MS, Chang DP, Huang MH. Local anesthetic effect of tramadol, metoclopramide, and lidocaine following intradermal injection. *Reg Anesth Pain Med.* 1998;23:580-3.
- 114.Tsai YC, Chang PJ, Jou IM. Direct tramadol application on sciatic nerve inhibits spinal somatosensory evoked potentials in rats. *Anesth Analg.* 2001;92:1547-51.
- 115.Mert T, Gunes Y, Guuen M, Gunay I, Ozcengiz D. Comparison of nerve conduction blocks by an opioid and local anesthetic. *Eur J Pharmacol.* 2002;439(1-3):77-81.
- 116.Kargi E, Babuccu O, Altunkaya H, Hosnuter M, Ozer Y, Babuccu B, et al. Tramadol as a local anaesthetic in tendon repair surgery of the hand. *J Int Med Res.* 2008; 36 (5): 971-8.
- 117.Haeseler G, Foadi N, Ahrens J, Dengler R, Hecker H, Leuwer M. Tramadol, fentanyl and sufentanil but not morphine block voltage-operated sodium channels. *Pain.* 2006; 126(1-3):234-44.
- 118.Scott LJ, Perry CM. Tramadol: a review of its use in perioperative pain. *Drugs.* 2000;60(1):139-76.
- 119.Pozos AJ, Martinez R, Aguirre P, Perez J. Tramadol administered in a combination of routes for reducing pain after removal of an impacted mandibular third molar. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007; 65:1633–9.

120. Stein C, Machelska H, Binder W, Schäfer M. Pheripheral opioiod analgesia. *Curr Opin Pharmacol.* 2001;1(1):62-5.
121. Stein C, Schäfer M, Machelska H: Attacking pain at its source: New perspectives on opioids. *Nat Med.* 2003;9(8):1003-8.
122. Yalcin I, Aksu F: Involvement of potassium channels and nitric oxide in tramadol antinociception. *Pharmacol Biochem Behav.* 2005;80(1): 69-75.
123. Isiordia-Espinoza MA, Terán-Rosales F, Reyes-García G, Granados-Soto V. Synergism between tramadol and meloxicam in the formalin test involves both opioidergic and serotonergic pathways. *Drug Dev Res.* 2012;73(1):43-50.
124. Marincsak R, Toth B I, Czifra G, Szabo T, Kovacs L, Biro T. The analgesic drug, tramadol, acts as an agonist of the transient receptor potential vanilloid-1. *Anesth Analg.* 2008;106(6):1890-6.
125. Hara K, Minami K, Sata T. The effects of tramadol and its metabolite on glycine, gamma-aminobutyric acidA, and N-methyl-D-aspartate receptors expressed in *Xenopus* oocytes. *Anesth Analg.* 2005; 100 (5):1400-5.
126. Robaux S, Blunt C, Viel E, Cuvillon P, Nouguier P, Dautel G, et al. Tramadol added to 1.5% mepivacaine for axillary brachial plexus block improves postoperative analgesia dose-dependently. *Anesth. Analg.* 2004;98(4):1172–1177.
127. Sarsu S, Mizrak A, Karakurum G. Tramadol use for axillary brachial plexus blockade. *J.Surg. Res.* 2011;165(1):e23–e27.
128. Kapral S, Gollmann G, Walzl B, Likar R, Sladen R.N, Weinstabl C, et al. Tramadol added to mepivacaine prolongs the duration of an axillary brachial plexus blockade. *Anesth. Analg.* 1999;88(4):853–856.
129. Kumar M, Batra YK, Panda NB, Rajeev S, Nagi ON. Tramadol added to bupivacaine does not prolong analgesia of continuous psoas compartment block. *Pain Pract.* 2009;9(1):43–50.
130. Acalovschi I, Cristea T, Margarit S, Gavrus R. Tramadol added to lidocaine for intravenous regional anesthesia. *Anesth Analg.* 2001;92:209-14.
131. Aslan B, Izdeş S, Kesimci E, Gümüş T, Kanbak O. Comparison of the effects of lidocaine, lidocaine plus tramadol and lidocaine plus morphine for intravenous regional anesthesia. *Agri.* 2009;21:22-8.
132. Pan AK, Mukherjee P, Rudra A. Role of epidural tramadol hydrochloride on postoperative pain relief in caesarean section delivery. *J Indian Med Assoc* 1997;95:105-6.

