



УНИВЕРЗИТЕТ „СВ.КИРИЛ И МЕТОДИЈ“
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ – СКОПЈЕ



**ЕВАЛУАЦИЈА НА ПОЛИМОРФИЗМОТ ВО ГЕНОТ ЗА
АПОЛИПОПРОТЕИНОТ Е КАКО РИЗИК ФАКТОР ЗА ПОЈАВА НА
ПОСТОПЕРАТИВЕН ДЕЛИРИУМ КАЈ ВОЗРАСНИ ПАЦИЕНТИ**

Докторски труд

Кандидат:

Д-р Билјана Кипријановска

Ментор:

Проф. д-р Даниела Георгиева

Скопје, 2026

Со посвета на мојот татко.

АПСТРАКТ

Вовед: Постооперативниот делириум (ПОД) претставува неврокогнитивно нарушување кое се карактеризира со нарушување на вниманието, свесноста и когнитивните функции, со акутен почеток и флукуирачки тек. Тој е една од најчестите невролошки компликации кај повозрасните пациенти во постооперативниот период, особено по ортопедски хируршки интервенции на колкот. ПОД е поврзан со продолжен болнички престој, губење на функционалната независност, когнитивен пад, институционализација, повисок морбидитет и морталитет, како и зголемени здравствени трошоци. Исто така, истражувањата укажуваат дека делириумот претставува независен фактор на ризик за развој на долгорочни когнитивни нарушувања и деменција. Патогенезата на постооперативниот делириум е комплексна и сè уште не е целосно разјаснета. Современите теории укажуваат дека ПОД претставува резултат на интеракција помеѓу предиспонирачките фактори кај пациентот и преципитирачките периоперативни фактори. Меѓу најзначајните механизми се вбројуваат невроинфламацијата, оксидативниот стрес, нарушувањето на невротрансмитерската рамнотежа, нарушената церебрална перфузија, дисфункцијата на невронските мрежи и нарушената невронална пластичност. И покрај бројните истражувања, механизмите за развој на постооперативниот делириум остануваат недоволно дефинирани. Во клиничката практика се забележува дека не сите пациенти изложени на сличен периоперативен стрес развиваат делириум, што укажува на значајната улога на индивидуалната биолошка и генетска подложност. Полиморфизмот на генот за аполипопротеин Е (АРОЕ) е поврзан со невроинфламацијата, нарушената невронална репарација и когнитивниот пад. Тој е докажан генетски фактор на ризик за Алцхајмерова болест, поврзан е со други невролошки нарушувања, и со лош исход по трауматска повреда на мозокот. Сепак, досегашните резултати за неговата улога во развојот на постооперативниот делириум се нецелосно усогласени.

Цел: Целта на студијата беше да се испита врската помеѓу полиморфизмот на генот АРОЕ, особено присуството на $\epsilon 4$ алелот, и појавата на постооперативниот делириум кај повозрасни пациенти со скршеница на горниот крај на бутната коска и дегенеративно заболување на колкот (коксартроза). Исто така, беше анализирано влијанието на предиспонирачките и периоперативните преципитирачки фактори врз развојот на постооперативен делириум.

Материјал и методи: Оваа проспективна опсервациона кохортна студија беше спроведена на Универзитетската клиника за трауматологија, ортопедија, анестезија, реанимација, интензивно лекување и ургентен центар (ТОАРИЛУЦ) во Скопје, помеѓу 2023 и 2025 година. Генетската анализа на АРОЕ полиморфизмот беше изведена во Институтот за биологија при Природно-математичкиот факултет во Скопје. Студијата вклучуваше 122 пациенти на возраст од 65 години и постари, со фрактура на горниот крај на бутната коска или дегенеративна промена на колкот (коксартроза), кои беа подвргнати на хируршки третман под спинална анестезија. Сите испитаници претходно дадоа писмена информирана согласност одобрена од Етичкиот комитет на Медицинскиот факултет. Изборот на испитаниците се спроведе според однапред дефинирани критериуми за вклучување и исклучување. Од студијата беа исклучени пациентите со деменција, тешки невролошки заболувања и когнитивно оштетување. Предоперативно беше извршена евалуација на

нивната здравствена состојба со користење на системот за класификација на Американското здружение на анестезиолози (ASA), како и проценка на когнитивната функција со примена на скратениот ментален тест (AMT-10) и Информативниот прашалник за когнитивен пад кај постарите лица – кратка форма (IQCODE-SF). Интраоперативно беа следени виталните параметри, администрираната анестезија, терапијата со лекови, како и времетраењето на хируршката интервенција, додека периперативно беа анализирани анемијата и потребата од трансфузија на крв. Во постоперативниот период, појавата на постоперативен делириум беше утврдена со Методот за проценка на конфузија (CAM), додека интензитетот на болката беше оценет со Визуелната аналогна скала (VAS). За статистичка обработка беа користени дескриптивни статистички методи, униваријантна и мултиваријантна логистичка регресиона анализа.

Резултати: По статистичката обработка, постоперативен делириум беше забележан кај 38 (31,1 %) од 122 пациенти. Пациентите со постоперативен делириум биле значително постари од оние без делириум ($p=0,031$) и почесто имале ASA 3 статус ($p=0,0005$), додека кај пациентите без постоперативен делириум преовладувал ASA 2 статусот ($p=0,007$). Пациентите во двете групи не се разликуваа сигнификантно во однос на полот ($p=0,453$). Кај пациентите со постоперативен делириум беше забележана поголема застапеност на понизок степен на образование, при што статистичката анализа покажа значаен тренд кон повисока зачестеност на постоперативен делириум кај пациенти со понизок образовен статус. Сите пациенти со постоперативен делириум беа оперирани поради фрактура на горниот крај на бутната коска. Статистички се потврди постоење на сигнификантна асоцијација на ПОД со скршеница на горниот крај на бутната коска, но не и со дегенеративно заболување на колкот (коксартроза) ($p=0,0014$). Иако времетраењето на операцијата и времето од повреда до оперативен третман не покажаа статистички значајна поврзаност со појавата на постоперативен делириум, кај пациентите со ПОД беше забележана тенденција кон подолга оперативна интервенција и подолго време од повредата до операција. Во однос на карактеристиките на спиналната анестезија, најчесто беше администрирана на ниво Л3-Л4 (59,02 %). Пациентите со ПОД примиле статистички сигнификантно пониска доза на бупивакаин ($p=0,031$), додека разликите во дозите на интратекален фентанил не беа значајни. Анализираниите периперативни хемодинамски параметри, периферната кислородна сатурација, вредностите на хемоглобин, употребата на вазоактивни лекови, бензодиазепини, кетамин и повеќето анестезиолошки параметри не покажаа независна статистички значајна поврзаност со појавата на постоперативен делириум. Сепак, дел од анализираниите варијабли покажаа тенденција кон поголема зачестеност кај пациентите со постоперативен делириум. Пациентите со постоперативен делириум имаа сигнификантно повисок интензитет на постоперативна болка, со повисок просечен VAS скор ($6,1 \pm 0,4$ наспроти $5,0 \pm 0,6$; $p < 0,0001$). Молекуларно-генетската анализа покажа статистички значајна поврзаност помеѓу APOE $\epsilon 4$ алелот и појавата на постоперативен делириум. Носителите на генотипови што го содржат $\epsilon 4$ алелот имаа 2,6 пати повисоки шанси за развој на постоперативен делириум ($OR=2,600$; 95 % CI 1,076–6,283; $p=0,031$), а алелната и адитивната анализа ја потврдија оваа асоцијација ($p=0,008$ и $p=0,012$). Во униваријантната анализа возраста, ASA скорот, VAS скалата и APOE $\epsilon 4$ носителскиот статус беа значајно поврзани со појавата на постоперативен делириум, при што носителите на $\epsilon 4$ алелот имаа 2,6 пати повисоки шанси за негов развој, додека во

мултиваријантната анализа VAS скалата и ASA вредноста се издвојуваа како независни предиктори за постоперативен делириум.

Дискусија: Ова истражување покажа статистички значајна поврзаност помеѓу носителството на АРОЕ $\epsilon 4$ алелот и појавата на постоперативен делириум. Испитаниците носители на $\epsilon 4$ алелот имаа приближно 2,6 пати поголеми шанси за развој на делириум. Покрај АРОЕ $\epsilon 4$ носителскиот статус, како значајни фактори поврзани со појавата на постоперативен делириум беа идентификувани возраста, ASA статусот и интензитетот на постоперативната болка, додека ASA статусот и вредностите на VAS скалата се покажаа како независни предиктори во мултиваријантната анализа. Овие резултати го поддржуваат мултифакторскиот концепт на делириумот, според кој неговиот развој е резултат на интеракција помеѓу предиспонирачките карактеристики на пациентот и периперативните преципитирачки фактори. Врз основа на добиените резултати, генетската подложност поврзана со АРОЕ $\epsilon 4$ алелот, заедно со претходната ранливост на пациентот и периперативните стресни влијанија, игра значајна улога во развојот на постоперативниот делириум.

Заклучок: Овие сознанија придонесуваат за подобро разбирање на улогата на АРОЕ полиморфизмот и другите фактори поврзани со развојот на постоперативниот делириум, овозможувајќи поефикасна идентификација на пациентите со висок ризик и создавајќи основа за развој на насочени стратегии за превенција и третман. Истовремено, овозможуваат продлабочување на разбирањето на патофизиолошките механизми на делириумот и отвораат можности за примена на добиените резултати и кај други групи пациенти со зголемен ризик за оваа сериозна компликација.

Клучни зборови: аполипопротеин Е (АРОЕ), генетска подложност, повозрасни пациенти, постоперативен делириум, ризик фактори, спинална анестезија, хирургија на колк.

ABSTRACT

Introduction: Postoperative delirium (POD) is a neurocognitive disorder characterized by impaired attention, awareness, and cognitive functions, with an acute onset and fluctuating course. It is one of the most common neurological complications in elderly patients during the postoperative period, especially after orthopedic hip surgery. POD is associated with prolonged hospital stays, loss of functional independence, cognitive decline, institutionalization, higher morbidity and mortality, and increased healthcare costs. Research also suggests that delirium is an independent risk factor for long-term cognitive impairment and dementia.

The pathogenesis of postoperative delirium is complex and not yet fully understood. Current theories suggest that POD results from an interaction between patient predisposing factors and precipitating perioperative factors. The most important mechanisms include neuroinflammation, oxidative stress, disruption of neurotransmitter balance, impaired cerebral perfusion, dysfunction of neuronal networks, and impaired neuronal plasticity. Despite numerous studies, the mechanisms underlying the development of postoperative delirium remain poorly defined. In clinical practice,

not all patients exposed to similar perioperative stress develop delirium, indicating the significant role of individual biological and genetic susceptibility. Polymorphisms in the apolipoprotein E (APOE) gene have been associated with neuroinflammation, impaired neuronal repair, and cognitive decline. APOE is a well-established genetic risk factor for Alzheimer's disease and is associated with other neurological disorders, as well as with poor outcomes after traumatic brain injury. However, the evidence to date regarding its role in the development of postoperative delirium is inconclusive.

Objective: The aim of the study was to investigate the relationship between APOE gene polymorphisms, particularly the presence of the $\epsilon 4$ allele, and postoperative delirium in elderly patients with fractures of the proximal femur and degenerative hip disease (coxarthrosis). The influence of predisposing and perioperative precipitating factors on the development of postoperative delirium was also analyzed.

Material and methods: This prospective observational cohort study was conducted at the University Clinic for Traumatology, Orthopedics, Anesthesia, Resuscitation, Intensive Care and Emergency Center (TOARILUC) in Skopje, between 2023 and 2025. Genetic analysis of the APOE polymorphism was performed at the Institute of Biology at the Faculty of Natural Sciences and Mathematics in Skopje. The study included 122 patients aged 65 years and older with a fracture of the upper end of the femur or degenerative changes in the hip (coxarthrosis), who underwent surgical treatment under spinal anesthesia. All subjects previously provided written informed consent approved by the Ethics Committee of the Faculty of Medicine. The selection of subjects was carried out according to predefined inclusion and exclusion criteria. Patients with dementia, severe neurological diseases, and cognitive impairment were excluded from the study. Preoperatively, their health status was evaluated using the American Society of Anesthesiologists (ASA) classification system, and cognitive function was assessed with the Abbreviated Mental Test (AMT-10) and the Information Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly – Short Form (IQCODE-SF). Intraoperatively, vital parameters, administered anesthetic, drug therapy, and the duration of the surgical intervention were monitored, while perioperatively, anemia and the need for blood transfusion were analyzed. In the postoperative period, the occurrence of postoperative delirium was determined with the Confusion Assessment Method (CAM), while pain intensity was assessed with the Visual Analogue Scale (VAS). Genotyping was performed using molecular genetic methods. Descriptive statistical methods, univariate and multivariate logistic regression analysis, were used for statistical processing.

Results: After statistical analysis, postoperative delirium was observed in 38 (31.1 %) of 122 patients. Patients with postoperative delirium were significantly older than those without delirium ($p=0.031$) and more often had ASA 3 status ($p=0.0005$), while in patients without postoperative delirium, ASA 2 status prevailed ($p=0.007$). Patients in both groups did not differ significantly in terms of gender ($p=0.453$). Patients with postoperative delirium had a higher prevalence of lower levels of education, with statistical analysis showing a significant trend towards a higher incidence of postoperative delirium in patients with lower educational status. All patients with postoperative delirium were operated on for a fracture of the upper end of the femur. Statistically, there was a significant association of POD with a fracture of the upper end of the femur, but not with degenerative hip disease (coxarthrosis) ($p=0.0014$). Although the duration of surgery and the time from injury to surgical treatment did not show a statistically significant association with the

occurrence of postoperative delirium, a tendency towards longer surgical intervention and longer time from injury to surgery was observed in patients with POD. Regarding the characteristics of spinal anesthesia, it was most often administered at the L3-L4 level (59.02 %). Patients with POD received a statistically significantly lower dose of bupivacaine ($p=0.031$), while differences in intrathecal fentanyl doses were not significant. The analyzed perioperative hemodynamic parameters, peripheral oxygen saturation, hemoglobin values, use of vasoactive drugs, benzodiazepines, ketamine and most anesthetic parameters did not show an independent statistically significant association with the occurrence of postoperative delirium. However, some of the analyzed variables showed a tendency towards a higher frequency in patients with postoperative delirium. Patients with postoperative delirium had significantly higher postoperative pain intensity, with a higher mean VAS score (6.1 ± 0.4 vs. 5.0 ± 0.6 ; $p < 0.0001$). Molecular genetic analysis showed a statistically significant association between the APOE $\epsilon 4$ allele and the occurrence of postoperative delirium. Carriers of genotypes containing the $\epsilon 4$ allele had a 2.6-fold higher chance of developing postoperative delirium (OR=2.600; 95 % CI 1.076–6.283; $p=0.031$), and allelic and additive analysis confirmed this association ($p=0.008$ and $p=0.012$). In univariate analysis, age, ASA score, VAS score, and APOE $\epsilon 4$ carrier status were significantly associated with the occurrence of postoperative delirium, with carriers of the $\epsilon 4$ allele having a 2.6-fold higher chance of developing it, while in multivariate analysis, VAS score and ASA score stood out as independent predictors of postoperative delirium.

Discussion: This study showed a statistically significant association between APOE $\epsilon 4$ allele carrier status and the occurrence of postoperative delirium. Carriers of the $\epsilon 4$ allele had an approximately 2.6-fold increased risk of developing delirium. In addition to APOE $\epsilon 4$ carrier status, age, ASA status, and postoperative pain intensity were identified as significant factors associated with the occurrence of postoperative delirium, while ASA status and VAS scores were independent predictors in multivariate analysis. These results support the multifactorial concept of delirium, according to which the development of delirium is the result of an interaction between predisposing patient characteristics and perioperative precipitating factors. Based on the results obtained, genetic susceptibility associated with the APOE $\epsilon 4$ allele, together with the patient's previous vulnerability and perioperative stressful influences, play a significant role in the development of postoperative delirium.

Conclusion: These findings contribute to a better understanding of the role of APOE polymorphism and other factors associated with the development of postoperative delirium, enabling more effective identification of patients at high risk and creating a basis for the development of targeted prevention and treatment strategies. At the same time, they enable a deeper understanding of the pathophysiological mechanisms of delirium and open up opportunities for applying the obtained results to other groups of patients at increased risk for this serious complication.

Keywords: apolipoprotein E (APOE), genetic susceptibility, hip surgery, older adults, postoperative delirium, risk factors, spinal anesthesia.

СОДРЖИНА

1. ВОВЕД	10
1.1. Епидемиологија и значење на постоперативниот делириум	12
1.2. Дефиниција и клиничка манифестација на постоперативниот делириум	14
1.3. Дијагноза и скрининг на постоперативен делириум	17
1.4. Ризик фактори	19
1.4.1. Предиспонирачки фактори	20
1.4.2. Преципитирачки фактори во периоперативниот период	21
1.4.2.1. Улогата на хируршките интервенции во појава на ПОД	21
1.4.2.2. Улога на анестезијата во појава на ПОД	21
1.4.2.3. Лековите како ризик фактор за ПОД	23
1.4.2.4. Постоперативна болка како модифицирачки ризик фактор за делириум	24
1.4.2.5. Делириум предизвикан од апстиненција на алкохол	24
1.5. Патогенеза на постоперативен делириум	25
1.5.1. Невроинфламација	25
1.5.2. Оксидативен стрес и митохондријална дисфункција	30
1.5.3. Нарушена невротрансмитерска рамнотежа	31
1.5.4. Дисфункција на невронските мрежи во постоперативниот делириум	34
1.5.5. Церебрална масна емболија	34
1.5.6. Генетска предиспозиција во патогенезата на постоперативниот делириум	35
1.6. Општи карактеристики и функции на аполипопротеинот Е	36
1.7. Аполипопротеин Е и делириум	39
1.8. Превенција и третман на ПОД	42
2. МОТИВ ЗА ИЗРАБОТКА НА СТУДИЈАТА	44
3. ЦЕЛИ НА СТУДИЈАТА	45
4. ХИПОТЕЗИ НА СТУДИЈАТА	46
5. МАТЕРИЈАЛИ И МЕТОДИ	47
5.1. Дизајн на студијата	47

5.2. Примерок на испитаници	47
5.3. Критериуми за селекција на испитаниците	47
5.4. Методи	48
5.5. Статистичка анализа	56
6. РЕЗУЛТАТИ	58
6.1. Карактеристики на испитаниците	59
6.1.1. Полова дистрибуција и возраст	59
6.1.2. Степен на образование	61
6.1.3. ASA статус	62
6.2. Карактеристики на оперативниот третман и постоперативен делириум	63
6.3. Карактеристики на спиналната анестезија и постоперативен делириум	65
6.4. Хемодинамски карактеристики на пациентите	66
6.5. Медикаментозна терапија	70
6.6. Анемија, трансфузија на крв и постоперативен делириум	79
6.7. Интензитет на болка и постоперативен делириум	82
6.8. Клинички исходи и постоперативен делириум	84
6.9. Карактеристики на појавата и времетраењето на постоперативниот делириум	85
6.10. Резултати од молекуларно-генетските анализи	88
6.11. Предиктивни фактори за постоперативен делириум – униваријантна и мултиваријантна анализа	96
7. ДИСКУСИЈА	98
8. ЗАКЛУЧОЦИ	125
9. ПРИЛОЗИ	127
9.1. Придонес на студијата во науката и клиничката практика	127
9.2. Препораки за понатамошни истражувања	128
9.3. Ограничувања на студијата	128
10. РЕФЕРЕНЦИ	130

1. ВОВЕД

Мозокот, како централен орган за интеграција и адаптација, претставува основа за одржување на свесноста, когнитивната функција и функционалната независност кај човекот [1]. Неговата способност да реагира на различни внатрешни и надворешни влијанија се заснова на сложена организација и континуирана адаптација, што овозможува стабилност на функцијата во услови на постојано променлива средина [2]. Оваа адаптивност, иако е клучна за преживување, истовремено ја одразува и чувствителноста на мозокот на нарушувања, особено кога се надминуваат неговите компензациски капацитети [2,3].

Во клинички услови, оваа рамнотежа е особено подложна на нарушувања при акутни физиолошки оптоварувања. Хируршката интервенција и анестезијата се контролирани, но значајни стресогени настани што предизвикуваат системски промени и ја нарушуваат внатрешната хомеостаза на организмот [4]. Организмот реагира преку активирање на комплексни адаптивни механизми со цел зачувување на функционалната стабилност [4,5]. Мозокот, поради високата метаболичка активност и зависноста од стабилни физиолошки услови, се издвојува како особено чувствителен на овие промени [3,5].

Оваа чувствителност е уште поизразена кај повозрасните пациенти. Старењето се поврзува со постепено намалување на физиолошката резерва, намалена адаптивна способност и ограничен капацитет за одржување на хомеостазата [6]. Во централниот нервен систем, овие промени се манифестираат преку намалена невронална пластичност и ограничена функционална флексибилност. Присуството на коморбидитети, полифармација и фрагилноста дополнително ја зголемуваат ранливоста на оваа популација [7,8]. Како резултат на тоа, повозрасните пациенти покажуваат поголема варијабилност во одговорот на периперативниот стрес и намалена способност за ефективна компензација.

Постоперативниот делириум се издвојува како клинички синдром што ја одразува нарушената адаптација на мозокот на акутен стрес [3,9]. Овој синдром не е изолирана појава, туку дел од поширок континуум на неврокогнитивни нарушувања поврзани со хируршката интервенција и анестезијата [9,10]. Како акутна и флукуираща состојба на

нарушена свесност и внимание, делириумот претставува клинички израз на намалената способност на мозокот да ја одржи интеграцијата на своите функции во услови на стрес [3].

Едно од главните обележја на постоперативниот делириум е високата варијабилност меѓу пациентите. Иако клиничките карактеристики, видот на хируршката интервенција и анестезиолошкиот пристап можат да бидат слични, не сите пациенти развиваат делириум [9,11]. Ова укажува дека надворешните фактори не се единствени детерминанти, туку дека индивидуалната биолошка подложност има клучна улога во развојот на оваа состојба [3,11].

Концептот на вулнерабилност помага подобро да се разбере оваа варијабилност, бидејќи способноста на мозокот да се прилагоди на стрес се разликува кај секој човек. Кај повозрасните пациенти, оваа вулнерабилност се јавува поради сложената врска меѓу биолошките промени од стареењето, постоечките болести и ограничената функционална резерва [6,7]. Иако е така, дури и во оваа група има големи разлики во клиничкиот одговор, што покажува дека постојат и други фактори кои влијаат на индивидуалната чувствителност.

Генетската предиспозиција се издвојува како важен фактор што може да ја објасни варијабилноста. Генетските разлики влијаат врз основните биолошки процеси што ја одредуваат способноста на организмот да реагира и да се адаптира на стрес [12]. На тој начин, тие создаваат индивидуален „биолошки праг“ на толеранција, кој ја дефинира границата помеѓу адаптација и декомпензација.

Меѓу генетските фактори, генот за аполипопротеин Е (APOE) е еден од најистражуваните во областа на невродегенеративните заболувања и когнитивниот пад [13,14]. Неговата улога во одржувањето на мозочната функција и когнитивната стабилност го прави релевантен и во однос на постоперативниот делириум [14]. И покрај зголемениот интерес, поврзаноста помеѓу APOE полиморфизмот и постоперативниот делириум останува недоволно разјаснета [15,16]. Ова ја истакнува потребата од дополнителни истражувања за улогата на генетската предиспозиција во развојот на делириум.

Затоа, истражувањето на постоперативниот делириум како резултат на врската меѓу периперативниот стрес и индивидуалната ранливост на мозокот, со посебен фокус на генетските фактори, е важен чекор кон подобро разбирање на оваа состојба. Постоперативниот делириум може да се смета за клинички показател за способноста на мозокот на поединецот да се прилагоди на стресот, врз основа на комплексна интеракција помеѓу стареењето, биолошката отпорност и генетската предиспозиција.

1.1. Епидемиологија и значење на постоперативниот делириум

Со продолжувањето на животниот век и стареењето на населението, се зголемува бројот на повозрасни пациенти кои се јавуваат за итни и елективни операции [17]. Според Светската здравствена организација, лицата на возраст од 65 години и повеќе најчесто се класифицираат како стари лица, иако во одредени истражувачки рамки се применува и старосната граница од 60 години [17,18]. Се проценува дека лицата над 65 години учествуваат со повеќе од 40 % од сите хируршки процедури во развиените здравствени системи [17,19]. Пациентите на возраст над 65 години претставуваат особено ранлива група поради присуството на коморбидитети, полифармација и намалени физиолошки резерви. Концептот на „фрагилност“ (frailty) ја опишува намалената физиолошка резерва и зголемената чувствителност на стресни настани, како што се хируршките интервенции и анестезијата [7]. Овие фактори придонесуваат за повисок ризик од постоперативни компликации, подолг болнички престој и зголемена смртност. Постоперативните компликации кај повозрасните пациенти се чести и опфаќаат кардиоваскуларни, респираторни, инфективни, невролошки и други нарушувања. Меѓу нив, неврокогнитивните компликации заземаат особено важно место поради нивното влијание врз функционалниот исход и квалитетот на животот [20,21]. Овие нарушувања опфаќаат спектар од состојби, вклучувајќи постоперативен делириум, постоперативна когнитивна дисфункција и долгорочен когнитивен пад [22].

Постоперативниот делириум (ПОД) се смета за најчеста акутна неврокогнитивна компликација кај оваа популација, со пријавена инциденца од 20 % до 55 % по високоризични хируршки процедури, вклучувајќи васкуларни, ортопедски и

кардиохируршки интервенции [4,23-25]. Особено висока зачестеност се забележува кај повозрасни пациенти подложени на ортопедска хирургија, како што се операции поради фрактура на колкот. Кај пациентите со дегенеративни заболувања на колкот, кај кои се планираат елективни хируршки интервенции, вклучително и тотална ендопротеза, ризикот останува значаен, иако со пониска инциденца во однос на акутните трауматски состојби. Во мета-анализа на 26 студии за постоперативен делириум, објавена е инциденца од 4,0 до 53,3 % кај пациенти со скршеница на колкот и од 3,6 до 28,3 % кај елективни операции [26].

Постоперативниот делириум е поврзан со неповолен исход, како што е зголемен морбидитет и морталитет, когнитивен и функционален пад што води до губење на автономијата и намален квалитет на животот, продолжен престој во болница, институционализација и дополнителни трошоци за здравствена заштита. Пациентите со постоперативен делириум можат да бидат изложени на ризик од развој на долготрајни постоперативни когнитивни нарушувања и појава на деменција. Делириумот е идентификуван како независен фактор на ризик за деменција [27,28]. Се претпоставува дека делириумот може да доведе до откривање или идентификување на претходно постоечко когнитивно оштетување кое било препознаено или недијагностицирано. Сепак, неодамнешните студии покажуваат дека врската меѓу делириумот и когнитивното оштетување може да биде двонасочна, што укажува дека деменцијата е силен предиктор за делириум, а делириумот може да има и независен ефект врз прогресијата на когнитивниот пад [29].

Целта на хируршките интервенции кај повозрасната популација е да обезбедат терапевтска корист и подобрување на квалитетот на животот, а не да предизвикаат дополнителна штета. Делириумот како индикатор за квалитетот на здравствената заштита кај геријатриските пациенти е вклучен во агендата за безбедност на пациентите [30,31,32]. ПОД претставува голем предизвик во периоперативната медицина, геријатријата и здравствениот систем во целина. Спречувањето и справувањето со делириум станува повеќе од непосредна постоперативна цел, бидејќи може да има долгорочни импликации врз квалитетот на животот на пациентите. Раната интервенција е клучна за да се намалат последиците од делириумот.

1.2. Дефиниција и клиничка манифестација на постоперативниот делириум

Делириумот е дефиниран во Дијагностичкиот и статистички прирачник за ментални нарушувања, петто издание (DSM - 5) и во 10-та ревизија на Меѓународната статистичка класификација на болести и сродни здравствени проблеми (МКБ - 10) како промена на менталната состојба со намалена свест и нарушување на вниманието, кои се развиваат за краток временски период. Овие промени обично флукутираат во текот на денот и може да се поврзат со дополнителни когнитивни нарушувања, кои може да вклучат дефицит на меморија или дезориентација [33,34].

Според Дијагностичкиот и статистичкиот прирачник за ментални нарушувања, петто издание (DSM – 5), делириумот (кој го опфаќа и постоперативниот делириум) вклучува:

- а) Нарушување на вниманието (т.е. намалена способност за насочување, фокусирање, одржување и префрлање на вниманието) и свесноста (намалена ориентација кон околината);
- б) Нарушувањето се развива за краток временски период (обично од часови до неколку дена), претставува промена од основното внимание и свесност и има тенденција да варира во сериозноста во текот на денот;
- в) Дополнително нарушување во когницијата (на пр., дефицит на меморија, дезориентација, нарушен говор или перцепција);
- г) Нарушувањата во критериумите а и в не се подобро објаснети со друго претходно постоечко, воспоставено или еволуирачко неврокогнитивно нарушување и не се јавуваат во контекст на сериозно намалено ниво на свесност, како на пр. кома;
- д) Има докази од анамнезата, физички преглед или лабораториски наоди дека нарушувањето е директна физиолошка последица на друга медицинска состојба, но не на интоксикација со супстанција или одвикнување (т.е. поради злоупотреба на дрога или лек), или изложеност на токсин, или е поради повеќе етиологии [33].

Според критериумите на МКБ-10 (F05.0), делириумот, неиндуциран од алкохол и други психоактивни лекови, и не се суперпонира на деменција, се карактеризира со етиолошки

неспецифичен органски церебрален синдром со истовремени нарушувања на свеста и вниманието, перцепцијата, размислувањето, меморијата, психомоторното однесување, емоциите и распоредот на спиење-будност. Времетраењето е променливо и степенот на сериозноста се движи од блага до многу тешка.

А. Заматување на свеста, тоа е намалена јасност на свеста за животната средина, со намалена способност за фокусирање, одржување или префрлање на вниманието;

Б. Нарушување на сознанието, манифестирано од двете:

1) Општетување на моменталното потсетување и неодамнешната меморија, со релативно недопрена далечинска меморија; и

2) Дезориентација во време, место или личност;

В. Најмалку едно од следните психомоторни нарушувања:

(1) Брзи, непредвидливи премини од хипоактивност во хиперактивност;

(2) Зголемено време на реакција;

(3) Зголемен или намален проток на говор;

(4) Засилена реакција на шок;

Г. Нарушување на спиењето или циклусот сон-будност, манифестирано барем едно од следниве:

(1) Несоница, која во тешки случаи може да вклучи целосно губење на сонот, со или без дневна поспаност или промена на циклусот сон-будност;

(2) Ноќно влошување на симптомите;

(3) Вознемирувачки соништа и кошмари кои може да продолжат како халуцинации или илузии по будењето;

Д. Брз почеток и флукуации на симптомите во текот на денот;

Е. Објективните докази од историјата, физички и невролошки испитувања или лабораториски тестови за основната церебрална или системска болест (освен ако не е поврзано со психоактивна супстанција) се претпоставува дека се одговорни за клиничките манифестации од А до Д [34].

Постоперативниот делириум (ПОД) може да се појави кај пациенти од која било возраст, од деца до постари лица [35]. Постарите пациенти се сметаат дека се изложени на поголем

ризик поради повеќе предиспонирачки фактори кои имаат тенденција да се акумулираат и да се преклопуваат со стареењето [3,36-39].

Постоперативниот делириум (ПОД) најчесто се јавува во првите 24–72 часа по операцијата, со највисока инциденца на првиот постоперативен ден. Агитацијата веднаш по анестезијата се смета за рана форма на делириум. Кај повеќето пациенти, симптомите започнуваат околу 24 часа по интервенцијата и се повлекуваат во рок од 48 часа, но кај дел од пациентите можат да перзистираат до отпуштање од болница [40,41,42]. Подоцнежната појава на делириум често е поврзана со постоперативни компликации или апстиненција од алкохол и седативи. Кај дел од пациентите, симптомите може да опстојуваат и по отпуштањето, дури и до еден месец [43,44].

Клинички делириумот може да се манифестира како хиперактивен (агитиран, агресивен и борбен), хипоактивен (намалена будност, моторна активност, анхедонија) или мешан тип кој вклучува и хиперактивни и хипоактивни симптоми. Од овие подтипови, хипоактивниот може да биде поврзан со полоша прогноза, веројатно поради релативно недоволно откривање од страна на персоналот, а со тоа и одложено лекување [45].

Главните клинички карактеристики на ПОД се акутен почеток и флукуирачки тек на симптомите, невнимание, нарушено ниво на свест и нарушувања на когнитивните функции, како што се дезориентација, оштетување на меморијата и промени во говорот. Поддржувачките карактеристики опфаќаат нарушувања во циклусот на будност и спиење, нарушувања на перцепцијата (халуцинации или илузии), психомоторни нарушувања (хипоактивност или хиперактивност), несоодветно однесување и емоционална лабилност. Кај пациентите со постоперативен делириум се забележува промена на нивото на свесност, при што тие можат да бидат поспани или хипервигилни. Често се јавува одложено будење по анестезија. Се манифестираат нагли промени во когнитивната функција, како што се нарушено внимание, тешкотии со концентрацијата, нови проблеми со меморијата, дезориентација, потешкотии при следење на разговори и упатства, како и неорганизиран, забавен или забрзан говор. Дополнително, пациентите можат да покажат брзопроменливи емоции, лесна раздразливост, плачливост и одбивање на учество во постоперативната нега.

Може да се појават нови параноидни мисли или заблуди (фиксираны лажны верувања), како и новы нарушувања на перцепцијата, вклучувајќи илузии и халуцинации. Моторните промени вклучуваат забавени движења, тешкотии во одржувањето на положбата (седење или стојење), како и бесцелна нервоза или немир. Промените во циклусот на спиење и будност се манифестираат како спиење во текот на денот и/или будност и активност во текот на ноќта, често со влошување на симптомите ноќе, феномен познат како „заоѓање на сонцето“. Може да се појави намален апетит, нова инконтиненција на урина или столица. Симптомите се карактеризираат со флукуирачки тек во период од неколку минути до часови.

1.3. Дијагноза и скрининг на постоперативен делириум

Делириумот е клинички синдром кој често останува недијагностициран и лесно се превидува во клиничката пракса. Неговото препознавање се темели на систематски краток когнитивен скрининг, во комбинација со внимателна клиничка проценка и континуирано набљудување на пациентот. Раната дијагноза на постоперативниот делириум (ПОД) е клучна за навремено започнување на соодветен третман [3].

Постојат неколку потврдени алатки кои се користат за скрининг и дијагноза на делириум. За скрининг алатката да биде клинички корисна, треба да биде валидирана за соодветната популација и применлива од страна на непсихијатриски персонал. Најшироко користениот инструмент за идентификација на делириумот од страна на непсихијатриски персонал е методот за проценка на конфузија (CAM), развиен користејќи критериуми прилагодени на DSM-5. CAM има висока специфичност (89 %) и сензитивност (94 %) во споредба со оценките за делириум од геријатриските психијатри [46,47]. Овој инструмент ги проценува главните клинички карактеристики на делириумот, како што се флукуирачки тек, невнимание, неорганизирано размислување и променето ниво на свест. Покрај него, 3D-CAM и 4AT се едноставни и практични алатки, при што 4AT овозможува брза проценка на будноста, краток когнитивен скрининг и утврдување на акутни промени во менталниот статус. 3D-CAM претставува алгоритамски структуриран тест покрај болничкиот кревет на пациентот [48,49]. CAM-ICU е валидиран за примена кај пациенти во единиците за

интензивна нега [50]. Висока чувствителност за рано откривање на ПОД може да се постигне со алатки како Nursing Delirium Screening Scale (Nu-DESC) и CAM [35,51]. Ричмонд скалата за агитација и седација (RASS) првенствено се користи за проценка на нивото на седација и агитација, но може да биде корисна и како дополнителен инструмент во проценката на делириумот [52].

Евалуацијата на базалниот когнитивен статус е од суштинско значење, имајќи предвид дека делириумот претставува акутна или субакутна промена од претходната ментална состојба [53,54]. Воедно, делириумот е препознаен како независен фактор на ризик за развој на деменција, што укажува на потенцијално двонасочна поврзаност помеѓу овие состојби [27]. Ова ја нагласува потребата од прецизна проценка на когнитивната функција уште во предоперативниот период. За предоперативна проценка на когнитивната функција најчесто се користат валидирани алатки како Mini-Mental State Examination (MMSE), Montreal Cognitive Assessment (MoCA) и Mini-Cog [55], при што MMSE има широка клиничка примена [56]. Во клиничките услови, особено на одделите за ургентна медицина, за брза проценка на менталниот статус често се применува краткиот ментален тест (AMT-10) кој овозможува едноставен и ефикасен скрининг [57,58].

Диференцијалната дијагноза на постоперативниот делириум (ПОД) е од клучно значење поради неговата клиничка сличност со повеќе акутни и потенцијално реверзибилни состојби. Најчесто, ПОД треба да се разликува од хипоксија, хиперкарбија, хипогликемија, хипотермија, мозочен удар, епилептичен напад, централен холинергичен синдром, ацидемија, електролитни нарушувања, како и од дефицит на микронутриенти и витамини. Иницијалниот пристап подразбира итна проценка на виталните параметри, а паралелно со целосниот физикален преглед потребно е да се направи анализа на артериски крвни гасови и да се одреди нивото на гликоза во крвта. Овие испитувања овозможуваат проценка на оксигенацијата, хемоглобинот, електролитниот и метаболниот статус. Лабораториските анализи треба да бидат индивидуализирани според клиничкото сценарио; на пример, кај пациенти со анамнеза за злоупотреба на алкохол треба да се помисли на дефицит на тиамин [59]. При појава на нов фокален невролошки дефицит, треба сериозно да се земе предвид

компјутеризирана томографија на мозокот. Ефектот на седативните лекови треба внимателно да се следи при проценка на делириумот.

