



## Središnja medicinska knjižnica

**Baranović, Senka (2015) *Utjecaj opće anestezije i interskalenskoga bloka brahijalnoga spleta na koncentracije hormona štitnjače i kortizola nakon elektivnih operacija ramena [Influence of general anaesthesia and interscalene block anaesthesia on thyroid hormones and cortisol levels after elective shoulder surgery].* Doktorska disertacija, Sveučilište u Zagrebu.**

<http://medlib.mef.hr/2188>

University of Zagreb Medical School Repository

<http://medlib.mef.hr/>

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET

Senka Baranović

**Utjecaj opće anestezije i interskalenskoga  
bloka brahijalnoga spleta na koncentracije  
hormona štitnjače i kortizola nakon  
elektivnih operacija ramena**

DISERTACIJA



**Zagreb, 2015.**

Disertacija je izrađena u Klinici za traumatologiju Kliničkoga bolničkog centra „Sestre milosrdnice“ u Zagrebu.

Voditeljica rada: prof. dr. sc. Branka Maldini, prim., dr. med.

# SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
1.1. Intraoperacijski stresni odgovor .....	1
1.2. Primarni podražaji neuroendokrinih refleksa .....	3
1.2.1. Hipotenzija.....	3
1.2.2. Kisik, ugljični dioksid i vodikovi ioni .....	3
1.2.3. Anksioznost i emocije.....	3
1.2.4. Temperatura.....	4
1.2.5. Anestezija .....	4
1.2.6. Bol.....	4
1.3. Podjela stresnog odgovora .....	6
1.4. Hormoni stresa.....	6
1.4.1. Katekolamini.....	6
1.4.2. Glukagon.....	7
1.4.3. Inzulin .....	7
1.4.4. Kortizol.....	7
1.4.5. Hormoni štitnjače.....	8
1.4.6. Hormon rasta .....	9
1.4.7. Arginin-vazopresin .....	9
1.4.8. Aldosteron.....	9
1.4.9. Renin-angiotenzin.....	9
1.5. Parakrina reakcija .....	10
1.5.1. Citokini i drugi medijatori upale .....	10
1.6. Imunosni odgovor na stres – imunomodulacija.....	11
1.7. Modifikacijski faktori perioperacijskoga stresnog odgovora .....	12
1.7.1. Opća anestezija .....	12
1.7.2. Regionalna anestezija lokalnim anestetikom.....	13
1.7.3. Ublažavanje anksioznosti .....	14
1.7.4. Prijeoperacijska ravnoteža tekućina .....	15
1.7.5. Kontrola boli.....	15
1.8. Regionalna anestezija, analgezija i stresni odgovor .....	15
1.9. Intraoperacijski stresni odgovor ovisan o anestheticima .....	18
1.9.1. Inhalacijski anestetici.....	18

1.9.2. Intravenski anestetici .....	18
1.9.3. Opioidi .....	19
1.10. Periferni metabolizam hormona štitnjače: pregled literature.....	21
1.10.1. Pregled hormona štitnjače.....	22
1.10.2. Promjene u perifernome metabolizmu: „Euthyroid Sick Syndrome“ i sindrom niskog T3 .....	24
1.10.3. Metabolički putovi koji utječu na periferni metabolizam hormona štitnjače ...	25
1.10.4. Dejodinacija.....	25
1.10.5. Glukuronidacija .....	26
1.10.6. Sulfacija .....	27
1.10.7. Antioksidacijski enzimski sustavi i lipidna peroksidacija .....	27
1.10.8. Čimbenici stila života koji utječu na pretvorbu hormona štitnjače u ciljnim tkivima .....	27
1.10.9. Učinak kortizola na hormone štitnjače u stresu .....	28
1.11. Rotatorna manšeta .....	29
1.11.1. Klinička slika .....	29
1.11.2. Podjela ruptura rotatorne manšete .....	30
1.11.3. Kirurški zahvat.....	31
1.11.4. Inervacija ramenog zgloba – brahijalni splet.....	31
1.11.5. Vrste regionalnih tehnika analgezije i anestezije u kirurgiji ramena.....	31
1.11.6. Upotreba živčanoga stimulatora nasuprot primjeni ultrazvuka pri izvođenju interskalenskoga bloka.....	35
1.11.7. Volumen lokalnog anestetika .....	35
1.11.8. Komplikacije interskalenskoga bloka brahijalnoga spleta .....	36
1.11.9. Kontraindikacije interskalenskoga bloka brahijalnoga spleta .....	36
2. HIPOTEZA .....	38
3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA.....	39
3.1. Opći cilj .....	39
3.2. Specifični ciljevi .....	39
4. ISPITANICI I METODE .....	40
4.1. Ispitanici .....	40
4.2. Metode .....	42

4.2.1. Metode određivanja laboratorijskih vrijednosti.....	44
4.2.2. Procjena boli (VAS) .....	45
4.3. Statistička obrada podataka .....	45
5. REZULTATI.....	47
6. RASPRAVA .....	73
6.1. Ograničenja istraživanja .....	83
7. ZAKLJUČCI.....	84
8. SAŽETAK.....	85
9. SUMMARY .....	87
10. LITERATURA.....	89
11. ŽIVOTOPIS .....	108

## ZAHVALA

Zahvaljujem svojoj mentorici prof. dr. sc. Branki Maldini na svesrdnoj pomoći pri izradi ove disertacije i svim djelatnicima Klinike za traumatologiju, posebno voditeljici Kliničke jedinice za biokemiju u traumatologiji i ortopediji Kliničkoga bolničkog centra „Sestre milosrdnice“ dr. sc. Marini Pavić, Endokrinološkom laboratoriju Kliničkoga bolničkog centra „Sestre milosrdnice“, kao i svima ostalima koji su sudjelovali u liječenju bolesnika čiji su podatci upotrijebljeni u ovom radu.

Posebno dugujem zahvalnost dr. sc. Milanu Miloševiću na pomoći u statističkoj obradi podataka i tehničkom oblikovanju disertacije.

Zahvaljujem dr. sc. Mariju Kopljaru na velikoj kolegijalnosti i bodrenju pri nastajanju ove disertacije.

Najtoplije zahvaljujem svojoj majci na velikoj potpori, toplini i pažnji koju mi je pružala tijekom mogega cjelokupnog obrazovanja.

## POPIS KRATICA

ACTH	adrenokortikotropni hormon
Anti-TG	tiroglobulinska antitijela
Anti-TPO	antitijela na tiroidnu peroksidazu
ASA	Američko društvo anesteziologa
AVP	arginin-vazopresin
CRF	faktor (hormon) koji oslobađa kortikotropin
CRP	C-reaktivni protein
DIT	dijodtirozin
EKG	elektrokardiogram
ESS	eutiroidni sindrom
FT3	slobodni trijodtironin
FT4	slobodni tiroksin
GUK	glukoza
HbA1c	hemoglobin A1c
IL-1, 2, 6, 10	interleukin 1, 2, 6, 10
ISB	interskalenski blok
MIT	monojodtirozin
NaCl	natrijev klorid
NSAID	nesteroidni protuupalni lijekovi
NTIL	netiroidna bolest
OA	opća anestezija
PCA	analgezija koju kontrolira bolesnik
PONV	poslijeoperacijska mučnina i povraćanje
RA	regionalna anestezija
rT3	reverzni trijodtironin
RTG	rendgen
T2	dijodtironin
T3	trijodtironin
T4	tiroksin
TBG	globulin koji veže tiroidne hormone
TBPA	prealbumin koji veže tiroksin
TGB	tiroglobulin
TNF- $\alpha$	čimbenik nekroze tumora alfa
TRH	hormon koji oslobađa tiotropin
TSH	hormon koji stimulira tiroideju
VAS	vizualno-analoga skala boli



# 1. UVOD

Jedan od najvažnijih čimbenika u razvoju moderne kirurgije i anestezije jest sprječavanje niza fizioloških promjena koje u perioperacijskom razdoblju uzrokuju stresni odgovor.

Različite anesteziološke tehnike, komplicirani kirurški postupci i stanje pacijenta zbog popratnih bolesti povećavaju perioperacijski rizik (1). Glavni cilj suvremene anestezije i kirurgije jest siguran ishod (2). U proteklih nekoliko desetljeća zabilježeno je znatno smanjenje morbiditeta i mortaliteta zahvaljujući boljem razumijevanju patofiziologije, optimalizaciji liječenja uporabom novih i sigurnijih lijekova, kontinuiranom praćenju bolesnika, dobromu monitoringu, kao i dobroj poslijeoperacijskoj skrbi (3).

## 1.1. Intraoperacijski stresni odgovor

Stresni odgovor na kirurški zahvat nesvjesna je reakcija na ozljedu tkiva i podrazumijeva autonomne, hormonske i metaboličke promjene koje nastaju zbog ozljede ili traume (1, 4).

Opći odgovor organizma na vanjski štetni podražaj ili ozljedu odnosi se na višestruke endokrine, metaboličke i biokemijske reakcije (5). Intenzitet odgovora ovisi o jačini, snazi i trajanju podražaja. Kada je izazvan takav refleksni odgovor i pokrenuta kaskada tvari između osi hipotalamus-hipofiza, neuroendokrinoga hormonskog sustava i autonomnoga živčanog sustava, nastupa tzv. „stresni odgovor“ ili „alarmna reakcija“ (6). Lokalni je odgovor također iznimno važan za obranu organizma (2). Stresni odgovor izravno utječe na stanje pacijenta i povećava ili smanjuje rizik od poslijeoperacijskih komplikacija. Karakteriziraju ga neurohumoralne, imunosne i hormonsko-metaboličke promjene (7) te dolazi do aktivacije simpatičkih i autonomnih humoralnih putova koji uzrokuju promjene u hemodinamskom odgovoru i povišenje koncentracije cirkulirajućih katekolamina i drugih hormona stresa (8-10).

Dugotrajni kirurški stres stimulira biokemijske reakcije organizma koje povećavaju morbiditet i produžuju oporavak (11-13). Do sada je poznato da smanjenje metaboličko-endokrinog odgovora može smanjiti poslijeoperacijske komplikacije (14, 15). Odgovarajuća

kontrola boli smanjuje stresni odgovor tijekom i nakon kirurškog zahvata (5), što je ujedno jedan od osnovnih postulata anestezije (7).

Intenzitet stresnog odgovora proporcionalan je intenzitetu ozljede (16), vrsti kirurškog zahvata (endoskopske nasuprot otvorenim kirurškim tehnikama) (17), trajanju operacije (17), vrsti anestezije, količini intraoperacijskoga gubitka krvi (3), životnoj dobi te stupnju poslijeoperacijske boli (18). Metabolički i endokrini poremećaji povezani s kirurškim zahvatom dovode do povećane potrošnje kisika, katabolizma i oslabljuju imunosnu funkciju (19). Ti se poremećaji povezuju s lošim poslijeoperacijskim tijekom i kliničkim ishodom (19, 20). Izbor anesteziološke tehnike može utjecati na opseg stresnog odgovora (21).

U modernoj anesteziji istraživanja su usmjerena na pronalazak *stress-free* anesteziološke tehnike koja umanjuje neuroendokrini, upalni i imunosni odgovor (7). *Stress-free* anestezija, uz kontrolu analgezije, trebala bi poboljšati konačni ishod kirurškog zahvata i skratiti boravak bolesnika u bolnici, kao i smanjiti ukupne troškove liječenja (5).