133. Imani F, Entezary SR, Alebouyeh MR, Parhizgar S. The maternal and neonatal effects of adding tramadol to 2% lidocaine in epidural anesthesia for cesarean section. *Anesth Pain Med.* 2011;1(1):25–29.
134. Pozos AJ, Martínez R, Aguirre P, Pérez J. The effects of tramadol added to articaine on anesthesia duration. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2006;102(5):614-7.
135. Isiordia-Espinoza MA, Orozco-Solis M, Tobias-Azua FJ, Méndez-Gutiérrez EP. Submucous tramadol increases the anesthetic efficacy of mepivacaine with epinephrine in inferior alveolar nerve block. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2012;50(2):157-60.
136. Isiordia-Espinoza MA, Pozos-Guillén AJ, Martínez-Rider R, Herrera-Abarca JE, Pérez-Urizar J. Preemptive analgesic effectiveness of oral ketorolac plus local tramadol after impacted mandibular third molar surgery. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2011;16(6):e776-80.
137. Ceccheti MM, Negrato GV, Peres MP, Deboni MC, Naclério-Homem Mda G. Analgesic and adjuvant anesthetic effect of submucosal tramadol after mandibular third molar surgery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol. Oral Radiol.* 2014;117(3):e249–54.
138. Gönül O, Satılmış T, Bayram F, Göçmen G, Sipahi A, Göker K. Effect of submucosal application of tramadol on postoperative pain after third molar surgery. *Head Face Med.* 2015;11-35.
139. Al-Haideri YA. Comparison of local anesthetic efficacy of tramadol hydrochloride (with adrenaline) versus plain tramadol hydrochloride in the extraction of upper molar teeth. *J Oral Maxillofac Surg.* 2013;71(12):2035-8.
140. Meechan JG, Seymour RA. The use of third molar surgery in clinical pharmacology. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 1993;31(6):360-5.
141. Rodríguez-Wong L, Pozos-Guillen A, Silva-Herzog D, Chavarría-Bolaños D. Efficacy of mepivacaine-tramadol combination on the success of inferior alveolar nerve blocks in patients with symptomatic irreversible pulpitis: a randomized clinical trial. *Int Endod J.* 2016;49(4):325-33.

## 8. PRILOZI

Istraživački obrazac korišten u kliničkom ispitivanju

### Upitnik

Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu  
Klinika za kirurgiju lica čeljusti i usta KB Dubrava  
Avenija Gojka Šuška 6  
Zagreb

ISTRAŽIVANJE: „Utjecaj tramadola kao dodatka lidokainu na anesteziju i poslijeoperacijsku analgeziju kod alveotomije donjeg umnjaka.“

U SLUČAJU POJAVE ALERGIJSKIH REAKCIJA (OSIPA, URTIKA, OTEŽANOG GUTANJA, DISANJA, OTICANJA) ODMAH SE JAVITI LIJEČNIKU.

ISTRAŽIVAČ: Petar Đanić, dr.med.dent., specijalist oralne kirurgije

REDNI BROJ ISPITANIKA:

Dob: \_\_\_\_\_  
Spol: \_\_\_\_\_  
Tjelesna težina: \_\_\_\_\_

Medicinska anamneza:

Prirodne greške: \_\_\_\_\_  
Bolesti srca i krvožilnog sustava: \_\_\_\_\_  
Bolesti središnjeg živčanog sustava: \_\_\_\_\_  
Bolesti probavnog sustava: \_\_\_\_\_  
Bolesti spolnog i urogenitalnog sustava: \_\_\_\_\_  
Alergije: \_\_\_\_\_  
Trudnoća/dojenje: \_\_\_\_\_  
Uzimanje lijekova (kontraceptiva) \_\_\_\_\_

Da li ste alergični na neki od lijekova iz istraživanja (tramadol, lidokain, neofen)?