И покрај јасните препораки за рутински постоперативен скрининг, дневната проценка на постоперативниот делириум сè уште не се спроведува систематски кај сите хируршки пациенти, што делумно се должи на перцепцијата дека ваквиот скрининг е временски оптоварувачки и сложен за примена во клиничката практика [60]. Иако постојат валидирани дијагностички алгоритми и скрининг алатки, нивната рутинска употреба останува ограничена. Како резултат на тоа, систематската евалуација на делириумот често изостанува, што доведува до недоволно детектирање на неговата инциденца. Податоците од студии кои ја споредуваат истражувачката дијагноза на делириум со клиничката документација од лекарите и медицинските сестри укажуваат на значително потценување, со стапки на препознавање кои се движат помеѓу 20 % и 50 % [61–63]. Овие сознанија ја нагласуваат неопходноста од систематска имплементација на стандардизирани алатки за скрининг, со цел подобрување на раната детекција и оптимизација на исходот кај пациентите со постоперативен делириум.

1.4. Ризик фактори

Постоперативниот делириум претставува комплексен клинички синдром кој настанува како резултат на меѓусебната интеракција помеѓу основната подложност, односно ранливоста на пациентот (предиспонирачки фактори), и штетните влијанија на кои е изложен пациентот во текот на периперативниот период (преципитирачки фактори). Овој концепт ја нагласува мултифакторската природа на делириумот, при што прави разграничување помеѓу предиспонирачките фактори, кои се поврзани со индивидуалните карактеристики на пациентот, и преципитирачките фактори, кои директно го иницираат почетокот на делириумот [64]. Ризикот за развој на делириум може да се разгледува како резултат на нивната меѓусебна интеракција.



Слика 1. Интеракција на ризик факторите

1.4.1. Предиспонирачки фактори

Предиспонирачките фактори ја одредуваат базалната ранливост на пациентот и, во обратна релација со преципитирачките фактори, го дефинираат прагот за појава на постоперативен делириум, при што поголемата ранливост овозможува развој на делириум дури и при минимални нарушувања, додека помалата ранливост бара посилни или повеќекратни преципитанти за да се иницира синдромот [64, 65].

Постарите пациенти се сметаат за изложени на повисок ризик, бидејќи фактори како когнитивно оштетување, коморбидитети, сензорни дефицити, неухранетост, полимедикација, нарушен функционален статус и изнемоштеност се акумулираат со возраста. Инциденцата дополнително се зголемува со присуство на значителен товар на коморбидитети, како што се ниска концентрација на хемоглобин, [66-69] ниска ејекциона фракција, [70] стеноза на каротидната артерија, [71] или покачена серумска концентрација на креатинин [72-75].

1.4.2. Преципитирачки фактори во периперативниот период

Во текот на периперативниот период, преципитирачките фактори што придонесуваат за развојот на постоперативниот делириум (POD) се бројни и различни. Меѓу нив, особено значајни се хируршката интервенција и применетата анестезија.

1.4.2.1. Улогата на хируршките интервенции во појава на постоперативен делириум

Различните хируршки процедури предизвикуваат различен степен на ткивна повреда и хируршки стрес, што резултира со променлива инциденца на постоперативен делириум. Времетраењето, анатомското место, комплексноста и степенот на инвазивност на хируршките интервенции претставуваат клучни детерминанти на овој ризик. Големите хируршки зафати, особено оние со продолжено времетраење, се асоцирани со повисок ризик за развој на ПОД. Дополнително, итните хируршки интервенции претставуваат независен ризик фактор, најверојатно поради ограничената можност за предоперативна оптимизација на пациентот и присуството на акутен физиолошки стрес [76-81]. Спротивно на тоа, минимално инвазивните хируршки техники се поврзуваат со пониска инциденца на постоперативен делириум, што се објаснува со помалата ткивна траума, редуцираниот воспалителен одговор и побрзото постоперативно закрепнување [82, 83].

1.4.2.2. Улога на анестезијата во појава на постоперативниот делириум

Интраоперативната анестезија е важен преципитирачки фактор за развој на постоперативен делириум преку ефектите врз церебралниот крвен проток, невротрансмитерските системи и воспалителните реакции. Компаративните ефекти на техниките за општа анестезија, особено кога се споредуваат инхалационите агенсии со целосната интравенска анестезија базирана на пропофол (TIVA), се детално истражени [84]. Механизмите што се предлагаат ги вклучуваат антиинфламаторните својства на пропофолот, намаленото влијание врз церебралниот крвен проток и разликите во ефектите врз ацетилхолинската сигнализација во однос на испарливите агенсии [85]. Длабочината на анестезијата е идентификувана како

уште еден значаен фактор, при што сè поголем број докази укажуваат дека прекумерната длабочина на анестезија го зголемува ризикот од делириум [86]. Изборот на анестетичка техника (општа спроти регионална) не покажа значајно влијание врз ризикот. Во студиите RAGA (Regional Anaesthesia versus General Anaesthesia) и REGAIN (Regional versus General Anesthesia for Promoting Independence after Hip Fracture), пациентите со фрактура на колкот кои требало да бидат оперирани биле рандомизирани на неврооксијална или општа анестезија. Овие студии не открија разлика во инциденцата на постоперативен делириум (POD), ниту во краткорочните или долгорочните исходи [87-89]. Ова може да се објасни со честата употреба на седативи при регионална анестезија, што ја намалува разликата помеѓу пристапите. Особено внимание заслужува употребата на седативни лекови, особено бензодиазепини, кои се поврзуваат со зголемен ризик за делириум и долгорочни когнитивни нарушувања кај постоперативни и критично болни пациенти [90-93]. Доказите укажуваат дека длабочината на седација има значајна улога, при што подлабока седација е асоцирана со повисока инциденца на делириум. Ова е потврдено со рандомизирани клинички испитувања кај пациенти со спинална анестезија за хируршки третман на фрактура на колкот, каде што титрираната пропофолска седација, водена со биспектрален монитор, резултирала со значително пониска стапка на постоперативен делириум во групата со лесна седација во споредба со групата со длабока седација [94]. Подгрупната анализа во двојно слепата рандомизирана студија STRIDE (Study of The Reduction of Intraoperative Delirium with EEG-guided Anesthesia), стратифицирана според индексот на коморбидитетите на Чарлсон, покажа дека длабоката седација е поврзана со приближно двојно зголемен ризик од појава на делириум [95]. Овие наоди сугерираат дека оптималната длабочина на седација треба да се индивидуализира според карактеристиките на пациентот и неговата базична ранливост за развој на делириум. Сепак, кога се користи регионална анестезија, седацијата може да биде важен фактор што влијае на инциденцата на делириум.

Дополнителни преципитирачки фактори во постоперативниот период се изложеноста на лекови за смирување како што се бензодиазепините, опиоидите и антихолинргичите, апстиненцијата од алкохол или дрога, недоволно контролираната постоперативна болка, продолжениот престој во единицата за интензивно лекување и појавата на постоперативни компликации [71-74].

1.4.2.3. Лековите како ризик фактор за постоперативен делириум

Лековите се важен и потенцијално модифицирачки ризик фактор за појава на постоперативен делириум (ПОД), како што се наведува и во препораките на National Institute for Health and Care Excellence (NICE) [96]. Една проспективна кохортна студија покажа дека лоразепамот, кој често се користи за седација во единиците за интензивна нега, го зголемува ризикот од делириум [91]. Овој ефект најверојатно се јавува поради прекумерна GABA-инхибиција, нарушување на нормалниот сон и дестабилизација на циркадијалниот ритам [97]. Најдобро е документирана улогата на лековите со антихолинергично дејство, кои со блокирање на ацетилхолинската невротрансмисија доведуваат до нарушување на вниманието и когнитивните функции. Во оваа група спаѓаат деривати на скополамин, оксибутинин и други лекови за уринарна инконтиненција, трициклични антидепресиви, одредени антихистаминици и антипсихотици (оланзапин, клозапин, тиоридазин), како и опијати како петидин [98]. Податоците за ефектите на антихолинергичните лекови се нецелосни. На пример, рандомизирани контролирани студии покажуваат дека третманот со оксибутинин не секогаш води до зголемена појава на делириум, што значи дека ефектот зависи од дозата, времетраењето на изложеноста и индивидуалната чувствителност [99]. Исто така, покрај класичните антихолинергични лекови, и други медикаменти, вклучувајќи ранитидин, преднизолон, фуросемид, опијати, кортикостероиди, допаминергични лекови и одредени антибиотици, можат да поседуваат антихолинергични својства или преку различни механизми да придонесат за развој на когнитивни нарушувања и делириум [98,100,101]. Полифармацијата сама по себе е независен ризик фактор, бидејќи ја зголемува веројатноста за интеракции и акумулација на лекови со централно дејство [64,96]. Затоа, не е важен само изборот на лек, туку и дозата, времетраењето, интеракциите и индивидуалните карактеристики на пациентот, кои имаат големо значење во развојот на ПОД.

1.4.2.4. Постоперативна болка како модифицирачки ризик фактор за делириум

Постоперативната болка е значаен модифицирачки ризик фактор за развој на делириум. Врската помеѓу акутната болка и постоперативниот делириум се карактеризира со повеќеслојна интеракција која се одвива преку неколку механизми: (1) активирање на хипоталамо-хипофизно-надбубрежната (НРА) оска и симпатичкиот нервен систем, што ги засилува стресните реакции; (2) директна стимулација на невроинфламаторни каскади преку периферна активација на ноцицепторите; (3) нарушување на спиењето, што доведува до промени во циркадијалниот ритам и глимфатичниот клиренс; и (4) зголемена потреба за аналгетски лекови со потенцијална невротоксичност [102]. Ризикот од делириум не зависи само од присуството на болка, туку и од начинот на нејзино третирање, што ја истакнува важноста на внимателно избраните и индивидуализирани аналгетски стратегии. Многу аналгетици кои се користат за третман на болка, особено опиоидите, можат самостојно да предизвикаат делириум. Не сите аналгетици имаат ист ефект врз ризикот од делириум. Повеќето често користени аналгетици, како што се парацетамол, ибупрофен и морфиум, немаат антихолинергична активност, додека фентанилот и хидрокодонот имаат минимални антихолинергични својства [98]. Значаен исклучок е петидинот, кој според систематски преглед е конзистентно поврзан со зголемен ризик од делириум. Спротивно на тоа, не се идентификувани значајни разлики во инциденцата на постоперативен делириум помеѓу морфин, фентанил и хидроморфон, ниту помеѓу различни начини на апликација (интравенска наспроти епидурална) [103]. Овие наоди ја истакнуваат важноста на избалансираните, мултимодални пристапи кои ја минимизираат и болката и невротоксичноста поврзана со лековите.

1.4.2.5. Делириум предизвикан од апстиненција на алкохол

Делириумот предизвикан од апстиненција на алкохол се разликува од другите форми на делириум. Обично е хиперактивен, со зголемена ЕЕГ-активност и нормален или зголемен церебрален крвен проток, додека кај другите форми се забележува забавена ЕЕГ-активност и намален крвен проток [104]. Овие промени се резултат на влијанието на алкохолот врз GABA и NMDA рецепторите во централниот нервен систем. Хроничната употреба на

алкохол доведува до адаптација на овие рецептори, а при апстиненција се јавува зголемена ексцитабилност на невроните [105]. Кај постарите пациенти, нарушувањата поврзани со употребата на алкохол се чести, а тие покажуваат зголемена чувствителност и намалена толеранција кон алкохол, што го зголемува ризикот од делириум при апстиненција [106,107].

1.5. Патогенеза на постоперативен делириум

1.5.1. Невроинфламација

Патогенезата на ПОД не е целосно разбрана, сепак постојат многу докази добиени од студии на животни и луѓе во врска со процесите зад овој комплексен клинички синдром. Во значајниот преглед на Малдонадо е опишано дека потенцијалните механизми може да се групираат во две категории, вклучувајќи невроинфламација и оксидативен стрес, кои веројатно комуницираат преку промовирање на дисрегулација на невротрансмитерите и дисфункција на невронските мрежи [108].

Хируршката интервенција и анестезијата предизвикуваат значителен физиолошки стрес за организмот, што активира невроендокрин, имунолошки и метаболен одговор. Во овој процес, клучна улога има хипоталамо-хипофизно-адреналната ооска (НРА ооска), која доведува до зголемено ослободување на кортизол, катехоламини, вазопресин и други стрес хормони [4,109]. Овој одговор помага да се одржи хемодинамска стабилност, да се мобилизираат енергетските резерви и да се модулира воспалителниот одговор. Сепак, ако овој одговор е прекумерен или трае подолго, може да доведе до нарушена хомеостаза [4,110]. Интензитетот на одговорот зависи од големината и времетраењето на операцијата, степенот на ткивна повреда, интраоперативната хемодинамика, болката и основната физиолошка резерва на пациентот [109,110].

Хируршките интервенции предизвикуваат акутна повреда на ткивото, што резултира со производство и ослободување на молекуларни обрасци поврзани со оштетување (DAMPs), како што се S100 протеини, нуклеински киселини и High Mobility Group Box-1 (HMGB1).

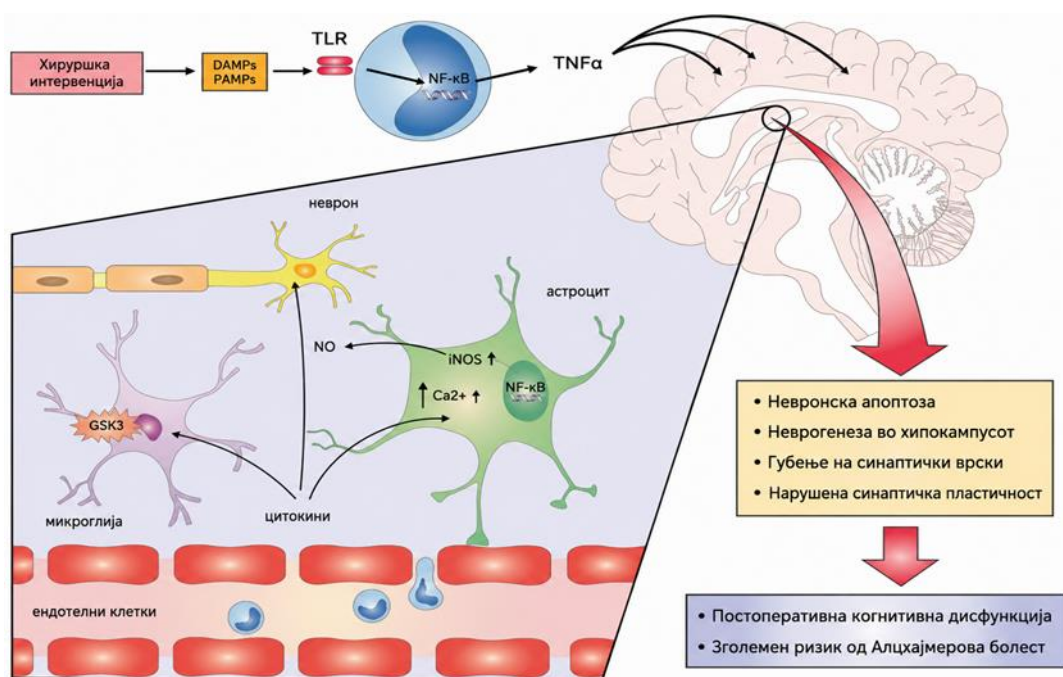
Овие молекули се аналогни на молекуларните обрасци поврзани со патогени (PAMPs), како што се бактерискиот липополисахарид (LPS), познат и како „ендотоксин“, и нуклеинските киселини на патогени кои се јавуваат за време на инфекција. DAMPs ги активираат истите рецептори како и PAMPs и предизвикуваат акутни воспалителни реакции на периферијата, како и одредени невровоспалителни промени. Овие воспалителни промени се добро документирани во областа на постоперативниот делириум (POD), како и во областа на делириум предизвикан од инфекција [111,112]

Мозокот не е изолиран од воспалителните процеси што се случуваат во другите делови на телото. Проинфламаторните цитокини, како интерлеукин-1 β (IL-1 β), туморскиот некроза фактор- α (TNF- α) и интерлеукин-6 (IL-6), произведени на периферијата, комуницираат со мозокот преку два механизми. Првиот е преку директни вагални аферентни нервни патишта кои пренесуваат воспалителни сигнали од периферијата до јадрата на мозочното стебло и повисоките мозочни структури. Вториот е хуморален пат, кој вклучува транспорт на циркулирачки цитокини низ крвно-мозочната бариера преку специфични транспортни протеини или дифузија преку региони каде што бариерата е прекината или отсутна, познати како циркумвентрикуларни органи [113]. Овие цитокини ја поттикнуваат микроглијата во мозокот да произведува воспалителни цитокини. Во глумчешки модел на когнитивен пад предизвикан од операција е утврдено дека TNF- α ја стимулира церебралната синтеза на IL-1. Периферната блокада на TNF- α го намалува производството на IL-1, невроинфламацијата и когнитивниот пад [114]. Истражувањата ги анализирале периферните воспалителни маркери кај делириум, како што се Ц-реактивниот протеин, факторот на туморска некроза и IL-6, -8, 10 [115–117]. Иако овие маркери се значително зголемени кај пациенти со делириум, тие не се специфични само за оваа состојба [118,119].

Овој интегриран невроендокрин и воспалителен одговор може да се пренесе до централниот нервен систем преку циркулирачките медијатори, нарушувањето на крвно-мозочната бариера и невроимуните механизми. Во мозокот, воспалителниот одговор се јавува со активирање на микроглијалните клетки (вид макрофаги во мозокот) и астроцитите, зголемена експресија на воспалителни гени и промени во пропустливоста на крвно-

мозочната бариера. Исто така, глюкокортикоидите можат директно да влијаат на функцијата на овие клетки, што може да го засили или продолжи невроинфламаторниот одговор.

Овие процеси доведуваат до невроинфламација, која може да ја наруши невронската функција, синаптичката сигнализација и невротрансмитерската рамнотежа. Кај ранливи пациенти ваквата дисрегулација претставува клучна патофизиолошка основа за развој на постоперативен делириум.



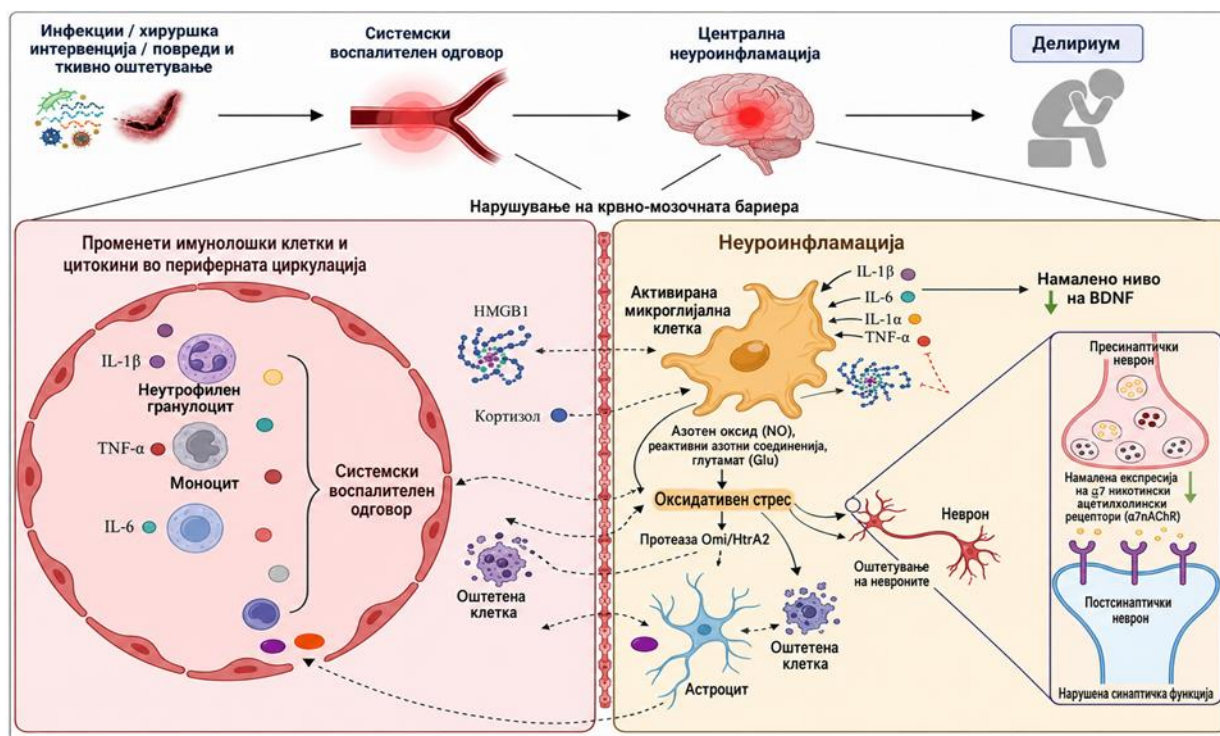
Модифицирано според изворот: Alam A, Hana Z, Jin Z et al. Surgery, neuroinflammation and cognitive impairment BioMedicine, 2018; 37, 547-556

Слика 2. Механизам на постоперативна невроинфламација. DAMP и PAMP го активираат патот што води до производство на $TNF\alpha$ и други проинфламаторни медијатори преку нуклеарен фактор κB - засилувач на лесни ланци на активирани Б-клетки ($NF-\kappa B$). Ова доведува до губење на интегритетот на крвно-мозочната бариера (BBB) поради ендотелна дисфункција и зголемена пропустливост. Како резултат на тоа, циркулирачките лимфоцити се регрутираат во невронското ткиво, а микроглијата и астроцитите се активираат. Цитокините поттикнуваат синтеза и ослободување на азотен оксид (NO) преку индуцибилна азотен оксид синтаза од активаната микроглија и астроцитите. Тие исто така предизвикуваат зголемување на интрацелуларниот Ca^{2+} . Дополнително, при невроинфламација се јавува дисфункција на GSK-3, што ја засилува активацијата и миграцијата на микроглијата и ги поттикнува клетките да произведуваат NO и $TNF\alpha$ преку $NF-\kappa B$. Понатаму, невроинфламацијата доведува до невронска апоптоза, намалена хипокампална неврогенеза, нарушена синаптичка пластичност и губење на синаптичките врски. Овие процеси можат да резултираат со невродегенеративни состојби како постоперативна когнитивна дисфункција и зголемен ризик од Алцхајмерова болест. BB, крвно-мозочна бариера. DAMP, молекуларен модел поврзан со опасност. GSK-3,

гликоген синтаза киназа-3. iNOS, индуцибилна азотен оксид синтаза. NO, азотен оксид. TLR, рецептор сличен на Toll.

Невроинфламацијата предизвикува синдром на физиолошки промени и промени во однесувањето, наречени „sickness behaviors“ кои не се специфични за постоперативниот период и се вообичаени за многу системски заболувања [120]. „Sickness behaviors“, за кои се смета дека се дел од адаптивниот одговор на повреда, вклучуваат депресија, когнитивни дефицити и социјално повлекување. Според оваа теорија, делириумот се смета за претерана форма на болното однесување.

Дополнително, за време на операцијата се забележани промени во регулацијата на факторите на раст и невротрофичните фактори, како што се мозочно-невротрофичниот фактор (BDNF), нетрин-1 и мезенцефалниот астроцитен невротрофичен фактор (MANF) [121–124], како и нарушувања на енергетскиот метаболизам [125–127], митохондријална дисфункција и оксидативен стрес [121,128]. Објавено е дека интервенциите насочени кон некои од овие дисрегулирани патишта можат да влијаат врз бихејвиоралните исходи.



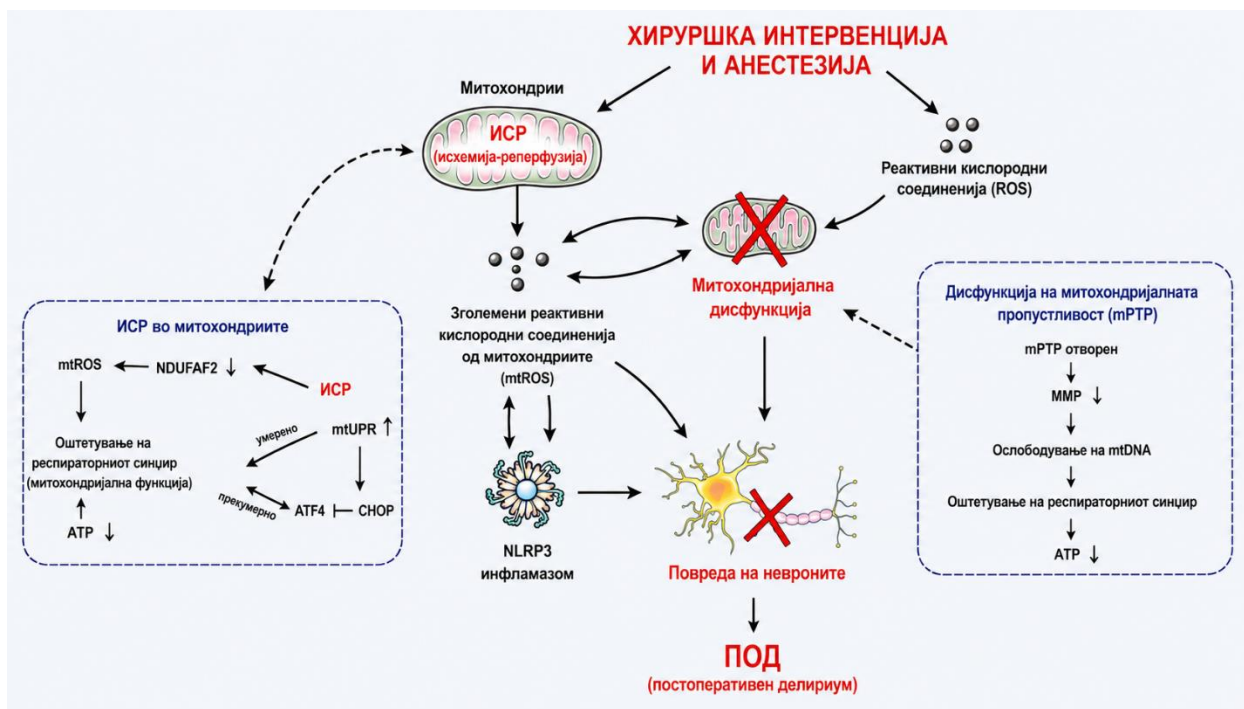
Модифицирано според изворот: Fan YY, Luo RY, Wang MT, et al. Mechanisms underlying delirium in patients with critical illness. Front Aging Neurosci. 2024 Sep 26;16:1446523.

Слика 3. Невроинфламација и оксидативен стрес. Невроинфламаторните патишта можат да ја оштетат крвно-мозочната бариера преку системско воспаление, што доведува до активирање на паренхималните клетки на мозокот, како што се микроглија и астроцити, под влијание на воспалителни фактори (на пр. IL-1 β , IL-6, TNF- α). Овие процеси исто така можат да ги нарушат невротрофичните фактори преку воспалителни реакции, што доведува до синаптичка дисфункција или смрт на невроните. Ова може да предизвика делириум и да влијае на учењето и когнитивните функции. Оксидативниот стрес дополнително го зголемува ризикот од делириум со намалување на антиоксидативниот капацитет и засилување на невроинфламаторните реакции. ROS означува реактивни кислородни видови, NO е азотен оксид, а Omi/HtrA2 е серин протеаза.

Иако експерименталните студии покажуваат дека анестезијата може да предизвика хиперфосфорилација на Тау протеинот и други невропатолошки промени кај животински модели, клиничките податоци кај луѓето укажуваат дека основните когнитивни функции, како работната меморија и вниманието, обично се нормализираат во рок од 1 до 2 часа по општа анестезија [129]. Сепак, комплексните интеракции помеѓу анестетиците и воспалителниот одговор сè уште се предмет на активно истражување.

1.5.2. Оксидативен стрес и митохондријална дисфункција

Оксидативниот стрес е значаен механизам во патогенезата на постоперативниот делириум и настанува поради нерамнотежа помеѓу продукцијата на слободни радикали и антиоксидативните одбранбени механизми. Слободните радикали, особено реактивните кислородни (ROS) и реактивните азотни видови (RNS), се создаваат како дел од нормалниот метаболизам, при што митохондриите се главен интрацелуларен извор, а воспалението — значаен екстрацелуларен извор [130, 131]. Тие се генерираат и од активирани микроглија и астроцити, што го поврзува оксидативниот стрес со невроинфламацијата [132]. Во периперативниот период, церебралната хипоперфузија, хипоксијата и исхемично-реперфузионите процеси доведуваат до зголемено создавање на ROS, што резултира со дисбаланс помеѓу нивната продукција и елиминација [133]. Митохондриите, како главен извор, но и цел на оксидативниот стрес, влегуваат во патолошки циклус на оштетување: зголеменото производство на ROS го нарушува интегритетот на митохондријалната мембрана, ја компромитира оксидативната фосфорилација и ја намалува продукцијата на АТР, што дополнително ја влошува клеточната енергетска состојба и ја засилува продукцијата на реактивни видови [134]. Овие реактивни молекули предизвикуваат оштетување на ДНК, оксидација на протеини и пероксидација на липидите, што води до нарушена невронална функција, ексцитотоксичност, апоптоза и воспаление [135, 136]. Мозокот е особено чувствителен на оксидативен стрес поради високата метаболичка активност, богатството со липиди и релативно ограничениот антиоксидативен капацитет. Оваа ранливост е дополнително изразена кај повозрасните пациенти, кај кои намалената митохондријална резерва и нарушената антиоксидативна одбрана придонесуваат за развој на когнитивни нарушувања во постоперативниот период [137].



Модифицирано според изворот: Zhang, Z., Yang, W., Wang, L. et al. Unraveling the role and mechanism of mitochondria in postoperative cognitive dysfunction: a narrative review. J Neuroinflammation 21, 293 (2024)

Слика 4. Улога на механизмот на оксидативниот стрес и митохондријалната дисфункција на ПОД. По хируршка и анестетичка изложеност, митохондриите не се само главен извор на генерирање на ROS, туку и главна цел на оксидативно оштетување. Оксидативното оштетување предизвикува митохондријална дисфункција, како што се намален потенцијал на митохондријалната мембрана (MMP), ослободување на mtDNA, нарушување на респираторниот ланец и намалено производство на ATP. Покрај тоа, активирањето на интегрираниот одговор на стрес (ИСП) го регулира оксидативниот стрес преку митохондриите, а прекумерниот ISR може да доведе до нерамнотежа на митохондријалната енергија и дисфункција на респираторниот ланец, што дополнително го зголемува ослободувањето на mtROS. Зголеменото производство на mtROS го влошува оштетувањето на невроните и појавата на POD преку поврзаност со невроинфламацијата.

1.5.3. Нарушена невротрансмитерска рамнотежа

Нарушувањето на рамнотежата на невротрансмитерите е еден од клучните механизми во патогенезата на постоперативниот делириум. Најчесто се нагласува улогата на ацетилхолинот, допаминот, серотонинот и норадреналинот [138]. Меѓу нив, ацетилхолинот има особено значење поради неговата директна поврзаност со кортикалната активација, вниманието, учењето, меморијата и регулацијата на однесувањето. Затоа, „холинергичната хипотеза“ се смета за една од централните теории во патогенезата на делириумот [139]. Намалената холинергична активност, особено во кортикалните и хипокампаалните региони, може да резултира со нарушување на вниманието, дезорганизација на мислењето, промени

во будноста и нарушена когнитивна обработка, што се основни карактеристики на делириумот. Клиничката релевантност на оваа хипотеза се потврдува преку ефектите на лекови со антихолинергично дејство. Супстанции како скополамин и атропин можат да предизвикаат делириозна состојба дури и кај здрави лица. Постарите пациенти се особено чувствителни на овие ефекти, бидејќи холинергичниот пренос физиолошки се намалува со возраста [140]. Ризикот не е ограничен само на лекови со изразени антихолинергични својства. Одредени медикаменти кои примарно не се сметаат за антихолинергични, исто така можат да придонесат за зголемен антихолинергичен товар врз мозокот [100,101]. Докажано е дека промените во изложеноста на антихолинергични лекови се независно поврзани со промени во тежината на симптомите на делириум [141]. Покрај лековите, и метаболичките нарушувања како хипоксија, хипогликемија или дефицит на тиамин можат да ја нарушат синтезата на ацетилхолин, што дополнително ја зголемува подложноста кон делириум. Во анестезиолошката литература постоперативната холинергична дисфункција, позната и како централен антихолинергичен синдром, е одамна опишана. Иако овој синдром има одредени сличности со постоперативниот делириум, тие претставуваат различни состојби. Централниот антихолинергичен синдром најчесто се манифестира веднаш по будењето од анестезија, додека постоперативниот делириум обично се јавува подоцна, најчесто во првите 1–4 постоперативни дена. Една поголема студија пријавила преваленца од 1,9 % за централниот антихолинергичен синдром, без јасна поврзаност со возраста [142]. Овие разлики укажуваат дека холинергичната дисфункција може да биде значаен, но не и единствен механизам во развојот на постоперативниот делириум.

Допаминот претставува клучен невротрансмитер кој учествува во регулацијата на моторната функција, вниманието и когнитивните процеси. Допаминските рецептори (D1–D5) се класифицираат во две главни групи: D1-слично семејство (D1 и D5) и D2-слично семејство (D2, D3 и D4). Активацијата на D1 рецепторите е поврзана со зголемено ослободување на ацетилхолин, додека активацијата на D2-сличните рецептори има спротивен ефект и резултира со намалено холинергично пренесување. Оваа интеракција ја нагласува тесната функционална поврзаност помеѓу допаминергичниот и холинергичниот систем во одржувањето на когнитивната рамнотежа. Дисбалансот помеѓу овие два системи, односно намалена холинергична и зголемена допаминергична активност, претставува

централна оска во неврохемиската основа на делириумот. Хипердопаминергичната состојба е идентификувана како еден од потенцијалните механизми за појава на делириум, особено кај хиперактивниот тип. Клиничките податоци го потврдуваат ова, бидејќи интоксикацијата со допаминергични супстанции, како леводопа, може да индуцира делириозна состојба, а терапевтската ефикасност на допаминергични антагонисти е потврдена во контролата на симптомите [138]. Слично на ацетилхолинот, синтезата и метаболизмот на допаминот се чувствителни на системски метаболички нарушувања, што дополнително ја потенцира улогата на системските фактори во патогенезата на делириумот. Со процесот на стареење се забележува намалување на густината и функцијата на D1 и D2 рецепторите, што може да ја зголеми ранливоста кон нарушувања на невротрансмитерската хомеостаза и да придонесе за развој на делириум.

Серотонинот има комплексна и двонасочна улога во развојот на делириумот. Нарушувањата на серотонергичниот систем можат да предизвикаат делириум и при зголемена и при намалена активност. Делириумот е една од клиничките манифестации на серотонергичниот синдром, кој може да се појави при употреба на селективни инхибитори на повторно преземање на серотонин (SSRI) [143]. Серотонинергичниот систем исто така функционира во динамична интеракција со холинергичниот и допаминергичниот систем, при што нарушувањата во еден систем можат да предизвикаат секундарни промени во другите, дополнително нарушувајќи ја невротрансмитерската рамнотежа.

Норадренергичниот систем, преку активација на locus coeruleus како дел од стрес-одговорот, доведува до зголемена будност, анксиозност и лабилност на вниманието. Во услови на хируршки стрес и активација на хипоталамо-хипофизно-адrenalната (HPA) оска, зголеменото ослободување на норадреналин и кортизол дополнително ја нарушуваат невротрансмитерската рамнотежа [3]. Има докази дека норадреналинот ги стимулира допаминергичните неврони [144], што укажува на можна посредна улога во развојот на хипердопаминергични состојби асоцирани со делириум. Кај пациенти со делириум при апстиненција од алкохол се забележани зголемени концентрации на норадреналин во цереброспиналната течност [145], што ја поддржува хипотезата за негово учество во патофизиолошките механизми.

1.5.4. Дисфункција на невронските мрежи во постоперативниот делириум

Делириумот претставува нарушување на вниманието и свеста, функции кои зависат од интегрираната активност на невронските мрежи [146]. Асцендентниот ретикуларен активирачки систем (ARAS), кој потекнува од мозочното стебло и преку таламусот се проектира кон церебралниот кортекс, има клучна улога во одржувањето на будноста, возбудата и свесноста [147]. Нарушувањето на овој пат е поврзано со клиничките манифестации на делириум, како во претклинички модели, претежно кај стари глодари, така и во клинички студии кај луѓе [113]. Современите сознанија од невронауката укажуваат дека свеста зависи од динамична интеграција на информации помеѓу повеќе специјализирани мозочни региони, а не само од еден анатомски пат. Мрежите на внимание, кои ги опфаќаат предниот цингуларен кортекс, префронталните, париеталните, како и фронтопариеталните региони, се од особено значење. Кај пациенти со делириум со напредните техники на невровизуелизација е забележана изменета активност и нарушена функционална поврзаност во рамките на овие мрежи [148,149].

1.5.5. Церебрална масна емболија

Истражувањата покажуваат дека церебралната масна емболија (CFE) е значаен фактор за појава на постоперативна конфузија (РОС). CFE најчесто се јавува по ортопедски операции, како интрамедуларно (IM) заковување и тотална зглобна артропластика (TJA). Инциденцата на CFE е висока (59–100 % кај TJA), а РОС е поврзана со поголем ризик од компликации. Кај многу пациенти, когнитивните проблеми се подобруваат, но понекогаш може да имаат сериозни последици. Патомеханизмот на CFE вклучува циркулација на липидни микроемболии (LME), кои се ослободуваат од IM депоа при инструментација или заковување. Овие микроемболии можат да преминат во левата страна на срцето преку интракардијални или артериовенски шантови во белите дробови. Потоа LME стигнуваат до мозокот, каде што можат да предизвикаат нарушувања преку исхемија или промени во крвно-мозочната бариера, што може да доведе до церебрален едем [150].

