

ANALIZA ČIMBENIKA RIZIKA ZA RAZVOJ FANTOMSKE BOLI

Brenko, Tijana

Master's thesis / Diplomski rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Health Studies / Sveučilište u Rijeci, Fakultet zdravstvenih studija**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:212448>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-01-02**

Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Health Studies - FHSRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI
FAKULTET ZDRAVSTVENIH STUDIJA
SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ SESTRINSTVO – PROMICANJE I ZAŠTITA
MENTALNOG ZDRAVLJA

Tijana Brenko

ANALIZA ČIMBENIKA RIZIKA ZA RAZVOJ FANTOMSKE BOLI

Diplomski rad

Rijeka, 2024.

UNIVERSITY OF RIJEKA
FACULTY OF HEALTH STUDIES
UNIVERSITY GRADUATE STUDY NURSING - PROMOTION AND PROTECTION OF
MENTAL HEALTH

Tijana Brenko

ANALYSIS OF RISK FACTORS FOR THE DEVELOPMENT OF PHANTOM PAIN
Master thesis

Rijeka, 2024.

Mentor rada:

Komentor rada:

Diplomski rad obranjen je dana _____ na Fakultetu zdravstvenih studija Sveučilišta u Rijeci, pred povjerenstvom u sastavu:

- 1.
- 2.
- 3.

TURNITIN

SADRŽAJ

| | |
|--|----|
| 1. UVOD | 9 |
| 2. FANTOMSKA BOL | 10 |
| 2.1. Klasifikacija fantomske boli..... | 11 |
| 2.2. Prevalencija fantomske boli | 12 |
| 2.3. Patofiziološki mehanizmi fantomske boli | 14 |
| 2.4. Čimbenici rizika za razvoj kronične postoperativne boli..... | 16 |
| 3. CILJEVI I HIPOTEZE..... | 18 |
| 4. METODE ISTRAŽIVANJA..... | 19 |
| 5. RASPRAVA..... | 20 |
| 5.1. Utjecaj mjesta i razine amputacije na razvoj fantomske boli..... | 21 |
| 5.2. Utjecaj indikacije za amputaciju na razvoj fantomske boli..... | 24 |
| 5.3. Utjecaj preoperativnih/postoperativnih fizičkih simptoma na razvoj fantomske boli ... | 25 |
| 5.4. Utjecaj preoperativnih/ postoperativnih psihičkih simptoma na razvoj fantomske boli | 27 |
| 6. ZAKLJUČAK | 29 |
| LITERATURA..... | 30 |
| PRILOZI..... | 36 |
| ŽIVOTOPIS | 37 |

POPIS KRATICA

CRPS – kompleksni regionalni bolni sindrom (eng. *Complex Regional Pain Syndrome*)

K+ – kalij

MRI – magnetska rezonancija (eng. *Magnetic Resonance Imaging*)

PŽS – periferni živčani sustav

SF12 – kratki upitnik o zdravlju (eng. *Short-Form 12 Health Survey*)

SŽS – središnji živčani sustav

VAS – vizualno analogna skala boli (eng. *Visual Analogue Scale*)

SAŽETAK

Fantomska bol se definira kao bolna senzacija koja se osjeća u amputiranom dijelu ekstremiteta, a navedeno stanje je teško kontrolirati i može dovesti do značajnog invaliditeta i smanjene kvalitete života. Prema dosadašnjoj se literaturi prevalencija fantomske boli kreće od 29% do 85,6%, no točnu prevalenciju je teško procijeniti zbog različitih metodologija korištenim u studijama. Patofiziologija fantomske boli uključuje mnoge kompleksne neurološke mehanizme, a pojedini čimbenici mogu značajno utjecati na percepciju boli nakon amputacije i povećati rizik od razvoja fantomske boli. Pretraživanjem PubMed baze podataka i primjenom željenih filtera, pronađeno je ukupno 15 publikacija u kojima je ispitan utjecaj pojedinih čimbenika rizika na razvoj fantomske boli te su iste uključene u ovaj pregledni rad. Prema rezultatima uključenih studija, prevalencija fantomske boli značajno je viša kod pacijenata s amputacijom donjih ekstremiteta i amputacijama na proksimalnoj razini. Uspoređujući prevalenciju fantomske boli obzirom na indikaciju za samu amputaciju, izdvojen je dijabetes melitus kao značajan prediktor razvoja fantomske boli kod pacijenata podvrgnutih amputaciji uslijed komplikacija navedene bolesti. Također, pacijenti koji osjećaju preoperativnu/postoperativnu bol imaju veći rizik od razvoja fantomske boli. Psihološki čimbenici kao što su anksioznost i depresija, značajno pridonose prevalenciji i ozbiljnosti fantomske boli. Sveobuhvatno razumijevanje međudjelovanja između ovih fizioloških i psiholoških čimbenika ključno je za liječenje fantomske boli, naglašavajući potrebu za multidisciplinarnim pristupom.

Ključne riječi: amputacija, čimbenici rizika, fantomska bol, prevalencija

ABSTRACT

Phantom pain is defined as a painful sensation felt in the amputated part of the limb, and the said condition is difficult to control and can lead to significant disability and reduced quality of life. According to the current literature, the prevalence of phantom pain ranges from 29% to 85.6%, but the exact prevalence is difficult to estimate due to the different methodologies used in the studies. The pathophysiology of phantom pain involves many complex neurological mechanisms, and certain factors can significantly influence the perception of pain after amputation and increase the risk of developing phantom pain. By searching the PubMed database and applying the desired filters, a total of 15 publications were found in which the influence of certain risk factors on the development of phantom pain was examined, and they were included in this review. According to the results of the included studies, the prevalence of phantom pain is significantly higher in patients with lower limb amputations and amputations at the proximal level. Comparing the prevalence of phantom pain regarding the indication for the amputation itself, diabetes mellitus was singled out as a significant predictor of the development of phantom pain in patients undergoing amputation due to complications of the disease. Also, patients who experience preoperative/postoperative pain have a higher risk of developing phantom pain. Psychological factors such as anxiety and depression contribute significantly to the prevalence and severity of phantom pain. A comprehensive understanding of the interplay between these physiological and psychological factors is essential for the management of phantom pain, emphasizing the need for a multidisciplinary approach.

Key words: amputation, risk factors, phantom limb pain, prevalence

1. UVOD

Fantomska bol definira se kao bolna senzacija koja se osjeća u amputiranom dijelu ekstremiteta, a navedeno stanje je teško kontrolirati i može dovesti do značajnog invaliditeta i smanjene kvalitete života (1). Postoje proturječna izvješća o prevalenciji fantomske boli kod pojedinaca s amputacijom ekstremiteta. Dok je jedna studija izvijestila o visokoj prevalenciji od 85,6% (2), druga je studija izvijestila o znatno nižoj prevalenciji od 29% (3). Nedosljedni dokazi o prevalenciji fantomske boli mogu biti posljedica razlika u uzorcima studija (amputacija gornjih ili donjih ekstremiteta), zemalja u kojima je istraživanje provedeno i metodologija između studija (1). Meta-analiza koja je stratificirala studije prema statusu razvoja zemalja sugerira da je prevalencija fantomske boli značajno niža u zemljama u razvoju, u usporedbi s razvijenim zemljama (1).

Dosadašnje studije izvješćuju o većim stopama prevalencije fantomske boli kod osoba s amputacijama donjih ekstremiteta, nego kod onih s amputacijama gornjih ekstremiteta (4,5), a kao ostali čimbenici rizika za razvoj fantomske boli izdvojeni su komplikacija dijabetesa melitusa kao indikacija za amputaciju, tupi bol prije amputacije, jaka bol nakon amputacije, depresija i stres (2,6). Rezultati dosadašnjih studija također dokazuju da će fantomsku bol vjerojatnije razviti pojedinci s proksimalnim amputacijama, u odnosu na one s distalnim amputacijama (7,8). Proksimalne amputacije povezane su s povećanim rizikom od neuspjeha u cijeljenju rane, što može rezultirati infekcijom ili osjećajem boli u preostalom dijelu ekstremiteta (8). Spol i dob pojedinaca podvrgnutih amputaciji nisu značajno povezani s povećanim rizikom za razvoj fantomske boli (1), no izostanak psihološkog savjetovanja prije amputacije bio je pozitivno povezan s razvojem fantomske boli u studiji koja je uključila ukupno 104 sudionika (9). Gallagher i suradnici sugeriraju da psihološko savjetovanje prije amputacije može smanjiti rizik od razvoja fantomske boli rješavanjem postojećih simptoma depresije i anksioznosti prije amputacije te edukacijom o strategijama suočavanja koje mogu prevenirati pojavu postamputacijske depresije (9).

Obzirom na veliki broj istraživanja o čimbenicima rizika za razvoj fantomske boli i nedosljednosti u dokazima istih, ovaj pregledni rad može doprinijeti znanosti kroz analizu i grupiranje postojećih dokaza o čimbenicima rizika te kroz donošenje zaključaka o utjecaju specifičnih čimbenika na razvoj fantomske boli.

2. FANTOMSKA BOL

Amputacija je kirurški postupak u kojem se uklanja dio ekstremiteta kako bi se otklonila prisutnost ishemijskog, inficiranog, nekrotičnog ili tumorskog tkiva, a provodi se s ciljem očuvanja cjelokupnog zdravlja pacijenta ili spašavanja života (10). Najčešći uzrok amputacija donjih ekstremiteta je periferna arterijska bolest, često povezana s dijabetesom melitusom te obuhvaća približno 54% svih amputacija donjih ekstremiteta. Drugi najčešći uzrok amputacije donjih ekstremiteta i najčešći uzrok amputacije gornjih ekstremiteta je trauma, dok ostale indikacije uključuju stanja kao što su tumori, infekcije i okluzije krvnih žila (11).