Da li ste uzimali kakav lijek protiv bolova? Koji i kada?

INDIKACIJE ZA ALVEOTOMIJU I STUPANJ TEŽINE ALVEOTOMIJE PREMA PARANT-U: \_\_\_\_\_

VRIJEME OD TRENUTKA APLIKACIJE LOK. ANESTETIKA DO NASTUPA ANESTEZIJE (PRIK TEST USNE) U MIN. : \_\_\_\_\_

VRIJEME TRAJANJA ALVEOTOMIJE U MIN. (u koliko sati): \_\_\_\_\_

BOL PRILIKOM DAVANJA ANESTEZIJE (0 BEZ BOLI; 10 NAJJAČA BOL) (VAS):

0 \_\_\_\_\_ 10

OSOBNI DOŽIVLJAJ OPERACIJE (0 NAJBOLJE; 10 NAJLOŠIJE ISKUSTVO) (VAS):

0 \_\_\_\_\_ 10

VRIJEME OD TRENUTKA NASTUPA ANESTEZIJE DO TRENUTKA PRESTANKA ANESTEZIJE U MIN.: \_\_\_\_\_

OSOBNI DOŽIVLJAJ OSJEĆAJA BOLI (VAS skala 0-100 u periodu od 2,4,6,12,24 sata):

2 sata nakon operacije:

0 \_\_\_\_\_ 10

4 sata nakon operacije:

0 \_\_\_\_\_ 10

6 sata nakon operacije:

0 \_\_\_\_\_ 10

12 sata nakon operacije:

0 \_\_\_\_\_ 10

24 sata nakon operacije (1. post.op. dan):

0 \_\_\_\_\_ 10

48 sata nakon operacije (2. post. op. dan):

0 \_\_\_\_\_ 10

72 sata nakon operacije (3. post. op. dan):

0 \_\_\_\_\_ 10

OSOBNI DOŽIVLJAJ OTEKLINE I TRIZMUSA (NEMOGUĆNOSTI OTVARANJA USTA) SVAKIH 24 SATA U PERIODU OD 3 DANA NAKON OPERACIJE:

Prvi dan nakon operacije (0 bez; 10 najjača):

oteklina

0 10

trizmus

0 10

Drugi dan nakon operacije:

oteklina

0 10

trizmus

0 10

Treći dan nakon operacije:

oteklina

0 10

trizmus

0 10

NUSPOJAVE (POVRAĆANJE, MUĆNINA, VRTOGLAVICA, OSTALO):

---

TRENUTAK UZIMANJA PRVOG ANALGETIKA (SAT, DAN, NEOFEN 400mg):

---

UKUPNA KOLIČINA UZETIH ANALGETIKA ISTI DAN NAKON OPERACIJE, TE SVAKIH 24SATA IDUĆA 3 DANA:

Na dan operacije:

1. postoperativni dan:
2. postoperativni dan:
3. postoperativni dan:

## 9. ŽIVOTOPIS

Petar Đanić, doktor dentalne medicine, specijalist oralne kirurgije, rođen je 28.09.1982. godine u Slavonskom Brodu gdje 1997. godine završava Osnovnu školu Hugo Badalić, a 2001. g. Gimnaziju Matija Mesić. Iste godine upisuje Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu koji završava 2007. godine. Tijekom studija demonstrator je na Zavodu za dentalnu patologiju, a 2006. godine dobiva Sveučilišnu stipendiju iz biomedicinskih znanosti. Specijalizaciju iz oralne kirurgije započinje 2009. godine na Klinici za kirurgiju lica, čeljusti i usta KB Dubrava, a istu završava 2012. godine, te svoj stručni rad nastavlja na Klinici. Tijekom specijalizacije upisuje doktorski studij Dentalne medicine na Stomatološkom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Aktivno sudjeluje na brojnim domaćim i međunarodnim kongresima iz područja oralne kirurgije i dentalne implantologije, autor je i koautor na člancima objavljenim u stranim i domaćim stručnim časopisima, te je redovni član Hrvatskog liječničkog zbora, Hrvatskog društva za oralnu kirurgiju, Hrvatskog društva za maksilofacijalnu, plastičnu i rekonstrukcijsku kirurgiju glave i vrata i Hrvatskog društva za dentalnu implantologiju. Na Stomatološkom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu 2016. godine obranio je temu doktorskog rada pod nazivom „Utjecaj tramadola kao dodatka lidokainu na anesteziju i poslijeoperacijsku analgeziju kod alveotomije donjeg umnjaka“.