1.5.6. Генетска предиспозиција во патогенезата на постоперативниот делириум

Генетската предиспозиција претставува важен, но сè уште недоволно дефиниран ризик фактор за развој на постоперативен делириум. Се смета дека генетските варијации го модулираат ризикот од делириум преку повеќе механизми, како што се влијанија врз воспалителните одговори, функцијата на невротрансмитерите, интегритетот на крвно-мозочната бариера и реактивноста на стрес [151]. Истражувањата на целиот геном и на одредени гени кај луѓето открија неколку полиморфизми што се поврзуваат со поголема ранливост на делириум кај пациенти што се подложени на хируршки интервенции [152, 153]. Меѓу нив, посебно внимание привлекува аполипопротеинот Е, кој е асоциран со зголемена чувствителност на мозокот кон невроинфламација и акутни невролошки нарушувања [14, 154].

Полиморфизмите во гените за цитокини, како што се IL-6 и TNF- α , можат да го модифицираат воспалителниот одговор на хируршкиот стрес [155]. На пример, полиморфизмот -174G/C во промоторскиот регион на IL-6 ја регулира транскрипциската активност и продукцијата на цитокини, при што G алелот со висока експресија е поврзан со зголемен ризик од делириум по кардиохируршка интервенција кај постари пациенти [156].

Полиморфизмите во генот за catechol-O-methyltransferase (COMT Val158Met), кој е вклучен во метаболизмот на допаминот, можат да доведат до промени во допаминергичната активност и когнитивната функција [157]. Слично, варијациите во гените за допаминските рецептори (на пр. DRD2) и транспортерите за серотонин (5-HTTLPR) се поврзуваат со различна регулација на невротрансмитерската рамнотежа и одговорот на стрес [158].

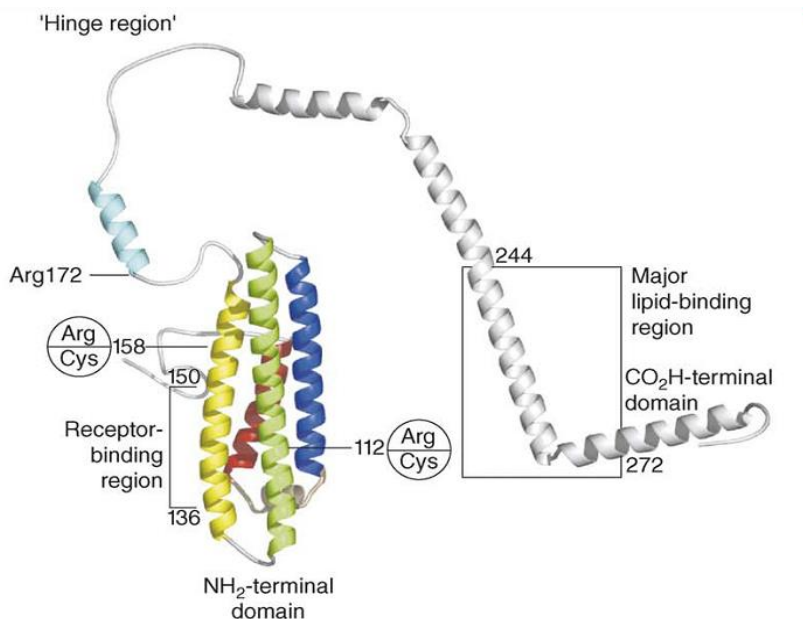
Полиморфизмите на матрикс металопротеиназата (MMP-9 rs3918242) влијаат на интегритетот на крвно-мозочната бариера, додека варијантите во протеините на тесна врска (CLDN5, OCLN) ја модулираат пропустливоста на бариерата за време на системско воспаление [159].

Генетската предиспозиција не делува изолирано, туку преку комплексна интеракција со невроинфламаторните и неврохемиските механизми. Овој интегриран пристап овозможува

подлабоко разбирање на патогенезата и отвора можности за персонализирана проценка на ризикот кај повозрасни пациенти. Сепак, резултатите од досегашните студии се нееднакви, што укажува на потреба од дополнителни истражувања кои ќе ја испитаат интеракцијата помеѓу генетските и клиничките фактори.

1.6. Општи карактеристики и функции на аполипопротеинот Е

Аполипопротеинот Е (АпоЕ) е гликопротеин со молекуларна маса од околу 34 kDa и се состои од 299 аминокиселини. Тој припаѓа на семејството на аполипопротеини и има важна улога во транспортот и метаболизмот на липидите. Структурата на АпоЕ е поделена на два домена: N-терминалниот домен (аминокиселини 1–191), кој содржи регија што се врзува и овозможува интеракција со LDL-рецепторот и сродните рецептори, и C-терминалниот домен (аминокиселини 216–299), кој е важен за врзување со липиди и асоцијација со липопротеински честички. Овие два домена се поврзани со флексибилен „hinge“ регион, кој овозможува структурна адаптација кога се врзува со различни липиди. АпоЕ е амфипатичен протеин богат со α -хеликсни структури, што му овозможува стабилна интеракција и со водена и со липидна средина [13,154].

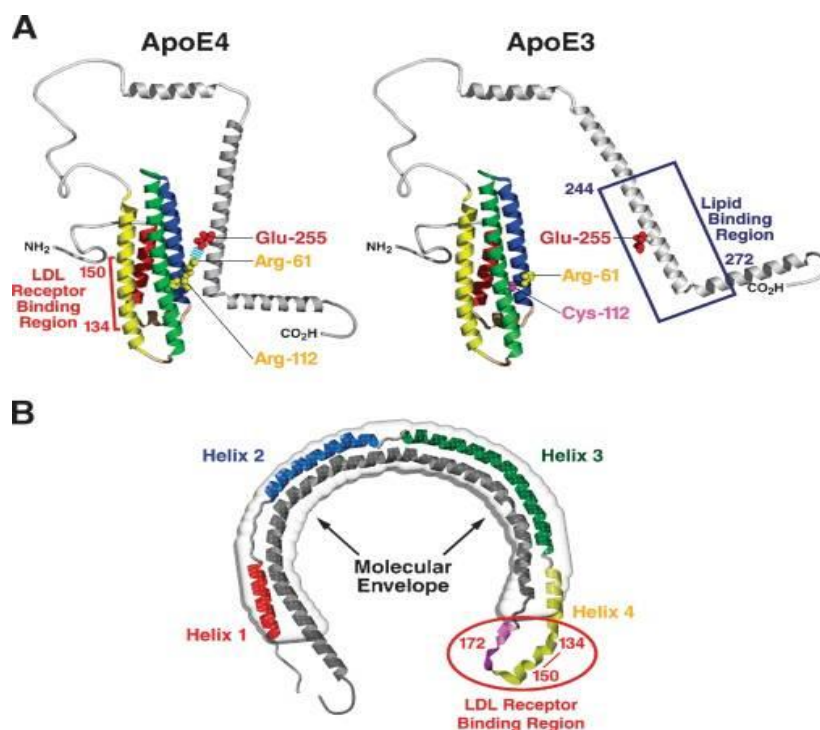


Извор: Hatters, D.M., Peters-Libeu, C.A. y Weisgraber, K.H. Apolipoprotein E structure: insights into function. Trends Biochem Sci. 2006;31(8):445-54.

Слика 5. Структурата на АпоЕ

Синтезата на АроЕ се одвива претежно во црниот дроб, кој е главниот извор на овој протеин во циркулацијата. Сепак, значајна количина се создава и во макрофагите, надбубрежните жлезди и други периферни ткива. Во централниот нервен систем, астроцитите се примарни клетки одговорни за синтезата на АроЕ. [154,160].

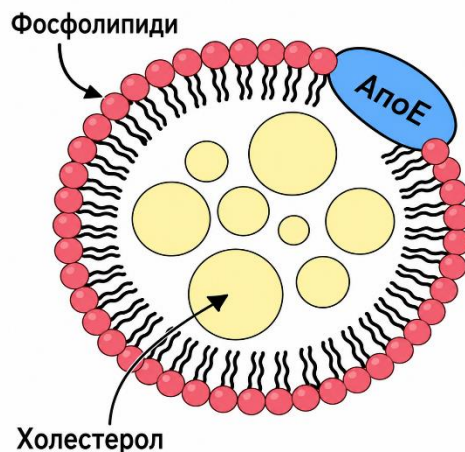
Генот АРОЕ, локализиран на хромозом 19q13.32, кодира три главни изоформи на протеинот (АроЕ2, АроЕ3 и АроЕ4), кои се разликуваат по аминокиселинската секвенца и функционалните својства [13].



Извор: Mahley RW, Weisgraber KH, Huang Y. Apolipoprotein E: structure determines function, from atherosclerosis to Alzheimer's disease to AIDS. *J Lipid Res.* 2009 Apr;50 Suppl(Suppl): S183-8.

Слика 6. Структура на ароЕ. А: Модел на интеракција на домени. Кај АроЕ4, Arg-112 го насочува страничниот ланец на Arg-61 во водена средина каде што може да комуницира со Glu-255, што резултира со интеракција помеѓу N- и C-терминалните домени. Кај АроЕ3, Arg-61 не е достапен за интеракција со глутаминска киселина-255. В: Модел на АроЕ врзан за DMPC. Рентгенската анализа со резолуција од 10 Å покажа дека молекуларната обвивка на АроЕ врзан за DMPC е во облик на кружна потковица (сива), што укажува дека АроЕ претрпува обемна конформациона промена во врзувањето за липид. АроЕ беше моделиран во димензиите на молекуларната обвивка и е обоен за да ја покаже познатата секундарна структура на N-терминалниот домен. црвена, спирала I; сина, спирала II; зелена, спирала III; жолта, спирала IV и поврзувачката јамка. Остатоките што придонесуваат за местото на врзување на LDL рецепторот се прикажани во розова боја, што ја покажува спротивставеноста на основните остатоци 134–150 со Arg-172. Остатоките во C-терминалниот домен се прикажани во сива боја.

По синтезата, АроЕ се секретира и се вградува во различни липопротеински честички како хиломикрони, VLDL и HDL, каде што делува како лиганд за рецепторите и помага во нивното отстранување од циркулацијата. Неговата експресија е контролирана од повеќе метаболички, хормонални и воспалителни сигнали [160]. Аполипопротеинот Е (АроЕ) има важна улога во кардиоваскуларниот систем преку регулирање на липидниот метаболизам и транспортот на липопротеините. Тој учествува во отстранувањето на липопротеинските честички од циркулацијата и влијае врз нивото на плазматскиот холестерол [13,154]. Алелните варијанти на генот АРОЕ ($\epsilon 2$, $\epsilon 3$ и $\epsilon 4$) се поврзани со различен кардиоваскуларен ризик, при што $\epsilon 4$ алелот е асоциран со повисоки вредности на LDL-холестерол и зголемен ризик од атеросклероза и коронарна артериска болест [13,161]. Покрај улогата во липидниот метаболизам, АроЕ учествува и во регулацијата на воспалителните процеси, оксидативниот стрес и ендотелната функција [154]. Освен неговото значење во кардиоваскуларниот систем, АроЕ има важни функции и во централниот нервен систем, каде што учествува во одржување на невроналната хомеостаза.



Модифицирано според изворот: <https://nebula.org/blog/apolipoprotein-e/apoe/?srsltid=AfmBOorBS4ra6iGd7TcW8hpbIZMJ9ZhDniFpdRhjNElQXoNDKu-UlGaU>

Слика 7. Аполипопротеините учествуваат во формирањето на липопротеински честички кои овозможуваат транспорт на липидите. Аполипопротеинот Е (АроЕ) помага во транспортот на холестерол до мозочните клетки. Додека патуваат низ телото, аполипопротеините се прикачуваат на рецепторските протеини кои се наоѓаат на површината на нашите различни типови клетки. Овие рецептори дејствуваат како куки кои се фаќаат за аполипопротеините и ги внесуваат во клетките. Откако ќе се најдат во клетките, холестеролот и масните можат да се користат за поддршка на критичните функции на клетките.

1.7. Аполипопротеин Е (АРОЕ) и постоперативен делириум

Аполипопротеинот Е (АпоЕ) е вклучен во закрепнувањето на централниот нервен систем (ЦНС) по повреда. АпоЕ има значајна улога во регулирањето на нормалната невронска функција преку транспорт на холестерол и поправка на клетките [160]. Овие протеини се изразуваат во ЦНС од страна на астроцити, микроглија и олигодендроцити, каде што транспортираат фосфолипиди и холестерол за регенерација на невронската мембрана и ремиелинизација. Бидејќи аполипопротеините не можат да ја преминат крвно-мозочната бариера, се смета дека промените на нивоата на АпоЕ во цереброспиналната течност нема да се одразат во концентрациите на АпоЕ во плазмата [162].

Генот АРОЕ е лоциран на долгиот крак на хромозомот 19, со хромозомска локација 19q13.32, и го кодира аполипопротеинот Е. Постојат три главни изоформи на аполипопротеинот Е (АроЕ): АроЕ2, АроЕ3 и АроЕ4, кои произлегуваат од алелните варијанти $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ и $\epsilon 4$ на генот АРОЕ. Овие алелни варијанти се дефинирани од нуклеотидната секвенца на полиморфните позиции rs429358 и rs7412 во четвртиот егзон на генот АРОЕ. Трите изоформи на аполипопротеин Е се разликуваат според аминокиселинските остатоци што ги кодираат кодоните 112 и 158, како што е прикажано во Табела 1.

Табела 1. Нуклеотидни и аминокиселински секвенци во испитуваните полиморфизми во генот АРОЕ

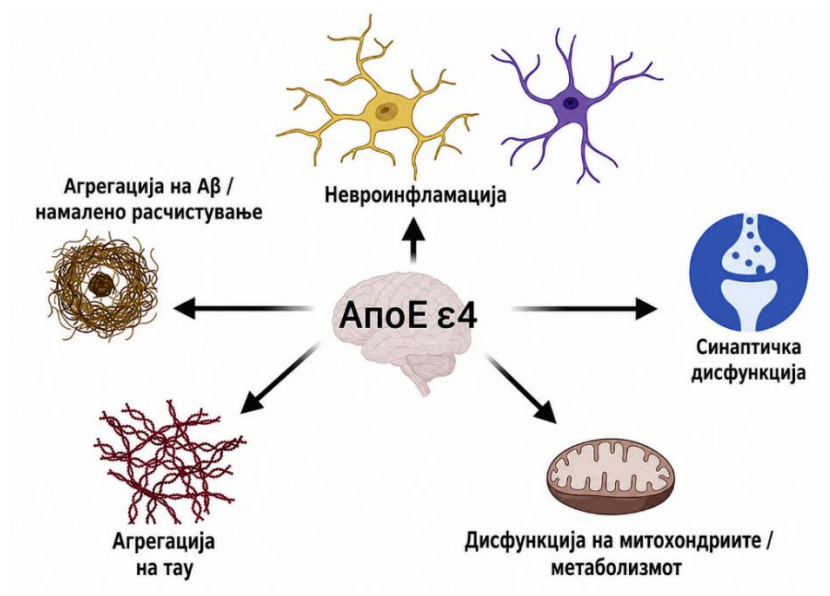
АРОЕ-алели	полиморфизми		кодони	
	Rs429358	Rs7412	112	158
$\epsilon 2$	T	T	Cys	Cys
$\epsilon 3$	T	C	Cys	Arg
$\epsilon 4$	C	C	Arg	Arg

Во зависност од присуството на алелите $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ и $\epsilon 4$ во локусот на генот APOE, кај секоја поединечна индивидуа е можно постоење на еден од следниве шест генотипови: $\epsilon 2/\epsilon 2$, $\epsilon 3/\epsilon 3$, $\epsilon 4/\epsilon 4$, $\epsilon 2/\epsilon 3$, $\epsilon 2/\epsilon 4$ и $\epsilon 3/\epsilon 4$.

Алелот $\epsilon 4$ на генот APOE е докажан генетски фактор на ризик за Алцхајмеровата болест, поврзан е со други невролошки нарушувања, како и со лош исход по трауматска повреда на мозокот. Неговата поврзаност со делириумот е помалку проучена. Алелот $\epsilon 4$ од генот за аполипопротеинот E се разгледува како потенцијален генетски фактор на ризик за неговата појава. Додека некои истражувања покажале дека присуството на алелот $\epsilon 4$ го зголемува ризикот од постоперативен делириум [152,163], други не потврдиле таква поврзаност [164]. Во метаанализите [152,165] е утврдена поврзаност со подолго времетраење на делириумот, но не и со неговата почеста појава.

АпоE4 е поранлив на разградување од другите изоформи, а со тоа ја ограничува липидната мобилизација за поправка. Претпоставените патофизиолошки механизми кои го објаснуваат односот помеѓу ApoE и делириумот [166], вклучуваат:

- модулација на инфламаторниот одговор и глијалната активација;
- поттикнување на агрегацијата на амилоид- β ($A\beta$) и формирањето фибрили кај носителите на APOE $\epsilon 4$, особено во претходно оштетен или ранлив мозок;
- зголемена подложност на оксидативен стрес и дејството на слободните радикали;
- нарушување на холинергичната невротрансмисија преку влијание врз никотинските ацетилхолински рецептори, што може да придонесе за холинергичниот дефицит поврзан со делириум;
- супресија на церебралниот метаболизам на гликоза забележан на FDG-PET скенови кај асимптоматските носители на APOE $\epsilon 4$, може да претставува друг патофизиолошки механизам [167,168].



Модифицирано според изворот: Benjamin R. Troutwine et al. Apolipoprotein E and Alzheimer's disease, Acta Pharmaceutica Sinica B, Volume 12, Issue 2, 2022, Pages 496-510, ISSN 2211-3835.

Слика 8. Потенцијални механизми на дејство на АпоЕ $\epsilon 4$ во развојот на делириум.

1.8. Превенција и третман

Нема доволно докази за да се препорача конкретен анестетик, вклучително и дали да се користи општа анестезија, седација или регионална анестезија. Исто така, не е јасно дали неврооксијалната анестезија го намалува ризикот од делириум во споредба со општата анестезија. BIS мониторот овозможува прецизно регулирање на дозата на анестетичките лекови. За општа анестезија, идеална е целната вредност помеѓу 40 и 60, што помага да се избегне премногу длабока анестезија. Бензодиазепините се поврзани со развојот на делириум, при што изложеноста на мидазолам е идентификувана како фактор на ризик за делириум кај хируршки пациенти и пациенти на интензивна нега. Рутинската употреба на премедикација со бензодиазепини треба да се избегнува, освен во случаи на претходна тешка анксиозност или зависност од бензодиазепини или алкохол. Профилактично администрираните субанестетички дози на кетамин и дексметомидин покажаа придобивки во намалувањето на делириумот. Треба да се спроведе соодветно мултимодално управување со болката и треба да се избегнува продолжено гладување и дехидратација [53].

Некои од нефармаколошките стратегии за намалување на постоперативниот делириум вклучуваат обезбедување мерки за преориентација (на пр. со часовник или комуникација), користење визуелни и аудитивни помагала, минимизирање на бучавата и промовирање на спиењето, избегнување непотребна катетеризација, поттикнување рана мобилизација и поддршка на рано хранење. Интервенциите што се фокусираат само на поединечни фактори на ризик имаат ограничен успех во контролата на делириумот по операција. Од друга страна, повеќекомпонентните интервенции се покажаа поефикасни и кај хируршките и кај нехируршките хоспитализирани пациенти. Пример за ваков пристап е програмата HELP (Hospital Elder Life Program), која користи повеќе стратегии за да го контролира делириумот кај постарите хоспитализирани лица [21,169]. Повеќекомпонентните интервенции бараат тесна соработка меѓу членовите на тимот, што е поврзано со предоперативна тимска дискусија и договор меѓу професионалците што ги спроведуваат овие мерки. Препораката за споделување информации во рамките на тимот се базира на принципот на добра клиничка пракса, кој нагласува тимски пристап [169]. Покрај грижата од страна на персоналот,

членовите на семејството или блиските пријатели можат да играат значајна улога во справувањето со симптомите кај пациентот.

Фармаколошкиот третман треба да се започне само за да се подобри безбедноста на пациентот, доколку нефармаколошките мерки не успеат. За лекување на постоперативниот делириум се препорачува употреба на халоперидол или атипични антипсихотици во ниски дози, како што се рисперидон, оланзапин и кветијапин. Ниските дози на халоперидол обично започнуваат со 0,25 mg и постепено се зголемуваат до максимум 3,5 mg. Треба да се избегнуваат дози што надминуваат 6 mg на ден. Внимателното следење на пациентот е од суштинско значење, не само за да се процени ефикасноста, туку и за да се откријат несаканите ефекти. Халоперидолот е поврзан со зголемен ризик од продолжување на QT-интервалот, па затоа се препорачува ЕКГ мониторинг. Во врска со употребата на антипсихотици за лекување на делириум, тековните упатства препорачуваат користење на „најниската ефективна доза“ за најкратко потребно времетраење и само откако нефармаколошките интервенции не успеале [53, 169].

2. МОТИВ ЗА ИЗРАБОТКА НА СТУДИЈАТА

Постоперативниот делириум е една од најчестите и најважни неврокогнитивни компликации кај повозрасните пациенти кои се подложуваат на хируршки зафати. Оваа состојба често води до подолг престој во болница, зголемен ризик од болести и смрт, намалување на когнитивните и функционалните способности и полош квалитет на живот. Особено се изложени на ризик пациентите со фрактури и дегенеративни заболувања на колкот кај кои, покрај хируршкиот и анестезиолошкиот стрес, често имаат и други болести, намалена физиолошка резерва и фрагилност.

И покрај бројните истражувања, механизмите за развој на постоперативниот делириум сè уште не се целосно разјаснети. Во клиничката практика се забележува дека не сите пациенти изложени на сличен периперативен стрес развиваат делириум, што укажува на значајна улога на индивидуалната биолошка и генетска подложност.

Во последните години, сè поголемо внимание се посветува на генетските фактори, особено на полиморфизмот на генот за аполипопротеин Е (APOE), кој е поврзан со невроинфламација, нарушена невронална репарација и когнитивен пад. Сепак, досегашните резултати за неговата улога во развојот на постоперативниот делириум остануваат нецелосно усогласени.

Мотивот за ова истражување произлегува од потребата за подобро разбирање на улогата на APOE полиморфизмот во развојот на постоперативниот делириум кај повозрасни пациенти, со цел рана идентификација на ризичните пациенти и подобрување на превентивните и терапевтските стратегии. Покрај генетските фактори, во оваа студија се анализираа и други предиспонирачки и периперативни преципитирачки фактори кои може да влијаат на развојот на постоперативниот делириум. Подобро разбирање на улогата на ApoE полиморфизмот и на другите предиспонирачки и преципитирачки фактори може да помогне за порано препознавање на пациентите со висок ризик и развој на поефикасни стратегии за превенција и третман на ова разорно нарушување. Овие сознанија исто така може да придонесат за продлабочување на сознанијата за патофизиолошките механизми на

делириумот, а резултатите би можеле да се применат и кај други групи пациенти со зголемен ризик од делириум.

Се очекува овие напори да овозможат значајно подобрување на исходите кај пациентите со делириум, при што стекнатите сознанија ќе имаат потенцијал за примена и кај други групи пациенти, врз основа на нивната научна заснованост.

3. ЦЕЛИ НА СТУДИЈАТА

Во рамките на оваа студија беа поставени следните цели:

- Да се утврди поврзаноста помеѓу фреквенцијата на генотиповите на испитуваниот полиморфизам на генот APOE кои го содржат минорниот ε4 алел и појавата на постоперативен делириум;
- Да се утврди влијанието на другите предиспонирачки фактори (возраст, пол, степен на образование и ASA статус) врз појавата на постоперативен делириум и
- Да се утврди поврзаноста помеѓу преципитирачките фактори присутни во периоперативниот период и појавата на постоперативен делириум.

4. ХИПОТЕЗИ НА СТУДИЈАТА

Имајќи ги предвид достапните научни сознанија за мултифакторната етиологија на постоперативниот делириум, како и потенцијалната улога на полиморфизмот на генот АРОЕ и на другите предиспонирачки и преципитирачки фактори, во рамките на ова истражување беа поставени следните хипотези:

- Постои статистички значајна поврзаност помеѓу генотиповите на испитуваниот полиморфизам на генот АРОЕ кои го содржат минорниот $\epsilon 4$ алел и појавата на постоперативен делириум кај повозрасни пациенти;
- Предиспонирачките фактори како возраста, ASA статусот и степенот на образованието на пациентот значајно влијаат врз појавата на постоперативен делириум;
- Пациентите со фрактура на колк имаат поголема зачестеност на постоперативен делириум во споредба со пациенти со дегенеративно заболување на колкот (коксартроза);
- Интраоперативните и клиничките карактеристики на пациентите можат да влијаат врз појавата на постоперативен делириум;
- Повисокиот интензитет на постоперативна болка, проценет со VAS скала, е поврзан со зголемен ризик за развој на постоперативен делириум.

5. МАТЕРИЈАЛИ И МЕТОДИ

5.1. Дизајн на студијата

Истражувањето претставува проспективна, опсервациона кохортна студија. Во студијата се вклучија пациенти на возраст од 65 години и постари кои потпишаа информирана согласност напишана на разбирлив јазик и стил, претходно ревидирана и потврдена од Етичкиот комитет на Медицинскиот факултет.

5.2. Примерок на испитаници

Студијата опфаќа 122 пациенти над 65-годишна возраст со скршеница на горниот крај на бутната коска и дегенеративни промени на колкот (коксартроза), кои беа примени за оперативен третман со спинална анестезија во Универзитетската клиника за трауматологија, ортопедија, анестезија, реанимација, интензивно лекување и ургентен центар во периодот од 2023 до 2025 година. Молекуларната генотипизација се вршеше во лабораторијата за молекуларна дијагностика на Институтот за биологија при Природно-математичкиот факултет во Скопје.

5.3. Критериуми за селекција на испитаниците

Селекцијата на испитаниците во истражувањето беше направена согласно поставените критериуми и тоа:

Инклузиони критериуми:

- Пациенти на возраст од 65 години и постари;
- Без ограничување на пол, националност и верска припадност;
- ASA група I, II и III;
- За итен и елективен оперативен третман на скршеници и дегенеративни промени на горниот крај на бутната коска во трауматолошката и ортопедската хирургија.

Ексклузиони критериуми:

- ASA $\geq$ IV;
- Пациенти со когнитивно оштетување, деменција или друго невродегенеративно заболување;
- Мозочен удар со резидуален дефицит;
- Употреба на лекови кои ги афектираат когнитивните функции;
- Злоупотреба на алкохол и дроги;
- Слепило, глувост;
- Контраиндикација за спинална анестезија и прием во единицата за интензивно лекување.

5.4. Протокол и методи на студијата

При приемот во болница, кај сите пациенти беа анализирани социодемографските и клиничките карактеристики со помош на анестезиолошки прашалник за предоперативна проценка и ASA класификацијата на физичкиот статус. ASA (American Society of Anesthesiologists) класификацијата претставува стандарден систем за проценка на општата здравствена состојба на пациентот пред оперативен зафат и овозможува проценка на периоперативниот ризик преку категоризација на пациентите според присуството и тежината на системските заболувања. Според оваа класификација, пациентите се распределуваат во шест категории: ASA I – нормално здрава индивидуа; ASA II – пациент со средно тешко системско заболување; ASA III – пациент со тешко системско заболување кое што не го онеспособува; ASA IV – пациент со тешко заболување кое постојано го онеспособува; ASA V – морибунден пациент за кого не се очекува да ги преживее следните 24 часа без операција; и ASA VI – пациент со мозочна смрт, кандидат за донирање органи [170].

Скринингот за деменција се спроведе со проценка на капацитетот, когнитивно тестирање за време на интервјуто за основно запишување и преглед на медицинското досие. Претходното постоечко когнитивно функционирање се оценуваше со два потврдени инструменти, краткиот ментален тест (AMT-10) [57,58] и информативниот прашалник за

когнитивен пад - кратка форма (IQCODE - SF) [171]. Краткиот ментален тест (AMT - 10) е релевантна алатка за оценување на менталниот статус на одделите за ургентна медицина. Воведен е од Ходкинсон во 1972 година за брзо проценување на постари пациенти за евентуално постоење на деменција. Резултат од 6 или помалку укажува на делириум или деменција. Во информативниот прашалник за когнитивен пад во староста – кратка форма (IQCODE – SF), од информаторот се побара да се присети на ситуацијата две недели пред прием на пациентот и да се спореди со ситуацијата пред десет години. Пациентите со просечен резултат од 3,9 или повеќе се сметаа дека имаат глобално когнитивно оштетување.

Abbreviated Mental Test Score (AMTS)

1. Возраст?
2. Време (до најблискиот час)
3. Адреса за отповикување на крајот од тестот: ул. „Водњанска бр.17“
(ова треба да го повтори пациентот за да се увери дека е правилно слушнато)
4. Година?
5. Името на ова место?
6. Идентификација на две лица (доктор, медицинска сестра итн.)?
7. Дата на раѓање?
8. Последната година од Втората светска војна?
9. Името на сегашниот претседател?
10. Броевите наназад од 20 до 1
Дали е точно отповикувањето на адресата?

Извор: Hodkinson HM. Evaluation of a mental test score for assessment of mental impairment in the elderly. Age Ageing. 1972 Nov;1(4):233-8.

Информативен прашалник за намалени когнитивни способности во староста – кратка форма

	Значајно подобро	Нешто подобро	Без поголеми промени	Нешто полошо	Значајно полошо
Се сеќава на настани поврзани со семејството и пријателите. На пр. занимање, родендени, адреси	1	2	3	4	5
Се сеќава на настани кои се случиле неодамна	1	2	3	4	5
Се сеќава на разговори после неколку дена	1	2	3	4	5
Се сеќава на својата адреса и број на телефонот	1	2	3	4	5
Знае кој датум и кој месец е	1	2	3	4	5
Се сеќава каде обично стојат одредени предмети	1	2	3	4	5
Се сеќава на кое место оставил предмети, а тоа да не е вообичаено место	1	2	3	4	5
Знае како да ги употребува познатите апарати во домаќинството	1	2	3	4	5
Учи како да користи нови уреди или машини во домаќинството	1	2	3	4	5

Учи нови работи, воопшто гледано	1	2	3	4	5
Ја следи содржината во книги или емисии на телевизија	1	2	3	4	5
Носи одлуки за секојдневните активности	1	2	3	4	5
Користи пари при пазарувањето	1	2	3	4	5
Решава финансиски обврски на пр. пензија, обврски во банка	1	2	3	4	5
Решава проблеми вклучувајќи математички способности како на пр. количина на храна која треба да се купи, колку време е поминато од посетата на пријател или роднина итн.	1	2	3	4	5
Ја користи интелигенција за да сфати што се случува околу него и да изведе соодветни заклучоци	1	2	3	4	5

Извор: Jorm, A.F. · Jacomb, P.A. The Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE): socio-demographic correlates, reliability, validity and some norms
Psychological Medicine. 1989; 19:1015-1022.

Пациентите беа исклучени од учество во студијата доколку беше исполнет некој од следните критериуми:

- 1) дијагноза на деменција документирана во медицинското досие;
- 2) ако проценката на капацитетот не успеа при процесот на информирана согласност;
- 3) резултат < 6 на краткиот ментален тест (AMT-10) на основното интервју и
- 4) просечен резултат од 3,9 или повеќе на информативниот прашалник за когнитивен пад – кратка форма (IQCODE-SF) од информаторот.

На пациентите кои ги исполнуваа критериумите за вклучување во студијата и кои по деталното објаснување на постапката, целите и на нивните права, своерачно потпишаа писмена согласност, предоперативно им се земаше венска крв за генотипизација на АпоЕ. Покрај тоа, информациите од пациентите се обработуваа конфидендно и согласно одредбите од Законот за заштита на лични податоци. Дозвола за добивање и користење на материјалите и податоците од пациентите во студијата беше обезбедена од Етичката комисија при Медицинскиот факултет во Скопје.

Од секој испитаник се колектираше примерок од 3 mL венска крв со антикоагулант EDTA Na2 (динатриумова сол на етилендиамин тетраацетат) во вакуумска епрувета. Изолацијата на геномска DNA од примероците крв се вршеше со комерцијален кит базиран на DNA-афинитетни магнетни партикули со автоматскиот инструмент Nextractor. Концентрацијата на DNA во изолатите се определуваше флуориметриски со инструментот Qubit 3.0. Определувањето на генотипот на генот APOE се вршеше со амплификација во реално време (qRT-PCR) во присуство на флуоресцентно обележани TaqMan-сонди со користење на Real-Time PCR системот (StepOne Real-Time PCR, Applied Biosystems) и софтверите StepOne и TaqMan Genotyper 1.3 (Applied Biosystems) според протоколот на Zong [172].

Управувањето со спиналната анестезија не беше строго дефинирано со протоколот на студијата, со цел да се максимизира надворешната валидност на резултатите. Интраоперативно, пред и по изведувањето на спиналниот блок, континуирано во текот на интервенцијата и на нејзиниот крај се следеа систолниот и дијастолниот артериски крвен притисок (АКП), срцевата фреквенција (удари/мин) и периферната кислородна сатурација

(SaO₂). Истовремено, се евидентираше интраоперативната употреба на бензодиазепини (мидазолам и дијазепам), опиоидниот аналгетик фентанил, примената на вазоконстриктори (ефедрин и фенилефрин), како и потребата од интраоперативна трансфузија на крв. Исто така, се бележеше времетраењето на оперативната интервенција.

Во постоперативниот период се следеше појавата на постоперативен делириум (ПОД), интензитетот на болката, постоперативната анемија, потребата од постоперативна трансфузија на крв и евентуалната појава на постоперативни компликации.

Скринингот за ПОД се спроведуваше еднаш во смена за време на болничкиот престој со методот за проценка на конфузија (CAM). CAM е валидирана дијагностичка алатка за делириум и се смета за „златен стандард“ за негово откривање. Оваа алатка е лесна за употреба и може да се заврши за помалку од пет минути. Се состои од два дела: првиот дел е когнитивна проценка, а по него следи дијагностички алгоритам кој се базира на четири карактеристики на делириум. Овие карактеристики се: 1) акутен почеток и флукуирачки тек, 2) невнимание, 3) неорганизирано размислување и 4) променето ниво на свест. Дијагнозата за делириум е позитивна ако лицето ги има карактеристиките 1 и 2, плус 3 или 4. Информациите од когнитивната проценка се користат за CAM [46,173]. Бројот на денови за делириум се одредуваше со сумирање на бројот на постоперативни денови кога пациентот бил сметан за делириозен од страна на CAM.

Метод за проценка на конфузнја (САМ)

Дијагностички алгоритам

Датум на проценка: _____

Време на проценка: _____

Прашање	Да / Не
1. Акутен почеток и флукуирачки тек? (Акутна промена на менталниот статус во однос на основната состојба, со варијации во однесувањето во текот на денот)	
2. Невнимание? (Тешкотии во фокусирањето на вниманието, лесно одвлекување на вниманието, тешкотии во следење на кажаното)	
3. Дезорганизирано размислување? (Дезорганизирано или некохерентно размислување, неповрзан или нерелевантен говор, нејасен или нелогичен тек на мислите)	
4. Изменето ниво на свест? (Оваа карактеристика е присутна при секој одговор различен од „буден“, вклучувајќи: хипербудност, летаргија, ступор или кома)	

Дијагнозата на делириум според САМ бара присуство на карактеристиките 1 и 2 и дополнително 3 или 4.

Детектиран делириум?	ДА ☐ НЕ ☐
----------------------	---

Извор: Inouye SK et al. Clarifying confusion: the Confusion Assessment Method. Ann Intern Med. 1990;113:941–948

Интензитетот на постоперативната болка се проценуваше на првиот постоперативен ден со помош на визуелна аналогна скала (VAS). VAS претставува валидиран инструмент за субјективна проценка на болката, при што пациентот го означува интензитетот на болката на скала од 0 до 10, каде 0 означува отсуство на болка, а 10 најсилна можна болка [170]. Кај пациентите кај кои интензитетот на болката беше проценет со вредност поголема од 6, се ординираше дополнителна аналгетска терапија.

Визуелна аналогна скала (VAS)



Симптомите на делириум кај пациентите се третираа на вообичаен начин, првенствено со лекување на основните болести и со помошни мерки. Третманот на делириум вклучуваше проактивна мултифакториелна интервенција насочена кон модифицирачките фактори на ризик, ограничувајќи ја употребата на лекови за смирување (особено бензодиазепини), ефикасно управување со постоперативната болка и разумна употреба на антипсихотици. Според упатствата за најдобри практики за делириум на Американското здружение за геријатрија, употребата на антипсихотици треба да биде резервирана за пациенти кои се сериозно вознемирени и претставуваат ризик да си наштетат себеси или на другите [53]. Сегашните упатства препорачуваат „најниска ефективна доза“ за најкратко времетраење и само по неуспешни нефармаколошки интервенции. Пациентите кои развија ПОД се упатуваа на домашно лекување или во специјализирана установа за неа со препорака за понатамошно следење и контрола.

5.5. Статистичка анализа

Статистичката анализа на податоците беше извршена со користење на статистичките софтвери SPSS (вер. 25.0; IBM SPSS Statistics, USA), Statistica v.13.5, XLSTAT 2016 и GenAlEx 6.5. Shapiro Wilk's test беше користен за тестирање на нормалноста на дистрибуцијата на податоците.

Категориските (атрибутивни) варијабли се прикажани со апсолутни и релативни фреквенции, додека квантитативните (нумеричките) варијабли се прикажани со средна вредност, стандардна девијација, минимални и максимални вредности.

За споредба на групите со и без постоперативен делириум во однос на категориските варијабли беа користени Pearson-овиот χ^2 тест и Fisher-овиот егзактен тест. За споредба на квантитативните варијабли, во зависност од дистрибуцијата на податоците, беа користени параметарски и непараметарски тестови за независни примероци (Student-ов t-тест и Mann-Whitney U-тест).

Генетската асоцијација помеѓу APOE полиморфизмот и појавата на постоперативен делириум беше проценета преку генотипски, алелен и адитивен модел. За анализа на трендот во адитивниот модел беше користен Cochran-Armitage тестот.

Добиените генотипски податоци беа обработени со популациско-генетски аналитички методи. Беа пресметани фреквенциите на алелите и генотиповите, а за проценка на генетската избалансираност на испитуваната популација беа анализирани Харди-Вајнберговата рамнотежа, опсервираната и очекуваната хетерозиготност, F-статистичките параметри (FST, FIT и FIS) и Shannon-овиот информативен индекс.