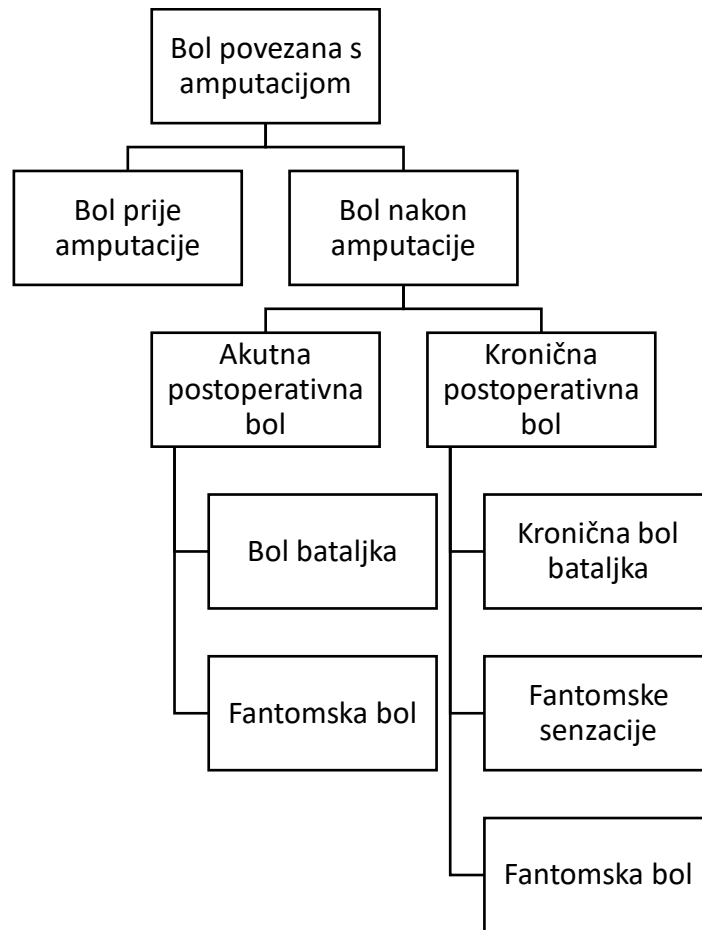
Postizanje povoljnih funkcionalnih ishoda nakon amputacije zahtijeva temeljito preoperativno planiranje, koje uključuje fizičku i psihičku pripremu pacijenata, kao i pažljivu evaluaciju svih mogućih postoperativnih scenarija. Najčešća postoperativna komplikacija je fantomska bol koja zahvaća dio ekstremiteta koji je amputiran, a prema dosadašnjim studijama zahvaća između 50% i 85% pacijenata nakon amputacije (1).

Francuski kirurg Ambroise Paré je prvi dokumentirao slučaj fantomske boli u 16. stoljeću (12), no klinički termin se pojavio tek u Američkom građanskom ratu kada ga je opisao vojni kirurg s bojnog polja Silas Weir Mitchell (13). Međutim, kliničari nisu pridavali veliku važnost visokoj prevalenciji ni patofiziološkoj osnovi fantomske boli, već su je nerijetko pripisivali psihološkim problemima pacijenata, osobito tijekom građanskog rata (14). Tijekom Drugog svjetskog rata, gotovo 15 000 američkih vojnika izgubilo je ekstremitet ili dio ekstremiteta, a mnogi nisu prijavili niti javno podijelili svoja iskustva s fantomskom boli iz straha da će biti stigmatizirani kao mentalno bolesni (15). U ranijim zapisima prevalencija fantomske boli kretala se oko 2% te je samo 17% pritužbi na fantomsku bol prepoznato i liječeno od strane kliničara (16).

Dijagnosticiranje fantomske boli najčešće se temelji na faktorima isključenja, odnosno ukoliko simptomi ne odgovaraju drugim potencijalnim diferencijalnim dijagnozama, zaključuje se da je uzrok istih fantomska bol. Anamneza i klinički pregled ključni su za postavljanje dijagnoze, a studija na uzorku ispitanika podvrgnutih amputaciji uslijed traume ukazuje da izravna pitanja o boli, umjesto o neugodnom osjećaju (koji bi se mogao okarakterizirati kao neželjeno kretanje, pozicioniranje, žarenje, bockanje, hlađenje ili pulsiranje) doprinosi nedovoljnoj dijagnozi fantomske boli jer pacijenti to prvo povezuju s nociceptivnim iskustvima koja ne opisuju ono što osjećaju (17).

2.1. Klasifikacija fantomske boli

Za uspješno postavljanje dijagnoze fantomske boli, razumijevanje patofiziologije i potencijalnih čimbenika rizika prije i nakon amputacije, važno je klasificirati fenotipove boli i pojmovna koji se često koriste u literaturi o amputacijama i fantomskoj boli (Slika 1.) (18,19).



Slika 1 - grafički prikaz klasifikacije boli nakon amputacije

Bol prije amputacije najčešće je posljedica same indikacije za amputaciju, odnosno može biti uzrokovana vaskularnom ishemijom, upalom, nekrozom, traumom, dijabetesom melitusom i sl. Obično su prisutne nociceptivne i neuropatske komponente, a pacijenti s kritičnom ishemijom ekstremiteta prijavljuju umjerenu do jaku bol s prosječnom ocjenom boli prema VAS (vizualno-analogni skala boli) skali od 7,5/10 (20).

Akutna postoperativna bol lokalizirana je na preostalom dijelu ekstremiteta – bataljku, najčešće je nociceptivne prirode i nestaje za nekoliko tjedana postupno sa cijeljenjem preostalog tkiva, ali povremeno su prisutne neuropatske značajke. Kronična bol nakon amputacije traje više od 2-3 mjeseca nakon amputacije, a iako kod većine pacijenata nestaje s protokom vremena i posljednjim fazama cijeljenja tkiva, kod nekih se pacijenata razvija kronična bol bataljka. Clarke i suradnici nadalje dijele bol bataljka na somatsku ili neuropatsku, pri čemu neuropatski uzroci boli u bataljku uključuju neurome (bolne živčane završetke), kompleksni regionalni bolni sindrom (CRPS) i mozaičnu neuralgiju (21).

Fantomske senzacije u pravilu nisu bolne, već se definiraju kao osjećaj prisutnosti dijela ekstremiteta koji više nije prisutan. Pacijenti također opisuju „teleskopiranje“, odnosno osjećaj da su distalni dijelovi ekstremiteta (primjerice nožni prsti) bliže bataljku (20). Nekolicina pacijenata koja doživljava fantomsku bol navodi i senzacije poput mogućnosti kontrole fantomskih pokreta, poput pomicanja nožnih prstiju ili otvaranja i zatvaranja šake, neposredno nakon same amputacije (14).

Fantomska bol se u kliničkom kontekstu može promatrati kao krovni pojam za vrlo heterogen fenomen, obzirom da zahvaćeni pojedinci različito percipiraju bolne osjećaje. Fantomska bol predstavlja bol ili iznimno neugodan osjet u području odstranjenog ekstremiteta, a simptomi se kreću od osjeta neuropatskog tipa (pucanje, probadanje ili žarenje) do specifičnijih za nocicepciju, poput oštre ili pulsirajuće boli koja seže sve do distalnog kraja amputiranog ekstremiteta, s učestalošću koja se kreće od svakih nekoliko dana do više epizoda dnevno, a duljina varira od 1 minute do kontinuirane boli (22,23).

Većina pacijenata razvije fantomsku bol u prvim danima ili tjednima nakon amputacije, no početak je varijabilan, s prijavljenim slučajevima već unutar 4 sata nakon amputacije do nekoliko desetljeća kasnije (24). Iako se očekuje smanjenje intenziteta boli tijekom prvih šest mjeseci nakon amputacije, 10% pacijenata prijavljuje jači intenzitet boli nakon šest mjeseci (25).

2.2. Prevalencija fantomske boli

Meta-analiza iz 2020. godine ukazuje da 64% pacijenata prijavljuje fantomsku bol nakon amputacije, što je približno 8 169 od 12 765 ispitanika koji su bili uključeni u istu (1).

Stankevicius i suradnici uspoređivali su rezultate 15 studija i izvijestili da se prevalencija fantomske boli kretala od 2,2 mjesec dana nakon amputacije, 41% 3 mjeseca nakon amputacije, do 82% godinu dana nakon amputacije (26). Cjeloživotna prevalencija fantomske boli kod osoba koje su bile podvrgnute amputaciji procijenjena je na visokih 76%-87% (26). Studija provedena u Indiji pokazala je prevalenciju fantomske boli od 41% nakon 3 i 12 mjeseci te 45,3% nakon 6 mjeseci (27). Studija koju su proveli Jensen i suradnici govori u prilog tome da je kratkotrajna incidencija fantomske boli oko 72% u neposrednom postoperativnom razdoblju, a 67% 6 mjeseci nakon amputacije (28). Iako se fantomska bol obično javlja unutar prvih 6 mjeseci nakon gubitka ekstremiteta, razvidno je da je prevalencija nekoliko godina nakon amputacije visokih 85% (29).

Zabilježene su više stope prevalencije fantomske boli kod pacijenata s amputacijom donjih ekstremiteta, u usporedbi s pacijentima s amputacijom gornjih ekstremiteta (1). Studija provedena u Nizozemskoj u kojoj su sudjelovala 124 pacijenta, ukazuje je da prevalencija fantomske boli i/ili fantomskih senzacija nakon amputacije gornjih ekstremiteta visokih 80% (30). Prevalencija fantomske boli bila je 51%, fantomskih senzacija 76%, a bolova u bataljku 49% te je 48% ispitanika osjećalo fantomsku bol nekoliko puta dnevno (30).