### **Znanstveni radovi objavljeni u CC časopisima:**

Jokić D, Macan D, Perić B, Tadić M, Biočić J, **Đanić P**, Brajdić D. Ambulatory oral surgery: 1-year experience with 11680 patients from Zagreb district, Croatia. *Croat Med J.* 2013; 54(1): 49-54.

Sauerborn D, Vidakovic B, Baranovic M, Mahovne I, **Danic P**, Danic D. Gastric adenocarcinoma metastases to the alveolar mucosa of the mandible: a case report and review of the literature. *J Craniomaxillofac Surg.* 2011;39(8):6458.

### **Znanstveni radovi objavljeni u drugim časopisima:**

**Đanić P**, Salarić I, Macan D. New findings on local tramadol use in oral surgery. *Acta Stomatol Croat.* 2017;51(4):336-344.

### **Kongresna priopćenja (sažeci) u CC časopisima:**

**Đanić P**, Brajdić D, Biočić J, Bajan T, Salarić I, Perić B, Macan D. Dental implants in a patient with a large idiopathic osteosclerosis of maxilla. Abstract Book. 26th Annual Scientific Meeting of the EAO Congress, Madrid, Spain; Clinical Oral Implants Research. 2017;28 Suppl S14:520.

Biočić J, Brajdić D, Žabarović D, Perić B, **Đanić P**, Salarić I, Macan D. Reconstruction of the alveolar ridge and implantoprosthodontic rehabilitation in maxilla after a recurrent central giant cell granuloma resection. Abstract Book. 26th Annual Scientific Meeting of the EAO Congress, Madrid, Spain; Clinical Oral Implants Research. 2017;28 Suppl S14:514.

**Đanić P**, Salarić I, Brajdić D, Jokić D, Bajan T, Macan D. Hybrid abutment-crown implantoprosthodontic solution in the aesthetic zone. Abstracts of the EAO Congress, Paris, France; Clinical Oral Implants Research. September 2016;27 Suppl S13.

### **Kongresna priopćenja (sažeci) u drugim časopisima:**

**Đanić, Petar**; Brajdić, Davor; Biočić, Josip; Salarić, Ivan; Macan, Darko; Bajan, T.; Perić, Berislav. *Je li idiopatska osteosklerozacija čeljusti kontraindikacija za ugradnju dentalnih implantata?* // Sažeci 7. Međunarodnog kongresa Hrvatskoga društva za dentalnu implantologiju Hrvatskoga liječničkog zbora = Abstracts of 7 th International Congress of the Croatian Society of Dental Implantology of the Croatian Medical Association ; u: Acta Stomatol Croat 51 (2017 (4) (03) / Zagreb : Stomatološki fakultet, 2017. 353-354 (predavanje,domaća recenzija,sažetak, stručni).

Jerković, Daniel; **Đanić, Petar**; Brajdić, Davor; Biočić, Josip; Grgić, Nino; Bajan, T; Macan, Darko. *IMEDIJATNA IMPLANTACIJA UZ PRIMJENU AUTOLOGNOGA VEZIVNOGA TRANSPLANTATA* // Sažeci 7. Međunarodnog kongresa Hrvatskoga društva za dentalnu implantologiju Hrvatskoga liječničkog zbora. U: Acta Stomatologica Croatica 2017 ; 51(4):350-365. / Zagreb : Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu, 2017. 360-361 (poster,domaća recenzija,sažetak, stručni).