Kliničke studije jasno upućuju na to da je odabirom vrste anestezije, perioperacijske analgezije, kao i primjenom specifičnog anestetika moguće utjecati na stresni odgovor sprječavanjem ili prilagođavanjem patofizioloških zbivanja koja uzrokuju neurohormonske i imunosne promjene (1, 22).

Stresni odgovor pokreće niz reakcija koje dovode do lučenja brojnih anaboličkih i kataboličkih hormona, pri čemu dolazi do hipermetabolizma, odnosno ubrzanja većine biokemijskih reakcija (23). Hipermetabolizam preuzima ulogu kompenzacijskog mehanizma, dovodi do pojačanoga kardiovaskularnog odgovora, očuvanja intravaskularne tekućine i elektrolita i pojačane opskrbe supstratima zbog povećanih potreba za energijom (24). Ako je stresni odgovor produžen, kontinuirano hipermetaboličko stanje može iscrpiti esencijalne komponente organizma kao što su glukoza, masnoće, bjelančevine i minerali te dovesti do gubitka tjelesne težine, umora, smanjene otpornosti organizma, a u perioperacijskom razdoblju do povećanog morbiditeta i mortaliteta (23, 24).

Krajnji učinak stresnog odgovora klinički se manifestira ubrzanjem srčanog ritma, povišenjem krvnog tlaka, pojačanom kontraktilnosti miokarda, povećanom potrebom za kisikom; perifernom i splahnničkom vazokonstrikcijom, centralnom vazodilatacijom, ubrzanjem frekvencije disanja, zadržavanjem natrija i vode u cirkulaciji, hiperkoagulabilnošću, ubrzanjem fibrinolize, hiperglikemijom, smanjenjem diureze te imunosupresijom (3).

## 1.2. Primarni podražaji neuroendokrinih refleksa

Postoji nekoliko bitnih podražaja koji dovode do aktivacije neuroendokrinih mehanizama i lučenja hormona stresa. To su:

### 1.2.1. Hipotenzija

Smanjenje cirkulacijskog volumena zbog bilo kojeg razloga registriraju baroreceptori u aorti, karotidnim i renalnim arterijama. Proporcionalno veličini gubitka volumena krvi, direktno se preko središnjih autonomnih mehanizama aktivira lučenje hormona hipofize kao što su ACTH, antidiuretski hormon (vazopresin), hormon rasta, beta-endorfin te indirektno putem simpatičkih živčanih putova dolazi do lučenja katekolamina i glukagona, smanjenog otpuštanja inzulina, zadržavanja natrija i vode, kao i povećanoga hemodinamskog odgovora (1, 5). Smanjenje renalnog krvotoka zbog splahnjičke vazokonstrikcije registriraju receptori rastezanja u jukstaklomerularnim kompleksima bubrega, što dovodi do lučenja renina i angiotenzina te povišenja krvnog tlaka i smanjenja diureze (1). Dugotrajnija hipoperfuzija može dovesti do renalne disfunkcije (10).

### 1.2.2. Kisik, ugljični dioksid i vodikovi ioni

Promjene koncentracije kisika, ugljičnog dioksida i vodikovih iona u krvi aktiviraju periferne kemoreceptore aortalnih i karotidnih tijela i uzrokuju niz kardiovaskularnih i neuroendokrinih promjena (1). Hipoperfuzija tkiva smanjuje ekstrakciju kisika iz kemoreceptora i snižava venski parcijalni tlak kisika. Ovi se podražaji prenose preko kranijalnih živaca do hipotalamusa i potiču simpatički odgovor koji se klinički manifestira ubrzanjem frekvencije srca, pojačanom kardijalnom kontraktilnošću i hiperventilacijom (5). Daljnja hipovolemija može potaknuti refleksni hormonski odgovor na hipoksiju.

### 1.2.3. Anksioznost i emocije

Strahovi, anksioznost, emocije i napetost znatno smanjuju toleranciju na bol. Takvi podražaji putuju do limbičkog sustava, ponajprije u područje amigdala i hipokampusu te u donje dijelove jezgre moždanog debla, do hipotalamusa. To je podražaj koji dovodi do lučenja raznih hormona hipofize (24). Radi stimulacije autonomnoga živčanog sustava

hipofiza izlučuje arginin-vazopresin, ACTH, kortizol, aldosteron i katekolamine uzrokujući pritom pojačani hemodinamski odgovor (1).

#### *1.2.4. Temperatura*

Promjena tjelesne temperature registrira se u preoptičkom području hipotalamusa, što izaziva izlučivanje hormona stresa. Stanja kao što su hipovolemija, gladovanje, sepsa, opekline s gubitkom termalne izolacije i inducirana hipotermija tijekom kardiokirurškog i neurokirurškog zahvata izazivaju snažne neuroendokrine reakcije (4, 5).

#### *1.2.5. Anestezija*

Osim anestetika koji ovisno o dozi mijenjaju koncentracije pojedinih hormona u cirkulaciji, neke anesteziološke manipulacije dovode do pojačanoga stresnog odgovora (5).

Laringoskopija i intubacija pojačavaju aktivnost cervikalnih simpatičkih aferentnih vlakana uzrokujući prolazno ubrzanje srčanog ritma i povišenje krvnog tlaka (5).

Nedovoljna dubina kirurške anestezije zbog neodgovarajuće titracije anestetika može rezultirati fluktuacijama dubine anestezije. Tijekom plićih stadija anestezije osjet boli, neodgovarajući stupanj spavanja, amnezije ili miorelaksacije također dovode do stresnog odgovora (5).

#### *1.2.6. Bol*

Poslijeoperacijska bol najčešći je oblik akutne boli. Bol je neželjeno senzorno i emocionalno iskustvo povezano s oštećenjem tkiva. Površinski sloj kože bogat je nociceptorima. Cousins (25) upozorio je na činjenicu da se kod kirurških zahvata ne mogu izbjeći oštećenja perifernih živčanih završetaka koji reagiraju na podražaj otpuštanjem medijatora upale, uzrokujući tako snažnu bol. Takvu bol karakteriziraju i periferna i centralna senzitivizacija (26).

Centralna je senzitivizacija stanje središnjega živčanog sustava povezano s razvojem i podupiranjem kronične boli, a uključuje tzv. plastičnost odgovora na percepciju boli koja nastaje u stražnjim rogovima leđne moždine (26). Centralna senzitivizacija ima dvije glavne karakteristike – alodiniju i hiperalgeziju (27). Obje karakterizira pojačana osjetljivost na bol i osjet dodira. Alodinija nastaje kada bolesnik doživljava bol na običan bezazleni podražaj.

Hiperalgizija je pojačan odgovor percepcije boli na bolni podražaj. Pri nastanku centralne senzitivacije u središnjem živčanom sustavu događaju se specifične promjene, tzv. *wind up* fenomen, fenomen pojačanja boli i povećane reaktivnosti na bol (27). Kod centralne senzitivacije nastaju promjene u stražnjim rogovima leđne moždine i mozgu, na razini staničnih receptora (28). Postoje razni multipli faktori koji pogoduju razvoju centralne senzitivacije i dijele se u predisponirajuće, koji pogoduju razvoju centralne senzitivacije prije nastanka bolnog podražaja (psihološki i biološki faktori, utjecaj okoline) i faktore koji pogoduju razvoju centralne senzitivacije nakon nastanka bolnog podražaja (29).

Pretjeran osjet boli utječe na limbički sustav, talamus i hipotalamus, koji regulira autonomne neuroendokrine reakcije stimulacijom hipotalamičko-hipofizno-adrenalne i simpatičke osi i na taj način uzrokuje otpuštanje svih kataboličkih i anaboličkih hormona (27). Tijekom kožne incizije osjet boli stvara simpatički podražaj čak i u dubljim stadijima anestezije.

Toplinski, mehanički i kemijski podražaji aktiviraju nociceptore, što dovodi do oštećenja tkiva i nastanka upalne reakcije na mjestu oštećenja (30). Zbog oštećenja tkiva dolazi do lokalne upalne reakcije i otpuštanja medijatora upale (citokini, leukotrieni, histamin, serotonin, kalikrein, prostaglandini) koji dalje povećavaju osjetljivost nociceptora na znatno manju stimulaciju (29). Ponovljen niz događaja koji slijedi ozljedu tkiva i upalu zove se periferna senzitivacija (31). Ona se odlikuje povećanim reagiranjem na toplinske podražaje na mjestu ozljede. Do razvoja periferne senzitivacije dolazi zbog nastanka upalne reakcije na mjestu ozljede i oštećenja nociceptora (30).

Stresni odgovor na kiruršku traumu ovisi o opsegu kirurškog zahvata. Kratkotrajni kirurški zahvati, dijagnostički postupci i endoskopski zahvati koji zahtijevaju manju inciziju i minimalno oštećenje tkiva izazivaju blaži stresni odgovor. Veći, kompleksniji zahvati (torakalne operacije, velike abdominalne operacije, veliki ortopedski zahvati ugradnje implantata) dovode do snažnih stresnih reakcija koje mogu trajati i do nekoliko dana ili tjedana. Takve reakcije rezultiraju znatnim promjenama hormonske homeostaze. Sve to produljuje oporavak nakon operacije, a ujedno povećava morbiditet i mortalitet (32).

O veličini rane ovisi i snaga upale i obrambenog sustava organizma. Količina medijatora koji se oslobađaju s mjesta rane kod traume tkiva i njihovo širenje utječu na neuroendokrine reflekse (33). Razne tvari koje se otpuštaju s mjesta kirurške rane poput egzotoksina, toplinski nestabilnih proteina koje proizvode gram-pozitivne bakterije,

endotoksina, lipopolisaharida te dijelova stanične stijenke gram-negativnih bakterija uzrokuju otpuštanje interleukina 1 i TNF- $\alpha$  iz stanica, stimulirajući tako proizvodnju hormona u neuroimunskoj osi (34).

### **1.3. Podjela stresnog odgovora**

Stresni odgovor dijeli se na dvije faze:

*Ebb faza ili faza šoka:* Vrlo prolazna faza koju karakterizira hipodinamičko stanje, usporavanje metabolizma i većine fizioloških procesa. Nastaje odmah nakon ozljede, može trajati do 24 h ovisno o vrsti i dužini stimulacije. Primarni je cilj tijekom ove faze spriječiti multiorgansko zatajenje (1).

*Flow faza:* Ovo je hiperdinamička faza koja može trajati od nekoliko dana do nekoliko tjedana, ovisno o intenzitetu kirurške ozljede i eventualnoj pojavi komplikacija. U ovoj fazi organizam se adaptira na ozljedu povećanjem srčanog izbačaja i povišenjem tlaka. Tada dolazi do brze produkcije hormona stresa (glukagon, katekolamini, glukokortikoidi) i povećanog metabolizma, povišenja koncentracije glukoze u krvi, katabolizma masti i mišića, oslobađanja aminokiselina koje upotrebljava jetra za proizvodnju energije glukoneogenezom. Zbog rezistencije stanica na inzulin javlja se hiperglikemija. Ako prevlada ova faza kompenzacijskog odgovora, metabolizam prelazi u anaboličku fazu. Ova faza postiže vrhunac 2. – 3. dan od početka stresnog odgovora i može trajati 7 – 10 dana ako ne dođe do komplikacija (1).