За идентификација на факторите поврзани со појавата на постоперативен делириум беше применета униваријантна и мултиваријантна логистичка регресиона анализа. Резултатите од регресионите анализи се прикажани како однос на шанси (odds ratio, OR) со 95 % интервали на доверба (95 % CI).

Статистичката значајност беше дефинирана на ниво $p < 0,05$.

6. РЕЗУЛТАТИ ОД СТАТИСТИЧКАТА АНАЛИЗА

Во студијата беа вклучени 122 испитаници, пациенти со скршеница и дегенеративни промени на горниот крај на бутната коска, примени за оперативен третман со спинална анестезија.

Половата структура на испитаниците ја сочинуваа доминантно пациенти од женски пол – 98 (80,33 %) (табела 1).

Пациентите беа на возраст од 66 до 95 години, со просечна возраст $78,7 \pm 6,9$ години (табела 1).

Мнозинството на пациенти беа со пониско образование – 60 (49,18 %) со основно, 42 (34,43 %) со средно образование (табела 1).

Пациентите најчесто имаа ASA статус 2 и 3 – 63 (51,64 %) и 58 (47,54 %), соодветно (табела 1).

Со скршеница на горниот крај на бутната коска беа 105 (86,07 %) пациенти, а со дегенеративно заболување на колкот (коксартроза) беа 17 (13,94 %) пациенти (табела 1).

Спиналната анестезија најчесто беше дадена на ниво L3 – L4 – 72 (59,02 %) (табела 1).

Табела 1. Карактеристики на испитаниците

варијабла		
пол	жени	98 (80,33)
	мажи	24 (19,67)
возраст	(mean $\pm$ SD)(min – max)	(78,7 $\pm$ 6,9)(6 – 95)
степен на образование	основно	60 (49,18)
	средно	42 (34,43)
	високо	20 (16,39)
ASA статус	1	1 (0,82)
	2	63 (51,64)
	3	58 (47,54)
Dg	скршеница	105 (86,07)
	дегенеративно заболување	17 (13,94)
САБ ниво	L1 – L2	2 (1,64)
	L2 – L3	29 (23,77)
	L3 – L4	72 (59,02)
	L4 – L5	16 (13,11)
	L5 – S1	3 (2,46)

Во оваа кохорта на пациенти, кај 38 (31,15 %) беше регистриран постоперативен делириум (ПОД) (табела 2).

Табела 2. Дистрибуција на пациенти со/без ПОД

група	n (%)
ПОД +	38 (31,15)
ПОД –	84 (68,85)

6.1. Карактеристики на испитаниците

6.1.1. Полова дистрибуција и возраст

Пациентите со/без постоперативен делириум не се разликуваа сигнификантно во однос на полот ($p=0,453$) (табела 3).

Во двете групи доминантно беа застапени пациенти од женски пол (76,32 % и 82,14 %, соодветно) (табела 3).

Табела 3. Полова дистрибуција – ПОД+/ПОД-

пол	група			p-level
	n	ПОД + n (%)	ПОД – n (%)	
женски	98	29 (76,32)	69 (82,14)	X ² =0,56 p=0,453
машки	24	9 (23,68)	15 (17,86)	
вкупно	122	38	84	

X²(Chi-square test)

Пациентите со постоперативен делириум беа на просечна возраст од $80,7 \pm 5,4$ години, просечната возраст на пациентите без делириум постоперативно беше $77,8 \pm 7,4$ години, разликата од просечни 2.9 години беше сигнификантна, за $p=0,031$ (табела 4, слика 1)

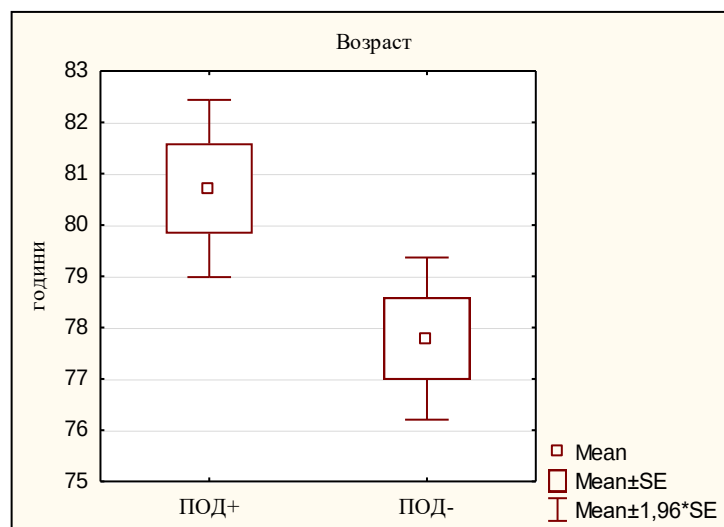
Пациентите со ПОД беа значајно постари.

Табела 4. Возраст на пациентите – ПОД+/ПОД-

група	возраст			p-level
	n	mean $\pm$ SD	min – max	
ПОД +	38	$80,7 \pm 5,4$	67 – 94	t=2,19 *p=0,031
ПОД –	84	$77,8 \pm 7,4$	66 – 95	

t(Student t-test)

*sig (p < 0.05)



Слика 1. Графички приказ на просечна возраст - ПОД+/ПОД-

6.1.2. Степен на образование

Пациентите со постоперативен делириум почесто имаа понизок степен на образование во споредба со пациентите без постоперативен делириум. Основно образование беше застапено кај 65,79 % од пациентите во ПОД+ групата, наспроти 41,67 % во ПОД- групата. Средното образование беше почесто кај пациентите без постоперативен делириум (39,29 % vs 23,69 %), како и високото образование, во кое беа обединети категориите виша и висока стручна подготовка (19,05 % vs 10,53 %). Иако разликите меѓу поединечните категории на образование не достигнаа статистичка сигнификантност со Fisher's exact test ($p > 0,05$), linear-by-linear association анализата покажа статистички значаен тренд кон поголема зачестеност на постоперативен делириум кај пациентите со понизок образовен статус ($p < 0,05$) (Табела 5).

Табела 5. Степен на образование – ПОД+/ПОД-

Степен на образование	ПОД + n (%)	ПОД – n (%)	Вкупно n (%)
основно	25 (65,79)	35 (41,67)	60 (49,18)
средно	9 (23,69)	33 (39,29)	42 (34,43)
високо	4 (10,53)	16 (19,05)	20 (16,39)
вкупно	38 (100)	84 (100)	122 (100)

Fisher's exact test: $p > 0.05$

Linear-by-linear association: $\chi^2 \approx 4.0$; $p < 0.05$

6.1.3. ASA статус и постоперативен делириум

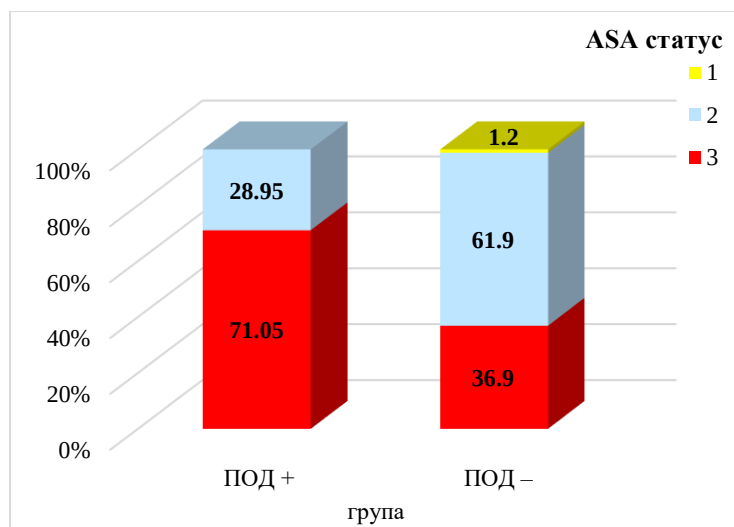
Пациентите со/без постоперативен делириум сигнификантно се разликуваа во однос на ASA статусот ($p=0,0017$) (табела 6).

Споредбата на двете групи во однос на поединечните категории на ASA статусот по примената на Bonferroni корекција ($p=0,017$), покажа дека ASA скор 2 имаа сигнификантно поголем процент на пациенти од групата ПОД - (61,9 % vs 28,95 %, $p=0,007$); ASA скор 3 имаа сигнификантно поголем процент на пациенти од групата ПОД + (71,05 % vs 36,9 %, $p=0,0005$) (табела 6, слика 2).

Табела 6. ASA статус – ПОД+/ПОД-

ASA статус	група			p-level	difference test
	n	ПОД + n (%)	ПОД – n (%)		
1	1	0	1 (1,2)	Fisher's exact **p=0,001	p=0,5
2	63	11 (28,95)	52 (61,9)		**p=0,007
3	58	27 (71,05)	31 (36,9)		**p=0,0005
вкупно	122	38	84		

**sig $p < 0.01$



Слика 2. Графички приказ на ASA статус – ПОД+/ПОД

6.2. Карактеристики на оперативниот третман и постоперативен делириум

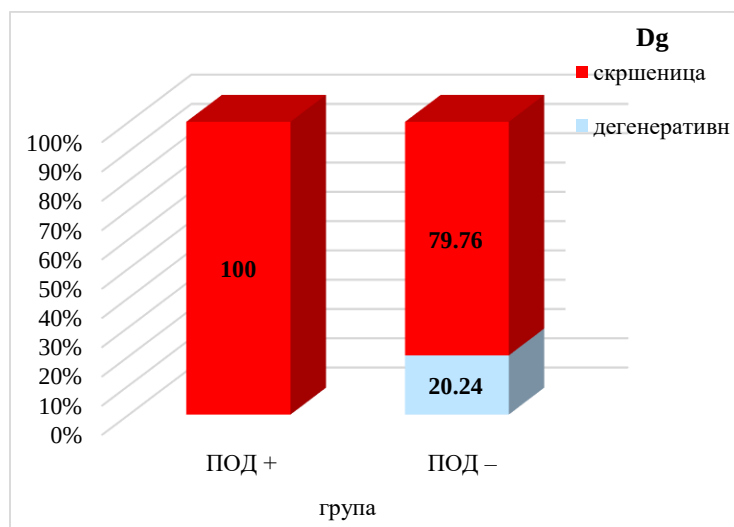
Кај сите пациенти со постоперативен делириум индикација за оперативна интервенција била скршеница на горниот крај на бутната коска, додека во групата без постоперативен делириум 79,76 % пациентите имаа скршеница, 20,24 % има дегенеративно заболување (табела 7, слика 3).

И статистички се потврди постоење на сигнификантна асоцијација на ПОД со скршеница на горниот крај на бутната коска, но не и со дегенеративно заболување на колкот ($p=0,0014$) (табела 7).

Табела 7. Дистрибуција според индикација за оперативен третман – ПОД+/ПОД-

Dg	група			p-level
	n	ПОД + n (%)	ПОД – n (%)	
скршеница	105	38 (100)	67 (79,76)	Fisher's exact **p=0,0014
дегенеративно заболување	17	0	17 (20,24)	
вкупно	122	38	84	

**sig $p < 0.01$



Слика 3. Графички приказ на дистрибуција според Dg ПОД+/ПОД-

Времетраењето од настанувањето на повредата до операцијата беше несигнификантно подолго кај пациентите со ПОД [median 4 дена (IQR 3-5) vs 3 дена (IQR 3-5)] (табела 8).

Табела 8. Време од повреда до операција – ПОД+/ПОД-

група	денови од повреда до операција		p-level
	n	median (IQR)	
ПОД+	37	4 (3 – 5)	Z=0,86 p=0,392
ПОД -	75	3 (3 – 5)	

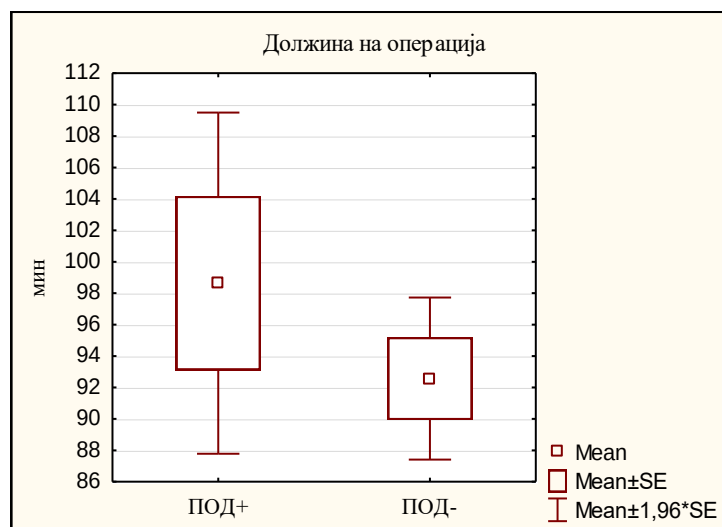
Z(Mann-Whitney U Test)

Времетраењето на оперативната интервенција беше подолго кај пациентите со ПОД споредено со пациентите без ПОД ($98,6 \pm 31,8$ vs $92,6 \pm 21,5$ мин.), но разликата од просечни 6 минути не беше доволна за да се потврди и статистички како сигнификантна ($p=0,263$) (табела 9, слика 4).

Табела 9. Времетраење на операција – ПОД+/ПОД-

група	Должина на операција (min)			p-level
	n	mean $\pm$ SD	min – max	
ПОД +	38	$98,6 \pm 31,8$	60 – 240	t=1,12 p=0,263
ПОД -	84	$92,6 \pm 21,5$	45 – 120	

t(Student t-test)



Слика 4. Графички приказ на просечно времетраење на операција ПОД+/ПОД-

6.3. Карактеристики на спиналната анестезија и постоперативен делириум

Сите пациенти во студијата беа оперирани во услови на спинална анестезија. Во рамките на анализата беа споредени дозите на локалниот анестетик и интратекално администрираните адјуванси помеѓу пациентите со и без постоперативен делириум.

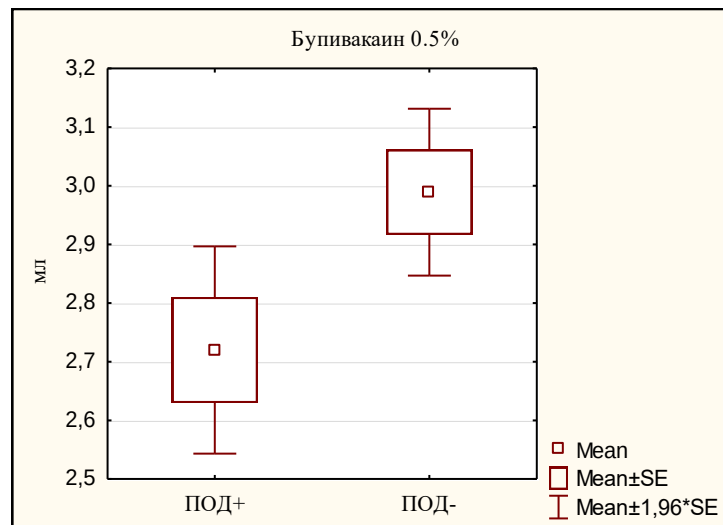
Просечната доза на Бупивакаин што ја примиле пациентите со ПОД беше сигнификантно помала ($2,72 \pm 0,5$ vs $2,99 \pm 0,6$ ml, $p=0,0314$) (табела 10, слика 5).

Табела 10. Доза на Бупивакаин – ПОД+/ПОД-

група	САБ доза Бупивакаин 0.5 % (ml)			p-level
	n	mean $\pm$ SD	min – max	
ПОД+	30	$2,72 \pm 0,5$	2 – 4	$t=2,18$ *$p=0,0314$
ПОД -	65	$2,99 \pm 0,6$	1.6 – 4	

t(Student t-test)

*sig $p < 0.05$



Слика 5. Графички приказ на просечна доза на Бупивакаин - ПОД+/ПОД-

Фентанил во доза од 10 мцг примиле 35,71 % пациенти со ПОД, 53,06 % пациенти без ПОД; доза од 20 мцг примиле 64,29 % пациенти со ПОД, 46,94 % пациенти без ПОД.

Дозата на фентанил која ја примиле пациентите од двете групи не се разликуваше значајно ($p=0,142$) (табела 11).

Табела 11. Дистрибуција на дози на Фентанил– ПОД+/ПОД-

САБ доза фентанил (мцг)	група			p-level
	n	ПОД + n (%)	ПОД – n (%)	
10	36	10 (35,71)	26 (53,06)	$X^2=2,15$ $p=0,142$
20	41	18 (64,29)	23 (46,94)	
вкупно	77	28	49	

Само 6 пациенти со ПОД примиле морфиум, 5 од нив во доза од 0,2 mg (табела 12).

Табела 12. Доза на Морфиум – ПОД+/ПОД-

САБ доза морфиум (mg)	n (%)
0,1	1 (16,67)
0,2	5 (83,33)
вкупно	6

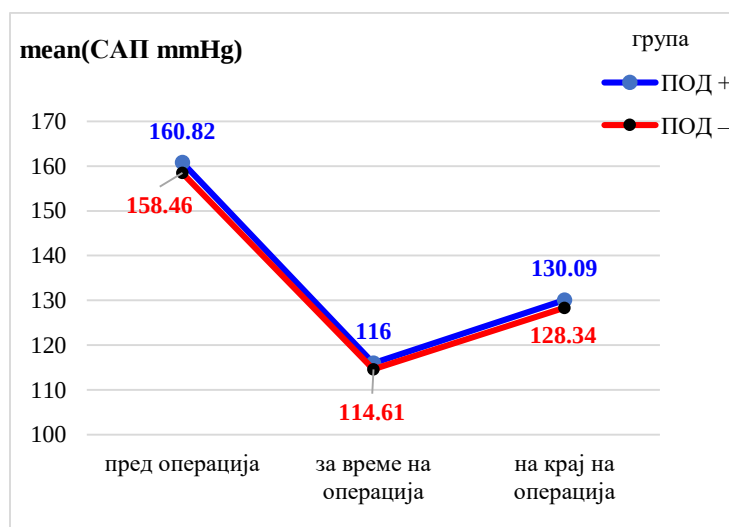
6.4. Хемодинамски карактеристики на пациентите

Систолниот артериски притисок пред операција просечно изнесуваше $160,82 \pm 24,9$ и $158,46 \pm 24,6$ mmHg, соодветно во групата ПОД+ и ПОД-, без сигнификантна разлика меѓу двете групи ($p=0,655$); за време на операција просечно изнесуваше $116,0 \pm 29,6$ и $114,61 \pm 22,6$ mmHg, соодветно во групата ПОД+ и ПОД-, без сигнификантна разлика меѓу двете групи ($p=0,8$); по операција просечно изнесуваше $130,09 \pm 18,7$ и $128,34 \pm 17,8$ mmHg, соодветно во групата ПОД+ и ПОД-, без сигнификантна разлика меѓу двете групи ($p=0,664$) (табела 13, слика 6).

Табела 13. Вредности на систолен притисок– ПОД+/ПОД-

варијабла	група	статистички параметри			p-level
		n	mean $\pm$ SD	min – max	
САП mmHg (T0 – пред операција)	ПОД +	38	160,82 $\pm$ 24,9	100 – 207	t=0,45 p=0,655
	ПОД –	84	158,46 $\pm$ 24,6	105 – 218	
САП mmHg (T1 – за време на операција)	ПОД +	38	116,0 $\pm$ 29,6	80 – 190	t=0,26 p=0,8
	ПОД –	84	114,61 $\pm$ 22,6	80 – 190	
САП mmHg (T2 – на крај на операција)	ПОД +	38	130,09 $\pm$ 18,7	94 – 180	t=0,44 p=0,664
	ПОД –	84	128,34 $\pm$ 17,8	80 – 180	

t(Student t-test)



Слика 6. Линијски дијаграм за САП ПОД+/ПОД-

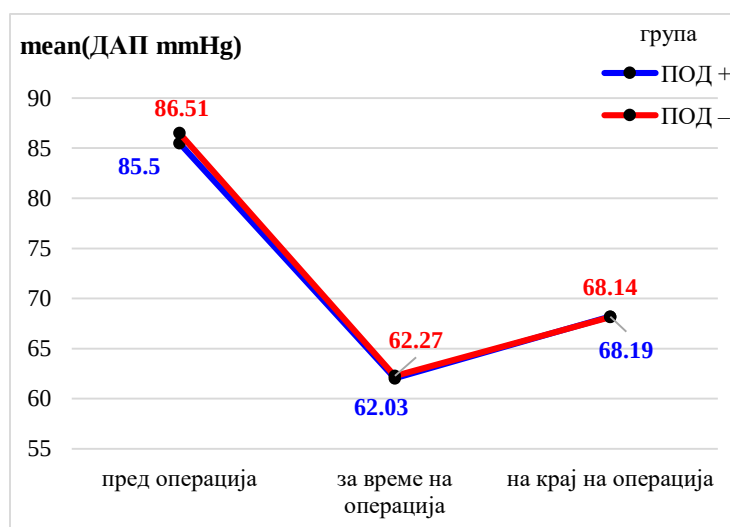
Дијастолниот притисок несигнификантно се разликуваше меѓу групите со/без ПОД предоперативно ($p=0,71$), интраоперативно ($p=0,934$) и постоперативно ($p=0,983$) (табела 14).

Предоперативно, просечните вредности на дијастолниот притисок изнесуваа $85,50 \pm 9,8$ mmHg во групата со ПОД, $86,51 \pm 13,5$ mmHg во групата без ПОД; интраоперативно, просечните вредности на дијастолниот притисок изнесуваа $62,03 \pm 15,4$ mmHg во групата со ПОД, $62,27 \pm 11,6$ mmHg во групата без ПОД; постоперативно, просечните вредности на дијастолниот притисок изнесуваа $68,19 \pm 12,0$ mmHg во групата со ПОД, $68,14 \pm 9,3$ mmHg во групата без ПОД (табела 14, слика 7).

Табела 14. Вредности на дијастолен притисок– ПОД+/ПОД-

варијабла	група	статистички параметри			p-level
		n	mean $\pm$ SD	min – max	
ДАП mmHg (T0 – пред операција)	ПОД +	38	85,50 $\pm$ 9,8	60 – 110	t=0,38 p=0,71
	ПОД –	84	86,51 $\pm$ 13,5	60 – 120	
ДАП mmHg (T1 – за време на операција)	ПОД +	38	62,03 $\pm$ 15,4	40 – 100	t=0,08 p=0,934
	ПОД –	84	62,27 $\pm$ 11,6	40 – 90	
ДАП mmHg (T2 – на крај на операција)	ПОД +	38	68,19 $\pm$ 12,0	50 – 110	t=0,021 p=0,983
	ПОД –	84	68,14 $\pm$ 9,3	50 – 90	

t(Student t-test)



Слика 7. Линијски дијаграм за ДАП - ПОД+/ПОД-

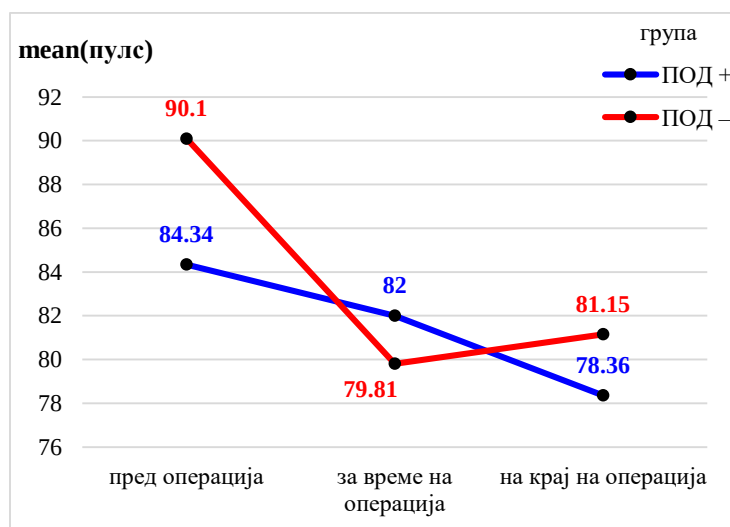
Несигнификантна беше разликата меѓу групите со/без ПОД во однос на просечниот пулс измерен пред, за време и на крај на интервенцијата ($p=0,088$, $p=0,485$ и $p=0,368$, соодветно) (табела 15).

Во групите ПОД+ и ПОД- пулсот предоперативно просечно изнесуваше $84,34 \pm 15,9$ и $90,10 \pm 14,8$, соодветно удари/минута; интраоперативно просечно изнесуваше $82,0 \pm 17,4$ и $82,0 \pm 17,4$, соодветно удари/минута; постоперативно просечно изнесуваше $78,36 \pm 13,4$ и $81,15 \pm 12,7$, соодветно удари/минута. (табела 15, слика 8)

Табела 15. Вредности на пулсна фреквенција– ПОД+/ПОД-

варијабла	група	статистички параметри			p-level
		n	mean $\pm$ SD	min – max	
пулс (T0 – пред операција)	ПОД +	38	84,34 $\pm$ 15,9	60 – 130	t=1,73 p=0,088
	ПОД –	84	90,10 $\pm$ 14,8	62 – 130	
пулс (T1 – за време на операција)	ПОД +	38	82,0 $\pm$ 17,4	50 – 120	t=0,7 p=0,485
	ПОД –	84	79,81 $\pm$ 12,6	50 – 110	
пулс (T2 – на крај на операција)	ПОД +	38	78,36 $\pm$ 13,4	56 – 110	t=0,91 p=0,368
	ПОД –	84	81,15 $\pm$ 12,7	60 – 110	

t(Student t-test)



Слика 8. Линијски дијаграм за пулс - ПОД+/ПОД-

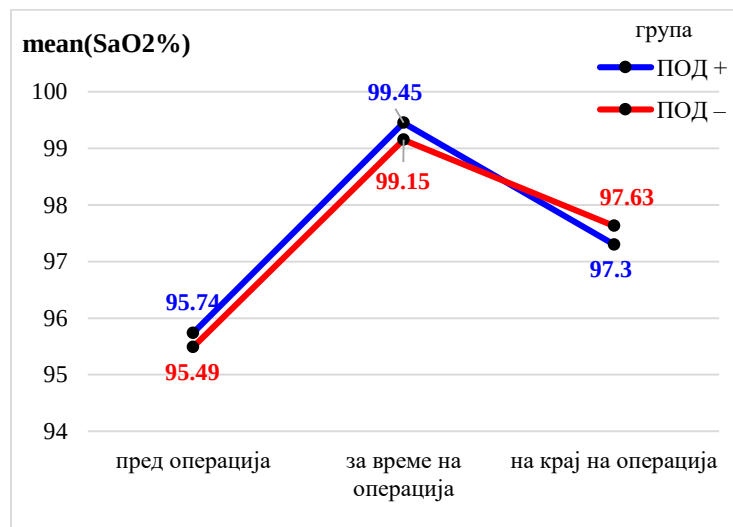
Пациентите со/без ПОД имаа слична кислородна сатурација во трите анализирани временски точки (предоперативно,интраоперативно и на крај на операцијата), $p=0,632$, $p=0,2$ и $p=0,48$, соодветно. (табела 16)

Предоперативно, просечните вредности на SaO₂ изнесуваа $95,74 \pm 2,2$ % во групата со ПОД, $95,49 \pm 2,4$ % во групата без ПОД; интраоперативно, просечните вредности на SaO₂ изнесуваа $99,45 \pm 0,9$ % во групата со ПОД, $99,15 \pm 1,2$ % во групата без ПОД; на крај на операцијата, просечните вредности на SaO₂ изнесуваа $97,30 \pm 1,7$ % во групата со ПОД, $97,63 \pm 1,9$ % во групата без ПОД. (табела 16, слика 9)

Табела 16. Вредности на SaO2 % – ПОД+/ПОД-

варијабла	група	статистички параметри			p-level
		n	mean $\pm$ SD	min – max	
SaO2 % (T0 – пред операција)	ПОД +	38	95,74 $\pm$ 2,2	90 – 99	t=0,48 p=0,632
	ПОД –	84	95,49 $\pm$ 2,4	89 – 99	
SaO2 % (T1 – за време на операција)	ПОД +	38	99,45 $\pm$ 0,9	97 – 100	t=1,28 p=0,2
	ПОД –	84	99,15 $\pm$ 1,2	94 – 100	
SaO2 % (T2 – на крај на операција)	ПОД +	38	97,30 $\pm$ 1,7	94 – 100	t=0,71 p=0,48
	ПОД –	84	97,63 $\pm$ 1,9	92 – 100	

t(Student t-test)



Слика 9. Линијски дијаграм за SaO2 % - ПОД+/ПОД-

6.5. Медикаментозна терапија

За време на оперативната интервенција ефедрин беше ординиран кај 31,58 % пациенти со ПОД, 29,76 % пациенти без ПОД, без сигнификантна разлика меѓу двете групи (p=0,84) (табела 17).

Табела 17. Зачестеност на давање Ephedrine – ПОД+/ПОД-

Ephedrine	група			p-level
	n	ПОД + n (%)	ПОД – n (%)	
да	37	12 (31,58)	25 (29,76)	X ² =0,041 p=0,84
не	85	26 (68,42)	59 (70,24)	
вкупно	122	38	84	

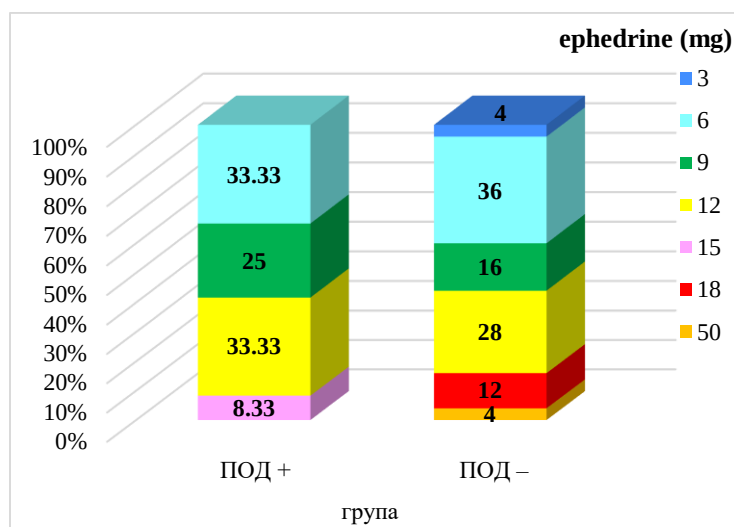
X²(Chi-square test)

Дозата на ефедрин која ја примаа пациентите од двете групи не се разликуваше сигнификантно (p=0,987); повеќе од 9 mg примаа 50 % пациенти од двете групи [median 9 mg (IQR 6-12)] (табела 18, слика 10).

Табела 18. Доза на Ephedrine – ПОД+/ПОД-

група	ephedrine (mg)			p-level
	n	median	IQR	
ПОД+	12	9	6 – 12	Z=0,016 p=0,987
ПОД -	25	9	6 – 12	

Z(Mann-Whitney U Test)



Слика 10. Графички приказ на дистрибуција на дози на Ephedrine - ПОД+/ПОД-

Интраоперативно фенилефрин беше ординиран кај 21.05 % пациенти со ПОД, 16.67 % пациенти без ПОД, без сигнификантна разлика меѓу двете групи ($p=0.56$) (табела 19).

Табела 19. Зачестеност на давање Phenylephrine – ПОД+/ПОД-

phenylephrine	група			p-level
	n	ПОД + n (%)	ПОД – n (%)	
да	22	8 (21,05)	14 (16,67)	$X^2=0,34$ $p=0,56$
не	100	30 (78,95)	70 (83,33)	
вкупно	122	38	84	

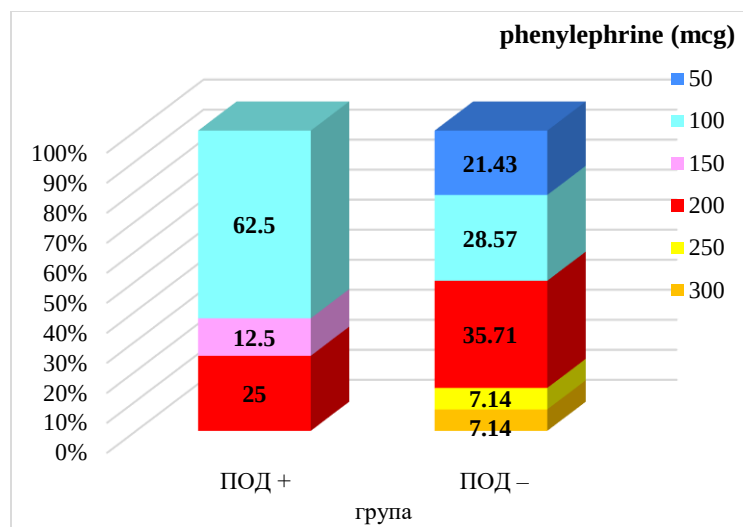
X^2 (Chi-square test)

Дозата на фенилефрин која ја примаа пациентите со/без ПОД не беше сигнификантно различна ($p=0,76$). Медијаната на дозата изнесуваше 100 mcg (IQR 100-175) во ПОД+ групата, 150 mcg (IQR 100-200) во ПОД- групата. Незначајно поголема доза на phenylephrine примаа пациентите без ПОД (табела 20, слика 11).

Табела 20. Доза на Phenylephrine – ПОД+/ПОД-

група	phenylephrine (mcg)		p-level
	n	median (IQR)	
ПОД+	8	100 (100 – 175)	$Z=0,31$ $p=0,76$
ПОД -	14	150 (100 – 200)	

Z(Mann-Whitney U Test)



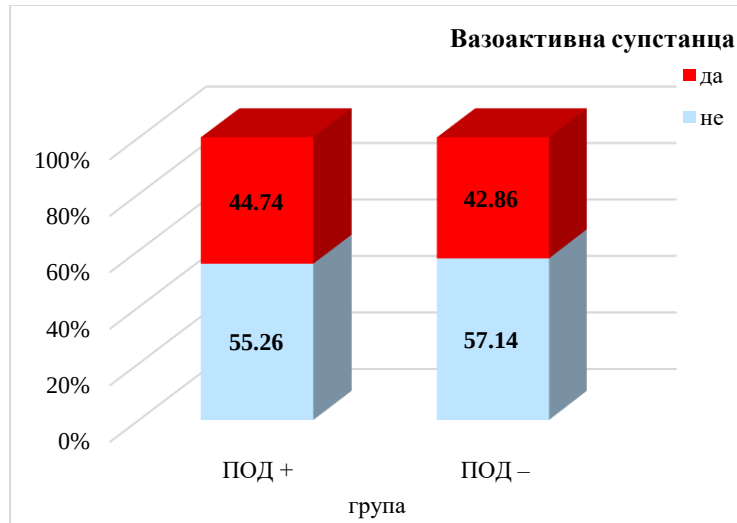
Слика 11. Графички приказ на дистрибуција на дози на Phenylephrine - ПОД+/ПОД-

Вазоактивна супстанција интраоперативно примаа 44,74 % пациенти со ПОД, 42,86 % пациенти без ПОД, без сигнификантна разлика меѓу групите ($p=0,85$) (табела 21, слика 12).

Табела 21. Зачестеност на давање вазоактивна супстанца – ПОД+/ПОД-

Вазоактивна супстанца	група			p-level
	n	ПОД + n (%)	ПОД – n (%)	
да	53	17 (44,74)	36 (42,86)	$X^2=0,038$ $p=0,85$
не	69	21 (55,26)	48 (57,14)	
вкупно	122	38	84	

X^2 (Chi-square test)



Слика 12. Графички приказ на дистрибуција на пациенти кои примале и не примале вазоактивна супстанца - ПОД+/ПОД-

Мидазолам интраоперативно им бил ординиран на 31,58 % пациенти со ПОД, 33,33 % пациенти без ПОД. Зачестеноста на интраоперативно администрирање на Мидазолам не беше сигнификантно различна меѓу групите ПОД+ и ПОД- ($p=0,85$) (табела 22).

Табела 22. Зачестеност на давање Midazolam – ПОД+/ПОД-

midazolam	група			p-level
	n	ПОД + n (%)	ПОД – n (%)	
да	40	12 (31,58)	28 (33,33)	$X^2=0,036$ $p=0,85$
не	82	26 (68,42)	56 (66,67)	
вкупно	122	38	84	

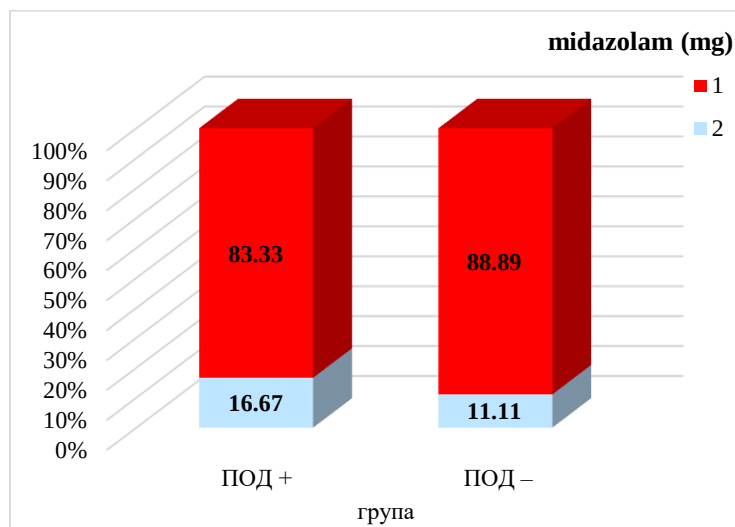
X^2 (Chi-square test)

1mg беше најчестата доза на Мидазолам ординирана кај пациентите од двете групи (83,33 % vs 88,89 %, $p=0,634$) (табела 23, слика 13).