Prema rezultatima dosadašnjih istraživanja čini se da pojava fantomske boli ne ovisi o životnoj dobi i spolu pacijenata podvrgnutih amputaciji te strani tijela na kojoj je amputiran ekstremitet (31). Međutim, rezultati meta-analize koja je stratificirala studije prema statusu razvoja zemlje sugeriraju da je prevalencija fantomske boli značajno niža u zemljama u razvoju u usporedbi s razvijenim zemljama (53,98% naspram 66,55%; $p = 0,03$) (1). Razlog navedenome može biti značajna razlika u standardu kirurške skrbi u razvijenim zemljama i zemljama u razvoju. Studija koja je istraživala globalni teret i distribuciju kirurških zahvata otkrila je da se približno 80% više komplikacija i smrtnih ishoda povezanih s kirurškim zahvatima događa u zemljama u razvoju nego u razvijenim zemljama, unatoč tome što na njih otpada samo 26% kirurških zahvata koji se provode u svijetu (32). U prilog navedenome govore dokazi iz studija u kojima ispitivana prevalencija fantomske boli kod azijske populacije u Singapuru i afričke populacije pokazale su nižu incidenciju od 25% odnosno 32,5% (33,34). S druge strane, prevalencija fantomske boli bila je 68% kod pacijenata kojima su amputirani ekstremiteti nakon nesreće nagaznih mina u Kambodži i Kurdistanu (35).

Osim značajnih razlika u dostupnosti kirurške i medicinske skrbi, potencijalni razlog velikog raspona prevalencije fantomske boli u dosadašnjim studijama je nejednaka metodologija. Obzirom da se prisustvo fantomske boli temelji na samoprocjeni, pacijenti su

često upitani da procijene svoju bol u različitim vremenskim okvirima od amputacije, što može umanjiti ukupnu prevalenciju. Relativno niska prevalencija amputacija u općoj populaciji, visoke heterogenosti u iskustvu fantomske boli i različiti čimbenici povezani s amputacijom rezultiraju s previše varijabli i premalim brojem ispitanika za odgovarajuću statističku obradu. Naposljetku, fantomska bol se može značajno razlikovati obzirom na indikaciju za amputaciju, životnu dob, razinu amputacije i preoperativne/postoperativne čimbenike, stoga svaka predložena teorija o tome što uzrokuje fantomsku bol i koji su čimbenici rizika za razvoj iste treba uzeti u obzir višestruku fenomenologiju i heterogenost (36).

2.3. Patofiziološki mehanizmi fantomske boli

Fantomaska bol se u kliničkom okruženju klasificira kao neuropatska bol ili kompleksno bolno stanje somatosenzornog živčanog sustava te se smatra da patofiziologija fantomske boli uključuje abnormalnosti središnjeg živčanog sustava (SŽS). Međutim, potrebno je razmotriti i doprinos perifernog živčanog sustava (PŽS) obzirom da je poznato da senzibilizirani i reorganizirani živčani završeci i stanična tijela unutar perifernog dijela ekstremiteta utječu na SŽS, uzrokujući promjene u putovima somatosenzorne obrade (14).

U ljudskom se organizmu svakodnevno provode različiti neurološki mehanizmi koji omogućuju primanje, transport, prepoznavanje i odgovor na brojne podražaje. Senzorne informacije o boli, temperaturi, dodiru i pritisku prenose se do SŽS-a preko anterolateralnog sustava, s prijenosom informacija o boli i temperaturi preko lateralnih spino-talamičkih trakta do parijetalnog režnja. Primjerice, osjet boli iz donjeg ekstremiteta transportira se od perifernog receptora do pseudounipolarnih neurona prvog stupnja u gangliju dorzalnog korijena te se križa i penje do neurona trećeg stupnja unutar talamusa (37). Navedene senzorne informacije naposljetku stižu do primarnog osjetilnog korteksa u postcentralnom girusu tjemnog režnja u kojem se nalazi osjetni homunkulus (38).

Istraživači su otkrili da se ganglijske stanice dorzalnog korijena mijenjaju nakon što je živac u potpunosti prerezan te postaju aktivnije i osjetljivije na kemijske i mehaničke promjene, s potencijalom za razvoj plastičnosti na dorzalnom rogu i drugim područjima (20). Flor i suradnici opisali su utjecaj maladaptivne plastičnosti i razvoj pamćenja za bol i fantomsku bol u ekstremitetima i povezali navedeno s gubitkom GABA-ergičke inhibicije i razvojem

dugoročnih promjena potenciranja izazvanih glutamatom i strukturnih promjena poput mijelinizacije i nicanja aksona (39).

Osim prethodno spomenutih neurotransmitera, norepinefrin može rasvijetliti utjecaj simpatičkog živčanog sustava u regulaciji osjetljivosti na bol. S povećanim koncentracijama norepinefrina, postganglijska simpatička živčana vlakna kod životinja postaju uzbuđena i stoga osjetljivija, a ovo povećanje osjetljivosti može dovesti do povećane svijesti o boli (40). Lokalno, pojačana regulacija natrijevih kanala povezana je s češćim napadima boli, a na mjestu amputacije može se formirati i neurom na mjestu gdje je živac presječen, čija aktivnost može biti potaknuta lokalnom kemijskom, ručnom i mehaničkom stimulacijom koja rezultira u osjećaju boli (41).

Neuralna plastičnost ili neuroplastičnost koncept je koji tvrdi da je mozak odrasle osobe sposoban za dinamičku modulaciju te da je sastavni dio adaptivne strukture živčanog sustava tijekom cijelog životnog vijeka pojedinca. Detaljnije, hipoteza je da promjene sive tvari mogu uključivati glikogenezu, vaskularizaciju i sinaptogenezu dok bijela tvar prolazi kroz aksonalno klijanje i mijelinizaciju (42). Jiang i suradnici proučavali su razvoj sive tvari mozga i plastičnost bijele tvari nakon amputacije donjeg ekstremiteta kod 17 pacijenata uz 18 zdravih kontrolnih pacijenata korištenjem prostorne statistike temeljene na traktu i analize traktografije (43). Korištenjem magnetske rezonancije (MRI) zabilježili su sve promjene u kortikalnoj debljini bijele tvari te su kod pacijenata s amputacijom uočeni dokazi o smanjenju fizioloških svojstava u područjima bijele tvari temporalnog režnja te se premotorni korteks u prosjeku stanjio (43). Nasuprot tome, nisu primijetili nikakve značajne promjene na spomenutim područjima kod zdravih kontrolnih pacijenata, što ukazuje na promjene na kortikalnim područjima koja predstavljaju amputirani ekstremitet (43). Neuroplastičnost je puno češće proučavana kod pacijenata nakon moždanog udara (42,44). Studija koju su proveli Klein i suradnici pokazala je da se na području ozlijeđenih neurona razvijaju novi putovi za aksone, dok se u korteksu odvija kompenzacija funkcije u područjima koja nisu oštećena moždanim udarom za područja koja su oštećena i doživljavaju gubitak funkcije (44). Ove dinamičke promjene mogle bi ukazivati da nakon amputacije ekstremiteta i potpunog presjeka živca, dolazi do promjena u neuronima koji na isti način nastoje stvoriti kompenzacijske puteve (45). U prilog navedenome govori i teorija kortikalnog ponovnog mapiranja, koja se temelji na hipotezi da mozak reagira na gubitak ekstremiteta reorganizacijom somatosenzornih mapa (39).

Drugi mogući mehanizam koji leži u osnovi fantomske boli je propioceptivno pamćenje. Propriocepcija se definira kao svijest mozga o položaju ekstremiteta u prostoru, a

pacijenti nakon amputacije i dalje posjeduju proprioceptivno pamćenje (46). Kada dođe do amputacije, memorijski engrami ekstremiteta se zadržavaju u mozgu, iako vizualna povratna informacija potvrđuje odsutnost ekstremiteta. Ovu teoriju podupire studija repozicije ekstremiteta nakon regionalne anestezije, pri čemu su pacijenti izjavili da im se ekstremiteti nalaze u zadnjem položaju kojeg su se sjećali prije anestezije (47). Također je moguće da proprioceptivna sjećanja imaju zaštitnu ulogu, služeći kao podsjetnik na bolne situacije i kako ih popraviti, kao što je pomicanje ekstremiteta bez potvrđivanja vizualnom povratnom spregom (48). Pacijenti s amputacijom su prijavili osjećaj da su im odstranjeni dijelovi ekstremiteta zapeli u zadnjim položajima kojih su se sjećali prije amputacije, podupirući pohranjenu proprioceptivnu memoriju kao konačnu povratnu informaciju iz ekstremiteta (48).

2.4. Čimbenici rizika za razvoj kronične postoperativne boli

Čimbenici rizika za kroničnu postoperativnu bol mogu imati poveznicu s razvojem fantomske boli, koja se također može klasificirati kao postoperativna kronična bol. Kronična bol općenito ima nasljednost u rasponu od 30% do 70%, a smatra se da je nasljednost kronične boli rezultat interakcije između višestrukih mutiranih gena i poremećaja okoliša (49). Pretpostavlja se da se različite genetske varijante mogu utjecati na rizik prijelaza iz akutne postoperativne boli u kroničnu bol te da se oko dvije trećine genetskih varijanti nalazi u egzonomima na genima (21,50). Kalijevi (K⁺) kanali imaju važnu ulogu u širenju akcijskih potencijala, a hiperekscitabilnost neurona ključna je značajka kronične boli. Otvaranje K⁺ kanala hiperpolarizira neurone, čime se smanjuje vodljivost. Utvrđeno je da genotip K⁺ kanala predviđa pragove akutne boli, rizik od razvoja kronične boli i analgetsku učinkovitost (51).