### **1.4. Hormoni stresa**

#### *1.4.1. Katekolamini*

Neposredno nakon ozljede dolazi do porasta katekolamina, a vrhunac njihove koncentracije postiže se u sljedeća 24 do 48 sati te dolazi do promjena u metaboličkom, hemodinamskom i hormonskom odgovoru. Adrenalin uzrokuje jetrenu glikogenolizu, glukoneogenezu, lipolizu, ketogenezu i povećanu inzulinsku otpornost, sprječavajući tako stanično iskorištavanje glukoze. Kardiorespiratorni učinak katekolamina klinički se očituje

ubrzanjem srčanog i respiratornog ritma, povećanom kontraktilnošću miokarda i porastom krvnog tlaka (35, 36).

#### *1.4.2. Glukagon*

Na otpuštanje glukagona utječu glukoza u plazmi, koncentracija aminokiselina te aktivnosti autonomnog i središnjega živčanog sustava. Zajedno s katekolaminima i kortizolom glukagon potiče jetrenu glikogenolizu, glukoneogenezu i lipolizu. Koncentracija glukagona prolazno raste nakon velikih kirurških zahvata, ali nema znatan učinak na hiperglikemijski odgovor (1).

#### *1.4.3. Inzulin*

Inzulin je ključni anabolički hormon (1). Za vrijeme kirurških zahvata i anestezije koncentracije inzulina se snižavaju. Sniženje koncentracije inzulina nastaje djelomično zbog alfa-adrenergične inhibicije beta-stanica pankreasa (mjesto sinteze inzulina). Promjene koncentracije inzulina u stresnom odgovoru dijele se na dvije faze: najprije dolazi do supresije izlučivanja inzulina, nakon čega se njegova proizvodnja vraća u normalu, ali se stvara inzulinska rezistencija i to nazivamo fazom fiziološke inzulinske otpornosti (37).

#### *1.4.4. Kortizol*

Tijekom kirurških zahvata hipotalamička aktivacija simpatičkoga živčanog sustava povećava izlučivanje katekolamina iz nadbubrežne žlijezde i otpuštanje noradrenalina iz presinaptičkih završetaka (38). Podražaj hipotalamičko-hipofizno-adrenalne osi kulminira otpuštanjem hormona prednjeg i stražnjeg dijela hipofize te adrenokortikalnih hormona (1). Izlučivanje kortizola jedna je od glavnih značajki neuroendokrino-metaboličke reakcije na kiruršku traumu (39). Razina kortizola u plazmi najčešće je upotrebljavani biljeg za različite vrste reakcija induciranih stresom poput kirurških zahvata i anestezije (39).

Ključnu ulogu ima stimulacija hipotalamusa za vrijeme trajanja stresa, što rezultira izlučivanjem ACTH koji zatim uzrokuje nagli porast razine kortizola (1, 38). Metabolički učinci kortizola imaju ulogu u prevladavanju stresnog stanja (38). Postoji izravan mehanizam povratne sprege koji kontrolira izlučivanje kortizola kako bi se snizila njegova koncentracija u plazmi, ali snažan stresni podražaj uzrokuje višestruke dnevne poremećaje u izlučivanju

kortizola ili pojačano izlučivanje ako se radi o kroničnom stresu (1). Kortizol ima višestruke učinke na metabolizam i iskorištavanje glukoze, aminokiselina i masnih kiselina u jetrenom i izvanjetrenom tkivu; uzrokuje brzu mobilizaciju aminokiselina i masti iz njihovih staničnih zaliha čineći ih tako odmah dostupnima za proizvodnju energije (38). Inzulinska otpornost inducirana stresom uvriježeno se pripisuje povišenim koncentracijama kortizola (40).

Tijekom stresa kortizol i drugi glukokortikoidi imaju čak 6 do 10 puta veću mogućnost poticanja glukoneogeneze u jetri (38). Jedan od njegovih učinaka jest i povećanje zaliha glikogena u jetrenim stanicama, što je glavni izvor proizvodnje glukoze. U *flow fazi* stresa proizvodnja glukoze zbiva se uz pomoć glukagona i inzulina, pri čemu se iskorištavaju aminokiseline, laktati, piruvati i glicerol (4). Kortizol mobilizira aminokiseline iz izvanjetrenih tkiva i pretvara ih u glukozu, smanjuje iskoristivost glukoze unatoč povećanoj sekreciji inzulina (2). Koncentracija glukoze u krvi povisi se za više od 50% od normale (1, 5).

Hiperglikemija nastaje odmah nakon stresnog događaja zbog inzulinske rezistencije i ubrzanog endogenog stvaranja glukoze. Akutna hiperglikemija povezana je s imunosupresijom, povećanim mortalitetom, povećanim katabolizmom i simpatoadrenergičnom aktivnosti (41-43).

Kortizol mobilizira aminokiseline iz izvanjetrenih stanica čime smanjuje njihove zalihe u tkivima, dovodi do povećanja katabolizma i smanjene sinteze proteina. S druge strane, u jetri istodobno potiče glukoneogenezu (1).

Kortizol pomaže u mobilizaciji masnih kiselina iz masnog tkiva i povećava njihovu oksidaciju u stanicama pri čemu se za vrijeme gladovanja ili stresa mijenja metabolički sustav stanica pa se, umjesto glukoze, kao izvor energije iskorištavaju masti. Ketogeneza ovisi o težini ozljede, ali je blokirana visokom razinom inzulina (1, 38).

#### 1.4.5. Hormoni štitnjače

Nakon kirurškog zahvata koncentracija slobodnog i ukupnog T3 u plazmi se snižava (44) i vraća na normalne vrijednosti za nekoliko dana. Koncentracije TSH također se mijenjaju tijekom nekoliko sati od kirurškog zahvata. Postoje mnogobrojne spekulacije i nedovoljno jasni razlozi za takve promjene. Osim poremećaja u perifernome metabolizmu hormona štitnjače i promjena u pretvorbi T4 u T3, za te promjene mogu biti odgovorne i visoke razine katekolamina i kortizola.



Niska koncentracija tiroidnih hormona u serumu, uzrokovana ili već postojećim kroničnim hipotiroidizmom ili nastala zbog fiziološkog stresa znatno utječe na klinički ishod u perioperacijskom razdoblju (1).

#### *1.4.6. Hormon rasta*

Izlučivanjem hormona rasta upravljaju hipotalamus, autonomni podražaji i nehormonski signali (jačina stresa). Osnovna metabolička zadaća hormona rasta za vrijeme izloženosti stresu jesu poticanje sinteze proteina, stimuliranje glikogenolize u jetri, razgradnja lipida i inhibiranje potrošnje glukoze u stanicama (antiinzulinski učinak) (37).

#### *1.4.7. Arginin-vazopresin*

Izlučivanje arginin-vazopresina pojačano je nakon većih trauma, hemoragije, sepse i u stanjima akutne boli. Otpuštanje ovoga hormona kompleksna je reakcija koja se zbiva putem baroreceptora, kemoreceptora i receptora lijevog atrija. Pri toj reakciji dolazi do zadržavanja vode i natrija u cirkulaciji i smanjenja diureze (1).

#### *1.4.8. Aldosteron*

Zbog ozljede povisuje se koncentracija ACTH i angiotenzina, što utječe na povišenje koncentracije aldosterona. Primarno izlučivanje aldosterona povezano je s resorpcijom natrija i vode iz distalnih tubula (5).

#### *1.4.9. Renin-angiotenzin*

Otpuštanje renina kontroliraju jukstaglomerularni neurogeni receptori i makula denza. Na njegovo izlučivanje utječu: smanjen cirkulirajući volumen krvi, ACTH, AVP, glukagon, prostaglandini, kalij, magnezij i kalcij. Angiotenzin II izravno utječe na srčano-žilni sustav, ravnotežu tekućina i elektrolita, hormonsku modulaciju i metabolizam. On je ujedno i moćan vazokonstriktor, stimulira srčani ritam, miokardijsku kontraktilnost te povećava propusnost krvnih žila (45).

## 1.5. Parakrina reakcija

Aktivirano lokalno tkivo i trauma staničnog endotela izazivaju otpuštanje medijatora upale poput citokina, leukotriena, prostaglandina, histamina, serotonina, TNF- $\alpha$ , interleukina, aktivatora plazminogena, eikozanoida, kalikrein-kinina i drugih. Do njihova otpuštanja dolazi zbog staničnih ozljeda ili smrti stanica (apoptoze), što izravno utječe na autonomni i središnji živčani sustav te na hormonski sustav otpuštanjem kortizola, adrenalina, noradrenalina i ostalih hormona stresa. Neki medijatori utječu i na krvožilni, metabolički, imunski i koagulacijski sustav, kao i na angiotenzin. Prevencija otpuštanja medijatora upale može imati važnu ulogu u smanjenju koncentracije hormona stresa (46).

Premda se čini da je sindrom NTIL povezan s povećanom produkcijom i otpuštanjem citokina, ostaju nejasni njihova specifična uloga i doprinos u patogenezi sindroma NTIL (47).

### 1.5.1. Citokini i drugi medijatori upale

Citokini su proteini malene molekularne mase i izlučuju se kao rezultat stanične ozljede ili smrti stanice zbog hipoksije, traume ili upale. Čak i u vrlo niskim koncentracijama utječu na parakrini, autokrini i endokrini odgovor (1). Nastaju u aktiviranim leukocitima, fibroblastima i staničnom endotelu kao rani odgovor na ozljedu tkiva i imaju važnu ulogu kao posrednici u upali i imunskom odgovoru (46).

Do otpuštanja interleukina (IL-1, IL-2, IL-6) dolazi tijekom traume, upalnih i imunskih procesa (46). Njihovo djelovanje na središnji živčani sustav očituje se otpuštanjem prostaglandina u prednjem dijelu hipotalamusa zbog čega se povisuje tjelesna temperatura, nastaje anoreksija, povećava se potrošnja kisika te ubrzava bazalni metabolizam. Istodobno potiču sintezu proteina akutne faze, razgradnju mišićnih proteina na aminokiseline i stimuliraju imunski sustav (46). Oni također utječu na središnju hormonsku modulaciju, pri čemu djeluju na otpuštanje ACTH, CRF-a i katekolamina.

IL-6 je glavni citokin odgovoran za pokretanje sistemskih promjena pod nazivom odgovor akutne faze (*acute phase response*) (46).

Čimbenik nekroze tumora alfa (TNF- $\alpha$ ): Kod ozljeda TNF- $\alpha$  potiče izlučivanje prostaglandina E<sub>2</sub>, gomilanje neutrofila, sintezu tromboksana (snažnog vazokonstriktora) i eikozanoida (46).

Eikozanoidi nastaju iz arahidonske kiseline u fosfolipidima staničnih membrana. Pojačanu sintezu eikozanoida uzrokuju hipoksija, ishemija, ozljeda tkiva, otpuštanje noradrenalina, AVP, angiotenzin II i serotonin (38). Oni djeluju na sistemsku i plućnu cirkulaciju. Ujedno su i snažni vazodilatatori i vazokonstriktori te proagregacijske tvari (46).