Табела 23. Доза на Midazolam – ПОД+/ПОД-

midazolam mg	група			p-level
	n	ПОД + n (%)	ПОД – n (%)	
1	34	10 (83,33)	24 (88,89)	Fisher's exact p=0,634
2	5	2 (16,67)	3 (11,11)	
вкупно	39	12	27	

χ^2 (Chi-square test)



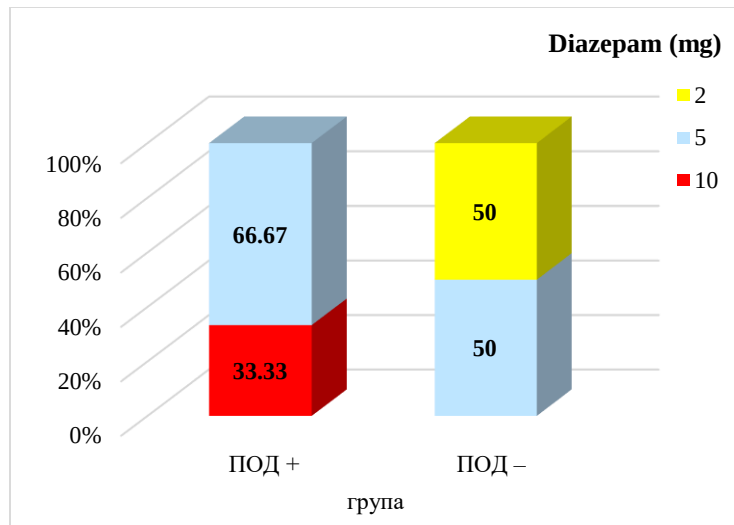
Слика 13. Графички приказ на дистрибуција на дози на Midazolam - ПОД+/ПОД-

Дијазепам во тек на оперативната интервенција примиле незначајно почесто пациентите со ПОД (10,53 % vs 2,38 %,p=0,075) (табела 24, слика 14).

Табела 24. Зачестеност на давање Diazepam – ПОД+/ПОД-

diazepam	група			p-level
	n	ПОД + n (%)	ПОД – n (%)	
да	6	4 (10,53)	2 (2,38)	two-tailed p=0,075
не	116	34 (89,47)	82 (97,62)	
вкупно	122	38	84	

χ^2 (Chi-square test)



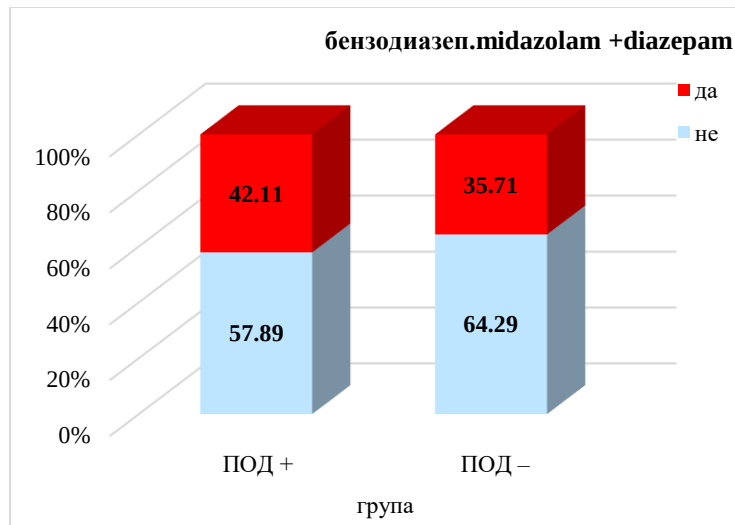
Слика 14. Графички приказ на дистрибуција на дози на Diazepam - ПОД+/ПОД-

Бензодиазепамски препарати за време на интервенцијата примиле незначајно почесто пациентите со ПОД (42,11 % vs 35,71 %, $p=0,5$) (табела 25, слика 15).

Табела 25. Зачестеност на давање Бензодиазепамски препарати – ПОД+/ПОД-

бензодиазепами midazolam +diazepam	група			p-level
	n	ПОД + n (%)	ПОД – n (%)	
да	46	16 (42,11)	30 (35,71)	$X^2=0,45$ $p=0,5$
не	76	22 (57,89)	54 (64,29)	
вкупно	122	38	84	

X^2 (Chi-square test)



Слика 15. Графички приказ на дистрибуција на пациенти кои примале и не примале бензодиазепам - ПОД+/ПОД-

Несигнификантна беше разликата меѓу пациентите со/без ПОД во однос на зачестеноста на примен фентанил интраоперативно (36,84 % vs 32,14 %, $p=0,61$) (табела 26, слика 16).

Табела 26. Зачестеност на давање fentanyl – ПОД+/ПОД-

fentanyl	група			p-level
	n	ПОД + n (%)	ПОД – n (%)	
да	41	14 (36,84)	27 (32,14)	$X^2=0,26$ $p=0,61$
не	81	24 (63,16)	57 (67,86)	
вкупно	122	38	84	

X^2 (Chi-square test)

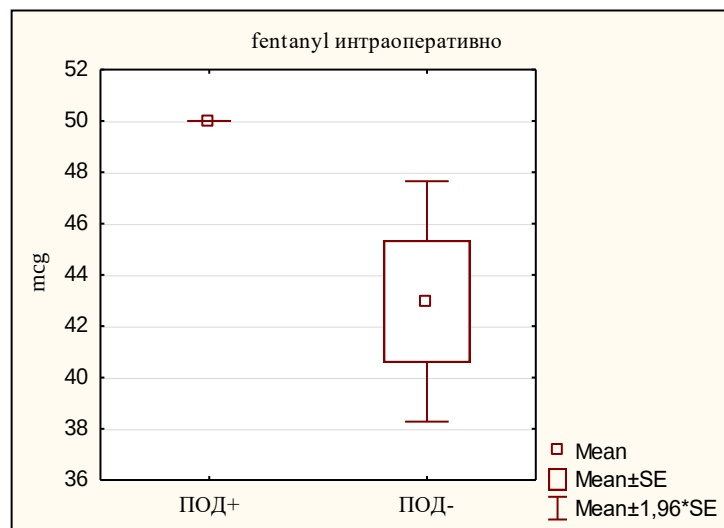
Пациентите со ПОД во тек на интервенцијата примиле сигнификантно повисока доза на фентанил споредено со пациентите без ПОД ($p=0,042$). Просечната доза која ја примиле пациентите со ПОД беше $50,0 \pm 0$ mcg, пациентите без ПОД просечно примиле $42,9 \pm 12,4$ mcg фентанил (табела 27, слика 16, слика 16a).

Табела 27. Доза на Fentanyl – ПОД+/ПОД-

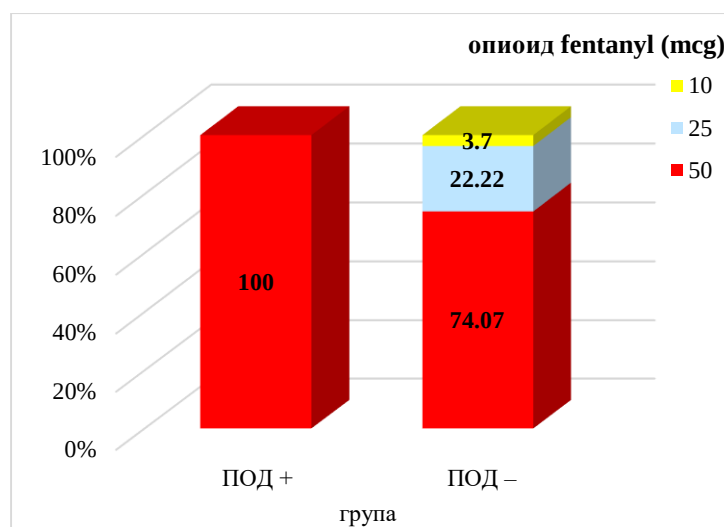
група	опиоид Fentanyl (mcg)			p-level
	n	mean $\pm$ SD	min – max	
ПОД+	14	50,0 $\pm$ 0	50 – 50	t=2,11 *p=0,042
ПОД -	27	42,9 $\pm$ 12,4	10 – 50	

t(Student t-test)

*sig p < 0.05



Слика 16. Графички приказ на просечна доза на Fentanyl - ПОД+/ПОД-

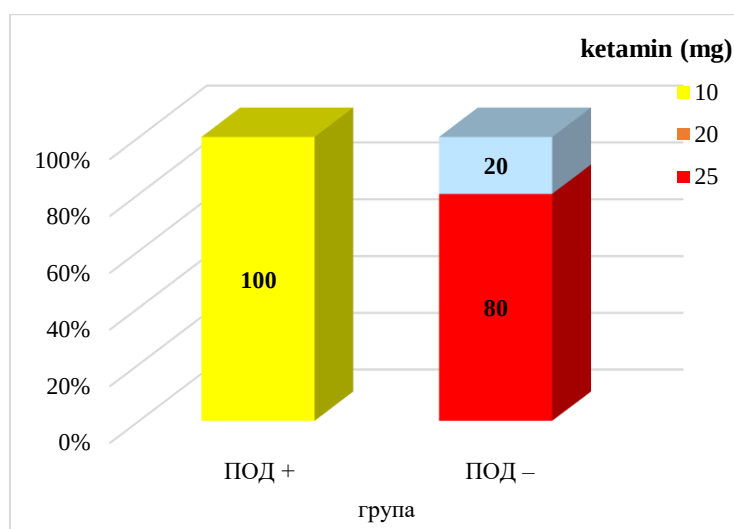


Слика 16а. Графички приказ на дистрибуција на дози на Fentanyl - ПОД+/ПОД-

Само 2,63 % пациенти со ПОД, наспроти 5,95 % пациенти без ПОД примиле Кетамин за време на интервенцијата, но без сигнификантна разлика меѓу групите ($p=0,66$) (табела 28, слика 17).

Табела 28. Зачестеност на давање Ketamin – ПОД+/ПОД-

ketamin	група			p-level
	n	ПОД + n (%)	ПОД – n (%)	
да	6	1 (2,63)	5 (5,95)	Fisher's exact $p=0,66$
не	116	37 (97,37)	79 (94,05)	
вкупно	122	38	84	



Слика 17. Графички приказ на дистрибуција на дози на Ketamin ПОД+/ПОД-

6.6. Анемија, трансфузија на крв и постоперативен делириум

Пациентите со/без ПОД не се разликуваа сигнификантно во однос на вредностите на хемоглобин во сите три временски точки, предоперативно на денот на прием ($p=0,322$), на крајот на операцијата ($p=0,81$) и на денот пред исписот од болница ($p=0,986$) (табела 29).

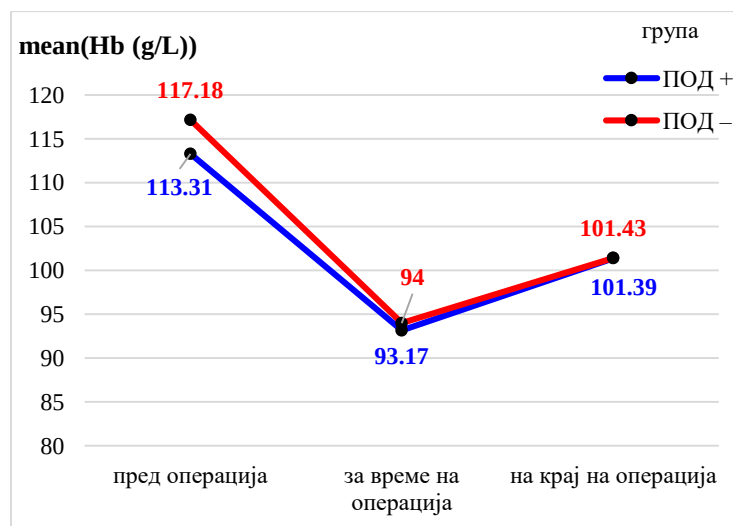
Предоперативните просечни вредности на хемоглобин на денот на прием изнесуваа $113,31 \pm 18,4$ и $117,18 \pm 19,7$ g/L, соодветно во групите со/без ПОД; на крајот на оперативната

интервенција вредности на хемоглобин просечно изнесуваа $93,17 \pm 13,7$ и $94,0 \pm 15,7$ g/L, соодветно во групите со/без ПОД; на денот пред испис од болница просечни вредности на хемоглобин изнесуваа $101,39 \pm 9,3$ и $101,43 \pm 14,5$ g/L, соодветно во групите со/без ПОД (табела 29, слика 18).

Табела 29. Вредности на хемоглобин – ПОД+/ПОД-

Hb (g/L)	група	статистички параметри			p-level
		n	mean $\pm$ SD	min – max	
(T0 – на денот на прием)	ПОД+	38	$113,31 \pm 18,4$	72 – 154	t=0,99 p=0,322
	ПОД -	84	$117,18 \pm 19,7$	74 – 179	
(T1 – на крај на операција)	ПОД+	38	$93,17 \pm 13,7$	73 – 127	t=0,24 p=0,81
	ПОД -	84	$94,0 \pm 15,7$	64 – 132	
(T2 – пред испис од болница)	ПОД+	38	$101,39 \pm 9,3$	85 – 129	t=0,017 p=0,986
	ПОД -	84	$101,43 \pm 14,5$	81 – 161	

t(Student t-test)



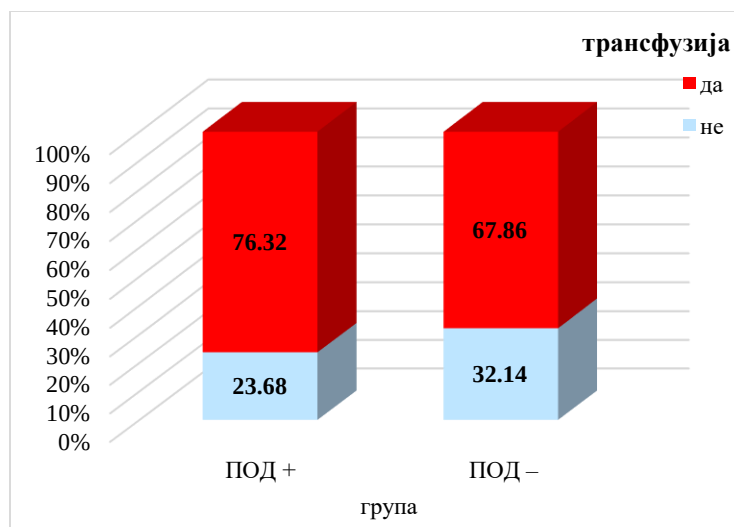
Слика 18. Линијски дијаграм за хемоглобин ПОД+/ПОД-

Трансфузија на крв примиле незначајно почесто пациентите со ПОД (76,32 % vs 67,86Z %, $p=0,34$) (табела 30, слика 19).

Табела 30. Зачестеност на трансфузија на крв – ПОД+/ПОД-

трансфузија крв	група			p-level
	n	ПОД + n (%)	ПОД – n (%)	
да	86	29 (76,32)	57 (67,86)	$X^2=0,89$ $p=0,343$
не	36	9 (23,68)	27 (32,14)	
вкупно	122	38	84	

X^2 (Chi-square test)



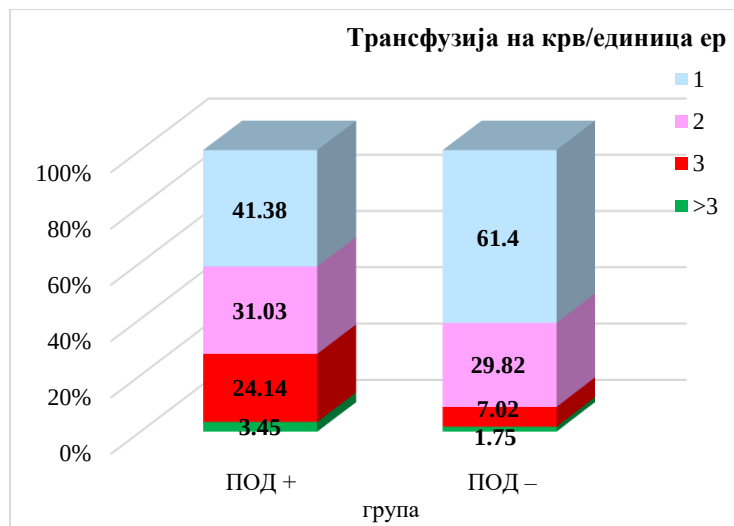
Слика 19. Графички приказ на дистрибуција на пациенти со/без трансфузија на крв - ПОД+/ПОД-

Пациентите со ПОД почесто од пациентите без ПОД примиле 2,3 и >3 единици крв (31,03 % vs 29,82 %, 24,14 % vs 7,02 %, и, 3,45 % vs 1,75 %, соодветно). Една единица крв примиле почесто пациентите без ПОД (61,4 % vs 41,38 %) (табела 31, слика 20).

Опишаните разлики во количината на трансфузија на крв меѓу пациентите со/без ПОД не беа доволни да се потврдат и статистички како сигнификантни ($p=0,084$) (табела 31).

Табела 31. Единици на трансфузија на крв – ПОД+/ПОД-

Трансфузија на крв/единица ер	група			p-level
	n	ПОД + n (%)	ПОД – n (%)	
1	47	12 (41,38)	35 (61,4)	Fisher's exact $p=0,084$
2	26	9 (31,03)	17 (29,82)	
3	11	7 (24,14)	4 (7,02)	
>3	2	1 (3,45)	1 (1,75)	
вкупно	86	29	57	



Слика 20. Графички приказ на дистрибуција на единици трансфузија на крв ПОД+/ПОД-

6.7. Интензитет на болка и постоперативен делириум

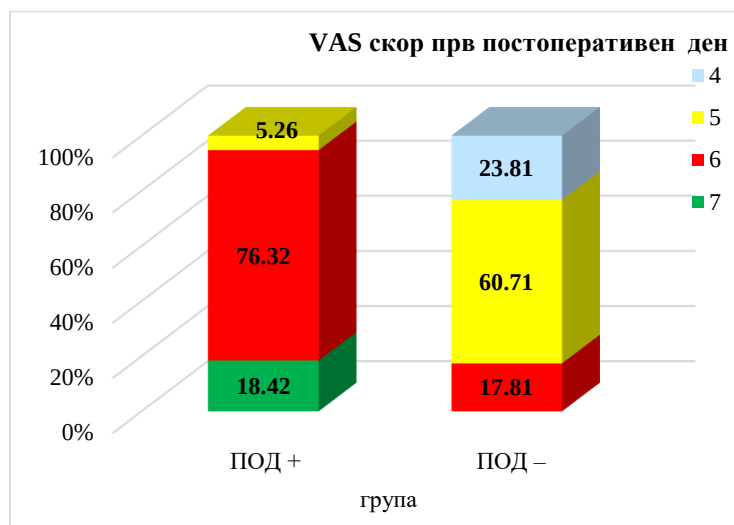
Интензитетот на болка анализиран на првиот постоперативен ден преку VAS скалата беше сигнификантно различен кај пациентите од двете групи ($p=0,0001$) (табела 32).

Меѓугрупната споредба во однос на поединечните скорови од VAS скалата покажа сигнификантно поголем процент на пациенти без ПОД со скор 4 и 5 (23,81 % vs 0, $p=0,001$ и 60,71 % vs 5,26 %, $p < 0,001$, соодветно), сигнификантно поголем процент на пациенти со ПОД со скор 6 и 7 (76,32 % vs 17,81 %, $p < 0,001$ и 18,42 % vs 0, $p=0,0001$, соодветно) (табела 32, слика 21).

Табела 32. Дистрибуција на VAS скала – ПОД+/ПОД-

VAS скор прв постоперативен ден	група			p-level	difference test
	n	ПОД + n (%)	ПОД – n (%)		
4	20	0	20 (23,81)	Fisher's exact *** p=0,0001	** p=0,001
5	53	2 (5,26)	51 (60,71)		*** p < 0,001
6	42	29 (76,32)	13 (17,81)		*** p < 0,001
7	7	7 (18,42)	0		*** p=0,0001
вкупно	122	38	84		

sig p < 0.01, *sig p < 0.0001



Слика 21. Графички приказ на дистрибуција на категории на VAS скала - ПОД+/ПОД-

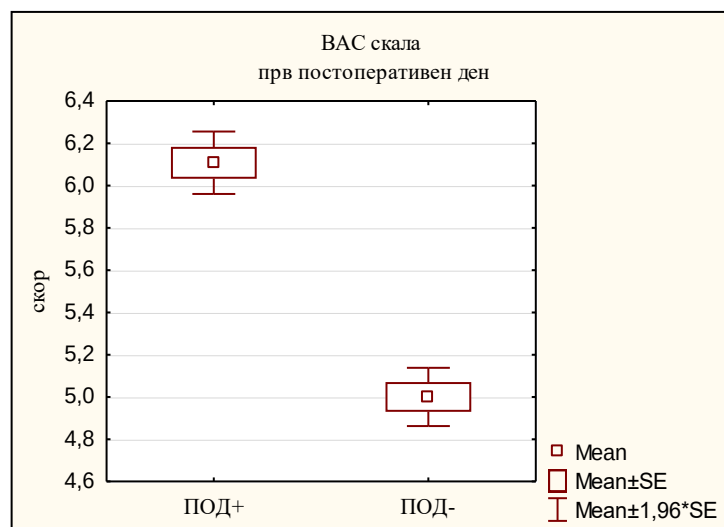
Просечниот VAS скор беше сигнификантно поголем кај пациентите со постоперативен делириум ($6,1 \pm 0,4$ vs $5,0 \pm 0,6$, $p < 0,0001$) (табела 33, слика 22).

Табела 33. Просечен VAS скор – ПОД+/ПОД-

група	VAS скор 1 постопер. ден			p-level
	n	mean $\pm$ SD	min – max	
ПОД+	30	6,11 $\pm$ 0,5	5 – 7	t=9,85 *** p=0,000001
ПОД -	65	5,0 $\pm$ 0,6	4 – 6	

t(Student t-test)

***sig p < 0.0001



Слика 22. Графички приказ на просечен VAS скор ПОД+/ПОД-

Пациентите со ПОД јачината на болка ја оцениле и квантифицирале како значајно посилна од пациентите без ПОД.

6.8. Клинички исходи и постоперативен делириум

Половина од пациентите од групата со ПОД лежеле во болница повеќе од 10 дена [median 10 дена (IQR 7-12)], половина од пациентите од групата без ПОД лежеле во болница повеќе од 8,5 дена [median 8,5 дена (IQR 7-10)] (табела 34).

Не беше најдена сигнификантна разлика меѓу пациентите со/без ПОД во однос на должината на хоспитализацијата ($p=0,59$) (табела 34).

Табела 34. Должина на хоспитализација – ПОД+/ПОД-

група	вкупно болнички денови		p-level
	n	median (IQR)	
ПОД+	37	10 (7 – 12)	Z=0,54 p=0,59
ПОД -	75	8,5 (7 – 10)	

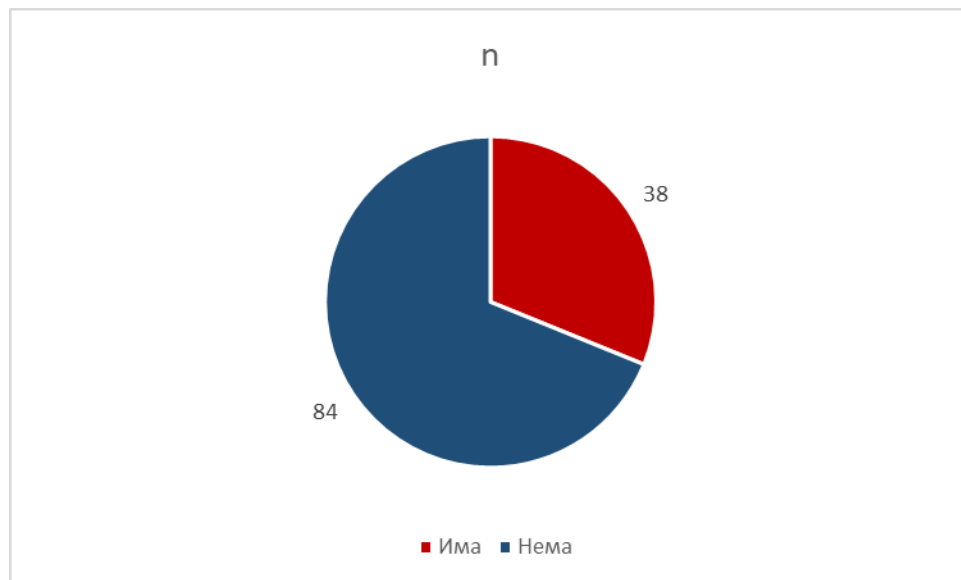
Z(Mann-Whitney U Test)

6.9. Карактеристики на постоперативниот делириум

Во рамките на ова истражување беа анализирани податоците од 122 пациенти кај кои се извршени трауматолошки и ортопедски операции на колкот. Постоперативен делириум беше регистриран кај 38 пациенти (31,15 %), додека кај 84 пациенти (68,85 %) не беше регистриран ПОД (табела 35 и слика 23).

Табела 35. Застапеност на постоперативен делириум кај пациентите

ПОД	n	%
има	38	31,15
нема	84	68,85
Вкупно	122	100

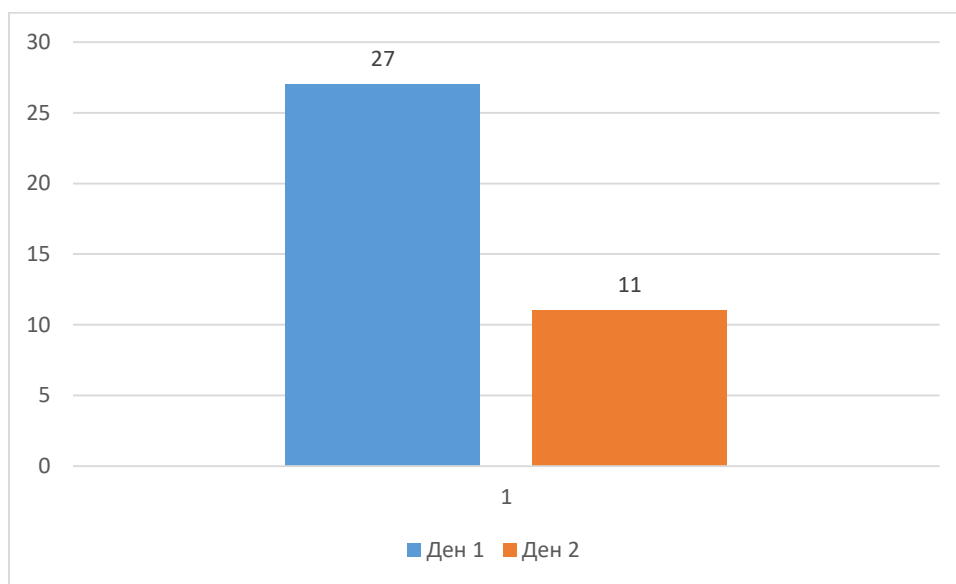


Слика 23. Графички приказ на застапеноста на ПОД кај пациентите

Од прикажаните податоци може да се забележи дека постоперативниот делириум најчесто се појавувал во првиот постоперативен ден, кај 71,05 % од пациентите, додека кај 28,95 % од пациентите ПОД се појавувал во вториот постоперативен ден (табела 36, слика 24).

Табела 36. Распределба на пациентите според денот на појава на постоперативен делириум

Појава на ПОД	n	%
Ден 1	27	71,05 %
Ден 2	11	28,95 %
Вкупно	38	100,00 %



Слика 24. Графички приказ на дистрибуцијата на пациентите според денот на појава на постоперативен делириум

Анализата на временските параметри на постоперативниот делириум кај нашата група испитаници покажа дека ПОД најчесто се појавувал во раниот постоперативен период, со просечен ден на појава од 1,29 дена по операцијата. Просечното времетраење на делириумот изнесуваше 3,05 дена (табела 37).

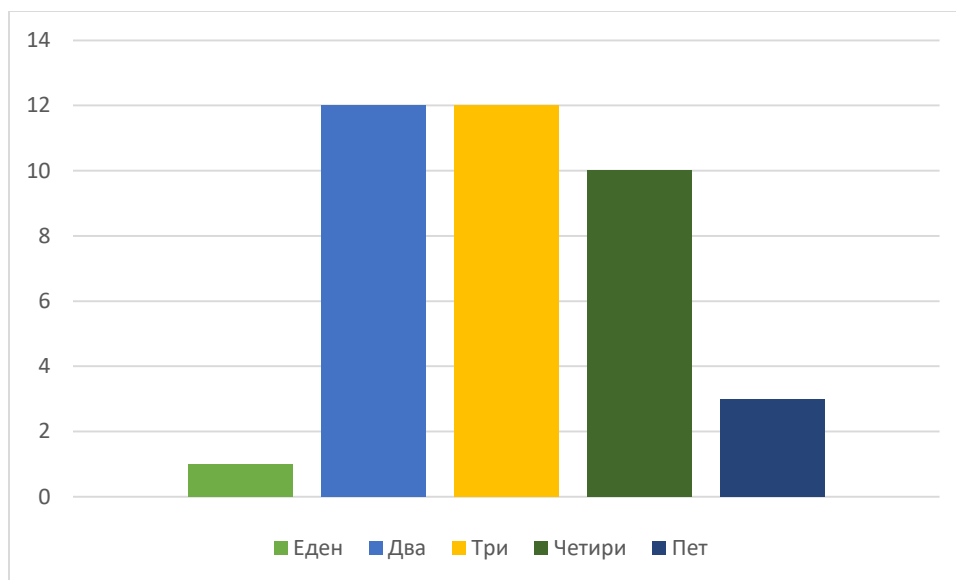
Табела 37. Карактеристики на појавата и времетраењето на постоперативниот делириум

Параметар	Вредност (во денови)
Просечен ден на појава на ПОД	1,29
Најран ден на појава	1
Најдоцен ден на појава	2
Просечно времетраење	3,05
Најкратко времетраење	1
Најдолго времетраење	5

Анализата на времетраењето на постоперативниот делириум покажа дека кај најголем дел од пациентите ПОД трае од два до четири дена, при што најчесто е регистрирано времетраење од два и три дена, застапени со 31,58 % од пациентите (табела 38, слика 25).

Табела 38. Распределба на времетраењето на постоперативниот делириум кај испитуваните пациенти

Времетраење на ПОД (денови)	n	%
Еден	1	2,63 %
Два	12	31,58 %
Три	12	31,58 %
Четири	10	26,32 %
Пет	3	7,89 %
Вкупно	38	100,00 %



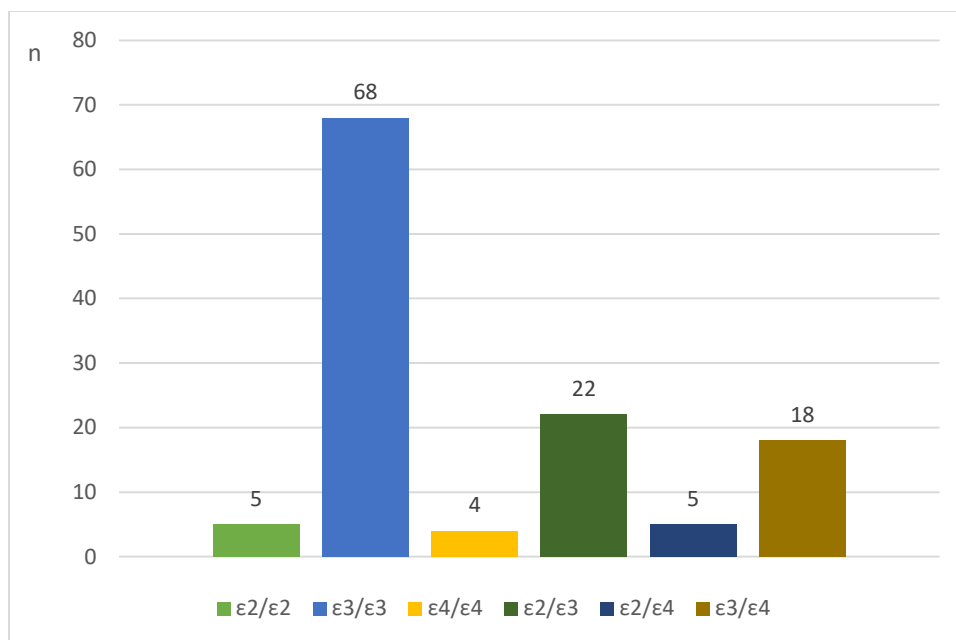
Слика 25. Графички приказ на распределбата на времетраењето на постоперативниот делириум кај испитуваните пациенти

6.10. Резултати од молекуларно-генетските анализи

Резултатите од анализите добиени со определување на генотиповите на полиморфизмот rs7412/rs429358 во генот APOE кај испитуваните пациенти се прикажани во табела 39 и слика 26. Резултатите од анализата на генотипската распределба покажаа дека $\epsilon 3/\epsilon 3$ е најзастапен генотип кај испитуваните пациенти и е присутен кај повеќе од половина од пациентите во двете испитувани групи.

Табела 39. Генотипови на APOE rs7412/rs429358 кај испитуваните пациенти

АРОЕ генотипови	n	%	<i>f</i>
$\epsilon 2/\epsilon 2$	5	4,10	0,041
$\epsilon 3/\epsilon 3$	68	55,74	0,557
$\epsilon 4/\epsilon 4$	4	3,28	0,039
$\epsilon 2/\epsilon 3$	22	18,03	0,180
$\epsilon 2/\epsilon 4$	5	4,10	0,041
$\epsilon 3/\epsilon 4$	18	14,75	0,148
Вкупно	122	100,00	1,000



Слика 26. Графички приказ на генотипови на APOE rs7412/rs429358 кај испитуваните пациенти

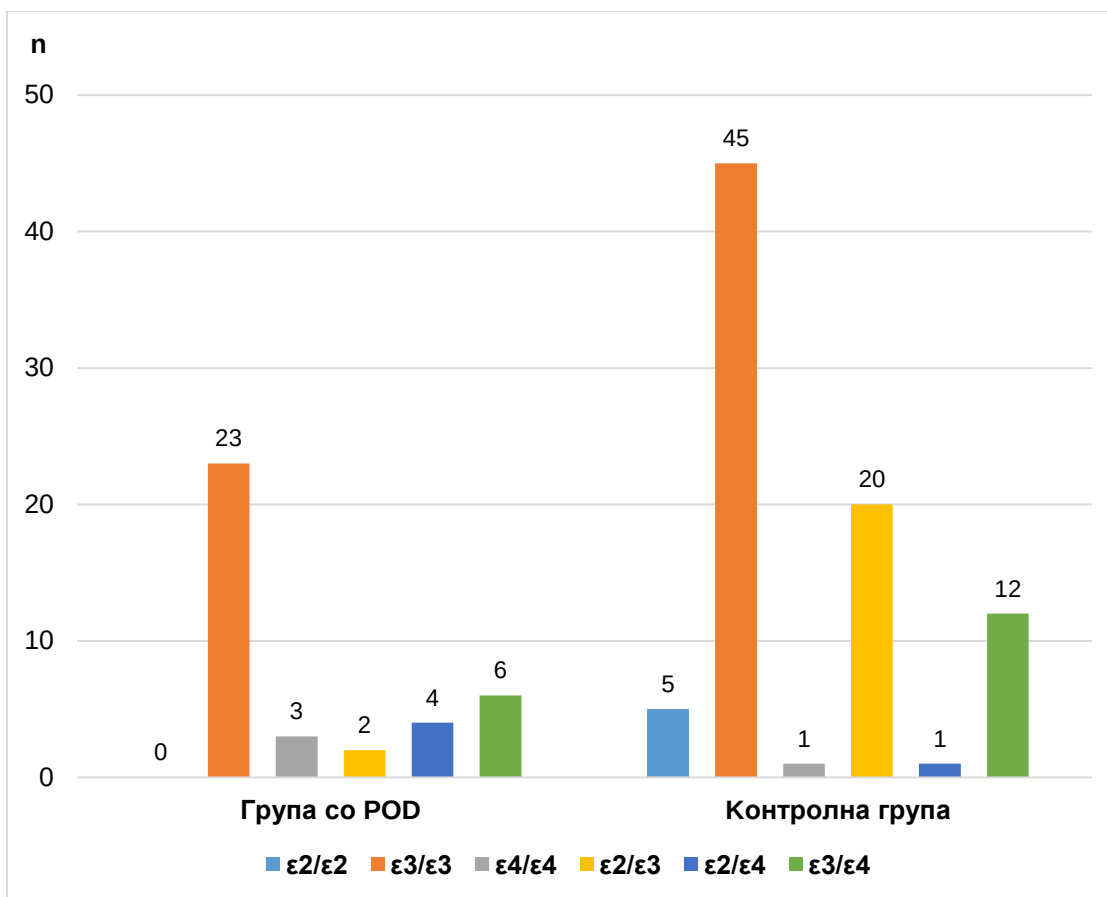
Резултатите од генотипската распределба покажаа дека $\epsilon 3/\epsilon 3$ е најзастапен генотип кај испитуваните пациенти во двете групи. Овој генотип е присутен кај 60,53 % од пациентите со постоперативен делириум и кај 53,57 % од пациентите во контролната група.

Генотиповите кои го содржат $\epsilon 4$ алелот ($\epsilon 2/\epsilon 4$, $\epsilon 3/\epsilon 4$ и $\epsilon 4/\epsilon 4$) се почесто застапени кај пациентите со постоперативен делириум во споредба со контролната група. Особено, $\epsilon 4/\epsilon 4$ генотипот е застапен кај 7,89 % од пациентите со ПОД, додека во контролната група е регистриран кај 1,19 % од пациентите.

Од друга страна, $\epsilon 2/\epsilon 3$ генотипот е почесто застапен кај контролната група (23,81 %) во споредба со пациентите со постоперативен делириум (5,26 %), додека $\epsilon 2/\epsilon 2$ генотипот не е регистриран кај пациентите со ПОД (табела 40, слика 27).