Miličević, Ante; Macan, Darko; Brajdić, Davor; Žabarović, Domagoj; Biočić, Josip; **Đanić, Petar**; Kopic, Vlatko. *IMPLANTO-PROTETSKA REHABILITACIJA PACIJENATA S OBOSTRANIM RASCJEPOM USNICE I NEPCA* // Sažeci 7. Međunarodnog kongresa



Hrvatskoga društva za dentalnu implantologiju Hrvatskoga liječničkog zbora. U: Acta Stomatologica Croatica 2017 ; 51(4): 350-365 / Zagreb : Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu, 2017. 364-365 (poster,domaća recenzija,sažetak, stručni).

Salarić, Ivan; Brajdić, Davor; **Đanić, Petar**; Biočić, Josip; Zajc, Ivan; Macan, Darko. *Upotreba mucografa kod imedijatne implantacije // Sažetci 7. Međunarodnog kongresa Hrvatskoga društva za dentalnu implantologiju Hrvatskoga liječničkog zbora = Abstracts of 7th International Congress of the Croatian Society of Dental Implantology of the Croatian Medical Association ; u: Acta Stomatologica Croatica 51 (2017) (4) (P4) / Zagreb : Stomatološki fakultet, 2017. 361-361 (poster,domaća recenzija,sažetak, stručni).*

Brajdić, Davor; Salarić, Ivan; Zajc, Ivan; **Đanić, Petar**; Granić, Marko; Biočić, Josip; Knežević, Dinko; Macan, Darko. *Smjernice za postupak s pacijentima rizičnim za nastanak medikamentozne osteonekroze čeljusti // Sažeci 1. Međunarodnog kongresa Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu. U: Acta Stomatologica Croatica 2015 ; 49/2:167-185 / Zagreb : Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu, 2015. 183-183 (poster,domaća recenzija,sažetak,znanstveni).*

**Đanić P**, Brajdić D, Jokić D, Biočić J, Macan D. *Trodimenzionalna augmentacija "Ring" tehnikom u estetskoj zoni. VI. međunarodnog kongresa Hrvatskoga društva za dentalnu implantologiju Hrvatskoga liječničkoga zbora. Acta stomatol Croat. 2015;49(4):359.*

Brajdić D, Salarić I, Zajc I, **Đanić P**, Macan D. *Imedijatno postavljanje dentalnih implantata. VI. međunarodnog kongresa Hrvatskoga društva za dentalnu implantologiju Hrvatskoga liječničkoga zbora. Acta stomatol Croat. 2015;49(4):356.*

Salarić I, **Đanić P**, Brajdić D, Jokić D, Macan D. *Suvremena hibridna implantoprotetska rješenja u estetskoj zoni – prikaz dva slučaja. VI. međunarodnog kongresa Hrvatskoga društva za dentalnu implantologiju Hrvatskoga liječničkoga zbora. Acta stomatol Croat. 2015;49(4):360.*

**Đanić P**, Brajdić D, Jokić D, Biočić J, Žabarović D, Macan D. *Interdisciplinarni pristup liječenju ageneze gornjih lateralnih sjekutića. Sažetci 5. Međunarodnog kongresa Hrvatskoga društva za dentalnu implantologiju Hrvatskoga liječničkoga zbora. Acta stomatologica Croatica 2013 ; 47(4):368-383.*

**Đanić P**, Frančeski D, Macan D. *Hipoklorit-bezazlena otopina za ispiranje korijenskih kanala?* Sažetci X. kongresa Hrvatskoga društva za maksilofacijalnu, plastičnu i rekonstrukcijsku kirurgiju glave i vrata i IV. kongresa Hrvatskoga društva za oralnu kirurgiju Hrvatskoga liječničkog zbora, Acta Stomatol Croat. 2013;47(3):267-86.