Serotonin nastaje u enterokromafinim stanicama crijeva i trombocitima tijekom ozljede tkiva. Potiče vazokonstrukciju, bronhospazam, gomilanje trombocita, ubrzava srčani ritam i kontraktilnost miokarda (46).

Histamin: Povišena koncentracija histamina primijećena je kod hipotenzije, traume i endotoksemije. Uzrokuje vazodilataciju zbog koje dolazi do hipotenzije, centralizacije krvotoka, povećane propusnosti kapilara i srčane insuficijencije (46).

Kalikrein i kinini djeluju kao snažni vazodilatatori; uzrokuju edem tkiva i bol, povisuju koncentraciju jetrenih prostaglandina, sprječavaju glukoneogenezu i smanjuju renalni protok (46).

Proteini toplinskog šoka skupina su unutarstaničnih proteina. Štite stanice od štetnih utjecaja stresa. Eksperimenti su pokazali da je djelovanje tih proteina usklađeno s aktivacijom hipotalamičko-hipofizne osi i adrenalnog korteksa (46).

## **1.6. Imunosni odgovor na stres – imunomodulacija**

Komplikacije u obliku infekcija kao posljedica imunosupresije i dalje su jedan od glavnih razloga poslijeoperacijskog morbiditeta. Mehanizam imunosupresije u poslijeoperacijskom razdoblju još nije potpuno jasan. Glavni čimbenici koji dovode do imunosupresije uz kiruršku traumu jesu neuroendokrini odgovor, medijatori upale (IL-6), intravenski opioidi i inhalacijski anestetici koji smanjuju citotoksičnu aktivnost prirodnih stanica ubojica (48). Opioidi djeluju imunosupresivno još i sada nejasnim mehanizmom (najvjerojatnije direktno preko T-limfocita i djelujući poput citokina) (49). Imunomodulacija izazvana opioidima ovisna je o dozi i o vrsti primijenjenog opioida (49).

Yeager i Tuman otkrili su da je u pacijenata koji su primili epiduralnu analgeziju bilo znatno manje poslijeoperacijskih infekcija, zahvaljujući citoprotektivnim i protuupalnim učincima lokalnih anestetika (50). Lokalni anestetici djeluju izravno na funkciju polimorfonuklearnih granulocita i aktivaciju endotela (51). Regionalna analgezija smanjuje potrebu za opioidima i sprječava imunosupresiju induciranu opioidima, uz već postojeću

aferentnu blokadu prijenosa impulsa s mjesta oštećenja, čime također modulira imunوسي odgovor u smislu poboljšanja ishoda (52).

## **1.7. Modifikacijski faktori perioperacijskoga stresnog odgovora**

Stresni odgovor na kirurški zahvat, anesteziju i druge ozljede smatra se homeostatskim obrambenim mehanizmom, važnim radi prilagodbe i stvaranja otpornosti organizma na ozljedu (5). Međutim, pretjerani obrambeni odgovor organizma može, osobito u bolesnika s popratnim komorbiditetom, dovesti do suprotnoga, negativnog učinka.

Modulacija intraoperacijskoga stresnog odgovora ovisi o vrsti anestezije i vrsti kirurškog zahvata (5). S obzirom na to da je gotovo nemoguće odvojiti učinke samih anestetika od stresnog odgovora koji uzrokuje kirurška ozljeda, mnoge studije uspoređuju učinke dviju ili više tehnika anestezije na ukupan stresni odgovor tijekom specifičnoga kirurškog zahvata (53).

Faktori koji započinju stresni odgovor trebali bi biti podložni modifikacijama u perioperacijskom razdoblju primjenom razolikih anestezioloških tehnika i perioperacijskom kontrolom boli (2).

### *1.7.1. Opća anestezija*

Opća anestezija može ograničiti percepciju osjeta, ali ne može u cijelosti atenuirati odgovor organizma na kiruršku traumu, jer hipotalamus reagira na štetne podražaje čak i u najdubljim stadijima anestezije. Većina intravenskih i inhalacijskih anestetika u normalnim dozama ima malen učinak na endokrine i metaboličke funkcije (5).

Kako bi se ublažila reakcija na kirurški stres, ključno je spriječiti znatne hemodinamske promjene tijekom indukcije u anesteziju i kirurškog reza te održati zadovoljavajuću dubinu kirurške anestezije. Tomu pomaže pažljivo prilagođavanje doze inhalacijskih anestetika i opioida kratkog djelovanja te upotreba mišićnih relaksansa koji ne ugrožavaju srčano-žilnu stabilnost (2). Pokazalo se da je kontinuirana infuzija pojedinih anestetika dobar način održavanja adekvatne razine anestezije (9).

Stalan nadzor vitalnih parametara, pravodobno tumačenje svih promjena i brza terapijska intervencija tijekom cijelog postupka imaju važnu ulogu u stabilizaciji pacijentova stanja (54).

Nema sumnje da opća anestezija sprječava još jaču reakciju na kirurški stres budući da pacijenti tijekom operacije ne osjećaju nelagodu i bol, ali opća anestezija ne može potpuno eliminirati reakciju na kirurški stres. To se pripisuje činjenici da opća anestezija ne može smanjiti ili spriječiti prijenos aferentnih impulsa iz ozlijeđenog područja (7). Opća anestezija također ne utječe na djelovanje citokina poput IL-6 i TNF- $\alpha$  koji se sintetiziraju u području rane (16).

### *1.7.2. Regionalna anestezija lokalnim anestetikom*

Regionalna anestezija lokalnim anestetikom sprječava prijenos nociceptivnih signala s mjesta ozljede do središnjega živčanog sustava (preko aferentnih i eferentnih putova) i time umanjuje endokrine i metaboličke reakcije (36, 55, 56). Za vrijeme regionalne anestezije snižena je koncentracija glukoze, katekolamina i ACTH u krvi (57). Stoga je sprječavanje prijenosa nociceptivnih signala iz operativnog polja do središnjega živčanog sustava osnovni mehanizam djelovanja spinalne i epiduralne anestezije u atenuiranju reakcije na kirurški stres. Stupanj kontrole stresnog odgovora ovisi o vrsti kirurškog zahvata i razini neuroaksijalne blokade (52, 57).

Osim bolje statičke i dinamičke kontrole poslijeoperacijske boli, mnogobrojne prospektivne randomizirane studije nedvojbeno dokazuju da regionalna anestezija modificira stresni odgovor na kirurški zahvat, što rezultira znatno manjim poslijeoperacijskim morbiditetom (11).

Primjena regionalne anestezije globalno smanjuje poslijeoperacijske komplikacije u široku rasponu kirurških bolesnika. U usporedbi s općom anestezijom signifikantno smanjuje incidenciju duboke venske tromboze nakon ortopedskih kirurških postupaka, što je dokazano u nekoliko randomiziranih kontroliranih studija (58). Nadalje, primjena regionalne anestezije signifikantno smanjuje trombozu presatka nakon vaskularnih kirurških zahvata (59).

Analizom 142-ju randomiziranih kontroliranih studija u koje su bila uključena 9553 ispitanika dokazano je da regionalna anestezija u usporedbi s općom anestezijom smanjuje ukupni mortalitet za 30% (60). Osim bolje analgezije neke prospektivne randomizirane studije dokazuju da regionalna anestezija modificira stresni odgovor na kirurški zahvat, što rezultira znatno manjim poslijeoperacijskim morbiditetom, ali, s druge strane, postoje studije u kojima nije jasno povoljno djelovanje regionalne anestezije i analgezije na poslijeoperacijski ishod u smislu jasne poveznice boljeg ishoda s atenuiranjem neuroendokrinoga stresnog odgovora (61).

Regionalna analgezija ubrzava oporavak gastrointestinalne funkcije nakon velikih abdominalnih operacija (62). U usporedbi sa sistemskom primjenom opioida epiduralna analgezija signifikantno smanjuje pulmološke poslijeoperacijske komplikacije (60), posebno u bolesnika s već postojećim plućnim bolestima.

Lokalni su anestetici lijekovi koji su u kliničkoj upotrebi još od 19. stoljeća. Od tada se upotrebljavaju sa svrhom tretmana boli i kardijalnih aritmija mehanizmom blokade natrijevih kanala (13). Međutim, recentna istraživanja posljednjih desetak godina pokazuju da su lokalni anestetici sposobni interferirati s drugim receptorima osim natrijevih kanala (63) i djelovati preko drugih ionskih kanala. Povoljan učinak lokalnog anestetika dokazan je u oporavku funkcije crijeva kod poslijeoperacijskoga paralitičkog ileusa (64), protektivni učinak imaju na redukciju upalnog odgovora; u razvoju neuropatske boli (65), ali još i sada potpuno nerazjašnjenim mehanizmom. Nadalje, neka istraživanja navode antimikrobni učinak nekih lokalnih anestetika (bupivakain) (66). Oni smanjuju rizik od nastanka metastaza u kirurgiji tumora, također još nejasnim mehanizmom (63). Lokalni anestetici imaju i neke negativne učinke: u visokim koncentracijama uzrokuju neurotoksičnost, tranzitorne neurološke simptome kada se daju intratekalno (lidokain), miotoksičnost i hondrotoksičnost (51).

Općenito gledano, lokalni anestetici smanjuju poslijeoperacijski upalni i stresni odgovor na dvije razine: smanjenjem aferentne transmisije upalnih čimbenika s mjesta ozljede i smanjenjem sistemskog antiinflamatornog učinka (26). Martin i suradnici dokazali su da primjena lokalnog anestetika kod femoroishijadičkog bloka u ortopedskoj kirurgiji koljena reducira klinički upalni odgovor (snižava temperaturu kože i edem operiranog ekstremiteta kao indirektni klinički pokazatelj upale) (67). Lokalni anestetik reducira periferni upalni odgovor, a to ujedno uključuje smanjeno periferno otpuštanje supstancije P i ostalih peptida na mjestu oštećenja, ali bez promjena u koncentraciji ostalih citokina u plazmi ili na mjestu ozljede (67). Učinak lokalnih anestetika na metabolizam hormona štitnjače do sada nije poznat.

### *1.7.3. Ublažavanje anksioznosti*

Anksioznost potiče proizvodnju katekolamina koji djeluju štetno na kardiorespiratorne podražaje zbog povećane potrošnje kisika i hemodinamskih promjena. Ovu reakciju može spriječiti prijeoperacijska uporaba raznih anksiolitika (2).

#### *1.7.4. Prijeoperacijska ravnoteža tekućina*

Odgovarajuća prijeoperacijska terapija tekućinama nužna je za održavanje ravnoteže tekućina i elektrolita te zadovoljenje kalorijskih potreba radi sprječavanja katabolizma (2).

#### *1.7.5. Kontrola boli*

Zlatni standard za sprječavanje dodatnoga hormonsko-metaboličkog odgovora u perioperacijskom razdoblju jest potpuna kontrola boli tijekom i nakon operacije (68). Postoje razne tehnike kontrole boli.

Infiltracijom rane lokalnim anestetikom blokira se prijenos boli, lokalna upala i posljedična reakcija hipofize.