Njemački *PAIN OUT* registar koji je prikupio podatke 115 775 pacijenata, s 578 kirurških odjela u 105 bolnica, analizirao je Gerbershagen koji je utvrdio da neovisno o trajanju i vrsti kirurškog zahvata, pacijenti s preoperativnom kroničnom boli, ženskog spola i mlađe životne dobi, češće prijavljuju razvoj postoperativne boli (52). Međutim, ti podaci ne uključuju amputacije (52).

Niraj i Rowbotham izvijestili su o psihološkim čimbenicima koji su povezani s povećanom učestalošću kronične postoperativne boli (53). Otkrili su da su prisutnost anksioznosti, depresije, negativne percepcije bolesti, loše strategije suočavanja, niskog osjećaja kontrole, slabe socijalne kontrole, slabe socijalne podrške i visokih očekivanja povezani s

razvojem kronične postoperativne boli (53). Hinrichs–Rocker i suradnici proveli su sustavni pregled kako bi identificirali psihološke determinante kronične postoperativne boli i otkrili kako su depresija, psihološka ranjivost, stres i kasni povratak na posao pokazali vjerojatnu korelaciju s kroničnom postoperativnom boli (54). Montes i suradnici pokušali su osmisliti klinički model predviđanja rizika za razvoj kronične postoperativne boli nakon operacije trbušne hernije, histerektomije i torakotomije u svojoj studiji na 2 929 pacijenata (55). Izdvojili su 6 kliničkih prediktora – starija životna dob, loš rezultat SF12 - fizičkog upitnika (eng. *Short-Form 12 Health Survey*), loš rezultat SF12- mentalnog upitnika, preoperativnu bol u području operacije, preoperativnu bol u drugim područjima i vrstu operacije, koji su identificirani kod 73% pacijenata koji su naknadno razvili kroničnu postoperativnu bol (55). Borsook i suradnici podupiru tvrdnju da prisutnost preoperativne boli, bez obzira na mjesto i vrstu kirurškog zahvata, značajno povećava rizik od razvoja kronične postoperativne boli (56).

Pacijenti s preoperativnom boli nerijetko uzimaju opioidne lijekove koji dovode do aktivacije i anti-nocicepcijskih i pro-nocicepcijskih sustava. Analgezija i hiperalgezija izazvana opioidima posljedica su interakcije ova dva suprotna procesa, a dugotrajna izloženost opioidima rezultira smanjenjem analgetskog učinka (57). Studija koju su proveli Roulet i suradnici ukazuje da je konzumacija opioida prije operacije bila povezana s povećanom potrebom za morfijem nakon amputacije (58). Ukupno su 22 pacijenta podvrgnuta amputaciji bila uključena u ovu opservacijsku studiju, od čega 12 u skupini koja je primala opioide prije amputacije i 10 u skupini koja nije primala opioide. Prosječna konzumacija opioida trećeg postoperativnog dana bila je veća u opioidnoj skupini, a ta se razlika održala i 7. dana (58). Studija koju su proveli Armaghani i suradnici ukazuje na slične nalaze, odnosno na to da dolazi do povećane potrebe za opioidima nakon operacije kod pacijenata koji su ih uzimali prije operacije (59).

3. CILJEVI I HIPOTEZE

C1: Utvrditi utjecaj mjesta i razine amputacije na razvoj fantomske boli.

C2: Utvrditi utjecaj indikacije za amputaciju na razvoj fantomske boli.

C3: Utvrditi utjecaj preoperativnih/postoperativnih fizičkih simptoma na razvoj fantomske boli.

C4: Utvrditi utjecaj preoperativnih/ postoperativnih psihičkih simptoma na razvoj fantomske boli.

H1: Fantomska bol se češće javlja kod amputacija donjih ekstremiteta i onih na proksimalnom dijelu ekstremiteta, u usporedbi s amputacijama gornjih ekstremiteta i onih na distalnom dijelu ekstremiteta.

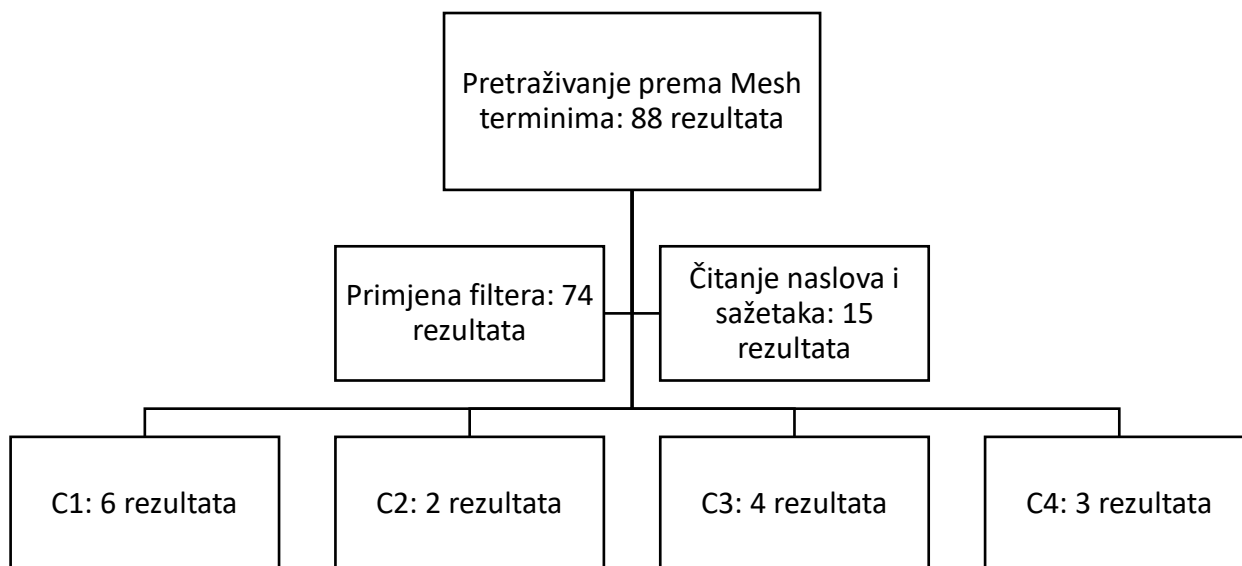
H2: Fantomska bol se češće javlja kod osoba čije ja je indikacija za amputaciju dijabetes melitus, u odnosu na ostale indikacije za amputaciju.

H3: Bol prije operacije i jaka bol nakon amputacije značajno su povezani s razvojem fantomske boli.

H4: Anksioznost i depresija u preoperativnom i postoperativnom periodu su značajno povezani s razvojem fantomske boli.

4. METODE ISTRAŽIVANJA

Pretraživanje literature provedeno je na PubMed bazi podataka uz pomoć Mesh termina ("Phantom limb pain"[Mesh]) AND "Risk factors"[Mesh]) te su uključena sva klinička istraživanja, randomizirana kontrolirana istraživanja, pregledni radovi, sustavni pregledni radovi i metaanalize. Iako je inicijalno planirano da će se uključiti samo studije objavljene u posljednjih 10 godina, zbog malog broja pronađenih studija u kojima su ispitivani psihički simptomi, uključene su studije objavljene u posljednjih 20 godina. Nakon čitanja naslova i sažetaka, u rad su uključene sve studije u kojima je dokazana povezanost specifičnih čimbenika rizika i fantomske boli, a isključene su studije koje se odnose na dijagnostiku i liječenje fantomske boli. Dokumentiran je ukupan broj pronađenih rezultata nakon primjene Mesh termina, broj rezultata nakon primjene filtera i broj rezultata uključenih u pregledni rad nakon čitanja naslova i sažetaka. Studije uključene u rad grupirane su i analizirane obzirom na postavljene ciljeve i hipoteze te su obzirom na rezultate i zaključke studija potvrđene ili opovrgnute hipoteze.



Slika 2 - grafički prikaz pretraživanja literature

5. RASPRAVA

Pretraživanjem literature je pronađeno ukupno 15 studija u kojima je dokazivana povezanost pojedinih čimbenika rizika s razvojem fantomske boli nakon amputacije (Tablica 1.). Obzirom da je u pojedinim studijama dokazana značajna povezanost fantomske boli s više različitih čimbenika rizika, za dokazivanje postavljenih hipoteza koristiti će se pojedinačni rezultati.

Tablica 1. Rezultati pretraživanja literature.

| Autori studije | Uzorak ispitanika | Značajni čimbenici rizika za razvoj fantomske boli |
|---|---|--|
| Ahmed i suradnici (2017) (27) | 160 ispitanika (43,1% iznad koljena, 34,88% ispod koljena, 17,9% iznad lakta i 7,9% ispod lakta) | proksimalna amputacija, preoperativna bol |
| Davidson i suradnici (2010) (61) | 56 ispitanika (17 amputacija gornjih i 39 amputacija donjih ekstremiteta) | amputacija gornjih ekstremiteta |
| Ephraim i suradnici (2005) (31) | 914 pacijenata | postoperativna depresija |
| Hanley i suradnici (2007) (67) | 57 ispitanika s amputacijom donjih ekstremiteta | preoperativna bol, akutna fantomska bol |
| Huo i suradnici (2023) (60) | 168 ispitanika (27 amputacija gornjih i 141 amputacija donjih ekstremiteta/ 140 proksimalnih i 28 distalnih amputacija) | amputacija donjih ekstremiteta, proksimalna amputacija, preoperativna bol, višestruke amputacije i starija životna dob |
| Jiang i suradnici (2021) (63) | 162 ispitanika | proksimalna amputacija, preoperativna bol i vrijeme amputacije |

| | | |
|---|--|--|
| Kelle i suradnici (2017) (62) | 101 ispitanik s amputacijom donjih ekstremiteta | proksimalna amputacija |
| Lans i suradnici (2022) (64) | 1 565 ispitanika s amputacijom donjih ekstremiteta | proksimalna razina amputacije i povijest psihijatrijske bolesti |
| Larbig i suradnici (2019) (6) | 52 ispitanika | akutna i kronična preoperativna, subakutna postoperativna bol, preoperativna depresija i anksioznost |
| Limakatso i suradnici (2020) (1) | meta-analiza (39 studija) | trajna preoperativna bol, proksimalna amputacija, bol bataljka, amputacija donjih ekstremiteta i fantomske senzacije |
| Limakatso i suradnici (2024) (66) | 208 ispitanika s amputacijom donjih ekstremiteta | dijabetes melitus kao indikacija, trajna preoperativna bol i bol bataljka |
| Noguchi i suradnici (2019) (65) | 44 ispitanika s amputacijom donjih ekstremiteta | dijabetes melitus kao indikacija |
| Raichle i suradnici (2015) (68) | 69 ispitanika s amputacijom donjih ekstremiteta | preoperativna anksioznost |
| Richardson i suradnici (2007) (69) | 59 pacijenata s amputacijom donjih ekstremiteta | postoperativna anksioznost i depresija |
| Yin i suradnici (2017) (3) | 391 ispitanik | preoperativna bol |