**Đanić P**, Biočić J, Manojlović S, Macan D. *Cementoblastom mandibule*. Sažeci IX. kongresa Hrvatskoga društva za maksilofacijalnu, plastičnu i rekonstrukcijsku kirurgiju glave i vrata i III. kongresa Hrvatskoga društva za oralnu kirurgiju Hrvatskoga liječničkog zbora U: Acta Stomatologica Croatica. 2012 ; 46(1):76-91.

**Đanić P**, Brajdić D, Macan D. *Prezervacija alveole*. Sažetci IV. međunarodnog kongresa Hrvatskoga društva za dentalnu implantologiju Hrvatskoga liječničkoga zbora. Acta Stomatol Croat. 2011;45(4):300-15.

Biočić J, Žabarović D, Brajdić D, **Đanić P**, Macan D. *Implantoprotetska rehabilitacija pacijenta s obostranim rascjepom usnice i nepca*. Sažetci IV. međunarodnog kongresa Hrvatskoga društva za dentalnu implantologiju Hrvatskoga liječničkoga zbora. Acta Stomatol Croat. 2011;45(4):300-15.

Budimir J, Budimir V, Brajdić D, Biočić J, **Đanić P**, Macan D. *Rano odbacivanje implantata*. Poster. Sažetci IV. međunarodnog kongresa Hrvatskoga društva za dentalnu implantologiju Hrvatskoga liječničkoga zbora. Acta Stomatol Croat. 2011;45(4):300-15.

#### **Usmena izlaganja na kongresima i seminarima stručnih društava:**

Nino Grgić, Biočić J, Macan D, **Đanić P**, Brajdić D. *Kirurška dekompresija kao metoda liječenja velike ciste gornje čeljusti – prikaz slučaja*. XII. Kongres Hrvatskog društva za maksilofacijalnu, plastičnu i rekonstrukcijsku kirurgiju glave i vrata i VI. kongres Hrvatskog društva za oralnu kirurgiju.

Ivan Salarić, **Đanić P**, Biočić J, Brajdić D, Uglešić V, Macan D. *Znakovi zlostavljanja djece u orofacijalnoj regiji uz prikaz slučaja*. XII. Kongres Hrvatskog društva za maksilofacijalnu, plastičnu i rekonstrukcijsku kirurgiju glave i vrata i VI. kongres Hrvatskog društva za oralnu kirurgiju.

Igor Shapeski, Manojlović S, Müller D, **Đanić P**, Frančeski D, Macan. *Liposarkom nepca*. XII. kongres Hrvatskog društva za maksilofacijalnu, plastičnu i rekonstrukcijsku kirurgiju glave i vrata i VI. kongres Hrvatskog društva za oralnu kirurgiju.

**Đanić P**, Brajdić D, Jokić D, Biočić J, Žabarović D, Keser I, Macan D. *Implantoprotetska terapija hipodoncije u estetskoj zoni*. XI. kongres Hrvatskog društva za maksilofacijalnu, plastičnu i rekonstrukcijsku kirurgiju glave i vrata i V. kongres Hrvatskog društva za oralnu kirurgiju.

„State of art“ međunarodni implantološki kongres 2010., Zell am See, Austrija. Sudjelovanje na okruglom stolu pod temom: „*Socket preservation*“. Usmeno izlaganje.

**Đanić P**, Biočić J, Lukšić I, Macan D. *Pomislite na "SAPHO"*. Godišnji sastanak Hrvatskoga društva za maksilofacijalnu, plastičnu i rekonstrukcijsku kirurgiju glave i vrata.

**Đanić P**, Đanić D, Macan D. *Metastaza karcinoma bubrega u jezik*. VIII. kongres hrvatskoga društva za maksilofacijalnu, plastičnu i rekonstrukcijsku kirurgiju glave i vrata II. kongres hrvatskoga društva za oralnu kirurgiju.

#### **Nagrade:**

Prvo mjesto za poster prezentaciju: **Đanić P**, Salarić I, Brajdić D, Jokić D, Bajan T, Macan D. *Implantoprotetska terapija u estetskoj zoni uz pomoć individualizirane hibridne abutment-krunice*. Božić u Zagrebu. Hrvatska komora dentalne medicine. Zagreb, 2016.