Preemptivna analgezija uključuje prijeoperacijsku primjenu protuupalnih lijekova, opioida ili kontinuiranu infuziju niskih koncentracija lokalnog anestetika putem epiduralnog katetera ili katetera postavljenog u područje perifernih živčanih spletova ili živaca ovisno o tipu kirurškog zahvata, što pruža dobru perioperacijsku analgeziju.

Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAID) ne utječu direktno na klasičnu reakciju na kirurški stres, ali metaboliti arahidonske kiseline djeluju u različitim fazama reakcije na ozljedu. Naime, oni imaju antiserotoninski, antihistaminski, protuupalni, antikoagulacijski i imunosupresivni učinak.

Sistemske opioide selektivno sprječavaju reakciju hipotalamusa, što umanjuje endokrini i metabolički odgovor.

### **1.8. Regionalna anestezija, analgezija i stresni odgovor**

Podatci iz literature upućuju na to da regionalna anestezija ima protektivni učinak na sprječavanje razvoja perioperacijskoga stresnog odgovora (13, 56). Nekoliko objavljenih metaanaliza zaključuje da regionalna anestezija lokalnim anestetikom smanjuje ukupni mortalitet za približno trećinu; rizik od nastanka duboke venske tromboze za 44%, plućne embolije za 55%, potrebu za transfuzijom za 50%, upalu pluća za 39% i respiratornu depresiju za 59% (36, 55). Slučajevi infarkta miokarda i zatajenje bubrega također su rjeđi nakon primjene ove vrste anestezije (36).

Vazodilatacija, povećano izlučivanje brojnih tvari poput katekolamina, citokina, bradikininina, prostaglandina te povećana lipoliza ili hiperkoagulabilnost samo su neke od brojnih promjena koje nastaju u prijeoperacijskom razdoblju (13).

Premda mnoge od ovih pojava mogu biti štetne, strukturno i funkcionalno obnavljanje ozlijeđenog tkiva bitno ovisi o odgovarajućem imunom odgovoru i većina pacijenata oporavi se od kirurškog zahvata bez teškoća (13). Ipak, pretjerani podražaji kod određenih skupina pacijenata, ovisno o vrsti kirurškog zahvata, mogu znatno povećati poslijeoperacijski morbiditet (13). Pretjerana perioperacijska stimulacija upalnog odgovora i koagulacijskog sustava pokazala se bitnim faktorom u razvoju poslijeoperacijskog ileusa, sindroma ishemije i reperfuzije, hiperkoagulabilnosti, sistemskog upalnog odgovora, akutnoga respiratornog distresa i boli (13). Sve to je važan dio glavnih poslijeoperacijskih poremećaja. S obzirom na to da takvi odgovori nastaju zbog kirurškog zahvata, njihovu težinu i učestalost pojavljivanja mogla bi smanjiti perioperacijska primjena regionalnih tehnika anestezije u svrhu blokade prijenosa nociceptivnih signala (13). Podatci iz literature upućuju na to da regionalna anestezija ima zaštitne učinke protiv perioperacijskoga stresnog odgovora (13). Mogući mehanizmi protuupalnih učinaka regionalne anestezije uključuju: uporabu lokalnog anestetika, blokadu C-vlakana (69), smanjenu proizvodnju citokina (70) i blokadu simpatičke aktivnosti (71). S obzirom na to da poslijeoperacijsku bol uglavnom uzrokuje upala tkiva i aktivacija C-vlakana, smanjena proizvodnja citokina mogla bi ograničiti upalnu reakciju i težinu poslijeoperacijske boli (72). Citokini mogu utjecati i na razvoj poslijeoperacijske hiperalgezije (73, 74).

U posljednjih 30 godina provedena su važna istraživanja o pozitivnim učincima regionalne anestezije na kvalitetu poslijeoperacijske analgezije u usporedbi sa sistemskim opioidima te njezinim utjecajem na ishod kirurškog zahvata (55). Teško je izolirati analgetske prednosti regionalne anestezije (u odnosu na analgeziju temeljenu na opioidima) od anestezioloških prednosti (u odnosu na opću anesteziju). Mnoge studije nisu dovoljno uvjerljive i metodološki su nepouzdanе, što otežava usporedbu rezultata različitih ispitivanja. Ipak, snaga dokaza potvrđuje da regionalna anestezija ima potencijala za poboljšanje ishoda kirurškog zahvata (12, 36).

Prednosti regionalne anestezije i analgezije jesu: kraće vrijeme do povratka svijesti i povratka kognitivnih funkcija (75), smanjena učestalost poslijeoperacijske mučnine i povraćanja (PONV), manje zahtjeva za dodatnom analgezijom, duže vrijeme do primjene prvoga dodatnog analgetika, niža ukupna doza analgetika, prevencija duboke venske



tromboze, niži intenzitet boli (vizualno-analogni ili verbalni ljestvica boli), kraći boravak u jedinicama za poslijeanesteziološki oporavak, manje nuspojave opioida (pospanost, disforija, respiratorna depresija, ileus), raniji otpust iz bolnice i veći postotak zadovoljstva pacijenata (76, 77).

Regionalna analgezija pruža bolju kontrolu boli uzrokovane kretanjem (78). To omogućava ranu poslijeoperacijsku pokretljivost bolesnika, čak i nakon teških operacija (61). U takvih pacijenata optimalno provedena regionalna anestezija može smanjiti morbiditet i mortalitet znatno više nego opća anestezija i sistemska primjena opioidnih analgetika. Infiltracija rane lokalnim anestetikom, upotpunjena optimalno doziranim opioidnim i drugim analgeticima i koanalgeticima, dobra je alternativa kod nekih vrsta kirurških zahvata (79). Dakle, iako je moguće usporediti poboljšanja u intenzitetu boli, ostale prednosti regionalnih tehnika možda su samo rezultat izbjegavanja opioida. Kvaliteta anestezija s regionalnom analgezijom znatno je bolja od one sistemskih opioida jer blokada središnjeg i perifernoga živčanog sustava može spriječiti ili poništiti prijenos nociceptivnih signala, dok opioidi mogu prilagoditi samo taj prijenos (61).

Regionalna analgezija rabi se u sve tri perioperacijske faze kako bi se poboljšao učinak analgezije i pozitivno djelovalo na ishod kirurškog zahvata (68).

U prijeoperacijskoj fazi primjena regionalne analgezije poboljšava kontrolu preegzistirajuće boli. Preemptivna analgezija podrazumijeva mogućnost smanjenja težine i trajanja poslijeoperacijske boli uspostavom učinkovite analgezije i prije pojave boli (68). Neke studije pokazuju da regionalna anestezija i sistemska analgezija, primijenjene prije kirurškog zahvata, mogu smanjiti poslijeoperacijsku bol, ali to nije potvrđeno u novijim studijama.

Intraoperacijska primjena regionalne anestezije i analgezije smanjuje morbiditet i mortalitet koji su povezani s kirurškim zahvatima. Bitno je istaknuti da nema veće razlike u pogledu intraoperacijskih rizika između regionalne i opće anestezije. Dob pacijenta i kirurški postupak i dalje ostaju najvažniji faktori rizika morbiditeta ili mortaliteta.

Tijekom poslijeoperacijske faze učinkovita, kontinuirana analgezija važan je cilj u krajnjem ishodu liječenja. Velik broj publikacija potvrđuje prednosti regionalne analgezije (blokade perifernih živaca i epiduralne analgezije) u usporedbi sa sistemskim opioidima (61). Dobra regionalna analgezija također sprječava prelazak akutne boli u kroničnu (80).

## 1.9. Intraoperacijski stresni odgovor ovisan o anestheticima

### 1.9.1. Inhalacijski anestetici

Postoje kontradiktorni dokazi o tome sprječavaju li inhalacijski anestetici kirurški induciranu sekreciju katekolamina. Enfluran je najučinkovitiji u blokiranju naglog intraoperacijskog porasta katekolamina. Halotan i izofluran nemaju učinka na koncentraciju kortizola u serumu. Ipak, sevofluran slabi lučenje kortizola i ACTH kod nekih ginekoloških laparoskopskih operacija (7). Tijekom produljene (više od 10 sati) inhalacije anestetika kod operacije glave i vrata nisu primijećene razlike u koncentracijama kortizola u plazmi, ACTH, inzulina ili glukagona između anestezije s izofluranom ili sevofluranom, iako su kod primjene sevoflurana koncentracije adrenalina i noradrenalina bile snižene tijekom operacije, a povišene tek nakon zahvata (45). Inhalacijski anestetici općenito su neučinkoviti u suzbijanju kirurški induciranih metaboličkih reakcija te minimalno reduciraju stresni odgovor.

### 1.9.2. Intravenski anestetici

Neki intravenski anestetici djelomično modificiraju endokrine i metaboličke komponente stresnog odgovora. Natrijev tiopental (5,0 – 5,1 mg/kg) ne sprječava porast katekolamina nakon intubacije. Ipak, brojne studije pokazuju niže koncentracije adrenalina i noradrenalina kada se kod intubacije rabi propofol (2,0 – 2,2 mg/kg) (81). Taj se učinak pripisuje blokirajućem djelovanju propofola na izlučivanje katekolamina, pri čemu se vjerojatno radi o smanjenom otpuštanju katekolamina iz kromafinih stanica. Propofol (1,5 – 2,5 mg/kg) također snižava koncentraciju kortizola tijekom intubacije. Etomidat ne utječe na metabolički odgovor osim u pogledu smanjivanja hiperglikemije. On potiskuje adrenokortikalnu reakciju blokiranjem sinteze kortizola i aldosterona. Etomidat reverzibilno inhibira enzim 11-hidroksilazu te prolazno suprimira sintezu aldosterona i kortizola (82, 83). Midazolam kao premedikacijsko sredstvo smanjuje anksioznost i intraoperacijsko povećanje koncentracije adrenalina, noradrenalina, a možda i kortizola.

U usporedbi s benzodiazepinima  $\alpha_2$ -adrenergički agonisti, klonidin i deksmedetomidin uspješnije neutraliziraju hemodinamske i katekolaminske odgovore na intubaciju i intraoperacijski stres, a  $\alpha_2$ -agonisti otupljuju stresni odgovor redukcijom otpuštanja noradrenalina iz središnjih i perifernih živčanih završetaka (84). Prijeoperacijskom oralnom

primjenom klonidina (4,5 µg/kg) snižava se intraoperacijska koncentracija katekolamina u plazmi. Slična doza snižava i koncentracije TNF- $\alpha$  u cerebrospinalnoj tekućini (85). Jednaka doza slabi intraoperacijsku i poslijeoperacijsku hiperglikemiju kod kirurških zahvata nižeg rizika. Još nije jasno smanjuje li klonidin lučenje kortizola (86). Nadalje,  $\alpha$ 2-agonisti poput deksmedetomidina ne potiskuju steroidogenezu (87).

### *1.9.3. Opioidi*

Opioidi svojim djelovanjem preko mnogobrojnih receptora u hipotalamusu i u hipofizi mogu otupiti reakciju na kirurški stres. Fentanil (50 µg/kg) s halotanom sprječava porast razine kortizola, hormona rasta i glukoze kod laparoskopskih ginekoloških operacija. Morfin (1 mg/kg) smanjuje porast koncentracije hormona rasta i kortizola kod abdominalnih operacija. No, druge su studije pokazale da jednaka doza morfina nije uspjela suzbiti povećano lučenje hormona rasta tijekom sličnih operacija. Opijati također smanjuju proizvodnju citokina.