5.1. Utjecaj mjesta i razine amputacije na razvoj fantomske boli

Pacijenti (n=168) koji su podvrgnuti amputaciji zbog zloćudnih tumora od 2013. do 2023. godine retrospektivno su analizirani i podijeljeni u skupinu s fantomskom boli i skupinu

bez fantomske boli, u studiji koju su proveli Huo i suradnici (60). Mjesta amputacije bili su gornji ekstremiteti kod 27 pacijenata i donji ekstremiteti kod 141 pacijenta, uključujući 140 slučajeva proksimalne amputacije i 28 slučajeva distalne amputacije. Ukupno je 97 pacijenata (57,7%) razvilo fantomsku bol, od čega njih 87,6% s amputacijom donjih ekstremiteta i 12,4% s amputacijom gornjih ekstremiteta. Uspoređujući prema razini amputacije, fantomsku bol je razvilo 90 od 140 pacijenata podvrgnutih proksimalnoj amputaciji i samo 7 od 28 pacijenata podvrgnutih distalnoj amputaciji. Kao značajni čimbenici rizika za postoperativnu fantomsku bol u navedenoj studiji izdvojeni su amputacija donjih ekstremiteta, proksimalna amputacija, preoperativna bol, višestruke amputacije i starija životna dob (60).

Istraživanje koje su proveli Davidson i suradnici pokazalo je da od 17 pacijenata s amputacijom gornjih ekstremiteta samo 1 nije razvio fantomsku bol, dok od 39 pacijenata s amputacijom donjih ekstremiteta, njih 14 nije razvilo fantomsku bol (61). Obrada podataka pokazala je da su pacijenti s amputacijom gornjih ekstremiteta prijavili značajno višu učestalost i jačinu fantomske boli nakon amputacije nego pacijenti s amputacijom donjih ekstremiteta (61).

Ahmed i suradnici proveli su prospektivno, opservacijsko, dvogodišnje istraživanje na 160 pacijenata podvrgnutih amputaciji uslijed karcinoma (27). Većina amputacija bila je u razini iznad koljena (43,1%), zatim ispod koljena (34,88%), iznad lakta (17,9%) i ispod lakta (7,9%). Statističkom obradom podataka dokazano je da je proksimalna razina amputacije povezana sa značajno višom prevalencijom fantomske boli nego distalna razina amputacije (27).

Kelle i suradnici proveli su istraživanje u koje je uključen 101 pacijent s amputacijom donjih ekstremiteta, a pacijenti su bili podijeljeni u tri skupine prema razini amputacije: 1) od dezartikulacije kuka do dezartikulacije koljena (uključujući dezartikulaciju koljena) (25 pacijenata; 2) transtibijalna amputacija (ispod koljena do gležnja uključujući dezartikulaciju gležnja) (41 pacijent); 3) amputacija ispod gležnja do nožnog prsta (35 pacijenata) (62). Utvrđene su statistički značajne razlike u intenzitetu boli (VAS), pri čemu su prisutnost i intenzitet fantomske boli bili značajno viši kod proksimalnih amputacija iznad koljena, u odnosu na distalne amputacije ispod koljena (62).

Jiang i suradnici ispitivali su prevalenciju fantomske boli i čimbenike rizika za razvoj iste kod 162 pacijenata (63). U prvom mjesecu nakon amputacije prevalencija fantomske boli bila je 54,3%, a trajanje preoperativne boli i razina amputacije bili su značajno povezani s

razvojem iste. Daljnja analiza pokazala je da su pacijenti čija je razina amputacije bila ispod zapešća i skočnog zgloba (distalna amputacija) imali značajno smanjenu prevalenciju fantomske boli. Binarna logistička regresijska analiza utvrdila je da je razina amputacije primarni faktor rizika za razvoj fantomske boli, a ostali čimbenici su uključivali dugotrajnu preoperativnu bol i vrijeme amputacije (63).

Lans i suradnici proveli su istraživanje s ciljem identificiranja čimbenika povezanih s razvojem fantomske boli nakon amputacije donjih ekstremiteta. Retrospektivno je identificirano 1 565 pacijenata koji su bili podvrgnuti primarnoj amputaciji iznad koljena, dezartikulaciji koljena ili amputaciji ispod koljena. Razine amputacije za amputacije iznad koljena i dezartikulacije koljena kombinirane su kao proksimalna razina amputacije, dok su amputacije ispod koljena provedene kod 61% pacijenata. Fantomsku bol razvilo je 584 pacijenata (37%), a detaljnijom analizom utvrđeno je da su proksimalna razina amputacije i povijest psihijatrijske bolesti bili značajno povezani s višim stopama fantomske boli (64).

Usporedba prevalencije fantomske boli obzirom na mjesto amputacije (gornji ili donji ekstremiteti) ispitivani su u tri studije uključene u ovaj pregledni rad (1,60,61) te su rezultati dvije od ukupno 3 studije potvrdili da do razvoja fantomske boli češće dolazi kod pacijenata podvrgnutih amputaciji donjih ekstremiteta (1,61). Iako razlog navedenome može biti generalno značajno češća prevalencija amputacije donjih ekstremiteta (1), do češćeg razvoja fantomske boli nakon amputacije donjih ekstremiteta može doći i zbog veće gustoće osjetnih receptora i živčanih završetaka pa oštećenje ovih opsežnih živčanih mreža može dovesti do veće vjerojatnosti abnormalne živčane signalizacije (14). Također, amputacije donjih ekstremiteta najčešće su indicirane komplikacijama dijabetesa melitusa, što kao samostalan čimbenik povećava rizik od razvoja fantomske boli (1). Gubitak donjih ekstremiteta ima veliki utjecaj na pokretljivost i neovisnost pacijenata, a gubitak navedenog potencijalno dovodi do viših razina stresa, anksioznosti i depresije te dodatno doprinijeti razvoju fantomske boli (68,69).

Od ukupnog broja uključenih studija, u njih šest dokazana je značajna povezanost proksimalne amputacije i razvoja fantomske boli (1,27,60,62,63,64), dok niti jedna studija nije dokazala povezanost fantomske boli i distalne amputacije. Fantomska bol češća je kod pacijenata s proksimalnim amputacijama u usporedbi s distalnim amputacijama zbog većine prethodno opisanih čimbenika povezanih s amputacijama donjih ekstremiteta. Proksimalne amputacije (iznad koljena ili lakta) uključuju odstranjivanje većih i središnjih živaca te je odstranjivanjem tih živaca, veća vjerojatnost da će formirati neurome i generirati abnormalne

signale boli (21,41). Također, somatosenzorni korteks mozga ima veću zastupljenost za proksimalne dijelove ekstremiteta pa prilikom proksimalne amputacije, mozak doživljava značajniji poremećaj u senzornom unosu. Pokušaj mozga da se reorganizira i prilagodi ovom gubitku može dovesti do abnormalnih osjetilnih iskustava, uključujući fantomsku bol, jer neuronski sklopovi pokušavaju popuniti prazninu koju je ostavio ekstremitet koji nedostaje (43).

Prema rezultatima pregledanih studija, fantomska bol se češće javlja kod amputacija donjih ekstremiteta i onih na proksimalnom dijelu ekstremiteta, u usporedbi s amputacijama gornjih ekstremiteta i onih na distalnom dijelu ekstremiteta, stoga se potvrđuje H1.

5.2. Utjecaj indikacije za amputaciju na razvoj fantomske boli

Noguchi i suradnici proveli su retrospektivno istraživanje u koje su bila uključena 44 pacijenta podvrgnuta amputaciji donjih ekstremiteta (65). Fantomsku bol je razvilo 50% pacijenata i to značajno češće pacijenti koji su amputaciji podvrgnuti uslijed komplikacija dijabetesa melitusa, dok traumatski uzrok amputacije nije bio značajno povezan s razvojem fantomske boli (65).

Pacijenti (n=208) koji su bili podvrgnuti amputacijama ekstremiteta između siječnja 2018. i listopada 2022. godine uključeni su u istraživanje koje su proveli Limakatso i suradnici (66). Kod svih ispitanika uključenih u istraživanje provedena je amputacija donjih ekstremiteta, a većina je imala amputacije iznad koljena (57%). Ukupna prevalencija fantomske boli bila je 71,73%, a kao značajni čimbenici povezani s istom izdvojeni su dijabetes melitus kao indikacija za amputaciju, trajna preoperativna bol i bol bataljka nakon amputacije (66).

Prevalencija fantomske boli obzirom na indikaciju za amputaciju ispitivana je samo u dvije studije uključene u ovaj rad (65,66) te je u obje studije potvrđeno da je dijabetes melitus kao indikacija za amputaciju značajno povezan s razvojem fantomske boli. Na temelju navedenoga se potvrđuje H2.