Табела 40. Генотипови на APOE rs7412/rs429358 кај двете групи пациенти

Група	APOE rs7412/rs429358	n	%
Група со ПОД	$\epsilon 2/\epsilon 2$	0	0,00
	$\epsilon 2/\epsilon 3$	2	5,26
	$\epsilon 2/\epsilon 4$	4	10,53
	$\epsilon 3/\epsilon 3$	23	60,53
	$\epsilon 3/\epsilon 4$	6	15,79
	$\epsilon 4/\epsilon 4$	3	7,89
	Вкупно	38	100,00
Контролна група	$\epsilon 2/\epsilon 2$	5	5,95
	$\epsilon 2/\epsilon 3$	20	23,81
	$\epsilon 2/\epsilon 4$	1	1,19
	$\epsilon 3/\epsilon 3$	45	53,57
	$\epsilon 3/\epsilon 4$	12	14,29
	$\epsilon 4/\epsilon 4$	1	1,19
	Вкупно	84	100,00

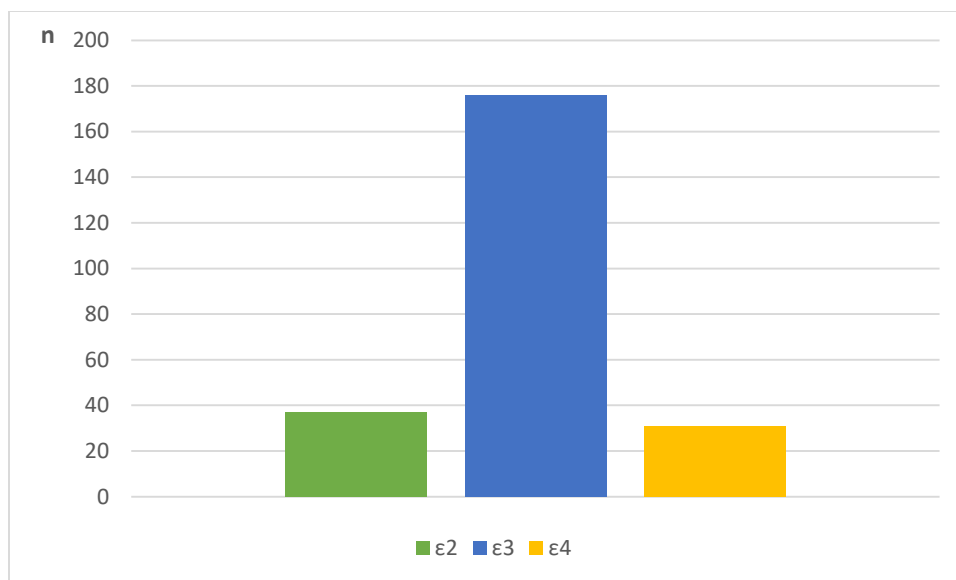


Слика 27. Графички приказ на генотипови на APOE rs7412/rs429358 кај двете групи пациенти

Со анализата на алелната дистрибуција кај сите испитувани пациенти се утврди дека најзастапен е $\epsilon 3$ алелот, со фреквенција од 72,13 %, што е во согласност со највисоката застапеност на $\epsilon 3/\epsilon 3$ генотипот во испитуваната популација (табела 41, слика 28).

Табела 41. Алели на полиморфизмот APOE rs7412/rs429358 кај испитуваните пациенти

АРОЕ алели	n	%	f
$\epsilon 2$	37	15,16	0,152
$\epsilon 3$	176	72,13	0,721
$\epsilon 4$	31	12,70	0,127
Вкупно	244	100,00	1,000

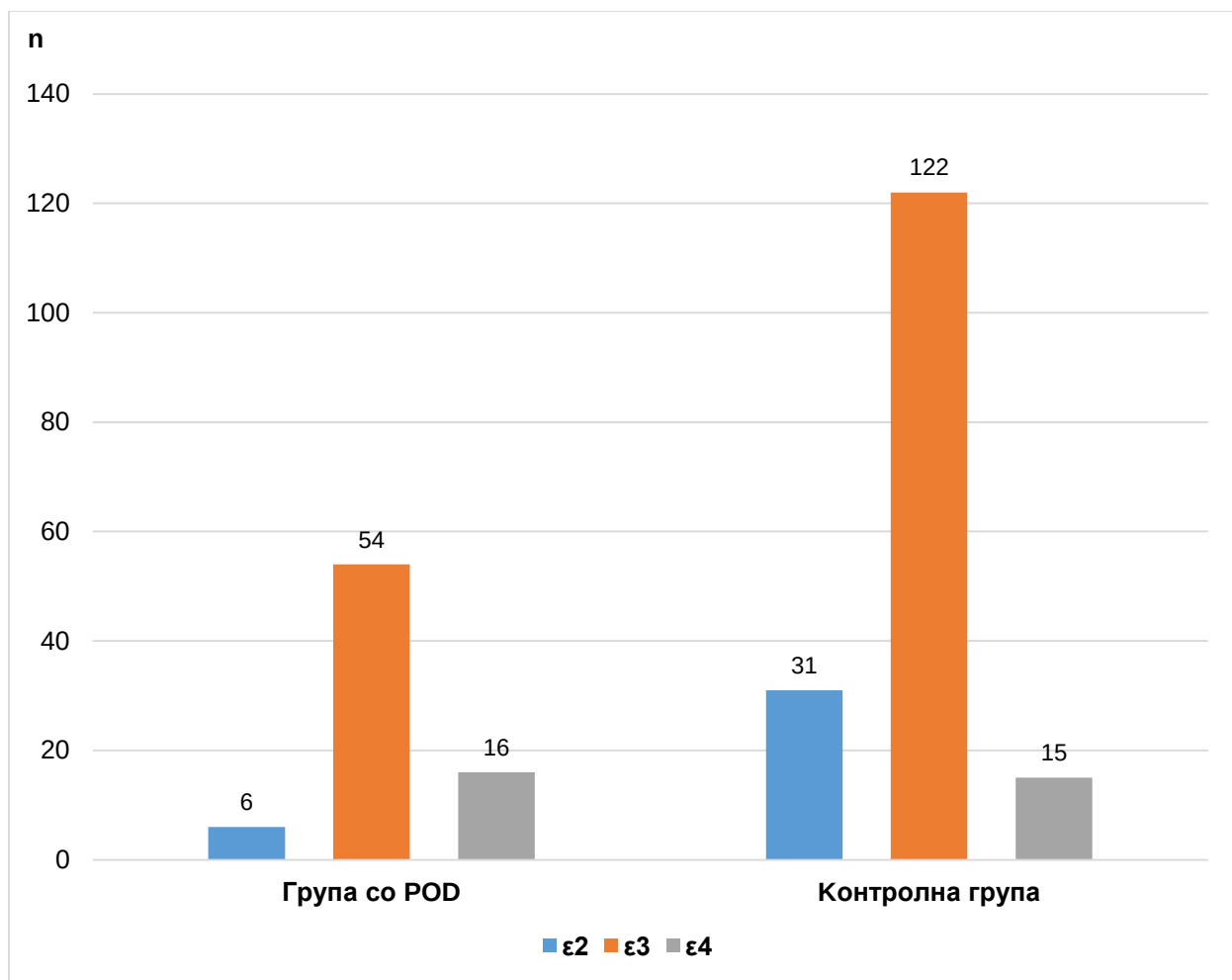


Слика 28. Графички приказ на алели на полиморфизмот APOE rs7412/rs429358 кај испитуваните пациенти

При анализата на алелната дистрибуција помеѓу двете испитувани групи може да се забележи дека ε3 алелот е најзастапен и кај пациентите со постоперативен делириум и кај контролната група. Од друга страна, ε4 алелот е почесто застапен кај пациентите со ПОД (21,05 %) во споредба со контролната група (8,93 %), додека ε2 алелот е почест кај контролната група (18,45 %) во однос на пациентите со ПОД (7,89 %) (табела 42, слика 29).

Табела 42. Алели на полиморфизмот APOE rs7412/rs429358 кај двете групи пациенти

Група	Алели APOE	n	%	f
Група со ПОД	$\epsilon 2$	6	7,89	0,079
	$\epsilon 3$	54	71,05	0,711
	$\epsilon 4$	16	21,05	0,211
	Вкупно	76	100,00	1,000
Контролна група	$\epsilon 2$	31	18,45	0,185
	$\epsilon 3$	122	72,62	0,726
	$\epsilon 4$	15	8,93	0,089
	Вкупно	168	100,00	1,000



Слика 29. Графички приказ на адели на полиморфизмот APOE rs7412/rs429358 кај двете групи пациенти

Генетско-асоцијативната анализа на APOE rs7412/rs429358 полиморфизмот беше извршена преку генотипски, алелен и адитивен модел, а резултатите се прикажани во табела 43.

Според генотипскиот модел, комбинацијата на генотипови кои не го содржат ε4 алелот ($\epsilon 2/\epsilon 2 + \epsilon 2/\epsilon 3 + \epsilon 3/\epsilon 3$) е почесто застапена кај контролната група (83,33 %) во споредба со пациентите со постоперативен делириум (65,79 %). Од друга страна, генотиповите кои го содржат ε4 алелот ($\epsilon 2/\epsilon 4 + \epsilon 3/\epsilon 4 + \epsilon 4/\epsilon 4$) се почесто застапени кај пациентите со ПОД (34,21 %) во однос на контролната група (16,67 %). Оваа разлика е статистички значајна ($p=0,031$). Пресметаниот сооднос на шанси ($OR=2,600$; 95 % CI 1,076–6,283) укажува дека носителите на генотипови кои го содржат ε4 алелот имаат приближно 2,6 пати повисоки шанси за појава на постоперативен делириум.

Анализата според алелниот модел покажа дека $\epsilon 4$ алелот е почесто застапен кај пациентите со ПОД (21,05 %) во споредба со контролната група (8,93 %), при што разликата е статистички значајна ($p=0,008$). Соодносот на шанси изнесува 2,720 (95 % CI 1,266–5,846), што укажува дека присуството на $\epsilon 4$ алелот е поврзано со зголемени шанси за развој на постоперативен делириум.

Во адитивниот модел е утврдена статистички значајна поврзаност помеѓу бројот на $\epsilon 4$ алели и појавата на постоперативен делириум ($p=0,012$). Пациентите со два $\epsilon 4$ алели се почесто застапени во групата со ПОД (7,89 %) во споредба со контролната група (1,19 %), што укажува дека зголемувањето на бројот на $\epsilon 4$ алели е поврзано со почеста појава на постоперативен делириум.

Табела 43. Генетско-асоцијативната анализа на APOE rs7412/rs429358 полиморфизмот

Генетски модел	APOE генотипска комбинација	Група со ПОД		Контролна група		χ ²	p	OR (95 % CI)
		n	%	n	%			
Генотипски	ε2/ε2 + ε2/ε3 + ε3/ε3	25	65,79	70	83,33	реф.	реф.	реф.
	ε2/ε4 + ε3/ε4 + ε4/ε4	13	34,21	14	16,67	4,673	0,031	2,600 (1,076 - 6,283)
	Вкупно	38	100,00	84	100,00			
Алелен	ε2 + ε3	60	78,95	153	91,07	6,935	0,008	2,720 (1,266 - 5,846)
	ε4	16	21,05	15	8,93			
	Вкупно	76	100,00	168	100,00			
Адитивен [#]	0 ε4	25	65,79	70	83,33	6,325	0,012	/
	1 ε4	10	26,32	13	15,48			
	2 ε4	3	7,89	1	1,19			
	Вкупно	38	100,00	84	100,00			

двонасочен Cochran-Armitage ординален тест

6.11. Предиктивни фактори за постоперативен делириум – униваријантна и мултиваријантна анализа

Во табела 44 прикажани се резултатите од униваријантната и мултиваријантната логистичка регресиона анализа за детерминирање на факторите кои имаат независна прогностичка улога во предикција на постоперативен делириум.

Во униваријантната анализа како статистички значајни фактори се покажаа возраста ($p=0,034$), VAS-скалата ($p < 0,0001$), ASA-скорот ($p=0,001$), како и APOE $\epsilon 4$ носителскиот статус ($p=0,031$).

Генетско-асоцијативната анализа покажа дека носителите на APOE $\epsilon 4$ алелот имаат приближно 2,6 пати повисоки шанси за појава на постоперативен делириум во споредба со пациентите кои не го носат $\epsilon 4$ алелот ($OR=2,600$; 95 % CI 1,076–6,283).

Во мултиваријантната логистичка регресиона анализа како независни предиктори за појава на постоперативен делириум се покажаа VAS-скалата ($p < 0,0001$) и ASA-вредноста ($p=0,01$).

Зголемувањето на VAS за една единица е поврзано со приближно 54 пати повисоки шанси за развој на ПОД ($OR=54,414$; 95 % CI 11,868–254,626). Високата вредност на соодносот на шанси и широкиот интервал на доверба најверојатно се должат на релативно малиот број пациенти со постоперативен делириум. Зголемувањето на ASA вредноста за една единица е поврзано со приближно 4 пати повисоки шанси за појава на ПОД ($OR=3,954$; 95 % CI 1,122–6,298).

Табела 44. Бинарна логистичка регресиона анализа за детерминирање на ризик фактори за ПОД

варијабла	Униваријантна				Мултиваријантна			
	p	Exp (B)	95 % CI for Exp (B)		p	Exp (B)	95 % CI for Exp (B)	
			Lower	Upper			Lower	Upper
пол	реф гр. мажи							
жени	0,455	0,700	0,275	1,781				
возраст	0,034	1,064	1,005	1,126				
дијагноза	0,998	0,000	0,000					
време на интервенција	0,260	1,010	0,993	1,027				
трансфузија	0,948	1,008	0,799	1,270				
VAS	0.0001	58,973	11,349	300,659	0,0001	54,414	11,868	254,626
денови од повреда	0,665	1,043	0,860	1,266				
ASA	0,001	4,299	1,877	9,845	0,01	3,954	1,122	6,298

7. ДИСКУСИЈА

Истражувањето со наслов „Евалуација на полиморфизмот во генот за аполипопротеин Е како ризик фактор за појава на постоперативен делириум кај повозрасни пациенти“ е проспективна, опсервациона кохортна студија спроведена на Медицинскиот факултет при Универзитетот „Св. Кирил и Методиј“ во Скопје, во Универзитетската клиника за трауматологија, ортопедија, анестезија, реанимација, интензивно лекување и ургентен центар (УК ТОАРИЛУЦ). Во студијата беа вклучени 122 пациенти на возраст од 65 години и постари, хоспитализирани на УК ТОАРИЛУЦ со индикација за оперативен третман поради скршеница или дегенеративно заболување на горниот крај на бутната коска во текот на две години 2023–2025. Сите вклучени испитаници ги исполнуваа инклузионите критериуми и потпишаа писмена информирана согласност, составена на јасен и разбирлив јазик и одобрена од Етичкиот комитет на Медицинскиот факултет при УКИМ.

Оваа клиничка студија ја истражуваше улогата на полиморфизмот на генот за аполипопротеин Е во развојот на постоперативен делириум кај повозрасни пациенти. Исто така, се анализираа и други потенцијални ризик фактори поврзани со карактеристиките на пациентите, оперативната интервенција и анестезијата, со цел да се обезбеди сеопфатна проценка на факторите што можат да придонесат за развој на постоперативен делириум.

Постоперативен делириум беше регистриран кај 31,15 % од испитаниците, што е во согласност со податоците од литературата каде инциденцата на ПОД кај повозрасни пациенти по ортопедски операции на колкот се движи помеѓу 20 % и 50 % [9,23,26]. Брус и соработниците во мета-анализа на ортопедски пациенти пријавуваат висока зачестеност на делириум по хирургија на колк, особено кај повозрасни пациенти со коморбидитети [26]. Marcantonio и соработниците го опишуваат постоперативниот делириум како една од најчестите компликации кај хоспитализирани повозрасни хируршки пациенти [9].

Во нашата студија не беше утврдена сигнификантна разлика во однос на половата дистрибуција помеѓу пациентите со и без постоперативен делириум, иако во двете групи доминантно беа застапени пациенти од женски пол. Овие резултати најверојатно се должат

на структурата на испитуваната популација, со оглед на тоа што фрактурите на колкот и дегенеративно заболување на колкот (коксартроза) се почести кај повозрасни жени, особено поради поголема честота на остеопороза во оваа популација [20,24]. Податоците од литературата во однос на влијанието на полот врз ризикот за развој на постоперативен делириум се нецелосно конзистентни. Поголем број студии не покажуваат независна поврзаност помеѓу полот и појавата на делириум [41,69,80], додека одредени автори прикажуваат нешто повисок ризик кај машкиот пол, најчесто во присуство на повеќе коморбидитети и повисок периоперативен ризик [23]. Нашите резултати не потврдија статистички значајна асоцијација помеѓу полот и појавата на постоперативен делириум.

За разлика од полот, возраста се покажа како значаен фактор поврзан со појавата на постоперативен делириум. Пациентите со постоперативен делириум беа на просечна возраст од $80,7 \pm 5,4$ години, што ја потврдува застапеноста на повозрасна и ранлива популација кај која ризикот за развој на постоперативен делириум е значително зголемен. Возраста се смета за еден од најзначајните предиспонирачки фактори за развој на делириум [3,9,64]. Пациентите со ПОД беа сигнификантно постари во споредба со пациентите без ПОД од просечни 2,9 години. Овој наод е во согласност со бројни претходни студии во кои возраста се издвојува како еден од најзначајните предиспонирачки фактори за развој на делириум [3,9,64,80]. Инује и соработниците опишуваат дека стареењето е поврзано со намалување на когнитивната и физиолошката резерва, структурни и неврохемиски промени во централниот нервен систем, како и поголема ранливост кон воспалителен и хируршки стрес, што придонесува за повисок ризик за развој на делириум [3,64]. Слични резултати се прикажани и во студиите кај пациенти со фрактура на колк, каде повисоката возраст е идентификувана како независен ризик фактор за постоперативен делириум [26,69,80]. Со зголемување на возраста се зголемува и зачестеноста на коморбидитети, когнитивно оштетување, сензорни дефицити и функционална ранливост, фактори кои дополнително можат да придонесат за развој на делириум во периоперативниот период.

Најголем дел од пациентите беа класифицирани во ASA 2 и ASA 3 категорија, што укажува на присуство на придружни системски заболувања кај најголем дел од испитаниците. И

други автори покажуваат дека повисокиот ASA статус е поврзан со зголемен ризик за постоперативни компликации, вклучувајќи и постоперативен делириум [68,69,80].

Според добиените податоци беше утврдена статистички сигнификантна разлика во ASA статусот помеѓу пациентите со и без постоперативен делириум. Пациентите со ПОД значајно почесто беа класифицирани како ASA 3, додека кај пациентите без ПОД почесто беше застапен ASA 2 статус. Овој наод укажува дека повисокиот предоперативен физички ризик и присуството на потешко системско заболување може да бидат поврзани со поголема ранливост за развој на постоперативен делириум.

ASA класификацијата претставува едноставен, но клинички корисен показател на општата здравствена состојба и периоперативниот ризик. Во систематски преглед на модели за предикција на ПОД кај повозрасни пациенти со фрактура на колк, ASA класификацијата беше идентификувана како независен ризик фактор за постоперативен делириум ($OR=2,343$; 95 % CI 1.146–4,789), заедно со возраста и претходна деменција [174]. Слично, Раатс и сор. наведуваат дека повисокиот ASA скор, заедно со напредната возраст и претходна историја на делириум, може да помогне во идентификација на пациенти со зголемен ризик за развој на постоперативен делириум [175].

Овие резултати се совпаѓаат со нашите наоди, каде што пациентите со ASA 3 статус почесто развиле постоперативен делириум. Повисокиот ASA статус најверојатно не е изолиран причинител, туку индиректен показател за поголем број коморбидитети, намалена физиолошка резерва, зголемена ранливост за време на операција и послаб капацитет за адаптација на хируршкиот и анестезиолошкиот стрес.

Во ова истражување, пациентите со постоперативен делириум почесто имаа понизок степен на образование во споредба со пациентите без ПОД. Иако разликите помеѓу поединечните категории образование не достигнаа статистичка сигнификантност со Fisher's exact test, linear-by-linear association анализата покажа статистички значаен тренд кон поголема честота на постоперативен делириум кај пациентите со понизок образовен статус. Овој наод

укажува на можна поврзаност помеѓу пониското образование и почестата појава на делириум кај повозрасни хируршки пациенти.

Во литературата, понискиот степен на образование често се разгледува како индиректен показател на помал когнитивен резервен капацитет. Концептот на когнитивна резерва претпоставува дека повисокото образование и поголемата когнитивна стимулација во текот на животот можат да обезбедат поголема отпорност на мозокот кон акутни мозочни нарушувања, вклучувајќи делириум и периоперативни когнитивни нарушувања. Јаков Стерн е еден од првите кој ја развива оваа теорија и посочува дека повисокото образование може да овозможи подобра компензација на мозочните патолошки промени. Слични резултати се опишани и кај повозрасни пациенти со фрактура на колк, каде што пониското образование и претходното когнитивно оштетување се наведуваат како значајни предиспонирачки фактори за постоперативен делириум. Шерон К. Иноује и сор. опишуваат дека пациентите со намалена когнитивна резерва и поголема базална ранливост имаат намалена способност за адаптација кон хируршкиот и воспалителниот стрес, што ја зголемува веројатноста за развој на делириум [64].

Добиените резултати покажаа статистички сигнификантна асоцијација помеѓу постоперативниот делириум и оперативниот третман поради скршеница на горниот крај на бутната коска. Иако најголем дел од испитуваната популација беа пациенти со фрактура на колк, карактеристично е што сите пациенти кај кои се развил постоперативен делириум припаѓаа на оваа група, додека кај пациентите оперирани поради коксартроза не беше регистриран постоперативен делириум. Сепак, овие резултати треба внимателно да се интерпретираат, имајќи предвид дека групата со коксартроза беше значително помала.

Повеќе автори укажуваат дека пациентите со акутна фрактура на колк претставуваат особено ранлива популација за развој на постоперативен делириум. Смит и сор. во систематски преглед наведуваат дека акутната траума, болката, ограничената мобилност, воспалителниот одговор и итноста на хируршкиот третман значајно придонесуваат за развој на делириум кај овие пациенти [176]. Слично, Чен и сор. истакнуваат дека постоперативниот делириум претставува една од најчестите компликации кај повозрасни

пациенти со фрактура на колк и е поврзан со полошо функционално закрепнување, подолга хоспитализација и повисока смртност [177]. Во поновата проспективна опсервациона студија, Сиркар и сораб. покажуваат дека ортопедските пациенти со акутни хируршки состојби имаат значително повисок ризик за развој на ПОД, особено во присуство на подолга операција, периоперативен пад на хемоглобин и коморбидитети [178].

За разлика од пациентите со фрактура, хируршкиот третман на дегенеративното заболување на колкот (коксартроза) најчесто се спроведува како планирана елективна процедура, што овозможува подобра предоперативна подготовка, оптимизација на коморбидитетите и подобра контрола на периоперативните фактори. Овие околности потенцијално можат да придонесат за помал ризик од развој на постоперативен делириум кај овие пациенти.

Добиените резултати дополнително го поддржуваат концептот дека постоперативниот делириум претставува резултат на интеракција помеѓу предиспонирачките фактори поврзани со пациентот и акутните преципитирачки фактори, при што хируршката траума и итноста на оперативниот зафат имаат значајна улога во неговиот развој.

Во анализата на периоперативните фактори, времетраењето од настанувањето на повредата до операцијата беше подолго кај пациентите со постоперативен делириум, но без статистички сигнификантна разлика помеѓу двете групи. Слично, оперативната интервенција траеше подолго кај пациентите со ПОД, меѓутоа разликата не достигна статистичка сигнификантност.

Во литературата, времето од фрактурата до оперативниот третман често се разгледува како потенцијално модифицирачки фактор за развој на постоперативен делириум кај повозрасни пациенти со фрактура на колк. Маркантонио и сор. покажуваат дека акутните преципитирачки фактори, како болката, имобилизацијата и хируршкиот стрес, имаат значајна улога во развојот на делириум кај повозрасни пациенти [41]. Морисон и сор. во проспективна студија кај пациенти со фрактура на колк покажуваат дека посилната болка и неадекватната аналгезија се поврзани со повисок ризик за развој на делириум [179]. Одредени студии укажуваат дека одложениот оперативен третман може да биде поврзан со

поголема зачестеност на делириум. Сибер и сор. наведуваат дека продолжената изложеност на физиолошки и воспалителен стрес кај повозрасни пациенти со фрактура на колк може да придонесе за поголема когнитивна ранливост [95].

Во однос на времетраењето на оперативната интервенција, подолгите операции потенцијално се поврзани со подолга изложеност на анестезија, поголем хируршки стрес, поголема крвна загуба и поизразен воспалителен одговор. Фајнберг и сор. покажале дека подолгото времетраење на операцијата е поврзано со повисок ризик од постоперативен делириум кај повозрасни хируршки пациенти [66]. Слично, Казмиерски и сор. го идентификувале времетраењето на операцијата како еден од периперативните фактори поврзани со делириум по кардиохируршки интервенции [68].

Сепак, во нашата студија, иако пациентите со ПОД имаа подолго време од повредата до операцијата и подолга оперативна интервенција, овие разлики не беа статистички сигнификантни. Можно е добиените резултати да се должат на релативно малиот примерок, хетерогеноста на пациентите и влијанието на други посилни предиспонирачки фактори, како возраста, коморбидитетите и когнитивната ранливост.

Сите пациенти во нашата студија беа оперирани во услови на спинална анестезија, што претставуваше и еден од инклузионите критериуми. Спиналната анестезија кај најголем дел од пациентите беше изведена на ниво L3–L4, што е во согласност со вообичаената клиничка практика кај ортопедски операции на колкот кај повозрасни пациенти.

Изборот за регионална, односно спинална анестезија кај повозрасни пациенти со фрактура или дегенеративно заболување на колкот долго време се смета за потенцијално подобар во однос на постоперативните когнитивни исходи, поради помалата изложеност на системски анестетици, подобра аналгезија и помалото влијание врз респираторната и хемодинамичката стабилност. Сепак, современите студии покажуваат дека разликите помеѓу спиналната и општата анестезија во однос на појавата на постоперативен делириум не се целосно усогласени. Њумен и сор. во голема рандомизирана студија кај повозрасни пациенти со фрактура на колкот не покажаа значајна разлика во инциденцата на

постоперативен делириум помеѓу спинална и општа анестезија [180]. Слично, Гвеј и сор. во Cochrane преглед заклучуваат дека доказите за супериорноста на регионалната во однос на општата анестезија во превенција на делириум остануваат ограничени и нецелосно конзистентни [181].

Во нашата студија, пациентите со постоперативен делириум примиле сигнификантно помала просечна доза на интратекален бупивакаин. Овој резултат најверојатно не укажува на директен заштитен ефект на повисоките дози на локален анестетик, туку веројатно е одраз на индивидуализираниот анестезиолошки пристап кај повозрасни и покревки пациенти со поголем периоперативен ризик. Кај овие пациенти, анестезиолозите често користат пониски дози на локален анестетик со цел избегнување на изразена симпатиколитиза, хипотензија и хемодинамска нестабилност. Во литературата постојат ограничен број студии кои директно ја анализираат поврзаноста помеѓу дозата на интратекален бупивакаин и постоперативниот делириум. Сибер и сор. покажуваат дека подлабоката седација кај пациенти во спинална анестезија е поврзана со повисока зачестеност на делириум, што укажува дека периоперативната неврокогнитивна ранливост најверојатно зависи од повеќе фактори, а не само од типот или дозата на анестетикот [182].

Во однос на интратекалните адјуванси, не беше утврдена сигнификантна разлика во дозата на фентанил помеѓу пациентите со и без постоперативен делириум. Овој резултат е во согласност со дел од литературата која не покажува јасна независна поврзаност помеѓу ниските интратекални дози на опиоиди и развојот на ПОД. Поради малиот број пациенти кои примиле интратекален морфиум, не беше можна посигурна статистичка анализа на неговото потенцијално влијание врз појавата на постоперативен делириум.

Интратекалната примена на опиоиди, особено фентанил и морфиум, претставува честа стратегија за продолжување и потенцирање на аналгетскиот ефект на спиналната анестезија кај ортопедски пациенти. Липофилните опиоиди како фентанил овозможуваат брз почеток на аналгезија, додека хидрофилните опиоиди како морфиум обезбедуваат подолготраен постоперативен аналгетски ефект поради подолгото задржување во цереброспиналната течност. Интратекално аплицираните опиоиди примарно делуваат на опиоидните

рецептори во задните рогови на ’рбетниот мозок, но дел од лекот може да премине во системската циркулација и да има системски ефекти. Ова особено важи за липофилните опиоиди како фентанил, кои релативно брзо се ресорбираат од епидуралните и спиналните крвни садови. Поради тоа, иако интратекалната примена овозможува употреба на значително пониски дози отколку системската администрација, не може целосно да се исклучи системски седативен ефект или потенцијално влијание врз когнитивниот статус [183]. Бен-Дејвид и сор. покажале дека додавањето интратекален фентанил кон бупивакаин ја подобрува аналгезијата и квалитетот на спиналната анестезија без значајно продолжување на опоравувањето, додека Марфи и сор. ја нагласуваат важноста на внимателен избор на дозата на интратекален морфиум кај повозрасни ортопедски пациенти поради продолжениот аналгетски ефект и можноста за несакани реакции [184,185].

Истражувањата не даваат јасен одговор за директната врска меѓу интратекалните опиоиди и постоперативниот делириум. Подобрата контрола на болката може да го намали ризикот од делириум преку намалување на стресот и воспалението. Сепак, опиоидите, особено кај постари пациенти со намалена физиолошка резерва, може да предизвикаат седација, когнитивни нарушувања и халуцинации. Затоа, современите препораки се за индивидуален и балансиран пристап при употреба на интратекални опиоиди кај постари пациенти со фрактури или дегенеративно заболување на колкот [53].

Во ова истражување не беше утврдена статистички сигнификантна разлика во вредностите на систолниот и дијастолниот артериски притисок помеѓу пациентите со и без постоперативен делириум, ниту предоперативно, ниту интраоперативно, ниту на крајот од оперативната интервенција. И покрај тоа што кај двете групи беше регистриран очекуван пад на артерискиот притисок по апликацијата на спиналната анестезија, добиените вредности беа релативно слични и без значајни меѓугрупни разлики.

Хемодинамската стабилност во периоперативниот период се смета за важен фактор кај повозрасни пациенти, особено во насока на одржување на церебралната перфузија и превенција на неврокогнитивни компликации. Интраоперативната хипотензија долго време се разгледува како потенцијален ризик фактор за постоперативен делириум, поради

можноста за транзиторна церебрална хипоперфузија и нарушување на церебралната авторегулација кај ранливи пациенти. Хирш и сор. покажуваат дека подолгото времетраење и поголемата длабочина на интраоперативна хипотензија се поврзани со зголемен ризик за делириум и постоперативни неврокогнитивни нарушувања кај повозрасни хируршки пациенти [186]. Слично, Фредерик Е. Сибер и сор. наведуваат дека хемодинамските флукутации, особено во комбинација со длабока седација и напредна возраст, можат да придонесат за развој на постоперативен делириум кај пациенти со фрактура на колк [182].

Од друга страна, повеќе современи студии не потврдуваат конзистентна независна асоцијација помеѓу поединечните вредности на артерискиот притисок и појавата на ПОД. Браун и сор. посочуваат дека делириумот најверојатно претставува резултат на мултифакторска интеракција, при што хемодинамските промени сами по себе не се доволни за развој на делириум, туку нивното влијание зависи од претходната когнитивна ранливост, коморбидитетите и воспалителниот одговор на пациентот [187].

Нашите резултати се во согласност со овие сознанија и сугерираат дека, иако интраоперативните промени на артерискиот притисок се чести кај пациенти оперирани во спинална анестезија, во испитуваната популација тие не покажаа статистички значајна поврзаност со појавата на постоперативен делириум. Можно е тоа да се должи на континуируваниот интраоперативен мониторинг и навремената корекција на хемодинамските промени, со што се минимизирало нивното потенцијално влијание врз церебралната перфузија.

Добиените резултати не покажаа статистички сигнификантна разлика во вредностите на пулсната фреквенција помеѓу пациентите со и без постоперативен делириум, ниту предоперативно, ниту интраоперативно, ниту на крајот од оперативната интервенција. Иако пациентите без ПОД предоперативно имаа нешто повисоки просечни вредности на пулсот, овие разлики не достигнаа статистичка сигнификантност.

Промените во срцевата фреквенција во периоперативниот период кај повозрасните пациенти најчесто се поврзани со активирање на симпатичкиот нервен систем, болка,

анксиозност, хиповолемија, анемија, воспалителен одговор и ефектите од анестезијата. Кај пациентите со постоперативен делириум, тахикардијата и изразената автономна дисрегулација често се опишуваат како дел од системскиот стрес-одговор и хиперактивниот фенотип на делириум.

Казмиерски и сор. покажуваат дека периперативната хемодинамска нестабилност и автономната дисфункција можат да бидат поврзани со поголем ризик за постоперативен делириум кај хируршки пациенти [68]. Слично, Браун и сор. посочуваат дека тахикардијата и варијабилноста на срцевата фреквенција може да рефлектираат зголемен физиолошки стрес и нарушена автономна регулација кај пациенти со периперативни неврокогнитивни нарушувања [187]. Податоците од литературата не се целосно усогласени, сепак повеќето студии не покажуваат независна поврзаност помеѓу поединечните вредности на пулсната фреквенција и појавата на постоперативен делириум. Овие резултати сугерираат дека, иако периперативните промени на пулсната фреквенција се очекувани кај повозрасни пациенти подложени на хирургија на колкот во спинална анестезија, тие не покажаа статистички значајна асоцијација со појавата на постоперативен делириум. Можно е континуираниот мониторинг и навремената корекција на хемодинамските промени да придонеле за одржување на релативна кардиоваскуларна стабилност кај испитуваната популација.

Добиените резултати покажаа дека пациентите со и без постоперативен делириум имаа слични вредности на периферната кислородна сатурација во сите анализирани временски точки предоперативно, интраоперативно и на крајот од оперативната интервенција, без статистички сигнификантни разлики помеѓу двете групи.

Оксигенацијата и одржувањето на адекватна церебрална оксигенација се сметаат за важни фактори во превенцијата на периперативни неврокогнитивни нарушувања кај повозрасните пациенти. Хипоксемијата потенцијално може да доведе до церебрална хипоксија, нарушување на невроналниот метаболизам, зголемен оксидативен стрес и невроинфламаторен одговор, механизми кои се поврзуваат со патогенезата на делириумот.

Канингем и МекЛулич посочуваат дека нарушената церебрална оксигенација и метаболниот стрес можат да придонесат за развој на акутна мозочна дисфункција кај ранливи повозрасни пациенти [188]. Слично, Шерон К. Иноује и соработници ја наведуваат хипоксијата како потенцијален преципитирачки фактор за делириум, особено кај пациенти со претходна когнитивна и физиолошка ранливост.

Сепак, резултатите од клиничките студии не се целосно конзистентни. Некои автори покажуваат поврзаност помеѓу периперативната хипоксемија и повисок ризик за делириум, додека други, особено студии со континуиран мониторинг и навремена корекција на оксигенацијата, не утврдуваат независна асоцијација помеѓу периферната кислородна сатурација и појавата на ПОД. Дајнер и сор. покажуваат дека краткотрајните периперативни промени на SaO₂ не секогаш корелираат со развојот на делириум, особено кога оксигенацијата се одржува во релативно стабилни граници [189].

Нашите резултати се во согласност со овие сознанија и покажуваат дека кај испитуваната популација периферната кислородна сатурација останала релативно стабилна за време на операцијата, без значајни разлики меѓу пациентите со и без постоперативен делириум. Веројатно, континуираното следење и навремената корекција на респираторните и хемодинамските параметри помогнале да се одржи соодветна оксигенација и да се намали можниот ефект на хипоксемијата врз развојот на делириум.

Во текот на оперативната интервенција беше анализирана и употребата на вазоактивни супстанции, пред сè ефедрин и фенилефрин, кои рутински се користат за корекција на хипотензијата по апликација на спинална анестезија и за одржување на хемодинамска стабилност.

Добиените резултати не покажаа статистички сигнификантна разлика ниту во зачестеноста на употребата, ниту во дозите на ефедрин и фенилефрин помеѓу пациентите со и без постоперативен делириум. Исто така, не беше утврдена разлика ниту во вкупната употреба на вазоактивни супстанции помеѓу двете групи.

Овие резултати може да се интерпретираат во однос на претходно прикажаните хемодинамски параметри, каде исто така не беа утврдени сигнификантни разлики во вредностите на артерискиот притисок и пулсната фреквенција помеѓу пациентите со и без постоперативен делириум. Ваквите наоди сугерираат дека интраоперативната хемодинамска стабилност кај најголем дел од пациентите била успешно одржувана, најверојатно и преку навремена употреба на вазопресорна терапија.

Во литературата, интраоперативната хипотензија се смета за потенцијален ризик фактор за постоперативен делириум, особено кај повозрасни пациенти со нарушена церебрална авторегулација. Хирш и сор. покажуваат дека подолгото времетраење и поголемата длабочина на интраоперативната хипотензија се поврзани со поголем ризик за делириум и постоперативни неврокогнитивни нарушувања [186].

Современиот анестезиолошки пристап кај пациенти со фрактура на колк подразбира навремена превенција и корекција на хипотензијата со употреба на вазоактивни супстанции. Фенилефринот и ефедринот се најчесто користени вазопресори при спинална анестезија. Фенилефринот претежно делува преку α -адренергична вазоконстрикција, додека ефедринот има комбиниран α и β симпатомиметски ефект со зголемување на срцевата фреквенција и срцевиот минутен волумен [190].

Некои автори претпоставуваат дека изразените хемодинамски флукуации и потребата од поголеми дози вазопресори би можеле индиректно да укажуваат на поголема физиолошка ранливост и ризик за делириум. Сибер и сор. не покажуваат јасна независна поврзаност помеѓу употребата на вазопресори и појавата на постоперативен делириум кај пациенти оперирани во спинална анестезија, доколку хемодинамската стабилност е соодветно одржувана [94]. Слично, Њумен и сор. во голема рандомизирана студија кај пациенти со фрактура на колк не покажуваат значајна разлика во зачестеноста на постоперативниот делириум помеѓу различни анестезиолошки пристапи кога хемодинамските параметри биле внимателно контролирани [180].