Anestezija propofolom i alfentanilom dovodi do manje produkcije IL-6 u usporedbi s izofluranskom anestezijom zato što se opioidi vežu na receptore monocita i snižavaju koncentraciju cikličkog adenzin monofosfata koji je potreban da bi monociti lučili IL-6 (88).

Tijekom kardiokirurških operacija (izvantjelesne cirkulacije) zabilježen je ograničen učinak antistresnog djelovanja opioida. Iako visoke doze fentanila (50 – 200 µg/kg) i morfina (2 – 4 mg/kg) sprječavaju porast koncentracije katekolamina i kortizola prije izvantjelesne cirkulacije, tijekom izvantjelesne cirkulacije koncentracije katekolamina i kortizola znatno rastu. Slično tomu, visoka doza sufentanila smanjuje porast koncentracije katekolamina, kortizola i hormona hipofize, no ne uspijeva smanjiti njihov porast tijekom same izvantjelesne cirkulacije i poslijeoperacijski. Smatra se da je antistresno djelovanje opioida u kardijalnoj kirurgiji ugradnje prenosnica poništeno nepulsatilnim protokom krvi, umjetnom površinom prenosnice, lučenjem renina i angiotenzina, hipotermijom i hemodilucijom koja smanjuje stvarne koncentracije opioida u plazmi (89).

Opioidi reguliraju reakciju na kirurški stres preko kapa-opioidnih receptora smještenih u hipotalamusu i hipofizi. Intratekalna primjena sufentanila može suprimirati lučenje adrenalina i noradrenalina, ACTH i kortizola, dok intravensko davanje sufentanila može samo ublažiti adrenalinske i noradrenalinske reakcije u bolesnika u općoj anesteziji kod velikih abdominalnih operacija (90).

Drugi način na koji se može ublažiti reakcija na kirurški stres jest održavanje perioperacijske normotermije. Postoji nekoliko razloga za održavanje normotermije. Hipotermija za vrijeme operacije i popratni ponovni rast tjelesne temperature nakon operacije potiču reakciju na stres. Hipotermički pacijenti (tjelesna temperatura oko 35 °C) imali su više razine adrenalina i noradrenalina (91). Povišene razine katekolamina nakon operacije djelomično su rezultat i porasta tjelesne temperature u kombinaciji s drhtavicom i vazodilatacijom, što dovodi do hipotenzije i povećane incidencije ishemije miokarda.

Nejasno je rezultira li ova modifikacija stresnog odgovora zaista boljim ishodom. Jedan od željenih učinaka anestezije jest proizvesti „stanje bez stresa“ (*stress-free*), a sve važnije postaje njegovo ostvarenje, jer se reakcija na kirurški stres povezuje s pojavom poslijeoperacijskih komplikacija, pogotovo kod kroničnih i starijih bolesnika (11).

Međutim, suvremena anesteziološka praksa može samo djelomično modificirati tu reakciju, i to samo u određenim uvjetima. Opća anestezija može ublažiti reakciju na kirurški stres u vrlo maloj mjeri. Puno je učinkovitija regionalna anestezija. Stoga je logično da se ishod poboljšava primjenom regionalne anestezije. Neke su metaanalize pokazale niži morbiditet kod primjene regionalne anestezije umjesto opće anestezije u raznim vrstama operacija (53). No, doživjele su kritike, jer se čini da su ishodi bili bolji samo kod ortopedskih pacijenata.

Pokušaji modulacije perioperacijske reakcije na kirurški stres uključuju upotrebu i drugih medikamenata koji ne pripadaju anestheticima (npr.  $\beta$ -adrenergički antagonisti za blokiranje srčano-žilnih receptora u ciljnim tkivima i  $\alpha$ 2-adrenergički agonisti za stimulaciju centralnih receptora). Davanjem  $\beta$ -adrenergičkih antagonista koronarnim bolesnicima ne ublažava se perioperacijska neuroendokrina reakcija na kirurški stres, već samo blokira reakcija ciljnih tkiva (smanjuje se katabolizam mišića, smanjuje se lipoliza, snižava se koncentracija TNF- $\alpha$  i interleukina 1) bez povećanja rizika od infekcije (92). Takva blokada ciljnih tkiva ima i metaboličke učinke.

Drugi način modulacije reakcije na kirurški stres jest davanje samo jedne doze glukokortikoida prijeoperacijski. Davanje metilprednizolona (30 mg/kg) 60 do 90 minuta prije početka kirurških zahvata visokog rizika može ublažiti reakciju na kirurški stres s manjim porastom koncentracije interleukina 6, CRP-a, noradrenalina i hormona hipofize te pojačanim lučenjem interleukina 10. Metaanaliza pedeset jedne studije u kojima je

primijenjena samo jedna doza metilprednizolona (15 ili 30 mg/kg) nije pokazala porast postotka komplikacija (93).

Nemogućnost pojedinačnih modaliteta da ublaže reakciju na kirurški stres i time znatno utječu na ishod rezultiralo je razvojem tzv. balansirano pristupa. On uključuje: primjenu lijekova prije operacije s ciljem potencijalnog modeliranja stresnog odgovora (benzodiazepini,  $\beta$ -blokatori,  $\alpha$ 2-agonisti), kontrolu glikemije, održavanje normotermije, kombiniranje regionalne anestezije i analgezije s nesteroidnim protuupalnim lijekovima u svrhu adekvatne kontrole boli, izbjegavanje opioida, rano uvođenje enteralne prehrane s ciljem brzog povrata gastrointestinalne funkcije, brzu mobilizaciju bolesnika i kraće trajanje oporavka uz raniji otpust iz bolnice (94, 95).

### **1.10. Periferni metabolizam hormona štitnjače: pregled literature**

Primarna hipotireoza manifestira se povišenim koncentracijama hormona koji stimulira tiroideju (TSH) i niskim koncentracijama tiroksina (T4). Sekundarna hipotireoza ima za posljedicu niske koncentracije T4 i TSH kao rezultat disfunkcije hipofize (96).

Iz nepoznatih razloga promjene u koncentracijama hormona štitnjače kao posljedica promjena u perifernome metabolizmu hormona imaju mnogo manje kliničko značenje (96). Međutim, periferni metabolizam hormona štitnjače ključan je u utjecaju koji ovi hormoni imaju na intracelularnu funkciju (96). U literaturi se spominje nekoliko istoznačnih sindroma: *Euthyroid Sick Syndrome* (ESS) i sindrom niskog T3. Ovim sindromima zajednička je niska koncentracija slobodnog T3, dok su koncentracije T4 u krvi u pravilu normalne ili blago povišene, a koncentracije TSH normalne ili blago snižene.

Danas je prihvaćeno mišljenje da je ta promjena u hormonima štitnjače rezultat oštećenja u perifernome metabolizmu hormona izvan štitnjače. Jetra i u manjoj mjeri bubrezi imaju važnu, iako često premalo razmatranu ulogu u metabolizmu hormona štitnjače. Većina metabolički najaktivnijeg hormona štitnjače, 3,5,3'-trijodtironina (T3), proizvodi se u ciljnom tkivu. Većina njegova kompetitivnog inhibitora, 3,3',5'-trijodtironina (rT3; reverzni T3), proizvodi se također izvan štitnjače. Daljnje transformacije u izomere gotovo se potpuno zbivaju u ciljnom tkivu. Do svih tih transformacija dolazi dejodiranjem s pomoću specifičnih enzima koji uklanjaju atome joda s unutarnjega tirozilnog ili vanjskoga fenolnog benzenskog

prstena. Ova postupna dejodinacija glavni je način na koji funkcionira metabolizam hormona štitnjače i rezultira aktivnim i neaktivnim metabolitima (97).

Drugi način djelovanja metabolizma hormona štitnjače obuhvaća sintezu fenolne hidroksilne skupine vanjskoga fenolnog prstena sa sumpornom ili glukuronskom kiselinom. Ti procesi sinteze zbivaju se ponajprije u jetri, a u manjoj mjeri u bubrezima te rezultiraju biotransformacijom T4 i T3. Dobiveni metaboliti spremni su za eliminaciju i smatraju se relativno neaktivnima (97).

Istraživana je i uloga koju lipidna peroksidacija i drugi antioksidansi imaju u metabolizmu hormona štitnjače. Njihov doprinos metabolizmu hormona štitnjače u ljudi trenutačno je i dalje nejasan.

#### *1.10.1. Pregled hormona štitnjače*

Štitna žlijezda, stimulirana TSH-om, luči 3,5,3',5'-tetrajodtironin (T4), T3 i rT3. Za njihovu sintezu potrebni su aminokiselina tirozin i mineral u tragovima, jod. U stanicama štitne žlijezde jodidni ioni oksidiraju u jod putem vodikova peroksida reakcijom koja se naziva „organifikacija“ jodidnih iona. Jod se potom veže u položaju 3 u tirozilnom prstenu u reakciji ubrzanom enzimom peroksidazom, pri čemu nastaje monojodtirozin 3 (MIT). Daljnjim vezanjem još jednoga jodidnog iona u položaju 5 tirozinskih ostataka na MIT nastaje 3,5-dijodtirozin (DIT). T4 nastaje kondenzacijom ili spajanjem dviju molekula DIT-a. Unutar štitnjače manje količine DIT-a mogu kondenzirati i s molekulama MIT-a i sintetizirati T3 ili rT3. Sintetizirani hormoni štitnjače sastoje se od dva benzenska prstena, unutarnjega tirozinskog (često zvanog alfa-prsten) i vanjskoga fenolnog (beta) prstena. Nakon što su hormoni štitnjače sintetizirani, enzimi u lizosomima oslobađaju T4 (kao i sve nastale T3 ili rT3) iz molekule tiroglobulina, a hormoni se otpuštaju u krvotok. Na razini stanice aktivnost hormona štitnjače regulira se interakcijom s nuklearnim receptorima T3.

Do metaboličkih djelovanja hormona štitnjače dolazi kad se hormoni vežu na određene receptore te utječu na ekspresiju gena u stanici. Procjenjuje se da je potrebno vezati 5 – 7 puta više T4 na receptore u jezgri da bi se postiglo fiziološko djelovanje usporedivo s djelovanjem T3. Proces koji se proizvode hormoni štitnjače u štitnoj žlijezdi kontroliraju se mehanizmom povratne sprege unutar osi hipotalamus-hipofiza-štitnjača. Hipotalamus luči TRH koji stimulira lučenje TSH iz hipofize te šalje signale štitnjači da jače reagira na podražaj. Hormoni T4, T3 i rT3 sintetiziraju se u štitnjači, ali Tr i rT3 u vrlo malenim

količinama, dok se glavna proizvodnja na periferiji (97-99). Međutim, najviše hormona T4 sintetizira se u štitnjači. Kad se T4 otpušta iz štitnjače, ponajprije se veže za TBG (globulin koji veže tiroidne hormone), a manje količine vežu se za TBPA (prealbumin koji veže tiroksin). Procjenjuje se da je samo 0,03 – 0,05 posto T4 u krvotoku slobodno, tzv. slobodni tiroksin (FT4). U ciljnim tkivima T4 se pretvara u T3 ili rT3 ili se eliminira reakcijama sinteze, deaminacije i dekarboksilacije. Procjenjuje se da se više od 70 posto T4 proizvedenog u štitnjači u konačnici deiodira u ciljnom tkivu na vanjskome fenolnom prstenu i formira T3 ili na unutarnjem tirozilnom prstenu te formira rT3 (98). T3 se smatra metabolički najaktivnijim hormonom štitnjače. Iako se dio T3 proizvodi u štitnjači, otprilike 80 – 85 posto proizvodi se izvan nje, ponajprije pretvaranjem iz T4 u jetri i bubrezima (100). Hipofiza i središnji živčani sustav mogu pretvoriti T4 u T3, što znači da ne ovise o proizvodnji T3 u jetri ili bubrezima. Enzim odgovoran za proizvodnju T3 u jetri i bubrezima jest 5'-dehidrogenaza ovisna o selenu.