Prema dosadašnjim studijama, fantomska bol je značajno češća kod pacijenata koji boluju od dijabetesa melitusa zbog nekoliko čimbenika povezanih s osnovnim komplikacijama dijabetesa, osobito dijabetičke neuropatije i povezanih krvožilnih problema (65). Dijabetes melitus često dovodi do dijabetičke neuropatije, stanja u kojem su živci oštećeni zbog

dugotrajnog izlaganja visokim razinama glukoze u krvi. Već postojeće oštećenje živaca povećava vjerojatnost abnormalne živčane signalizacije i preosjetljivosti, što može pridonijeti razvoju fantomske boli (70). Dijabetes također može dovesti do slabe cirkulacije zbog oštećenja krvnih žila (mikrovaskularna i makrovaskularna oštećenja), što je najčešće komplikacija koja uzrokuje samu amputaciju te se kronična ishemijska bol može nastaviti kao fantomska bol nakon uklanjanja ekstremiteta (70). Pacijenti oboljeli od dijabetesa često imaju odgođeno zacjeljivanje rana i veći rizik od infekcije nakon amputacije. Ove komplikacije mogu uzrokovati dugotrajnu bol i iritaciju na mjestu amputacije, što može pridonijeti postojanosti i intenzitetu fantomske boli (52). Kronična bol prije amputacije može utjecati i na mentalno zdravlje pacijenata s dijabetesom melitusom, dovodeći do viših razina anksioznosti i depresije, što može povećati prevalenciju i intenzitet fantomske boli (69).

5.3. Utjecaj preoperativnih/postoperativnih fizičkih simptoma na razvoj fantomske boli

Prema meta-analizi koju su proveli Limakatso i suradnici, bol prije amputacije bila je drugi najčešći čimbenik pozitivno povezan s razvojem fantomske boli nakon amputacije (identificiran u četiri studije, koje predstavljaju kombiniranih 626 sudionika) (1). Autori su zaključili da pacijenti koji osjećaju intenzivnu bol u ekstremitetu prije podvrgavanja amputaciji, imaju i veću vjerojatnost da će prijaviti intenzivnu fantomsku bol (1).

Kod ispitanika uključenih u istraživanje koje su proveli Ahmed i suradnici, preoperativna bol bila je prisutna kod 36,67% pacijenata koji su uključeni u istraživanje, a postoperativno je dokazana viša prevalencija fantomske boli i fantomskih senzacija među pacijentima s preoperativnom boli (27). Postoperativna jaka fantomska bol bila je prisutna kod 84 (60,43%) pacijenata, te je dokazana značajna povezanost jakom preoperativnom boli (27).

Bol prije amputacije bila je značajan prediktor i akutne postoperativne boli i fantomske boli nakon 6 i 12 mjeseci u dvogodišnjoj prospektivnoj studiji na 57 pacijenata, provedenoj u velikom traumatološkom centru (67). Kod pacijenata su prije amputacije donjih ekstremiteta procijenjeni intenzitet i trajanje boli, a zatim su intenzitet akutne fantomske boli i boli bataljka procijenjeni su 4. i 5. dana nakon amputacije. Intenzitet akutne fantomske boli bio je jedini značajan neovisni prediktor intenziteta kronične fantomske boli 6 i 12 mjeseci nakon amputacije, dok je intenzitet boli prije amputacije bio jedini značajan prediktor kroničnog intenziteta fantomske boli nakon 24 mjeseca (67).

Larbig i suradnici su kod 52 pacijenta prikupljali podatke o prošlim stanjima kronične boli, akutnoj boli, depresiji, anksioznosti, socijalnoj podršci i ocjenama afektivnog distresa pomoću validiranih upitnika, dnevnika boli i intervjuva tjedan dana prije amputacije (6). Podaci o postoperativnoj boli rane, fantomskoj boli i fantomskim senzacijama prikupljeni su tjedan dana nakon amputacije, 3 mjeseca nakon te 12 mjeseci nakon. Obrada podataka ukazala je da su akutna i kronična bol prije amputacije i subakutna bol nakon amputacije značajno povezani s razvojem fantomske boli. Također, razvoj fantomske boli 12 mjeseci nakon amputacije bio je djelomično predviđen rezultatima depresije i anksioznosti prije amputacije (6).

Yin i suradnici proveli su retrospektivnu studiju u kojoj je sudjelovao 391 pacijent podvrgnut amputaciji ekstremiteta u tercijarnoj bolnici u Kini (3). Najčešća razina amputacije bila je transfemoralna (44,4%), a transtibijalna (36,1%) je bila sljedeća po učestalosti. Amputacija gornjih ekstremiteta (20,8%) bila je treća najčešća vrsta amputacije. Trauma, uključujući prometnu nesreću, ozljedu na radu i potres bila je indikacija kod 60,5% amputacija, dok su kronične krvožilne bolesti bile indikacija kod 21,1% pacijenata, a karcinom kod njih 18,4%. Fantomsku bol razvilo je 29% pacijenata, a bol prije amputacije identificirana je kao značajan čimbenik visokog rizika za razvoj fantomske boli, točnije 82,1% pacijenata s fantomskom boli osjećalo je bol prije amputacije (3).

Preoperativna bol je najčešće istraživani čimbenik rizika za razvoj fantomske boli te je značajna povezanost iste s razvojem fantomske boli dokazana u osam studija uključenih u ovaj rad (1,3,6,27,60,63,66,67). Akutna postoperativna bol je izdvojena kao značajan čimbenik rizika za razvoj fantomske boli u četiri studije (1,6,66,67). Obzirom da je od ukupno 15 studija uključenih u ovo istraživanje, njih devet potvrdilo da su bol prije operacije i jaka bol nakon amputacije značajno povezani s razvojem fantomske boli te niti jedna studija nije opovrgnula navedeno, potvrđuje se H3.

Fantomaska bol je češća kod pacijenata koji osjećaju bol prije amputacije zbog nekoliko međusobno povezanih čimbenika povezanih s načinom na koji živčani sustav procesira i pamti bol. Kronična bol prije amputacije može uzrokovati senzibilizaciju živčanog sustava, što znači da mozak i leđna moždina postaju osjetljiviji na signale boli, čak i na podražaje koji nisu bolni (46,47). Nakon što je ekstremitet amputiran, ova povećana osjetljivost može potrajati jer se somatosenzorni korteks mozga nastoji prilagoditi stalnim signalima boli. Međutim, ukoliko su prije amputacije bili prisutni značajni bolovi u zahvaćenom ekstremitetu, reorganizacija neuronskih mreža se može odviti na način da pojačava osjećaj boli, što rezultira fantomskom boli ekstremiteta (55,56).

Ne može se isključiti ni utjecaj psiholoških čimbenika povezanih s kroničnom preoperativnom boli, koji mogu značajno povećati šanse od razvoja fantomske boli. Pacijenti koji osjećaju bol prije amputacije često osjećaju više razine anksioznosti zbog boli i same operacije, što povećava vjerojatnost da će doživjeti fantomsku bol nakon operacije (54,66). Pacijenti koji već osjećaju bol mogu se uključiti u katastrofaliziranje boli, pri čemu očekuju da će bol biti jaka i nekontrolirana, što može pojačati iskustvo boli nakon amputacije i razvoj fantomske boli (71). S druge strane, pojedini pacijenti očekuju da će im amputacija značajno ublažiti bol, no kada bol osjećaju i nakon amputacije ili se ona transformira u fantomsku bol, psihološki i emocionalni odgovor pacijenata može biti intenzivan potencijalno pogoršavajući iskustvo boli (71).

5.4. Utjecaj preoperativnih/ postoperativnih psihičkih simptoma na razvoj fantomske boli

Raichle i suradnici ispitali su odnos između preoperativne anksioznosti i akutne postoperativne boli bataljka i fantomske boli nakon traumatske amputacije na uzorku od 69 pacijenata primljenih u veliku traumatološku bolnicu prve razine zbog amputacije donjih ekstremiteta (68). Prosječna bol i anksioznost ispitanika procijenjeni su prije amputacije, dok su fantomska bol i bol bataljka mjereni su svaki dan tijekom 5 dana nakon amputacije. Rezultati su pokazali da je viša razina preoperativne anksioznosti značajno povezana s višim ocjenama intenziteta fantomske boli za svaki od 5 dana nakon amputacije, dok je preoperativna anksioznost bila značajno povezana s ocjenama intenziteta boli bataljka samo prvog postoperativnog dana (68).

Richardson i suradnici proveli su studiju s ciljem identificiranja fizičkih i psiholoških čimbenika povezanih s razvojem fantomske boli, u koju je bilo uključeno 59 pacijenata podvrgnutih amputaciji donjih ekstremiteta zbog periferne vaskularne bolesti (69). Svaki pacijent je intervjuiran prije amputacije te 6 mjeseci nakon toga, a obradom podataka je dokazano da su prisutnost visokih razina postoperativne anksioznosti i depresije značajno povezane s razvojem fantomske boli (69).

Ephraim i suradnici proveli su istraživanje na 914 pacijenata podvrgnutih amputaciji, a rezultati su pokazali da su gotovo svi (95%) pacijenti osjetili 1 ili više vrsta boli povezanih s amputacijom nakon zahvata (31). Fantomska bol bila je najčešće prijavljena među ispitanicima

(79,9%), 67,7% prijavilo je bol u bataljku, a 62,3% bol u leđima. Obradom podataka pokazalo se da su simptomi depresije značajan prediktor visoke razine intenziteta fantomske boli (31).