Во испитуваната популација, отсуството на сигнификантни разлики во употребата и дозите на вазоактивни супстанции дополнително ја поддржува претпоставката дека интраоперативните хемодинамски промени биле успешно контролирани и дека самата употреба на ефедрин и фенилефрин немала статистички значајна поврзаност со развојот на постоперативен делириум.

Во однос на интраоперативната употреба на бензодиазепини, во оваа студија не беше утврдена статистички сигнификантна разлика помеѓу пациентите со и без постоперативен делириум. Мидазолам бил применет со слична зачестеност во двете групи, а најчесто користената доза била 1 мг. Дијазепам бил применет почесто кај пациентите со ПОД, но оваа разлика не достигна статистичка сигнификантност. И вкупната употреба на бензодиазепински препарати беше нешто почеста кај пациентите со ПОД, но без статистички значајна разлика.

Овие резултати треба внимателно да се толкуваат бидејќи, според литературата, бензодиазепините се познати како лекови што можат да доведат до делириум кај повозрасни пациенти. Американското геријатриско друштво препорачува да се избегнуваат лекови што можат да предизвикаат делириум, вклучувајќи ги бензодиазепините, особено кај пациенти со зголемен ризик од постоперативен делириум [53]. Слично, најновите препораки на Европското здружение за анестезиологија и интензивна нега од 2024 година ја нагласуваат потребата од внимателна употреба или избегнување на бензодиазепини кај повозрасни пациенти со ризик за делириум [169]. Значајни податоци доаѓаат и од студијата на Сибер и сор., каде кај повозрасни пациенти со фрактура на колкот, оперирани во спинална анестезија, било покажано дека подлабоката седација е поврзана со повисока зачестеност на постоперативен делириум. Овој наод укажува дека не е важна само самата примена на седативен лек, туку и длабочината на седацијата [94]. Во поновата литература, поврзаноста меѓу бензодиазепините и ПОД се разгледува како клинички важна, но не секогаш еднозначна. Еверед и сор. посочуваат дека постои загриженост за употребата на бензодиазепини кај повозрасни пациенти во периоперативниот период, иако резултатите од студиите можат да бидат хетерогени поради разлики во дозата, времето на апликација,

типот на операција, длабочината на седација и почетниот когнитивен статус на пациентите [191].

Недостатокот на статистички значајна разлика во оваа студија може да се објасни со неколку причини. Тоа може да биде поради ниските дози на мидазолам, малиот број на пациенти кои добиле дијазепам, сличната употреба на бензодиазепини во двете групи или затоа што други фактори, како возраста, ASA статусот, болката, видот на хируршката индикација и општата физиолошка ранливост, имале поголемо влијание врз појавата на ПОД.

Добиените резултати покажаа дека зачестеноста на интраоперативна примена на фентанил не се разликувала сигнификантно помеѓу пациентите со и без постоперативен делириум. Сепак, пациентите со ПОД примиле сигнификантно повисока просечна доза на фентанил во споредба со пациентите без ПОД.

Во клиничката практика кај пациенти со фрактура на колк, фентанил често се користи пред апликација на спиналната анестезија, особено при позиционирање на пациентот, со цел намалување на болката и олеснување на поставувањето во седечка или латерална положба. Ова е особено важно кај повозрасни пациенти со изразена болка и ограничена подвижност.

Болката сама по себе претставува значаен преципитирачки фактор за постоперативен делириум. Морисон и сор. покажуваат дека недоволно контролираната болка кај пациенти со фрактура на колк е поврзана со повисок ризик за развој на делириум, при што пациентите со силна болка имале значително поголема зачестеност на ПОД [179]. Од таа причина, употребата на опиоиди во оваа популација претставува баланс помеѓу потребата за адекватна аналгезија и потенцијалниот ризик од неврокогнитивни несакани ефекти.

Опиоидите се сметаат за лекови поврзани со зголемен ризик од делириум, особено кај повозрасни пациенти, поради нивното влијание врз централниот нервен систем, можната седација, респираторната депресија и нарушувањето на рамнотежата на невротрансмитерите. Американското геријатриско здружение ги вбројува опиоидите меѓу

лековите што можат да придонесат за развој на делириум кај ранливи повозрасни пациенти [53].

Сепак, податоците од литературата се хетерогени. Некои истражувања покажуваат дека зголемената употреба на опиоиди е поврзана со поголем ризик за ПОД. Од друга страна, има студии кои укажуваат дека соодветната аналгезија, дури и кога се користат опиоиди, може индиректно да го намали ризикот од делириум преку намалување на болката и стресот. Сибер и сор. истакнуваат дека кај постарите пациенти кои се подложуваат на операција на колкот, периперативната аналгезија треба внимателно да се прилагоди за да се избегнат и недоволна аналгезија и прекумерна седација [95].

Во нашата студија, повисоката доза на фентанил кај пациентите со ПОД веројатно не ја одразува само директната улога на опиоидот во развојот на делириум, туку може индиректно да укажува и на посилна предоперативна болка, потешко позиционирање и поголема физиолошка ранливост кај овие пациенти. Имајќи предвид дека најголем дел од пациентите со ПОД биле пациенти со фрактура на колк, можно е потребата за повисока доза на фентанил да била поврзана со поизразената болка кај оваа популација.

Оттука, добиените резултати треба да се интерпретираат внимателно, бидејќи поврзаноста помеѓу опиоидната терапија и постоперативниот делириум е комплексна и најверојатно зависи од интеракцијата помеѓу интензитетот на болката, дозата на опиоидите, возраста, когнитивната ранливост и останатите периперативни фактори.

Во однос на интраоперативната употреба на кетамин, во испитуваната популација само мал број пациенти примиле кетамин за време на оперативната интервенција, без статистички сигнификантна разлика помеѓу пациентите со и без постоперативен делириум. Поради малиот број пациенти кај кои бил применет кетамин, добиените резултати не дозволуваат сигурен заклучок за неговото потенцијално влијание врз појавата на постоперативен делириум.

Кетаминот има повеќенасочно фармаколошко дејство, главно преку антагонизам на NMDA-рецепторите, со аналгетски, антихипералгетски и опиоид штедечки ефект. Поради тоа, во ниски субанестетички дози се користи како адјувантна аналгезија, особено кај пациенти со изразена болка, вклучително и кај пациенти со фрактура на колк при позиционирање за спинална анестезија. Ли и сор. покажуваат дека комбинацијата дексметомидин – кетамин може да ја намали болката при позиционирање за спинална анестезија кај повозрасни пациенти со проксимални феморални фрактури, во споредба со дексметомидин - фентанил [192].

Кога станува збор за постоперативниот делириум, податоците за кетаминот не покажуваат целосна согласност. Од една страна, неговите аналгетски својства и можноста да се намали употребата на опиоиди би можеле да го намалат ризикот од делириум преку подобра контрола на болката и помала потреба од опиоиди. Од друга страна, поради психоактивните својства, кетаминот може да предизвика дисоцијативни и халуцинаторни појави, што може да биде неповолно за постари и когнитивно ранливи пациенти.

Авидан и сор. во големата меѓународна, мултицентрична, двојно слепа рандомизирана студија PODCAST (Prevention of Delirium and Complications Associated with Surgical Treatments) не покажаа дека интраоперативниот кетамин ја намалува честотата на постоперативниот делириум или болката кај повозрасни пациенти подложени на големи хируршки интервенции [193]. Поновите истражувања со ескетамин (S-ketamine) повторно го отвораат прашањето за можниот превентивен ефект врз ПОД, особено кај повозрасни пациенти подложени на ортопедски операции. Ма и сор. во рандомизирана студија кај повозрасни пациенти подложени на тотална артропластика на колк или колено испитуваа ниска доза ескетамин и нејзиното влијание врз постоперативниот делириум, што укажува дека ова прашање и понатаму е актуелно во современата литература [194].

Согласно добиените резултати, отсуството на сигнификантна разлика најверојатно се должи на многу малата честота на употреба на кетамин во двете групи. Затоа, кетаминот во оваа студија не може да се интерпретира како независен фактор поврзан со појавата или превенцијата на постоперативниот делириум. Сепак, неговата ограничена употреба е во

согласност со претпазливият пристап кај повозрасните пациенти, каде примената на кетамин треба да биде индивидуализирана со внимателно балансирање помеѓу аналгетската корист и потенцијалните неврокогнитивни несакани ефекти.

Во анализата на вредностите на хемоглобин не беше утврдена статистички сигнификантна разлика помеѓу пациентите со и без постоперативен делириум во ниту една од трите анализирани временски точки: денот на прием, крајот на оперативната интервенција и денот пред испис од болница. Иако пациентите со ПОД имаа нешто пониски предоперативни вредности на хемоглобин, разликата не достигна статистичка значајност. Слично, и на крајот од оперативната интервенција и денот пред испис, вредностите на хемоглобин беа речиси идентични помеѓу двете групи.

Во однос на трансфузијата, пациентите со ПОД почесто примиле крв во споредба со пациентите без ПОД, но оваа разлика не беше статистички сигнификантна. Кај пациентите со ПОД беше забележан тренд кон примање поголем број единици еритроцитен концентрат, особено 3 и повеќе единици, иако и оваа разлика не достигна статистичка сигнификантност. Овој наод може да укажува на тенденција кон поголема потреба од хематолошка корекција кај пациентите со ПОД, но без доволна статистичка потврда во испитуваниот примерок.

Според СЗО, анемијата се дефинира како состојба во која бројот на еритроцити или концентрацијата на хемоглобин е пониска од нормалната и недоволна за соодветен транспорт на кислород до ткивата. За возрасни најчесто се користат нивоа на Hb < 120 g/L кај жени и Hb < 130 g/L кај мажи, иако вредностите може да варираат според возраст, пол и клиничка состојба.

Според овие критериуми, просечните предоперативни вредности на хемоглобин во двете групи во студијата беа во опсег што одговара на анемија, особено ако се земе предвид дека станува збор за повозрасна хируршка популација. Сепак, бидејќи разликата меѓу групите не беше статистички значајна, анемијата во оваа анализа не покажаа значајна поврзаност со појавата на ПОД.

Во литературата, анемијата се разгледува како потенцијален ризик фактор за постоперативен делириум, бидејќи намалената концентрација на хемоглобин може да доведе до намалена кислородна испорака до мозокот, особено кај повозрасни пациенти со нарушена церебрална авторегулација, васкуларна патологија и намалена физиолошка резерва. Понови анализи кај пациенти со фрактура на колк укажуваат дека умерена до тешка анемија може да биде независен ризик фактор за ПОД, додека трансфузијата не секогаш го намалува ризикот и во некои студии е асоцирана со поголема зачестеност на делириум [195].

Рафаел и сор., во ретроспективна кохортна студија кај пациенти со фрактура на колк, покажале дека трансфузијата на еритроцити е поврзана со повисок ризик за развој на постоперативен делириум и потенцијално полош клинички исход [196]. Слично, Ли и соработниците во анализа на пациенти со хирургија поради фрактура на колк ја разгледуваат трансфузијата како фактор поврзан со појавата на ПОД [197]. Браун и сор., во анализа поврзана со критериуми за трансфузија кај пациенти со фрактура на колк, испитувале дали либералната трансфузиска стратегија би ја намалила појавата или влошувањето на делириумот, но резултатите не покажуваат едноставна и универзална заштитна улога на поагресивна трансфузиска стратегија [198]. Блендфорт и сор., пак, прикажуваат дека кај повозрасни лица кои престојуваат во домови за стари лица со фрактура на колк, одржувањето на Hb над 11,3 g/dL било поврзано со пониска стапка на ПОД на 10-тиот ден, што покажува дека ефектот на трансфузијата може да зависи од популацијата, критериумите за трансфузија и клиничката состојба на пациентот [199]. Авторите препорачуваат внимателна и индивидуализирана корекција на анемијата, наместо агресивен либерален трансфузиски пристап. И тешката анемија и прекумерната трансфузија може да доведат до неповолен исход и делириум.

Во основата на поврзаноста помеѓу анемијата, трансфузијата и делириумот стојат повеќе можни механизми. Анемијата може да доведе до намалена церебрална кислородна испорака, особено кај повозрасни пациенти со намалена церебрална резерва. Крвозагубата и потребата од трансфузија може да бидат индиректен маркер за поголема хируршка траума, хемодинамска нестабилност, воспалителен одговор или потежок периперативен

тек. Самата трансфузија, пак, може да биде поврзана со имуномодулација, воспалителна активација, оксидативен стрес и промени во микроциркулацијата, кои теоретски можат да придонесат за невроинфламација и појава на делириум.

Иако вредностите на хемоглобин не се разликуваа сигнификантно помеѓу пациентите со и без ПОД, пациентите со ПОД почесто примаа трансфузија и покажаа тенденција кон примање поголем број единици еритроцитен концентрат. Овие разлики не достигнаа статистичка сигнификантност, но може да укажуваат на можен тренд кон поголема периперативна клиничка ранливост кај пациентите со постоперативен делириум.

Добиените резултати покажаа јасна и статистички сигнификантна поврзаност помеѓу интензитетот на постоперативната болка и појавата на постоперативен делириум. Пациентите со ПОД значајно почесто пријавувале повисоки VAS скорови, додека пациентите без ПОД почесто ја оценувале болката со пониски вредности на VAS скалата. И просечниот VAS скор бил сигнификантно повисок кај пациентите со постоперативен делириум.

Овие резултати се во согласност со бројни претходни студии кои ја идентификуваат болката како значаен преципитирачки фактор за развој на постоперативен делириум кај повозрасни хируршки пациенти, особено кај пациенти со фрактура на колк. Морисон и сор. покажуваат дека пациентите со силна болка имаат значително повисок ризик за развој на делириум, при што недоволно контролираната болка претставува независен ризик фактор за ПОД [179].

Слично, Ваурио и сор. покажуваат дека и предоперативната и постоперативната болка се поврзани со повисока зачестеност на делириум кај пациенти со фрактура на колк, при што когнитивно ранливите пациенти покажуваат особена чувствителност на недоволно контролирана болка [200].

Патофизиолошки, болката претставува силен стресен стимул кој доведува до активација на симпатичкиот нервен систем и НРА-оската, со зголемено ослободување на катехоламини и кортизол, како и активација на воспалителни цитокини. Овие механизми можат да

придонесат за нарушување на невротрансмитерската рамнотежа, церебралната хомеостаза и когнитивната функција кај повозрасни пациенти. Канингем и Мек Лулич наведуваат дека невроинфламацијата и системскиот стресен одговор имаат централна улога во патогенезата на делириумот [188].

Во поновите препораки за периперативна грижа кај повозрасни пациенти, адекватната контрола на болката се смета за една од клучните стратегии за превенција на постоперативен делириум. Американското геријатриско друштво и Европското друштво за анестезиологија нагласуваат дека недоволно третираната болка, но и прекумерната употреба на седативи и опиоиди, можат да придонесат за развој на делириум, поради што е потребен внимателно балансиран мултимодален аналгетски пристап [53, 169].

Врз основа на добиените резултати, повисокиот VAS скор кај пациентите со ПОД може да укаже дека посилената болка е поврзана со развојот на постоперативниот делириум кај испитуваната популација. Истовремено, не може целосно да се исклучи ниту можноста дека пациентите со делириум имале поинаква перцепција, толкување или изразување на болката, што дополнително ја нагласува комплексната и двонасочна поврзаност помеѓу болката и делириумот.

Во анализата на клиничките исходи, пациентите со постоперативен делириум имале подолг престој во болница во споредба со оние без ПОД, но оваа разлика не била статистички значајна. Исто така, времето од повреда до хируршки третман било малку подолго кај пациентите со ПОД, но ни тука немало статистички значајна разлика помеѓу групите.

Во литературата, постоперативниот делириум често се поврзува со продолжена хоспитализација, побавно функционално закрепнување, поголема зависност од туѓа нега и повисока смртност кај повозрасни пациенти со фрактура на колк. Витлокс и сор. во систематски преглед укажуваат дека делириумот е поврзан со значително подолг болнички престој и полоши клинички исходи кај хоспитализирани повозрасни пациенти [27]. Слично, Моск и сор. покажуваат дека кај пациенти со фрактура на колк, постоперативниот делириум

е асоцииран со подолга хоспитализација и повисока стапка на постоперативни компликации [24].

Во нашата студија, иако пациентите со ПОД престојувале подолго во болница, разликата не беше статистички сигнификантна. Можно е ова да се должи на ограничениот примерок, варијабилноста во организацијата на постоперативната грижа и влијанието на други клинички фактори, како коморбидитетите и функционалниот статус на пациентите.

Во однос на времето од повреда до операција, пациентите со ПОД имале тенденција кон подолго чекање до оперативен третман. Иако разликата не беше статистички сигнификантна, овој наод е клинички релевантен бидејќи подолготото чекање за операција кај пациенти со фрактура на колк е често поврзано со продолжена изложеност на болка, имобилизација, воспалителен и метаболен стрес, фактори кои можат да придонесат за развој на делириум. Симуновиќ и сор. покажуваат дека одложениот оперативен третман кај пациенти со фрактура на колк е поврзан со полоши клинички исходи и поголем ризик од компликации [201].

Иако пациентите со ПОД имаа тенденција кон подолго време од повредата до операцијата и подолг вкупен болнички престој, врз основа на добиените податоци не можеше прецизно да се разграничат предоперативниот и постоперативниот дел од хоспитализацијата. Сепак, според медијаните на анализираните параметри, најголемиот дел од болничкиот престој најверојатно се однесувал на постоперативниот период.

Кај пациентите со ПОД постоела тенденција кон подолго време од повреда до операција и подолг болнички престој, но без статистички сигнификантни разлики, при што овие наоди можат да укажуваат на посложен клинички тек кај пациентите со постоперативен делириум.

Регистрираната инциденца на постоперативен делириум од 31,15 % кај нашата група испитаници е во согласност со податоците од литературата, каде што кај постари пациенти подложени на ортопедски и трауматолошки операции зачестеноста на ПОД се движи помеѓу 20 % и 50 %, особено кај пациенти со фрактура на колкот [3,26,176]. Високата

застапеност на ПОД во нашата студија веројатно е поврзана со напредната возраст на пациентите, присуството на коморбидитети и доминантната застапеност на пациенти со фрактура на колкот, кои се препознаени како значајни ризик фактори за развој на делириум.

Резултатите покажаа дека ПОД најчесто се јавува во раниот постоперативен период, со просечен ден на појава од 1,29 дена. Кај 71,05 % од пациентите делириумот бил забележан уште во првиот постоперативен ден. Овие податоци се слични со резултатите од други студии, кои исто така укажуваат дека најголем дел од епизодите на ПОД се јавуваат во првите 24–48 часа по хируршката интервенција [42,177,178]. Раната појава на делириумот се поврзува со хируршкиот стрес, невроинфламаторниот одговор, болката, нарушувањето на спиењето и ефектите од анестезијата и лековите во овој период [108,111,113].

Просечното времетраење на делириумот во нашата студија изнесуваше 3,05 дена, што е слично со резултатите од други автори, каде просечното времетраење се движи од 2 до 5 дена [43,44]. Иако кај дел од пациентите симптомите се повлекуваат релативно брзо, подолгото траење на делириумот се поврзува со полош функционален исход, продолжена хоспитализација и зголемен ризик од когнитивен пад и деменција [27,28].

Резултатите од молекуларно-генетската анализа покажаа дека $\epsilon 3/\epsilon 3$ е најчесто застапен АРОЕ генотип кај испитуваните пациенти, со застапеност од 55,74 %. Овој наод е во согласност со податоците од литературата, каде $\epsilon 3$ алелот и $\epsilon 3/\epsilon 3$ генотипот се опишани како најчести варијанти во општата популација [154,161].

Во анализата на генотипската распределба помеѓу групите беше забележана поголема застапеност на генотиповите кои го содржат $\epsilon 4$ алелот ($\epsilon 2/\epsilon 4$, $\epsilon 3/\epsilon 4$ и $\epsilon 4/\epsilon 4$) кај пациентите со постоперативен делириум во споредба со контролната група. Особено, $\epsilon 4/\epsilon 4$ генотипот беше регистриран кај 7,89 % од пациентите со ПОД, наспроти 1,19 % во контролната група. Спротивно на тоа, $\epsilon 2/\epsilon 3$ генотипот беше почесто застапен кај контролната група, додека $\epsilon 2/\epsilon 2$ генотипот не беше регистриран кај пациентите со ПОД. Овие резултати се во согласност со наодите на Леунг и сор. [163] и Ели и сор. [153], кои покажаа дека носителите на АРОЕ $\epsilon 4$ алелот имаат поголем ризик за појава на делириум и постоперативни

когнитивни нарушувања. Од друга страна, $\epsilon 2$ алелот беше почесто застапен кај контролната група во споредба со пациентите со ПОД. Овој резултат може да укажува на можен протективен ефект на $\epsilon 2$ алелот, што е во согласност со истражувањата кои сугерираат дека $\epsilon 2$ варијантата може да биде поврзана со помал ризик од невродегенеративни промени и подобро зачувување на когнитивната функција [12,14].

Анализата на алелната дистрибуција покажа дека $\epsilon 3$ алелот е најчесто застапен кај испитуваните пациенти, со фреквенција од 72,13 %, што е во согласност со податоците од литературата [154,161]. При споредбата на алелната распределба помеѓу двете испитувани групи беше утврдено дека $\epsilon 4$ алелот е почесто застапен кај пациентите со постоперативен делириум (21,05 %) во споредба со контролната група (8,93 %), додека $\epsilon 2$ алелот беше почест кај контролната група. Слични резултати се прикажани и во мета-анализите на ван Манстер и сор. [152] и Адамис и сор. [165], кои покажаа дека APOE $\epsilon 4$ алелот е поврзан со зголемена подложност кон делириум, особено кај повозрасни и клинички ранливи пациенти.

Резултатите од генетско-асоцијативната анализа укажуваат на статистички значајна поврзаност помеѓу APOE rs7412/rs429358 полиморфизмот и појавата на постоперативен делириум кај испитуваните пациенти. Во сите анализирани модели генотипски, алелен и адитивен, $\epsilon 4$ алелот покажа асоцијација со зголемен ризик за развој на ПОД.

Во генотипскиот модел беше утврдено дека генотиповите кои го содржат $\epsilon 4$ алелот ($\epsilon 2/\epsilon 4 + \epsilon 3/\epsilon 4 + \epsilon 4/\epsilon 4$) се значително почесто застапени кај пациентите со постоперативен делириум во споредба со контролната група. Носителите на овие генотипови имале приближно 2,6 пати повисоки шанси за развој на ПОД (OR=2,600; 95 % CI 1,076–6,283). Овој наод е во согласност со претходни студии кои укажуваат дека APOE $\epsilon 4$ генотипот претставува важен генетски фактор на ризик за делириум и постоперативни когнитивни нарушувања [152,153,163,165].

Анализата според алелниот модел дополнително ја потврди поврзаноста помеѓу $\epsilon 4$ алелот и постоперативниот делириум. $\epsilon 4$ алелот беше статистички значајно почесто застапен кај

пациентите со ПОД, а пресметаниот сооднос на шанси ($OR=2,720$; 95 % CI 1,266–5,846) укажува дека присуството на $\epsilon 4$ алелот е поврзано со зголемени шанси за појава на делириум. Слични резултати се прикажани и во мета-анализата на Адамис и сор., каде $\epsilon 4$ алелот се поврзува со поголема подложност кон делириум, особено кај постари и клинички ранливи пациенти [165].

Во адитивниот модел беше утврдена статистички значајна поврзаност помеѓу бројот на $\epsilon 4$ алели и зачестеноста на постоперативниот делириум. Пациентите со два $\epsilon 4$ алели беа почесто застапени во групата со ПОД, што укажува на можен ефект зависен од бројот на $\epsilon 4$ алелот врз ризикот за развој на делириум.

Можните механизми преку кои АРОЕ $\epsilon 4$ алелот може да придонесе за развој на постоперативен делириум вклучуваат нарушена невронална репарација, поизразен невроинфламаторен одговор, оксидативен стрес, нарушен интегритет на крвно-мозочната бариера и нарушен церебрален метаболизам [13,108,154,162]. Според Махли и Хуанг [154], АРОЕ $\epsilon 4$ е поврзан со намалена способност за невронална регенерација и синаптичка пластичност, додека Малдонадо [108] нагласува дека невроинфламацијата претставува една од клучните патофизиолошки основи на делириумот. Хируршкиот стрес и системскиот инфламаторен одговор може дополнително да ја потенцираат оваа генетска подложност кај носителите на $\epsilon 4$ алелот.

Добиените резултати дополнително ја поддржуваат поврзаноста на АРОЕ $\epsilon 4$ алелот како генетски фактор на ризик за постоперативен делириум кај постари пациенти и укажуваат дека генетската подложност, заедно со клиничките и периперативните фактори, може да има значајна улога во развојот на оваа комплексна состојба.

Резултатите од униваријантната и мултиваријантната логистичка регресиона анализа овозможија подобро согледување на факторите поврзани со појавата на постоперативен делириум кај испитуваната популација на повозрасни пациенти подложени на оперативен третман на колкот во спинална анестезија.

Резултатите од униваријантната логистичка регресиона анализа покажаа дека возраста, интензитетот на постоперативната болка проценет со VAS скалата, ASA скорот и APOE ε4 носителскиот статус имаат статистички значајна поврзаност со појавата на постоперативен делириум. Овие резултати се во согласност со податоците од литературата, каде што напредната возраст, повисокиот ASA статус, интензивната постоперативна болка и генетската подложност се опишани како значајни ризик фактори за развој на ПОД [3,64,80,169].

Генетско-асоцијативната анализа покажа дека носителите на APOE ε4 алелот имаат приближно 2,6 пати повисоки шанси за појава на постоперативен делириум во споредба со пациентите кои не го носат ε4 алелот. Овој наод е во согласност со претходни студии во кои APOE ε4 алелот е идентификуван како важен генетски фактор на ризик за делириум и постоперативни когнитивни нарушувања [152,153,163,165].

Возраста се покажа како важен фактор во униваријантната анализа, а пациентите со ПОД беа значително постари. Овој резултат се совпаѓа со досегашните истражувања, каде што напредната возраст е еден од најчесто потврдените ризик фактори за делириум. Со стареењето се намалува церебралната резерва, се нарушува регулацијата на невротрансмитерите, се зголемува невроинфламаторната реакција и се јавува поголема чувствителност на стрес за време на операција, што ја објаснува зголемената подложност на делириум кај постарите пациенти. Сепак, возраста не се задржа како независен предиктор во мултиваријантниот модел, што укажува дека нејзиното влијание најверојатно е посредувано преку други клинички параметри, особено физиолошката ранливост и тежината на периоперативниот тек.

ASA статусот се издвои како независен предиктор за постоперативен делириум. Зголемувањето на ASA скорот за една категорија беше поврзано со околу четирикратно зголемување на шансите за појава на ПОД. Овој резултат е клинички важен, бидејќи ASA класификацијата е индиректен показател за општата здравствена состојба, присуството на коморбидитети и намалената физиолошка резерва кај пациентот. Во нашата студија,

пациентите со ПОД почесто имаа ASA 3 статус, што покажува дека системската болест и зголемената клиничка ранливост имаат важна улога во развојот на делириум.

Најсилен независен предиктор за појава на постоперативен делириум во мултиваријантната анализа беше интензитетот на постоперативната болка проценет преку VAS скалата. Пациентите со ПОД имале значајно повисоки VAS скорови, а зголемувањето на VAS за една единица било поврзано со приближно 54 пати повисоки шанси за развој на делириум. Иако високата OR вредност и широкиот интервал на доверба можат да бидат поврзани со бројот на пациенти со ПОД и ограничена варијабилност на VAS скоровите, резултатите укажуваат на силна асоцијација помеѓу интензитетот на болката и делириумот.

Овој наод е особено важен бидејќи болката претставува потенцијално модифицирачки ризик фактор. Силната болка го активира симпатичкиот нервен систем, НРА-оската и предизвикува системски воспалителен одговор, со зголемено ослободување на катехоламини и проинфламаторни цитокини. Овие механизми играат значајна улога во развојот на делириум. Кај постари пациенти, болката може да доведе до нарушен сон, дезориентација, намалена подвижност и зголемена употреба на опиоиди и седативи, што дополнително ја зголемува когнитивната ранливост.

Останатите анализирани фактори, вклучувајќи ги полот, хемодинамските параметри, периферната кислородна сатурација, пулсната фреквенција, вредностите на хемоглобин, трансфузијата на крв, времетраењето на операцијата, времето од повреда до операција, употребата на вазоактивни супстанции, бензодиазепини, кетамин и повеќето анализирани анестезиолошки параметри, не покажаа статистички сигнификантна поврзаност со појавата на постоперативен делириум. Сепак, дел од нив покажаа тренд кон поголема зачестеност кај пациентите со ПОД, што сугерира дека нивното влијание не може целосно да се исклучи, особено во поголеми студиски популации.

Врз основа на добиените резултати може да се заклучи дека постоперативниот делириум кај оваа популација на пациенти најверојатно претставува резултат на интеракција помеѓу претходната физиолошка ранливост на пациентот, генетската подложност поврзана со

носителството на APOE ϵ 4 алелот и периоперативните стресни фактори, при што особено значајни се тежината на системската болест и интензитетот на постоперативната болка.

8. ЗАКЛУЧОЦИ

Врз основа на направените анализи на добиените резултати од ова истражување, произлегоа следните заклучоци:

1. Постоперативниот делириум претставува честа постоперативна компликација кај повозрасни пациенти подложени на трауматолошки и ортопедски операции на колкот во спинална анестезија, со инциденца од 31,15 % во испитуваната популација.
2. Генотиповите кои го содржат алелот APOE ε4 беа почесто застапени кај пациентите со постоперативен делириум, додека алелот ε2 покажа тенденција кон почеста застапеност кај контролната група. Носителите на аполипопротеин E ε4 алелот имаат приближно 2,6 пати повисоки шанси за развој на постоперативен делириум во споредба со пациентите кои не го носат ε4 алелот.
3. Генетско-асоцијативната анализа потврди статистички значајна поврзаност помеѓу APOE ε4 алелот и појавата на постоперативен делириум во генотипскиот, алелниот и адитивниот модел.
4. Во униваријантната анализа возраста, ASA статусот, интензитетот на постоперативната болка проценет со VAS скалата и APOE ε4 носителскиот статус се издвоија како значајни фактори поврзани со појавата на постоперативен делириум. Во мултиваријантната анализа ASA статусот и интензитетот на постоперативната болка се покажаа како независни предиктори за постоперативен делириум, при што повисокиот VAS скор претставуваше најсилен предиктор.
5. Пациентите со понизок образовен статус покажаа тенденција кон почеста појава на постоперативен делириум, што може да укажува на улогата на намалената когнитивна резерва во развојот на делириум.

6. Пациентите со постоперативен делириум почесто биле пациенти со фрактура на колк, што укажува на можна улога на акутната хируршка патологија и поврзаниот периоперативен стрес во развојот на делириум. Иако времетраењето на операцијата и времето од повреда до оперативен третман не покажаа статистички значајна поврзаност со појавата на постоперативен делириум, кај пациентите со ПОД беше забележана тенденција кон подолга оперативна интервенција и подолго време од повредата до операција, што може да укажува на потенцијално влијание на продолжената изложеност на болка, имобилизација и периоперативен стрес врз развојот на делириум.
7. Анализираниите периоперативни хемодинамски параметри, периферната кислородна сатурација, вредностите на хемоглобин, употребата на вазоактивни лекови, бензодиазепини, кетамин и повеќето анестезиолошки параметри не покажаа независна статистички значајна поврзаност со појавата на постоперативен делириум. Сепак, дел од анализираниите варијабли покажаа тенденција кон поголема зачестеност кај пациентите со постоперативен делириум, што укажува дека нивното потенцијално влијание не може целосно да се исклучи и би можело подобро да се процени во студии со поголем примерок.
8. Резултатите од оваа студија укажуваат дека постоперативниот делириум претставува мултифакторна состојба која настанува како резултат на интеракција помеѓу физиолошката ранливост, генетската предиспозиција и периоперативниот стресен одговор.
9. Препознавањето на пациентите со зголемен ризик за постоперативен делириум може да придонесе за подобра превенција, рана детекција и индивидуализиран периоперативен пристап кај оваа ранлива популација.

9. ПРИЛОЗИ

9.1. Придонес на студијата во науката и клиничката практика

Ова истражување придонесува кон подобро разбирање на улогата на генетските, клиничките и периперативните фактори во развојот на постоперативниот делириум кај повозрасни пациенти подложени на трауматолошки и ортопедски операции на колкот во спинална анестезија. Особено значење има испитувањето на поврзаноста помеѓу APOE rs7412/rs429358 полиморфизмот и појавата на постоперативен делириум, со што се обезбедуваат нови сознанија за можната улога на генетската подложност во патогенезата на оваа комплексна состојба.

Научниот придонес на студијата се состои во сеопфатно разгледување на генетските фактори заедно со клиничките и периперативните карактеристики, што овозможува подетален пристап кон проценката на ризикот за развој на постоперативен делириум. Добиените резултати ја подржуваат мултифакторната природа на делириумот и придонесуваат кон проширување на постојните сознанија за неговите предиспонирачки и преципитирачки фактори.

Практичниот придонес на истражувањето се состои во можноста за подобра идентификација на пациентите со висок ризик за постоперативен делириум. Резултатите покажаа дека повисокиот ASA статус, поизразената постоперативна болка и носителството на APOE ε4 алелот се поврзани со почеста појава на делириум. Овие сознанија можат да придонесат за развој на стратегии за рано препознавање, превенција и навремено лекување на постоперативниот делириум.

Наодите од студијата имаат потенцијална применливост во секојдневната клиничка практика преку подобрување на периперативната проценка на ризикот, индивидуализација на анестезиолошкиот и хируршкиот пристап, оптимизација на контролата на постоперативната болка и насочување на превентивните мерки кон пациентите со највисок ризик. Во иднина, овие резултати можат да претставуваат основа за

развој на модели за предикција на постоперативен делириум и за понатамошни истражувања во областа на персонализираната периперативна медицина.

9.2. Препораки за понатамошни истражувања

Потребни се дополнителни проспективни мултицентрични студии со поголем број испитаници за потврдување на поврзаноста помеѓу APOE ε4 алелот и појавата на постоперативен делириум кај повозрасни пациенти. Идните истражувања би требало да ја испитаат улогата и на други генетски варијанти и биомаркери поврзани со невроинфламацијата, невродегенерацијата и оксидативниот стрес во патогенезата на постоперативниот делириум. Потребни се студии кои ќе ја анализираат интеракцијата помеѓу генетската подложност и периперативните фактори, со цел подобро разбирање на механизмите кои доведуваат до развој на делириум.

Покрај тоа, потребни се истражувања за долгорочните когнитивни и функционални последици кај пациентите кои развиле постоперативен делириум, особено во однос на ризикот од когнитивен пад и деменција.

Идните студии би можеле да ја проценат ефикасноста на индивидуализираните превентивни стратегии насочени кон пациентите со висок ризик за постоперативен делириум, идентификувани врз основа на клинички и генетски карактеристики.

9.3. Ограничувања на студијата

При интерпретацијата на резултатите од ова истражување, потребно е да се земат предвид неколку ограничувања. Најпрво, студијата е спроведена во еден терцијарен клинички центар, што може да влијае врз можноста за генерализација на резултатите кај поширока популација на пациенти. Иако регистрираната зачестеност на постоперативниот делириум е во рамките на очекуваната инциденца за оваа популација, вкупниот број на испитаници е релативно мал, и тоа може да влијае на статистичката моќ на некои анализи, особено на генетско-асоцијативните модели и прецизноста на процентетите ефекти. Испитуваната

популација беше ограничена на повозрасни пациенти подложени на трауматолошки и ортопедски операции на колкот во услови на спинална анестезија. Иако добиените резултати може да имаат поширока применливост и кај други групи хируршки пациенти, нивната надворешна валидност треба дополнително да се потврди во мултицентрични студии и во популации подложени на различни видови хируршки интервенции и анестезиолошки техники.