Poput hormona T4 većina T3 u krvotoku također je vezana; TBPA i albumin molekule su na koje se T3 veže. Slobodni T3 (FT3) nalazimo u krvotoku u neusporedivo većem broju od slobodnog T4. Procjenjuje se da je otprilike 8 – 10 posto hormona T3 u krvotoku slobodni T3 (97). U štitnjači se proizvode malene količine rT3, no smatra se da 95 posto sveukupno proizvedenog rT3 nastaje iz T4 u ciljnim tkivima (101). Za to je odgovorna 5-dehidrogenaza za koju nema naznaka da je ovisna o selenu. Ovaj enzim djeluje na unutarnjem tirozilnom prstenu T4 gdje proizvodi hormonski neaktivan rT3. U normalnim uvjetima 45 – 50 posto T4 koji se dnevno proizvodi pretvara se u rT3. Do znatnih varijacija u ovim postotcima dolazi zbog niza fizioloških utjecaja te utjecaja iz okoliša i stila života (101). Iako je razumijevanje metaboličke uloge rT3 donekle ograničeno, smatra se da on nije hormonski aktivan te da djeluje kao kompetitivni inhibitor aktivnosti T3 na staničnoj razini (97).

Eksperimentalni podatci upućuju na to da rT3 djeluje inhibitory na 5'-dehidrogenazu (98), što navodi na zaključak da bi mogao ometati pretvorbu T4 u T3.

Daljnja razgradnja rT3 i T3 rezultira formiranjem nekoliko različitih diiodotironina: 3,5-dijodotironina (3,5-T2), 3,3'-dijodotironina (3,3'-T2) i 3',5'-dijodotironina (3',5'-T2).

Metabolička uloga izomera T2 slabo je shvaćena, a njegov doprinos fiziološkoj funkciji u ljudi nejasan je. Izomer 3,3'-T2 može suprimirati koncentracije TSH (102).

Kod određenih kliničkih stanja javljaju se promjene u koncentraciji 3,3'-T2 u serumu. U pravilu se sa starenjem njegova koncentracija znatno snižava. Kod hipertireoze očekuje se porast, a kod hipotireoze pad razina 3,3'-T2 (103). Pretpostavlja se da je među izomerima T2

metabolički najaktivniji 3,5-T<sub>2</sub> te da on može nastati samo daljnjom dejodinacijom T<sub>3</sub> s 3'-dejodinazom. Izomer 3,3'-T<sub>2</sub> može nastati dejodinacijom T<sub>3</sub> s 5-dejodinazom ili iz rT<sub>3</sub> istim enzimom 5'-dejodinazom koji je odgovoran za pretvorbu T<sub>4</sub> u T<sub>3</sub>. rT<sub>3</sub> se također može razgraditi u neaktivni izomer, 3',5'-T<sub>2</sub>, enzimom 3-dejodinazom.

### *1.10.2. Promjene u perifernome metabolizmu: „Euthyroid Sick Syndrome“ i sindrom niskog T<sub>3</sub>*

*Euthyroid Sick Syndrome* (ESS) i sindrom niskog T<sub>3</sub> često se rabe kao sinonimi kako bi se opisala netiroidna bolest (NTIL). NTIL je karakteriziran niskim koncentracijama T<sub>3</sub> i FT<sub>3</sub> usprkos normalnoj funkciji štitne žlijezde. Kod oba sindroma koncentracije T<sub>4</sub> u pravilu su normalne (iako mogu biti i povišene), FT<sub>4</sub> je normalan, a TSH je normalan ili malo snižen.

Između tih dvaju termina postoje malene razlike. Strogo gledano ESS se odnosi na stanje normalne funkcije štitne žlijezde sa smanjenom 5'-dejodinacijom T<sub>4</sub> u T<sub>3</sub> u ciljnim tkivima zbog bolesti jetre ili bubrega. Recipročni porast razine rT<sub>3</sub> učestala je pojava u ESS-u. Iako se u sindromu niskog T<sub>3</sub> nailazi na slične vrijednosti hormona štitnjače, sam izraz tehnički ne implicira bolest ili patologiju. Usprkos tehničkim razlikama termini ESS i sindrom niskog T<sub>3</sub> rabe se kao sinonimi da bi opisali stanja u kojima su razine T<sub>3</sub> snižene, a funkcija štitne žlijezde normalna (104).

Smatra se da su oba sindroma posljedica oslabljene ili smanjene pretvorbe hormona T<sub>4</sub> u T<sub>3</sub> u ciljnim tkivima; do ESS-a ili sindroma niskog T<sub>3</sub> mogu dovesti ili pojačana pretvorba T<sub>4</sub> u rT<sub>3</sub> ili smanjena sposobnost razgradnje rT<sub>3</sub>. Budući da je i za pretvorbu T<sub>4</sub> u T<sub>3</sub> i za razgradnju rT<sub>3</sub> potrebna 5'-dejodinaza, pogoršanje u funkciji ovog enzima rezultiralo bi smanjenom sposobnosti stvaranja T<sub>3</sub> i daljnjeg dejodiranja rT<sub>3</sub>. ESS je učestaliji u starijoj populaciji i češće se može susresti nakon hitnih kirurških zahvata. Povezuje se s dužim boravkom u bolnici i višim stupnjem poslijeoperacijskog mortaliteta (105). U slučajevima ESS-a uočena su laboratorijska odstupanja koncentracije drugih hormona: visoke koncentracije kortizola i adrenalina (35, 106); niske koncentracije albumina (105) i poremećen status selena koji se često povezuje s ESS-om i sindromom niskog T<sub>3</sub> (107).

Čini se da su promjene u koncentraciji citokina usko vezane uz ESS (105, 108). Uočena je poveznica između povišenog rT<sub>3</sub> i povišenih razina interleukina kod starijih pacijenata podvrgnutih hitnim operacijama. Također je primijećena snažna veza između povišene razine interleukina 6, TNF- $\alpha$  i interferona-alfa sa sniženom razinom T<sub>3</sub> i povišenom razinom rT<sub>3</sub> (108). Davanje interleukina 6 zdravim osobama dovodi do promjena



koncentracije hormona štitnjače sličnih koncentracijama koje se javljaju kod ESS-a i sindroma niskog T3: koncentracije T3 su snižene, rT3 povišene, TSH blago snižene. Interleukin 6 također dovodi do znatnog porasta koncentracije kortizola te je stoga nejasno dovodi li interleukin ili samo porast razine kortizola do promjene u koncentracijama hormona štitnjače u akutnome kirurškom stresu (109). U literaturi postoje tvrdnje da citokini oštećuju hepatalnu 5'-monodejodinaciju tipa I (108); no čekaju se daljnja objašnjenja uloge citokina na reguliranje enzimskog sustava odgovornog za periferni metabolizam hormona štitnjače.

#### *1.10.3. Metabolički putovi koji utječu na periferni metabolizam hormona štitnjače*

Kao što je već spomenuto, jetra i u manjoj mjeri bubrezima znatno utječu na koncentracije hormona štitnjače (110). Dejodinacija T4 u T3 ili rT3 i daljnja razgradnja rT3 zbivaju se u jetri i bubrezima. Enzimi dejodinaze također su odgovorni za formiranje i eliminaciju izomera T2. Enzimi jetre odgovorni su za reakcije sinteze putem glukuronidacije ili sulfacije. Također, funkcija antioksidantnih enzimskih sustava u jetri i lipidna peroksidacija utječu na periferni metabolizam hormona štitnjače. Reakcije dekarboksilacije u jetri i deaminacije također mogu utjecati na stvaranje i eliminaciju specifičnih metabolita hormona štitnjače.

#### *1.10.4. Dejodinacija*

Većina pretvorbe prohormona T4 u metabolički aktivniji T3 događa se dejodinacijom izvan štitne žlijezde. Pretvorba T3 u neaktivne izomere T2, pretvorba T4 u neaktivne rT3 te krajnja razgradnja rT3 u izomere T2 također se kataliziraju enzimima dejodinaze. Trenutačno se smatra da je to postupno uklanjanje joda s benzenskog prstena (unutarnjega tirozinskog i vanjskoga fenolnog benzenskog prstena) glavni put perifernog metabolizma hormona štitnjače (97-99). Postoje tri skupine dejodinaza koje se nazivaju izoform tipa I, II i III. Ove tri skupine razlikuju se s obzirom na tkivnu distribuciju, kinetiku, učinkovitost iskorištavanja supstrata i osjetljivost na inhibitore (96). Dejodinaza tipa I veliki je enzim u jetri, bubrezima i poprečnoprugastim mišićima; može obavljati i 5-dejodinaciju T4 da bi proizvela ili T3 ili rT3. Tip I 5'-dejodinaza enzim je ovisan o selenu, sa selenocisteinom prisutnim na mjestu djelovanja enzima. Enzim tipa II velika je dejodinaza u mozgu, hipofizi i masnom tkivu. Smatra se da obavlja samo 5'-dejodinaciju; međutim, za razliku od 5'-dejodinaze tipa I, ovom enzimu za funkciju ne treba selen. Izoform dejodinaza tipa III također se može naći u

središnjem živčanom sustavu te katalizira 5'-dejodinaciju T4, što dovodi do stvaranja rT3 (97-99, 111).

Bioaktivnost hormona štitnjače u velikoj je mjeri određena jetrenom monodejodinacijom prohormona T4. U jetri aktivnost dejodinaze tipa I može rezultirati stvaranjem T3, kasnijim uklanjanjem joda s vanjskoga fenolnog prstena enzimom jetrene 5'-dejodinaze ovisnim o selenu ili može ukloniti jod s unutarnjega tirozilnog prstena 5-dejodinazom čime nastaje rT3. Ista 5'-dejodinaza odgovorna je za razgradnju rT3 i nastanak 3,3'-T2. Pretpostavlja se da je među izomerima T2 metabolički najaktivniji 3,5-T2 te da on može nastati samo daljnjom dejodinacijom T3 s 3'-dejodinazom. Izomer 3,3'-T2 metabolički je aktivan u određenom tkivu te može nastati dejodinacijom T3 5-dejodinazom ili iz rT3 istim enzimom 5'-dejodinazom koji je odgovoran za pretvorbu T4 u T3. rT3 se također može razgraditi u neaktivne metabolite, 3',5'-T2, enzimom 3-dejodinazom (96).