Preoperativna/postoperativna anksioznost i depresija su najmanje istraživani čimbenici rizika za razvoj fantomske boli te su nakon pretraživanja literature, u ovaj rad uključene samo 4 studije koje su ispitivale isto (6,31,68,69). Međutim, u sve 4 studije je potvrđeno da su preoperativna/postoperativna anksioznost i depresija značajno povezani s razvojem fantomske boli te se potvrđuje H4.

Dosadašnjim je studijama potvrđeno da anksioznost može povećati osjetljivost osobe na bol, na temelju čega postoji veća vjerojatnost da će osobe s višim razinama anksioznosti češće doživjeti fantomsku bol (53). Razlog navedenome može biti sadržan u tome da anksioznost pojačava tjelesnu reakciju na stres, što može pogoršati percepciju boli i dovesti do toga da je pojedinac stalno spreman na signale boli. Anksioznost često uključuje strah od boli ili pogoršanja simptoma, što može povećati vjerojatnost fantomske boli (6).

Depresivne osobe mogu imati niži prag tolerancije boli, što ih čini osjetljivijima na razvoj fantomske boli (3). Također, depresija može dovesti do negativnih misaonih obrazaca, poput beznađa ili katastrofiziranja, što može dodatno pojačati iskustvo boli i stvoriti petlju povratne sprege u kojoj bol pogoršava depresiju koja zauzvrat pogoršava bol, uključujući fantomsku bol (31,55). Uzrok depresije može biti i nedostatak socijalne podrške, što povećava razine emocionalnog stresa, osjećaja usamljenosti, razvoja neučinkovitih mehanizama suočavanja, a sve navedeno može dovesti do povećane usredotočenosti na bol i veće vjerojatnosti da će pacijenti razviti fantomsku bol (53,54).

6. ZAKLJUČAK

Fantomska bol kompleksno je stanje na koje utječe niz fizičkih, neuroloških i psiholoških čimbenika. Prevalencija fantomske boli viša je kod pacijenata s amputacijama donjih ekstremiteta zbog veće gustoće živaca i pratećih patoloških mehanizama središnjeg i perifernog živčanog sustava. Također, proksimalne amputacije su povezane s većom prevalencijom fantomske boli zbog većeg opsega neuralnog poremećaja i kortikalne reorganizacije potrebne mozgu.

Pacijenti koji boluju od dijabetesa melitusa također su pod povećanim rizikom od razvoja fantomske boli, zbog komplikacija kao što su dijabetička neuropatija i narušena makro i mikro cirkulacija, što pogoršava oštećenje živaca i percepciju boli. Nadalje, pacijenti koji osjećaju značajnu bol prije amputacije imaju veću vjerojatnost da će razviti fantomsku bol, obzirom da pamćenje boli živčanog sustava i središnja senzibilizacija mogu postojati i nakon amputacije, nastavljajući generirati signale boli čak i u odsutnosti ekstremiteta.

Psihološki čimbenici također igraju ključnu ulogu u prevalenciji i težini fantomske boli te anksioznost i depresija značajno doprinose pojačanoj percepciji boli i većoj vjerojatnosti doživljavanja fantomske boli. Ovi čimbenici mogu pojačati tjelesnu reakciju na stres, povećati osjetljivost na bol i ojačati neprilagodljive živčane puteve koji održavaju osjećaj fantomske boli.

Zaključno, razvoj i postojanost fantomske boli u dijelovima ekstremiteta koji nedostaju rezultat su složene međugre između fizičkog stanja tijela i psihološkog stanja uma. Učinkovito upravljanje fantomskom boli zahtijeva holistički pristup usmjeren na fiziološke i psihološke aspekte, uključujući kontrolu boli, psihološku podršku i strategije rehabilitacije usmjerene na smanjenje utjecaja ovog izazovnog i često iscrpljujućeg stanja.

LITERATURA

1. Limakatso K, Bedwell GJ, Madden VJ, Parker R. The prevalence and risk factors for phantom limb pain in people with amputations: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2020;15(10):0240431.
2. Clark RL, Bowling FL, Jepson F, Rajbhandari S. Phantom limb pain after amputation in diabetic patients does not differ from that after amputation in nondiabetic patients. *Pain*. 2013;154(5):729-32.
3. Yin Y, Zhang L, Xiao H, Wen CB, Dai YE, et al. The pre-amputation pain and the postoperative deafferentation are the risk factors of phantom limb pain: a clinical survey in a sample of Chinese population. *BMC Anesthesiol*. 2017;17(1):69.
4. Desmond DM, Maclachlan M. Prevalence and characteristics of phantom limb pain and residual limb pain in the long term after upper limb amputation. *Int J Rehabil Res*. 2010;33(3):279-82.
5. Hnoosh AH. Phantom Limb and pain after traumatic lower extremity amputation. *J Fac Med Baghdad* . 2014;56(1), 57-61.
6. Larbig W, Andoh J, Huse E, Stahl-Corino D, Montoya P, et al. Pre- and postoperative predictors of phantom limb pain. *Neurosci Lett*. 2019;702:44-50.
7. Dijkstra PU, Geertzen JH, Stewart R, van der Schans CP. Phantom pain and risk factors: a multivariate analysis. *J Pain Symptom Manage*.2002;24(6):578-85.
8. Manchikanti L, Singh V. Managing phantom pain. *Pain Physician*. 2004;7(3):365-75.
9. Gallagher P, Allen D, Maclachlan M. Phantom limb pain and residual limb pain following lower limb amputation: a descriptive analysis. *Disabil Rehabil*. 2001;23(12):522-30.
10. Crane H, Boam G, Carradice D, Vanicek N, Twiddy M, Smith GE. Through-knee versus above-knee amputation for vascular and non-vascular major lower limb amputations. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;12(12):013839.
11. Morris CD, Potter BK, Athanasian EA, Lewis VO. Extremity amputations: principles, techniques, and recent advances. *Instr Course Lect*. 2015;64:105-17.
12. Finger S, Hustwit MP. Five early accounts of phantom limb in context: Paré, Descartes, Lemos, Bell, and Mitchell. *Neurosurgery*. 2003;52(3):675-86.
13. Nathanson M. Phantom limbs as reported by S. Weir Mitchell. *Neurology*. 1988;38(3):504-5.

14. Collins KL, Russell HG, Schumacher PJ, et al. A review of current theories and treatments for phantom limb pain. *J Clin Invest*. 2018;128(6):2168-76.
15. Woodhouse A. Phantom limb sensation. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2005;32(1-2):132-4.
16. Sherman RA, Sherman CJ, Parker L. Chronic phantom and stump pain among American veterans: results of a survey. *Pain*. 1984;18(1):83-95.
17. Sugawara AT, Simis M, Fregni F, Battistella LR. Characterisation of Phantom Limb Pain in Traumatic Lower-Limb Amputees. *Pain Res Manag*. 2021;2021:2706731.
18. Aternali A, Katz J. Recent advances in understanding and managing phantom limb pain. *F1000Res*. 2019;8:1000
19. Buchheit T, Van de Ven T, Hsia HL, et al. Pain Phenotypes and Associated Clinical Risk Factors Following Traumatic Amputation: Results from Veterans Integrated Pain Evaluation Research (VIPER). *Pain Med*. 2016;17(1):149-61.
20. Srivastava D. Chronic post-amputation pain: peri-operative management - Review. *Br J Pain*. 2017;11(4):192-202.
21. Clarke H, Katz J, Flor H, Rietschel M, Diehl SR, Seltzer Z. Genetics of chronic post-surgical pain: a crucial step toward personal pain medicine. *Can J Anaesth*. 2015;62(3):294-303.
22. Richardson C, Glenn S, Nurmikko T, Horgan M. Incidence of phantom phenomena including phantom limb pain 6 months after major lower limb amputation in patients with peripheral vascular disease. *Clin J Pain*. 2006;22(4):353-8.
23. Nortvedt F, Engelsrud G. "Imprisoned" in pain: analyzing personal experiences of phantom pain. *Med Health Care Philos*. 2014;17(4):599-608.
24. Bornemann-Cimenti H, Dorn C, Rumpold-Seitlinger G. Early Onset and Treatment of Phantom Limb Pain Following Surgical Amputation. *Pain Med*. 2017;18(12):2510-2.
25. Erlenwein J, Diers M, Ernst J, Schulz F, Petzke F. Clinical updates on phantom limb pain. *Pain Rep*. 2021;6(1):888.
26. Stankevicius A, Wallwork SB, Summers SJ, Hordacre B, Stanton TR. Prevalence and incidence of phantom limb pain, phantom limb sensations and telescoping in amputees: A systematic rapid review. *Eur J Pain*. 2021;25(1):23-38.
27. Ahmed A, Bhatnagar S, Mishra S, Khurana D, Joshi S, Ahmad SM. Prevalence of Phantom Limb Pain, Stump Pain, and Phantom Limb Sensation among the Amputated Cancer Patients in India: A Prospective, Observational Study. *Indian J Palliat Care*. 2017;23(1):24-35.