10. РЕФЕРЕНЦИ

1. Kandel ER, Koester JD, Mack SH, Siegelbaum SA. Principles of Neural Science. 6th ed. New York: McGraw-Hill; 2021.
2. Mattson MP, Magnus T. Ageing and neuronal vulnerability. *Nat Rev Neurosci*. 2006;7(4):278–94.
3. Inouye SK, Westendorp RGJ, Saczynski JS. Delirium in elderly people. *Lancet*. 2014;383(9920):911–22.
4. Desborough JP. The stress response to trauma and surgery. *Br J Anaesth*. 2000 Jul;85(1):109–17.
5. Evered L, Silbert B. Postoperative cognitive dysfunction and noncardiac surgery. *Br J Anaesth*. 2018;121(1):92–105.
6. Harada CN, Natelson Love MC, Triebel KL. Normal cognitive aging. *Clin Geriatr Med*. 2013;29(4):737–52.
7. Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikkert MO, Rockwood K. Frailty in elderly people. *Lancet*. 2013;381(9868):752–62.
8. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001;56(3):M146–56.
9. Marcantonio ER. Delirium in hospitalized older adults. *N Engl J Med*. 2017;377(15):1456–66.
10. Evered L, Silbert B, Knopman DS, et al. Recommendations for the nomenclature of cognitive change associated with anaesthesia and surgery. *Anesthesiology*. 2018;129(5):872–9.
11. Inouye SK. Delirium in older persons. *N Engl J Med*. 2006 Mar 16;354(11):1157–65.
12. Tanzi RE. The genetics of Alzheimer disease. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012 Oct 1;2(10):a006296.
13. Liu CC, Kanekiyo T, Xu H, Bu G. Apolipoprotein E and Alzheimer disease: risk, mechanisms and therapy. *Nat Rev Neurol*. 2013;9(2):106–18.
14. Corder EH, Saunders AM, Strittmatter WJ, Schmechel DE, Gaskell PC, Small GW, et al. Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease. *Science*. 1993;261(5123):921–3.
15. van Munster BC, Korevaar JC, Zwinderman AH, Levi M, Wiersinga WJ, de Rooij SE. The association between delirium and the APOE genotype. *J Am Geriatr Soc*. 2009;57(12):2319–21.
16. Vasunilashorn SM, Ngo LH, Chan NY, Zhou W, Dillon ST, Inouye SK, et al. Apolipoprotein E genotype and postoperative delirium. *J Am Geriatr Soc*. 2015;63(10):2199–205.
17. World Health Organization. Ageing and health. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health> Accessed October 4 , 2021.
18. Orimo H. [Reviewing the definition of elderly]. *Nihon Ronen Igakkai Zasshi*. 2006 Jan;43(1):27–34.
19. Etzioni DA, Liu JH, Maggard MA, Ko CY. The aging population and its impact on the surgery workforce. *Ann Surg*. 2003 Aug;238(2):170–7.
20. Roche JJ, Wenn RT, Sahota O, Moran CG. Effect of comorbidities and postoperative complications on mortality after hip fracture in elderly people: prospective observational cohort study. *BMJ*. 2005 Dec 10;331(7529):1374

21. Partridge JS, Harari D, Martin FC, Dhesei JK. The impact of pre-operative comprehensive geriatric assessment on postoperative outcomes in older patients undergoing scheduled surgery: a systematic review. *Anaesthesia*. 2014 Jan;69 Suppl 1:8-16.
22. Deiner S, Silverstein JH. Postoperative delirium and cognitive dysfunction. *Br J Anaesth*. 2009 Dec;103 Suppl 1(Suppl 1):i41-46.
23. Abate SM, Checkole YA, Mantedafo B, et al. Global prevalence and predictors of postoperative delirium among non-cardiac surgical patients: a systematic review and meta-analysis. *Int J Surg Open* 2021;32:100334.
24. Mosk CA, Mus M, Vroemen JP, et al. Dementia and delirium, the outcomes in elderly hip fracture patients. *Clin Interv Aging* 2017;12:421–30.
25. van der Mast RC, Roest FH. Delirium after cardiac surgery: a critical review. *J Psychosom Res*. 1996; 41(1):13–30.
26. Bruce AJ, Ritchie CW, Blizzard R, et al. The incidence of delirium associated with orthopedic surgery: a meta-analytic review. *Int Psychogeriatr* 2007; 19:197–214
27. Witlox J, Eurelings LSM, de Jonghe JFM, Kalisvaart KJ, Eikelenboom P, van Gool WA. Delirium in elderly patients and the risk of postdischarge mortality, institutionalization, and dementia: a meta-analysis. *JAMA*. 2010; 304(4):443–451.
28. Saczynski JS, Marcantonio ER, Quach L, et al. Cognitive trajectories after postoperative delirium. *N Engl J Med* 2012;367:30–9.
29. Umoh ME, Sharma A, Leoutsakos JS, Lyketsos CG, Inouye SK, Marcantonio ER, et al. Cognitive outcomes following hip fracture surgery: the association of postoperative delirium on previously cognitively normal older adults. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2025 Oct 11:S1064-7481(25)00497-X.
30. Wachter RM. Understanding patient safety. 2. New York, NY: McGraw-Hill Medical; 2012.
31. Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) National Quality Clearinghouse Measure: Delirium: proportion of patients meeting diagnostic criteria on the Confusion Assessment Method (CAM) 2003 [cited 2013 3 Jan]; Available from: <http://www.qualitymeasures.ahrq.gov/content.aspx?id=27635>.
32. Shekelle PG, MacLean CH, Morton SC, Wenger NS. Acove quality indicators. *Ann Intern Med*. 2001 Oct 16;135(8 Pt 2):653–67.
33. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (Dsm-51), 5th ed. Washigton, DC: Amer Psychiatric Pub Inc; 2013.
34. World Health Organization. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision. <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2016/en>, 2015. [Accessed 9 December 2015]
35. Flick RP, Katusic SK, Colligan RC, et al. Cognitive and behavioral outcomes after early exposure to anesthesia and surgery. *Pediatrics* 2011; 128:e1053–e1061.
36. Neufeld KJ, Leoutsakos JM, Sieber FE, et al. Outcomes of early delirium diagnosis after general anesthesia in the elderly. *Anesth Analg* 2013; 117: 471–8
37. McCusker J, Cole M, Dendukuri N, Belzile E, Primeau F. Delirium in older medical inpatients and subsequent cognitive and functional status: a prospective study. *Can Med Assoc J* 2001; 165: 575–83

38. Davis DH, Muniz Terrera G, Keage H, et al. Delirium is a strong risk factor for dementia in the oldest-old: a population-based cohort study. *Brain* 2012; 135: 2809–16
39. Kiely DK, Marcantonio ER, Inouye SK, et al. Persistent delirium predicts greater mortality. *J Am Geriatr Soc* 2009; 57:55–61
40. Dupplis GS, Wikblad K. Acute confusional states in patients undergoing hip surgery. a prospective observation study. *Gerontology*. 2000; 46(1):36–43.
41. Marcantonio ER, Goldman L, Mangione CM, et al. A clinical prediction rule for delirium after elective noncardiac surgery. *JAMA*. 1994; 271(2):134–139.
42. Marcantonio ER, Flacker JM, Michaels M, Resnick NM. Delirium is independently associated with poor functional recovery after hip fracture. *J Am Geriatr Soc*. 2000; 48(6):618–624.
43. Kiely DK, Bergmann MA, Jones RN, Murphy KM, Orav EJ, Marcantonio ER. Characteristics associated with delirium persistence among newly admitted postacute facility patients. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2004;59(4):344–349.
44. Cole MG, Ciampi A, Belzile E, Zhong L. Persistent delirium in older hospital patients: a systematic review of frequency and prognosis. *Age Ageing*. 2009;38(1):19–26.
45. Meagher DJ, Leonard M, Donnelly S, et al. A longitudinal study of motor subtypes in delirium: relationship with other phenomenology, etiology, medication exposure and prognosis. *J Psychosom Res*. 2011; 71(6):395–403.
46. Inouye SK, van Dyck CH, Alessi CA, et al. Clarifying confusion: The confusion assessment methods. A new method for detection of delirium. *Ann Intern Med*. 1990; 113:941–948.
47. Wei LA, Fearing MA, Sternberg EJ, et al. The Confusion Assessment Method: a systematic review of current usage. *J Am Geriatr Soc*. 2008; 56:823–830.
48. Bellelli G, Morandi A, Davis D, et al. Validation of the 4AT, a new instrument for rapid delirium screening: a study in 234 hospitalised older people. *Age Ageing*. 2014;44:496–502.
49. Marcantonio E, Ngo L, O'Conner M. 3-D CAM: derivation and validation of a 3-minute diagnostic interview for CAM defined delirium. *Ann Intern Med*. 2014;161(8):554–561.
50. Ely EW, Margolin R, Francis J. Evaluation of delirium in critically ill patients: validation of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU). *Crit Care Med*. 2001;29(7):1370–1379.
51. Radtke FM, Franck M, Schneider M, et al. Comparison of three scores to screen for delirium in the recovery room. *Br J Anaesth* 2008; 101:338–343.
52. Sessler CN, Gosnell MS, Grap MJ, Brophy GM, O'Neal PV, Keane KA, et al. The Richmond Agitation-Sedation Scale: validity and reliability in adult intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 1338–44.
53. American Geriatrics Society Expert Panel on Postoperative Delirium in Older Adults. American geriatrics society abstracted clinical practice guideline for postoperative delirium in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2015; 63(1):142–150.
54. Chow WB, Rosenthal RA, Merkow RP, et al. Optimal preoperative assessment of the geriatric surgical patient: a best practices guideline from the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program and the American Geriatrics Society. *J Am Coll Surg*. 2012; 215(4):453–466.

55. De J, Wand APF. Delirium screening: a systematic review of delirium screening tools in hospitalized patients. *Gerontologist* 2015; 55:1079– 1099.
56. de Boer C, Mattace-Raso F, van der Steen J, et al; Mini-Mental State Examination subscores indicate visuomotor deficits in Alzheimer's disease patients: A cross-sectional study in a Dutch population. *Geriatr Gerontol Int*. 2013 Nov 15.
57. Hodkinson, HM (1972). "Evaluation of a mental test score for assessment of mental impairment in the elderly." *Age and Ageing* 1 (4): 233-8.
58. Qureshi KN, Hodkinson HM. (1974) Evaluation of a ten-question mental test in the institutionalized elderly. *Age & Ageing*. 3, 152–157.
59. Osiezagha K, Ali S, Freeman C, Barker NC, Jabeen S, Maitra S, Olagbemiro Y, Richie W, Bailey RK. Thiamine deficiency and delirium. *Innov Clin Neurosci*. 2013 Apr;10(4):26-32.
60. Lamond E, Murray S, Gibson CE. Delirium screening in intensive care: a life saving opportunity. *Intensive Crit Care Nurs* 2018; 44:105–109.
61. Lemiengre J, Nelis T, Joosten E, et al. Detection of delirium by bedside nurses using the Confusion Assessment Method. *J Am Geriatr Soc*. 2006; 54(4):685–689.
62. Spronk PE, Riekerk B, Hofhuis J, Rommes JH. Occurrence of delirium is severely underestimated in the ICU during daily care. *Intensive Care Med*. 2009; 35(7):1276–1280.
63. Inouye SK, Foreman MD, Mion LC, Katz KH, Cooney LM Jr. Nurses' recognition of delirium and its symptoms: comparison of nurse and researcher ratings. *Arch Intern Med*. 2001; 161(20):2467– 2473.
64. Inouye SK, Charpentier PA. Precipitating factors for delirium in hospitalized elderly persons. Predictive model and interrelationship with baseline vulnerability. *JAMA*. 1996; 275(11):852–857.
65. Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. 10th ed. Philadelphia, Wolters Kluwer. 2017, pp 1177-89.
66. Fineberg SJ, Nandyala SV, Marquez-Lara A, et al. Incidence and risk factors for postoperative delirium after lumbar spine surgery. *Spine (Phila Pa 1976)* 2013; 38:1790–1796.
67. Joosten E, Lemiengre J, Nelis T, et al. Is anaemia a risk factor for delirium in an acute geriatric population? *Gerontology* 2006; 52:382–385.
68. Kazmierski J, Kowman M, Banach M, et al. Incidence and predictors of delirium after cardiac surgery: results from The IPDACS Study. *J Psychosom Res* 2010; 69:179–185.
69. Robinson TN, Raeburn CD, Tran ZV, et al. Postoperative delirium in the elderly: risk factors and outcomes. *Ann Surg* 2009; 249:173–178.
70. Bucerius J, Gummert JF, Borger MA, et al. Predictors of delirium after cardiac surgery delirium: effect of beating-heart (off-pump) surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 127:57–64.
71. Norkiene I, Ringaitiene D, Misiuriene I, et al. Incidence and precipitating factors of delirium after coronary artery bypass grafting. *Scand Cardiovasc J* 2007; 41:180–185.
72. Bakker RC, Osse RJ, Tulen JHM, et al. Preoperative and operative predictors of delirium after cardiac surgery in elderly patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012; 41:544–549.
73. Hatano Y, Narumoto J, Shibata K, et al. White-matter hyperintensities predict delirium after cardiac surgery. *Am J Geriatr Psychiatry* 2013; 21:938–945.

74. Miyazaki S, Yoshitani K, Miura N, et al. Risk factors of stroke and delirium after off-pump coronary artery bypass surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2011; 12:379–383.
75. Tan MC, Felde A, Kuskowski M, et al. Incidence and predictors of postcardiotomy delirium. *Am J Geriatr Psychiatry* 2008; 16:575–583.
76. Hempenius L, Slaets JPJ, van Asselt DZB, et al. Interventions to prevent postoperative delirium in elderly cancer patients should be targeted at those undergoing nonsuperficial surgery with special attention to the cognitive impaired patients. *Eur J Surg Oncol* 2015; 41:28–33.
77. Radtke FM, Franck M, MacGuill M, et al. Duration of fluid fasting and choice of analgesic are modifiable factors for early postoperative delirium. *Eur J Anaesthesiol* 2010; 27:411–416.
78. Ansaloni L, Catena F, Chattat R, et al. Risk factors and incidence of postoperative delirium in elderly patients after elective and emergency surgery. *Br J Surg* 2010; 97:273–280.
79. Gottesman RF, Grega MA, Bailey MM, et al. Delirium after coronary artery bypass graft surgery and late mortality. *Ann Neurol* 2010; 67:338–344.
80. Kalisvaart KJ, Vreeswijk R, de Jonghe JFM, et al. Risk factors and prediction of postoperative delirium in elderly hip-surgery patients: implementation and validation of a medical risk factor model. *J Am Geriatr Soc* 2006; 54:817–822.
81. Koebrugge B, van Wensen RJ, Bosscha K, et al. Delirium after emergency/elective open and endovascular aortoiliac surgery at a surgical ward with a high-standard delirium care protocol. *Vascular* 2010; 18:279–287.
82. HoogmaDF, VenmansE, AltmimiL, TournoyJ, VerbruggheP, JacobsS, et al. Postoperative delirium and quality of life after transcatheter and surgical aortic valve replacement: a prospective observational study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2021.
83. Salata K, Katznelson R, Scott Beattie W, Carroll J, Lindsay TF, Djaiani G. Endovascular versus open approach to aortic aneurysm repair surgery: rates of postoperative delirium. *Can J Anaesth* 2012; 59:556–561.
84. Miller, D.; Lewis, S.R.; Pritchard, M.W.; Schofield-Robinson, O.J.; Shelton, C.L.; Alderson, P. Intravenous versus inhalational maintenance of anaesthesia for postoperative cognitive outcomes in elderly people undergoing non-cardiac surgery. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018, 8, CD012317.
85. O'Bryan, L.J.; Atkins, K.J.; Lipszyc, A.; Scott, D.A.; Silbert, B.S.; Evered, L.A. Inflammatory Biomarker Levels After Propofol or Sevoflurane Anesthesia: A Meta-analysis. *Anesth. Analg.* 2022, 134, 69–81.
86. Swarbrick, C.J.; Partridge, J.S.L. Evidence-based strategies to reduce the incidence of postoperative delirium: A narrative review. *Anaesthesia* 2022, 77, 92–101.
87. Williams-Russo P, Sharrock NE, Mattis S, Szatrowski TP, Charlson ME. Cognitive effects after epidural vs general anesthesia in older adults: a randomized trial. *JAMA*. 1995; 274(1):44–50.
88. NeumanMD, Feng R, Carson JL, Gaskins LJ, Dillane D, Sessler DI, et al. Spinal anesthesia or general anesthesia for hip surgery in older adults. *N Engl J Med* 2021; 385:2025–2035.
89. LiT, LiJ, YuanL, WuJ, JiangC, DanielsJ, et al. Effect of regional vs. general anesthesia on incidence of postoperative delirium in older patients undergoing hip fracture surgery: the RAGA Randomized Trial. *JAMA* 2022; 327:50–58.

90. Marcantonio ER, Juarez G, Goldman L, et al. The relationship of postoperative delirium with psychoactive medications. *JAMA*. 1994; 272(19):1518–1522.
91. Pandharipande P, Shintani A, Peterson J, et al. Lorazepam is an independent risk factor for transitioning to delirium in intensive care unit patients. *Anesthesiology*. 2006; 104(1):21–26.
92. Pisani MA, Murphy TE, Araujo KL, Slattum P, Van Ness PH, Inouye SK. Benzodiazepine and opioid use and the duration of intensive care unit delirium in an older population. *Crit Care Med*. 2009; 37(1):177–183.
93. Ouimet S, Kavanagh BP, Gottfried SB, Skrobik Y. Incidence, risk factors and consequences of ICU delirium. *Intensive Care Med*. 2007; 33(1):66–73.
94. Sieber FE, Zakriya KJ, Gottschalk A, et al. Sedation depth during spinal anesthesia and the development of postoperative delirium in elderly patients undergoing hip fracture repair [published correction appears in *Mayo Clin Proc*. 2010;85(4):400]. *Mayo Clin Proc*. 2010; 85(1): 18–26.
95. Sieber FE, Neufeld KJ, Gottschalk A, Bigelow GE, Oh ES, Rosenberg PB, et al. Effect of depth of sedation in older patients undergoing hip fracture repair on postoperative delirium: the STRIDE Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg* 2018; 153:987–995.
96. National Clinical Guideline Center: delirium: diagnosis, prevention and management. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13060/49908/49908.pdf> [Accessed 8 February 2011].
97. Sanders RD, Maze M. Contribution of sedative-hypnotic agents to delirium via modulation of the sleep pathway. *Can J Anaesth* 2011; 58:149–156.
98. Chew ML, Mulsant BH, Pollock BG, et al. Anticholinergic activity of 107 medications commonly used by older adults. *J Am Geriatr Soc* 2008; 56:1333–1341.
99. Lackner TE, Wyman JF, McCarthy TC, et al. Randomized, placebo controlled trial of the cognitive effect, safety, and tolerability of oral extended-release oxybutynin in cognitively impaired nursing home residents with urge urinary incontinence. *J Am Geriatr Soc* 2008; 56:862–870.
100. Mintzer J, Burns A. Anticholinergic side-effects of drugs in elderly people. *J R Soc Med* 2000; 93:457–462.
101. Moore AR, O’Keeffe ST. Drug-induced cognitive impairment in the elderly. *Drugs Aging* 1999; 15:15–28.
102. Wang, Y.; Sands, L.P.; Vaurio, L.; Mullen, E.A.; Leung, J.M. The effects of postoperative pain and its management on postoperative cognitive dysfunction. *Am. J. Geriatr. Psychiatry* 2007, 15, 50–59.
103. Fong HK, Sands LP, Leung JM. The role of postoperative analgesia in delirium and cognitive decline in elderly patients: a systematic review. *Anesth Analg* 2006; 102:1255–1266.
104. Meagher D. Motor subtypes of delirium: past, present and future. *Int Rev Psychiatry* 2009; 21:59–73.
105. DeBellis R, Smith BS, Choi S, Malloy M. Management of delirium tremens. *J Intensive Care Med* 2005; 20:164–173.
106. Kip MJ, Neumann T, Jugel C, et al. New strategies to detect alcohol use disorders in the preoperative assessment clinic of a German university hospital. *Anesthesiology* 2008; 109:171–179.
107. Wang YP, Andrade LH. Epidemiology of alcohol and drug use in the elderly. *Curr Opin Psychiatry* 2013; 26:343–348.
108. Maldonado J. Neuropathogenesis of delirium: review of current etiologic theories and common pathways. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2013; 21:1190–1222.

- 109.Ivascu R, Torsin LI, Hostiuc L, Nitipir C, Corneci D, Dutu M. The Surgical Stress Response and Anesthesia: A Narrative Review. *J Clin Med*. 2024 May 20;13(10):3017.
- 110.Cusack B, Buggy DJ. Anaesthesia, analgesia, and the surgical stress response. *BJA Educ*. 2020 Sep;20(9):321-328.
- 111.Murray C, Sanderson DJ, Barkus C, et al. Systemic inflammation induces acute working memory deficits in the primed brain: relevance for delirium. *Neurobiol Aging* 2012; 33:603.e3–616.e3.
- 112.Terrando N, Rei Fidalgo A, Vizcaychipi M, et al. The impact of IL-1 modulation on the development of lipopolysaccharide-induced cognitive dysfunction. *Crit Care* 2010; 14:R88.
- 113.van Gool WA, van de Beek D, Eikelenboom P. Systemic infection and delirium: when cytokines and acetylcholine collide. *Lancet* 2010; 375:773–775.
- 114.Terrando N, Monaco C, MaD, et al. Tumor necrosis factor-alpha triggers a cytokine cascade yielding postoperative cognitive decline. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107:20518–20522.
- 115.Capri M, Yani SL, Chattat R, et al. Pre-Operative High IL-6 Blood Level is a Risk Factor for Post-Operative Delirium Onset in Old Patients. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2014; 5:173.
- 116.Cape E, Hall RJ, van Munster BC, et al. Cerebrospinal fluid markers of neuroinflammation in delirium: a role for interleukin-1beta in delirium after hip fracture. *J Psychosom Res*. 2014; 77(3):219–225.
- 117.Cerejeira J, Lagarto L, Mukaetova-Ladinska EB. The immunology of delirium. *Neuroimmunomodulation*. 2014; 21(2-3):72–78.
- 118.Cerejeira J, Batista P, Nogueira V, et al. The stress response to surgery and postoperative delirium: evidence of hypothalamic-pituitary-adrenal axis hyperresponsiveness and decreased suppression of the GH/IGF-1 Axis. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2013; 26(3):185–194.
- 119.Maldonado JR. Pathoetiological model of delirium: a comprehensive understanding of the neurobiology of delirium and an evidence – based approach to prevention and treatment. *Crit Care Clin*.2008; 24(4)789,856, ix.
- 120.MacLulich AMJ, Ferguson KJ, Miller T, et al. Unraveling the pathophysiology of delirium: A focus on the role of aberrant stress responses. *J Psychosom Res*. 2008; 65(3):229–238.
- 121.Evered LA, Chan MTV, Han R, et al. Anaesthetic depth and delirium after major surgery: a randomised clinical trial. *Br J Anaesth* 2021; 127:704 712.
- 122.Lu Y, Chen L, Ye J, et al. Surgery/Anesthesia disturbs mitochondrial fission/fusion dynamics in the brain of aged mice with postoperative delirium. *Aging (Albany NY)* 2020; 12:844–865.
- 123.Zhang MD, Barde S, Yang T, et al. Orthopedic surgery modulates neuropeptides and BDNF expression at the spinal and hippocampal levels. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2016; 113:E6686–E6695.
- 124.Nemoto A, Goyagi T, Nemoto W, et al. Low skeletal muscle mass is associated with perioperative neurocognitive disorder due to decreased neurogenesis in rats. *Anesth Analg* 2022; 134:194–203.
- 125.XuY, Gao G, Sun X, et al. ATPase inhibitory factor 1 is critical for regulating sevoflurane-induced microglial inflammatory responses and Caspase-3 activation. *Front Cell Neurosci* 2021; 15:770666.
- 126.KealyJ, MurrayC, GriffinEW, et al. Acute inflammation alters brain energy metabolism in mice and humans: role in suppressed spontaneous activity, impaired cognition, and delirium. *J Neurosci* 2020; 40:5681–5696.

- 127.Femenia T, Gimenez-Cassina A, Codeluppi S, et al. Disrupted neuroglial metabolic coupling after peripheral surgery. *JNeurosci* 2018;38:452–464.
- 128.ZhangJ, GaoJ, GuoG, et al. Anesthesia and surgery induce delirium-like behavior in susceptible mice: the role of oxidative stress. *Am J Transl Res* 2018; 10:2435–2444.
- 129.Mashour GA, Palanca BJ, Basner M, et al. Recovery of consciousness and cognition after general anesthesia in humans. *Elife* 2021; 10:e59525.
- 130.Lobo V., Patil A., Phatak A., Chandra N. Free Radicals, Antioxidants and Functional Foods: Impact on Human Health. *Pharmacogn. Rev.* 2010;4:10.
- 131.Ozkul A., Akyol A., Yenisey C., Arpaci E., Kiylioglu N., Tataroglu C. Oxidative Stress in Acute Ischemic Stroke. *J. Clin. Neurosci.* 2007;14:1062–1066.
- 132.Rodrigo R., Fernandez-Gajardo R., Gutierrez R., Matamala J., Carrasco R., Miranda-Merchak A., Feuerhake W. Oxidative Stress and Pathophysiology of Ischemic Stroke: Novel Therapeutic Opportunities. *CNS Neurol. Disord. Drug Targets.* 2013;12:698–714.
- 133.Sies, H, (1997), Oxidative stress: oxidants and antioxidants. *Experimental Physiology*, 82 doi: 10.1113/expphysiol.1997.sp004024.
- 134.Liu F, Wu X, Wang Z, et al. Mitochondrial dysfunction in postoperative cognitive dysfunction: From preclinical mechanisms to multimodal diagnostics and precision intervention. *Ageing Res Rev.* 2025 Sep;111:102845.
- 135.Susana Vacas, Vincent Degos, Xiaomei Feng, Mervyn Maze, The neuroinflammatory response of postoperative cognitive decline, *British Medical Bulletin*, Volume 106, Issue 1, June 2013, Pages 161–178.
- 136.Orellana-Urzúa S., Claps G., Rodrigo R. Improvement of a Novel Proposal for Antioxidant Treatment Against Brain Damage Occurring in Ischemic Stroke Patients. *CNS Neurol. Disord. Drug Targets.* 2021;20:3–21.
- 137.Finkel T, Holbrook NJ. Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing. *Nature.* 2000 Nov 9;408(6809):239-47.
- 138.Trzepacz PT. Is there a final common neural pathway in delirium? Focus on acetylcholine and dopamine. *Semin Clin Neuropsychiatry* 2000; 5:132 148.
- 139.Hshieh TT, Fong TG, Marcantonio ER, Inouye SK. Cholinergic deficiency hypothesis in delirium: a synthesis of current evidence. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2008; 63:764–772.
- 140.Muller WE, Stoll L, Schubert T, Gelbmann CM. Central cholinergic functioning and aging. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1991; 366:34–39.
- 141.HanL, McCusker J, Cole M, et al. Use of medications with anticholinergic effect predicts clinical severity of delirium symptoms in older medical inpatients. *Arch Intern Med* 2001; 161:1099–1105.
- 142.Link J, Papadopoulos G, Dopjans D, et al. Distinct central anticholinergic syndrome following general anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol* 1997; 14:15–23.
- 143.Boyer EW, Shannon M. The serotonin syndrome. *N Engl J Med* 2005; 352:1112–1120.
- 144.Tassin JP. Norepinephrine-dopamine interactions in the prefrontal cortex and the ventral tegmental area: relevance to mental diseases. *Adv Pharmacol* 1998; 42:712–716.

- 145.Hawley RJ, Nemeroff CB, Bissette G, et al. Neurochemical correlates of sympathetic activation during severe alcohol withdrawal. *Alcohol Clin Exp Res* 1994; 18:1312–1316.
- 146.FitzGerald, J.M. Delirium clinical motor subtypes: A narrative review of the literature and insights from neurobiology. *Aging Ment. Health* 2018, 22, 431–443.
- 147.Sanders, R.D. Hypothesis for the pathophysiology of delirium: Role of baseline brain network connectivity and changes in inhibitory tone. *Med. Hypotheses* 2011, 77, 140–143.
- 148.Choi, S.H.; Lee, H.; Chung, T.S.; et al. Neural network functional connectivity during and after an episode of delirium. *Am. J. Psychiatry* 2012, 169, 498–507.
- 149.van Montfort, S.; van Dellen, E.; Stam, C.; et al. Brain network disintegration as a final common pathway for delirium: A systematic review and qualitative meta-analysis. *Neuroimage Clin.* 2019, 23, 101809.
- 150.Cox G, Tzioupis C, Calori GM, Green J, Seligson D, Giannoudis PV. Cerebral fat emboli: a trigger of post-operative delirium. *Injury.* 2011 Sep;42 Suppl 4:S6-S10.
- 151.Sepúlveda E, Franco JG, Trzepacz PT, et al. The complex interaction of genetics and delirium: a systematic review and meta-analysis. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2021. doi:10.1007/s00406-021-01255-x.
- 152.van Munster, B.C.; Korevaar, J.C.; Zwinderman, A.H.; Leeftang, M.M.; de Rooij, S.E. The association between delirium and the apolipoprotein E epsilon 4 allele: New study results and a meta-analysis. *Am. J. Geriatr. Psychiatry* 2009, 17, 856–862.
- 153.Ely, E.W.; Girard, T.D.; Shintani, A.K.; Jackson, J.C.; Gordon, S.M.; Thomason, J.W. Apolipoprotein E4 polymorphism as a genetic predisposition to delirium in critically ill patients. *Crit. Care Med.* 2007, 35, 112–117.
- 154.Mahley RW, Huang Y. Apolipoprotein E: structure and function. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2012;13:79–101.
- 155.Bown MJ, Horsburgh T, Nicholson ML, Bell PRF, Sayers RD. Cytokine gene polymorphisms and the inflammatory response to abdominal aortic aneurysm repair. *Br J Surg.* 2003;90(9):1085–1092. doi:10.1002/bjs.4176.
- 156.Burzotta F, Iacoviello L, Di Castelnuovo A, et al. Relation of the –174 G/C polymorphism of interleukin-6 to interleukin-6 plasma levels and to length of hospitalization after surgical coronary revascularization. *Am J Cardiol.* 2001;88(10):1125–1128.
- 157.Tunbridge EM, et al. Catechol-O-methyltransferase (COMT) and cognition. *Biol Psychiatry.* 2006.
- 158.van Munster BC, et al. Genetic polymorphisms in neurotransmitter systems and delirium. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2009.
- 159.Meza Monge K, Shapiro ALB, Coughlan C, Mungo B, Schulick R, Pratap A, Kovacs EJ, Idrovo JP. From Bench to Bedside: New Frontiers in Understanding and Treating Postoperative Delirium. *J Clin Med.* 2025 Nov 27;14(23):8418.
- 160.Benarroch EE: Brain cholesterol metabolism and neurologic disease. *Neurology* 2008;71:1368–1373.
- 161.Bennet AM, Di Angelantonio E, Ye Z, et al. Association of apolipoprotein E genotypes with lipid levels and coronary risk. *JAMA.* 2007;298(11):1300–1311.

- 162.Zlokovic BV, Martel CL, Mackic JB, et al: Brain uptake of circulating apolipoproteins J and E complexed to Alzheimer's amyloid beta. *Biochem Biophys Res Commun* 1994;205:1431–1437.
- 163.Leung JM, Sands LP, Wang Y, et al. Apolipoprotein E e4 allele increases the risk of early postoperative delirium in older patients undergoing noncardiac surgery. *Anesthesiology*. 2007; 107(3):406–411.
- 164.Bryson GL, Wyand A, Wozny D, et al. A prospective cohort study evaluating associations among delirium, postoperative cognitive dysfunction, and apolipoprotein E genotype following open aortic repair. *Can J Anaesth*. 2011; 58(3):246–25.
- 165.Adamis D, Meagher D, Williams J, et al: A systematic review and meta-analysis of the association between the apolipoprotein E genotype and delirium. *Psychiatr Genet* 2016;26:53–59.
- 166.Adamis D, Treloar A, Martin FC, et al: APOE and cytokines as biological markers for recovery of prevalent delirium in elderly medical inpatients. *Int J Geriatr Psychiatry* 2007;22:688–694.
- 167.Jagust WJ, Landau SM: Apolipoprotein E, not fibrillar β -amyloid, reduces cerebral glucose metabolism in normal aging. *J Neurosci* 2012;32:18227–18233.
- 168.Caplan GA, Kvelde T, Lai C, et al: Cerebrospinal fluid in long-lasting delirium compared with Alzheimer's dementia. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2010;65:1130–1136.
- 169.Aldecoa, César et al. Update of the European Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine evidence-based and consensus-based guideline on postoperative delirium in adult patients. *European Journal of Anaesthesiology* 41(2):p 81-108, February 2024.
- 170.Šoljakova M, Nojkov J, Nikolova-Todorova Z, Trajkovska T, Šendov L, Šošolčeva M, et al. Učebnik po anesteziologiji so reanimacija. Skopje: Medicinski fakultet, Univerzitet "Sv. Kiril i Metodij"; 2006.
- 171.Jorm A: The Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE): a review. *Int Psychogeriatr* 2004;16:275–293.
- 172.Zhong L, Xie YZ, Cao TT, et al: A rapid and cost-effective method for genotyping apolipoprotein E gene polymorphism. *Mol Neurodegener*. 2016 Jan 12;11:2.
- 173.Inouye SK, Kosar CM, Tommet D, et al. The CAM-S, a new scoring system for delirium severity: Association with clinical outcomes. *Ann Intern Med*. 2014; 150:526–533.
- 174.Hua Y, Yuan Y, Wang X, et al. Risk prediction models for postoperative delirium in elderly patients with hip fracture: a systematic review. *Front. Med*. 2023; 10:1226473.
- 175.Raats JW, van Eijdsden WA, Crolla RM, et al. Risk Factors and Outcomes for Postoperative Delirium after Major Surgery in Elderly Patients. *PLoS One*. 2015 Aug 20;10(8):e0136071.
- 176.Smith TO, Cooper A, Peryer G, Griffiths R, Fox C, Cross J. Factors predicting incidence of post-operative delirium in older people following hip fracture surgery: a systematic review and meta-analysis. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2017 Apr;32(4):386-396.
- 177.Chen Y, Liang S, Wu H, Deng S, Wang F, Lunzhu C, Li J. Postoperative delirium in geriatric patients with hip fractures. *Front Aging Neurosci*. 2022 Dec 22;14:1068278.
- 178.Krishnan Sircar, Ayla Yagdiran, Jan Bredow, et al. The influence of orthopedic surgery on the incidence of post-operative delirium in geriatric patients: results of a prospective observational study, *Journal of Clinical Orthopaedics and Trauma*, Volume 33, 2022, 102000, ISSN 0976-5662.

- 179.Morrison RS, Magaziner J, McLaughlin MA, et al. The impact of post-operative pain on outcomes following hip fracture. *Pain*. 2003;103(3):303–311.
- 180.Neuman MD, Feng R, Carson JL, et al. Spinal Anesthesia or General Anesthesia for Hip Surgery in Older Adults. *N Engl J Med*. 2021;385:2025–2035.
- 181.Guay J, Parker MJ, Gajendragadkar PR, Kopp S. Anaesthesia for hip fracture surgery in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2:CD000521.
- 182.Sieber FE, Zakriya KJ, Gottschalk A, et al. Sedation depth during spinal anesthesia and the development of postoperative delirium in elderly patients undergoing hip fracture repair. *Mayo Clin Proc*. 2010;85(1):18–26.
- 183.Cousins MJ, Mather LE. Intrathecal and epidural administration of opioids. *Anesthesiology*. 1984;61(3):276–310.
- 184.Ben-David B, Solomon E, Levin H, Admoni H, Goldik Z. Intrathecal fentanyl with small-dose dilute bupivacaine: better anesthesia without prolonging recovery. *Anesth Analg*. 1997;85(3):560–565.
- 185.Murphy PM, Stack D, Kinirons B, Laffey JG. Optimizing the dose of intrathecal morphine in older patients undergoing hip arthroplasty. *Anesth Analg*. 2003;97(6):1709–1715.
- 186.Hirsch J, DePalma G, Tsai TT, et al. Impact of intraoperative hypotension and blood pressure fluctuations on early postoperative delirium after non-cardiac surgery. *Br J Anaesth*. 2015;115(3):418–426.
- 187.Brown C 4th, Deiner S. Perioperative cognitive protection. *Br J Anaesth*. 2016 Dec;117(suppl 3):iii52–iii61.
- 188.Cunningham C, MacLulich AMJ. At the extreme end of the psychoneuroimmunological spectrum: delirium as a maladaptive sickness behaviour response. *Brain Behav Immun*. 2013;28:1–13.
- 189.Deiner S, Luo X, Lin HM, et al. Intraoperative infusion of dexmedetomidine for prevention of postoperative delirium and cognitive dysfunction in elderly patients undergoing major elective noncardiac surgery. *JAMA Surg*. 2017;152(8):e171505.
- 190.Ngan Kee WD. Phenylephrine infusions for maintaining maternal blood pressure during spinal anesthesia for cesarean delivery: finding the shoe that fits. *Anesth Analg*. 2014;118(3):496–498.
- 191.Evered LA, Pryor KO. Benzodiazepines and postoperative delirium: should we be as cautious as we are? *Br J Anaesth*. 2023 Oct;131(4):629–631.
- 192.Lee KH, Jeong JH, Kim YH, et al. Analgesia for spinal anesthesia positioning in elderly patients with proximal femoral fractures: dexmedetomidine-ketamine versus dexmedetomidine-fentanyl. *BMC Anesthesiol*. 2020;20:119.
- 193.Avidan MS, Maybrier HR, Abdallah AB, et al. Intraoperative ketamine for prevention of postoperative delirium or pain after major surgery in older adults: an international, multicentre, double-blind, randomised clinical trial. *Lancet*. 2017;390(10091):267–275.
- 194.Ma CB, et al. Effect of Low-Dose Esketamine on Postoperative Delirium in Elderly Patients Underwent Total Hip or Knee Arthroplasty. *Drug Des Devel Ther*. 2024.
- 195.Xu X, Xu P, Wang J, Yu H, Li Y, Zhang Q, Wang T, Long Y, Li E, Wang J, Xie J and Guo J (2026) The impact of perioperative anemia on postoperative delirium after hip fracture surgeries in older adults: a multicenter retrospective cohort study. *Front. Nutr*. 12:1683080.
- 196.Raphael J, Hensley NB, Chow J, Parr KG, McNeil JS, Porter SB, Taneja M, Tanaka K, Mazzeffi M. Red Blood Cell Transfusion and Postoperative Delirium in Hip Fracture Surgery Patients: A Retrospective Observational Cohort Study. *Anesthesiol Res Pract*. 2021 Nov 22;2021:8593257.

- 197.Lee, S.-S.; Kim, J.-H.; et al. The Impact of Blood Transfusion in Developing Postoperative Delirium in Patients with Hip Fracture Surgery. *J. Clin. Med.* 2023, 12, 4696.
- 198.Gruber-Baldini AL, Marcantonio E, Orwig D, et al. Delirium outcomes in a randomized trial of blood transfusion thresholds in hospitalized older adults with hip fracture. *J Am Geriatr Soc.* 2013 Aug;61(8):1286-95.
- 199.Blandfort S, Gregersen M, Borris LC, Damsgaard EM. Blood transfusion strategy and risk of postoperative delirium in nursing homes residents with hip fracture. A post hoc analysis based on the TRIFE randomized controlled trial. *Aging Clin Exp Res.* 2017 Jun;29(3):459-466.
- 200.Vaurio LE, Sands LP, Wang Y, et al. Postoperative delirium: the importance of pain and pain management. *Anesth Analg.* 2006;102(4):1267–1273.
- 201.Simunovic N, Devereaux PJ, Sprague S, et al. Effect of early surgery after hip fracture on mortality and complications: systematic review and meta-analysis. *CMAJ.* 2010;182(15):1609–1616.