28. Jensen TS, Krebs B, Nielsen J, Rasmussen P. Phantom limb, phantom pain and stump pain in amputees during the first 6 months following limb amputation. *Pain*. 1983;17(3):243-56.
29. Jensen TS, Krebs B, Nielsen J, Rasmussen P. Immediate and long-term phantom limb pain in amputees: incidence, clinical characteristics and relationship to pre-amputation limb pain. *Pain*. 1985;21(3):267-78.
30. Kooijman CM, Dijkstra PU, Geertzen JHB, Elzinga A, van der Schans CP. Phantom pain and phantom sensations in upper limb amputees: an epidemiological study. *Pain*. 2000;87(1):33-41.
31. Ephraim PL, Wegener ST, MacKenzie EJ, Dillingham TR, Pezzin LE. Phantom pain, residual limb pain, and back pain in amputees: results of a national survey. *Arch Phys Med Rehabil*. 2005;86(10):1910-9.
32. Akenroye OO, Adebona OT, Akenroye AT. Surgical Care in the Developing World- Strategies and Framework for Improvement. *J Public Health Afr*. 2013;4(2):20.
33. Sin EI, Thong SY, Poon KH. Incidence of phantom limb phenomena after lower limb amputations in a Singapore tertiary hospital. *Singapore Med J*. 2013;54(2):75-81.
34. Lacoux PA, Crombie IK, Macrae WA. Pain in traumatic upper limb amputees in Sierra Leone. *Pain*. 2002;99(1-2):309-12.
35. Husum H, Resell K, Vorren G, et al. Chronic pain in land mine accident survivors in Cambodia and Kurdistan. *Soc Sci Med*. 2002;55(10):1813-6.
36. Schone HR, Baker CI, Katz J, et al. Making sense of phantom limb pain. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. Published online, 2022.
37. Lemons ML. Locate the Lesion: A Project-Based Learning Case that Stimulates Comprehension and Application of Neuroanatomy. *J Undergrad Neurosci Educ*. 2017;15(2):7-10.
38. Büntjen L, Hopf JM, Merkel C, et al. Somatosensory Misrepresentation Associated with Chronic Pain: Spatiotemporal Correlates of Sensory Perception in a Patient following a Complex Regional Pain Syndrome Spread. *Front Neurol*. 2017;8:142.
39. Flor H, Elbert T, Knecht S, et al. Phantom-limb pain as a perceptual correlate of cortical reorganization following arm amputation. *Nature*. 1995;375(6531):482-4.
40. Lü YF, Yang Y, Li CL, Wang Y, Li Z, Chen J. The Locus Coeruleus-Norepinephrine System Mediates Empathy for Pain through Selective Up-Regulation of P2X3 Receptor in Dorsal Root Ganglia in Rats. *Front Neural Circuits*. 2017;11:66.

41. Aydemir K, Demir Y, Güzelküçük Ü, Tezel K, Yilmaz B. Ultrasound Findings of Young and Traumatic Amputees With Lower Extremity Residual Limb Pain in Turkey. *Am J Phys Med Rehabil.* 2017;96(8):572-7.
42. Zatorre RJ, Fields RD, Johansen-Berg H. Plasticity in gray and white: neuroimaging changes in brain structure during learning. *Nat Neurosci.* 2012;15(4):528-36.
43. Jiang G, Yin X, Li C, et al. The Plasticity of Brain Gray Matter and White Matter following Lower Limb Amputation. *Neural Plast.* 2015;2015:823185.
44. Klein MM, Treister R, Raj T, et al. Transcranial magnetic stimulation of the brain: guidelines for pain treatment research. *Pain.* 2015;156(9):1601-14.
45. Kaur A, Guan Y. Phantom limb pain: A literature review. *Chin J Traumatol.* 2018;21(6):366-8.
46. Anderson-Barnes VC, McAuliffe C, Swanberg KM, Tsao JW. Phantom limb pain--a phenomenon of proprioceptive memory?. *Med Hypotheses.* 2009;73(4):555-8.
47. Gentili ME, Verton C, Kinirons B, Bonnet F. Clinical perception of phantom limb sensation in patients with brachial plexus block. *Eur J Anaesthesiol.* 2002;19(2):105-8.
48. Katz J, Melzack R. Pain 'memories' in phantom limbs: review and clinical observations. *Pain.* 1990;43(3):319-36.
49. Schoeps A, Rudolph A, Seibold P, et al. Identification of new genetic susceptibility loci for breast cancer through consideration of gene-environment interactions. *Genet Epidemiol.* 2014;38(1):84-93.
50. Mogil JS, Wilson SG, Bon K, et al. Heritability of nociception I: responses of 11 inbred mouse strains on 12 measures of nociception. *Pain.* 1999;80(1-2):67-82.
51. Tsantoulas C. Emerging potassium channel targets for the treatment of pain. *Curr Opin Support Palliat Care.* 2015;9(2):147-54.
52. Gerbershagen HJ. Procedure-specific postoperative pain treatment, 2015. Dostupno na: <https://dSPACE.library.uu.nl/handle/1874/311168>. Pristupljeno 07.08.2024.
53. Niraj G, Rowbotham DJ. Persistent postoperative pain: where are we now?. *Br J Anaesth.* 2011;107(1):25-9.
54. Hinrichs-Rocker A, Schulz K, Järvinen I, Lefering R, Simanski C, Neugebauer EA. Psychosocial predictors and correlates for chronic post-surgical pain (CPSP) - a systematic review. *Eur J Pain.* 2009;13(7):719-30.
55. Montes A, Roca G, Sabate S, et al. Genetic and Clinical Factors Associated with Chronic Postsurgical Pain after Hernia Repair, Hysterectomy, and Thoracotomy: A Two-year Multicenter Cohort Study. *Anesthesiology.* 2015;122(5):1123-41.

56. Borsook D, Kussman BD, George E, Becerra LR, Burke DW. Surgically induced neuropathic pain: understanding the perioperative process. *Ann Surg.* 2013;257(3):403-12.
57. Koppert W, Schmelz M. The impact of opioid-induced hyperalgesia for postoperative pain. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2007;21(1):65-83.
58. Rouillet S, Nouette-Gaulain K, Biaï M, et al. Preoperative opioid consumption increases morphine requirement after leg amputation. *Can J Anaesth.* 2009;56(12):908-13.
59. Armaghani SJ, Lee DS, Bible JE, et al. Increased Preoperative Narcotic Use and Its Association With Postoperative Complications and Length of Hospital Stay in Patients Undergoing Spine Surgery. *Clin Spine Surg.* 2016;29(2):93-8.
60. Huo X, Huang P, Di H, et al. Risk Factors Analysis of Phantom Limb Pain in Amputees with Malignant Tumors. *J Pain Res.* 2023;16:3979-92.
61. Davidson JH, Khor KE, Jones LE. A cross-sectional study of post-amputation pain in upper and lower limb amputees, experience of a tertiary referral amputee clinic. *Disabil Rehabil.* 2010;32(22):1855-62.
62. Kelle B, Kozanoğlu E, Biçer ÖS, Tan İ. Association between phantom limb complex and the level of amputation in lower limb amputee. *Acta Orthop Traumatol Turc.* 2017;51(2):142-5.
63. Jiang S, Zheng K, Wang W, Pei Y, Qiu E, Zhu G. Phantom Limb Pain and Sensations in Chinese Malignant Tumor Amputees: A Retrospective Epidemiological Study. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2021;17:1579-87.
64. Lans J, Groot OQ, Hazewinkel MHJ, et al. Factors Related to Neuropathic Pain following Lower Extremity Amputation. *Plast Reconstr Surg.* 2022;150(2):446-55.
65. Noguchi S, Saito J, Nakai K, Kitayama M, Hirota K. Factors affecting phantom limb pain in patients undergoing amputation: retrospective study. *J Anesth.* 2019;33(2):216-20.
66. Limakatso K, Ndhlovu F, Usenbo A, Rayamajhi S, Kloppers C, Parker R. The prevalence and risk factors for phantom limb pain: a cross-sectional survey. *BMC Neurol.* 2024;24(1):57.
67. Hanley MA, Jensen MP, Smith DG, Ehde DM, Edwards WT, Robinson LR. Pre-amputation pain and acute pain predict chronic pain after lower extremity amputation. *J Pain.* 2007;8(2):102-9.

68. Raichle KA, Osborne TL, Jensen MP, Ehde DM, Smith DG, Robinson LR. Preoperative state anxiety, acute postoperative pain, and analgesic use in persons undergoing lower limb amputation. *Clin J Pain*. 2015;31(8):699-706.
69. Richardson C, Glenn S, Horgan M, Nurmikko T. A prospective study of factors associated with the presence of phantom limb pain six months after major lower limb amputation in patients with peripheral vascular disease. *J Pain*. 2007;8(10):793-801.
70. Chang BL, Mondshine J, Fleury CM, Attinger CE, Kleiber GM. Incidence and Nerve Distribution of Symptomatic Neuromas and Phantom Limb Pain after Below-Knee Amputation. *Plast Reconstr Surg*. 2022;149(4):976-85.
71. Vase L, Egsgaard LL, Nikolajsen L, Svensson P, Jensen TS, Arendt-Nielsen L. Pain catastrophizing and cortical responses in amputees with varying levels of phantom limb pain: a high-density EEG brain-mapping study. *Exp Brain Res*. 2012;218(3):407-17.

PRILOZI

| | |
|--|----|
| Slika 1 - grafički prikaz klasifikacije boli nakon amputacije..... | 11 |
| Slika 2 - grafički prikaz pretraživanja literature..... | 19 |
| Tablica 1. Rezultati pretraživanja literature..... | 19 |

ŽIVOTOPIS

OSOBNI PODACI:

Ime i prezime: Tijana Brenko

Datum i mjesto rođenja: 03.04.1977.g., Rijeka

OBRAZOVANJE:

2021.g.- do danas: Sveučilišni diplomski studij Sestrinstvo-promicanje i zaštita mentalnog zdravlja

2018.g.-2021.g.: Preddiplomski studij Sestrinstvo, Sveučilište u Rijeci, Fakultet zdravstvenih studija

1991.g.-1995.g. : Srednja medicinska škola u Rijeci

1983.g.-1991.g. : Osnovna škola Gornja Vežica Rijeka

RADNO ISKUSTVO:

2021.g.-do danas : KBC Rijeka, Klinika za kirurgiju, Zavod za kardiotorakalnu kirurgiju, Odjel torakalne kirurgije s intenzivnom njegom

2019.g.-2020.g. : Centar za rehabilitaciju „Fortica“, Kraljevica

1996.g.-2019.g. : Dom za starije i nemoćne osobe „Mali Kartec“