Vrlo pojednostavnjeno, razine T3 i rT3 recipročno su povezane zbog utjecaja koji 5'-dejodinaza ima na njihovo stvaranje i razgradnju. Recipročni porast rT3 i pad koncentracije T3 koji se nalazi u mnogim stanjima kao što su kirurški zahvat, stres, teška sistemska bolest, hemoragični šok, ponajprije je rezultat promjene na metaboličkom putu 5'-dejodinacije. Ta promjena rezultira istodobno smanjenom proizvodnjom T3 i smanjenom razgradnjom rT3 (97). Krajnji je rezultat sniženje koncentracije T3 i povišenje koncentracije rT3. Opće je prihvaćeno da 5'-dejodinaza tipa I više privlači rT3 nego T4 (101, 112). Zbog toga će zasićenje enzima usmjeriti metabolizam s proizvodnje T3 na eliminaciju rT3. Kočenje jetrenog enzima 5'-dejodinaze tipa I, bilo zbog pomanjkanja selena ili nekoga drugog utjecaja, također može djelovati slično, po mogućnosti razgrađujući rT3 na 3,3'-T2 na štetu pretvorbe T4 u T3.

Kinetički podatci iz eksperimentalnih modela upućuju na to da je 5-dejodinaza sklonija inaktivaciji T3 negoli pretvorbi T4 u rT3 (96). Do promjena u 5'-dejodinaciji dolazi u raznim situacijama, poput stresa, loše prehrane, bolesti, nedostatka selena ili medikamentne terapije.

#### *1.10.5. Glukuronidacija*

Aktivnost enzima mogu modulirati brojni vanjski faktori, poput kemikalija i lijekova (113). Mnogi od tih induktora enzima mogu povećati glukuronidaciju T4, što dovodi do sniženja koncentracije T4 u serumu i porasta TSH (113).

### *1.10.6. Sulfacija*

Budući da uvelike pomaže razgradnji hormona štitnjače enzimom hepatalnom dejodinazom tipa I, sulfacija je slabo shvaćen put metabolizma hormona štitnjače (114). Sulfacija fenolne hidroksilne skupine blokira dejodinaciju T4 u T3 na vanjskom prstenu te istodobno snažno stimulira dejodinaciju prohormona T4 u T3 i T3 u T2 na unutarnjem prstenu.

Pokazalo se da određeni lijekovi i toksini iz okoliša utječu na aktivnost enzima sulfotransferaze koja je odgovorna za metabolizam hormona štitnjače (115-117).

Prema dosadašnjim spoznajama uloga sulfacije T3 u zdravih osoba vjerojatno je nevažna. No taj se proces intenzivira lijekovima koji koče aktivnost dejodinaze tipa I, što eliminaciju T3 sulfacijom čini važnijim metaboličkim procesom.

### *1.10.7. Antioksidacijski enzimski sustavi i lipidna peroksidacija*

Kao što je već spomenuto, istraživane su i uloge lipidne peroksidacije i antioksidacijskih enzimskih sustava u metabolizmu hormona štitnjače. Promjene u antioksidacijskom statusu mogu utjecati na funkcionalne aspekte metabolizma hormona štitnjače. Zbog uloge jetre u metabolizmu hormona štitnjače sasvim je moguće da izlaganje jetre toksinima može dovesti do ugrožavanja metabolizma hormona. Antioksidacijski enzimski sustavi, uključujući superoksid dismutazu (118, 119) i katalazu (119), također se smanjuju zbog tog izlaganja. U kombinaciji sa sniženjem koncentracije T3 i aktivnosti 5'-dejodinaze u jetri te oštećenjem antioksidacijskih enzimskih sustava zabilježen je popratni porast lipidne peroksidacije čak do 200 posto (118, 119). To je istraživače navelo na zaključak da teške promjene uzrokovane metalima u antioksidacijskim enzimskim sustavima i lipidnoj peroksidaciji mogu dovesti do disfunkcije u integritetu membrane, a da je netaknuta struktura membrane ključna za optimalnu aktivnost 5'-dejodinaze (118).

### *1.10.8. Čimbenici stila života koji utječu na pretvorbu hormona štitnjače u ciljnim tkivima*

Određeni čimbenici stila života mogu znatno utjecati na periferni metabolizam hormona štitnjače. Brojni fiziološki i patološki događaji narušavaju dejodinaciju, što dovodi

do smanjenog stvaranja T3 u ciljnim tkivima i recipročnih promjena u koncentraciji T3 i rT3. Biološko djelovanje ovih promjena ne razumije se potpuno, ali potencijalno je važno za prilagodbu tijela na stres i katabolizam.

Neki su lijekovi povezani s promjenama u metabolizmu hormona štitnjače. Najčešće su to beta-blokatori, kortikosteroidi, antiaritmiци i kontrastna sredstva. Uz navedene lijekove povišene razine kortizola, katekolamina i nekih citokina (IL-6, TNF- $\alpha$ ) (108) te niske razine albumina u serumu (105) povezuju se s ESS-om ili sindromom niskog T3.

#### *1.10.9. Učinak kortizola na hormone štitnjače u stresu*

U gotovo svakoj situaciji koja je popraćena povećanim lučenjem kortizola dolazi do promjena u metabolizmu hormona štitnjače koje su karakterizirane smanjenom proizvodnjom TSH, sniženom koncentracijom T3 te povišenom koncentracijom rT3 (106, 120-123). Čak i varijacije u koncentraciji kortizola unutar referentnog intervala mogu prouzrokovati znatne promjene u vrijednostima hormona štitnjače (124). Otkriveno je da porast kortikosteroida uzrokovan deksametazonom snižava koncentraciju T3 i povišuje rT3, vjerojatno kao rezultat narušene 5'-dejodinacije (125). Kad je pretjerano endogeno lučenje kortizola inducirano s pomoću ACTH, monodejodinacija T4 u T3 se smanjuje, pretvorba T4 u rT3 povećava, a koncentracija TSH se snižava zbog nedostatka odgovora na TRH (123, 126). Smatra se da bi visoke razine kortizola mogle biti odgovorne za promjene u perifernoj pretvorbi T4 u T3 i rT3 u ciljnim tkivima (121). S druge strane, čini se da bi relativni manjak kortizola mogao imati suprotan učinak na koncentracije hormona štitnjače. Promatranje pacijenata s kroničnim deficitom ACTH i niskim razinama kortizola pokazalo je da su vrijednosti hormona štitnjače bile pod utjecajem kortizola (96). Laboratorijski je to bilo vidljivo prema sniženim koncentracijama T4, povišenim koncentracijama T3 i sniženim rT3. Uočene promjene dovele su do zaključka da tijekom deficita kortizola dolazi do povećane pretvorbe T4 u T3 u ciljnim tkivima (127). S obzirom na to da se čini da kortizol može utjecati na metabolizam hormona štitnjače, imalo bi smisla zaključiti da stres, bez obzira na to kako je uzrokovan, može slično djelovati, jer kortizol djeluje sinergistično na metabolizam hormona štitnjače u perioperacijskom razdoblju (122, 128).

Koncentracije T4 i FT4 vraćaju se u referentni interval 4 – 5 dana nakon prestanka stresa, a T3 i FT3 ostaju sniženi (129). Snižena koncentracija hormona štitnjače u serumu, bilo da je rezultat prijašnje hipotireoze ili nastaje kao rezultat stresa, može utjecati na klinički ishod u perioperacijskom razdoblju.

Trenutačno je još nejasno jesu li ESS i sindrom niskog T3 fiziološki mehanizmi zaštite ili su samo štetne neadaptabilne reakcije. Svakako je moguće da su ti sindromi prilagodba na stres koja omogućuje da se organizam zaštiti od pretjeranog katabolizma.

12

### 1.11. Rotatorna manšeta

Rotatorna manšeta ključna je struktura ramenog zgloba koja mu omogućava stabilnost i funkciju (130). Osnovna funkcija rotatorne manšete jest dinamička stabilnost glenohumeralnoga zgloba. Rotatorna manšeta skupina je tetiva i mišića u ramenu, koja povezuje nadlaktičnu kost (humerus) i lopaticu (skapulu). Rotatornu manšetu čine tetive mišića supskapularisa, supraspinatusa, infraspinatusa i teres minora. Funkcionalno gledano, i duga glava bicepsa nadlaktice pripada rotatornoj manšeti.

Ruptura rotatorne manšete jest ruptura jedne ili više tetiva četiriju mišića koji čine rotatornu manšetu. Ozljeda rotatorne manšete uključuje bilo koju vrstu iritacije ili oštećenja mišića ili tetiva rotatorne manšete (130). Do većine ruptura dolazi u mišiću supraspinatusu i pripadajućoj tetivi, ali mogu se dogoditi i na drugim dijelovima manšete. Postoji relativno avaskularna zona neposredno uz hvatišta tetive supraspinatusa za veliki tuberkul nadlaktične kosti. Ta se zona zove „kritična zona“ s obzirom na to da na tom mjestu najčešće nastaje ruptura rotatorne manšete (131). Ako je došlo do rupture jedne ili više tetiva u rotatornoj manšeti, ta tetiva više nije potpuno povezana s glavom humerusa.

Ruptura rotatorne manšete jedan je od najčešćih problema s kojima se susreće suvremena ortopedija, a ujedno je i najčešći razlog za elektivne operacije ramena (132). Rupture rotatorne manšete najčešće nastaju kod bolesnika starijih od 40 godina.

#### 1.11.1. Klinička slika

U kliničkom nalazu dominira bol koja se pojavljuje pri elevaciji ruke od 60 do 120 stupnjeva. Bol je najjača tijekom noći te bolesnik ne može spavati na bolesnom ramenu. Unutarnja rotacija ruke iza leđa bolna je i često ograničena, dok je vanjska rotacija bez ograničenja (131). Kod potpune rupture tetive supraspinatusa ili infraspinatusa oslabljena je snaga abdukcije i vanjske rotacije ruke protiv otpora. Kod izolirane rupture supskapularisa bolesnik ne može podići ruku od stražnjice (*lift-off* test) ili pritisnuti ruku na trbuh (Napoleonov znak). Na rendgenskoj snimci ramena postoje sklerozacija ili cistične promjene

velikog tuberkula kao posljedica subakromijskog sraza ili kroničnog oštećenja rotatorne manšete. Kod kroničnih velikih ili masivnih ruptura rotatorne manšete subakromijski je prostor sužen (manje od 7 mm). Ultrazvučnim se pregledom kod kompletne rupture nalazi prekid kontinuiteta ili stanjenje tetiva rotatorne manšete. Indikacije za operaciju su uz kliničku sliku i dijagnostičku potvrdu rupture, bol i bolesnikova životna dob (131).

### *1.11.2. Podjela ruptura rotatorne manšete*

Danas se rabi nekoliko klasifikacija ruptura rotatorne manšete. Do sada je poznato 5 klasifikacijskih sustava: DeOriov (1984.), Ellmanov (1995.), Harrymanov (1991.), Patteov (1990.), Wolfgangov (1974.) (133).

Rupture rotatorne manšete mogu biti akutne, subakutne i kronične ovisno o traumi koja je uzrokovala ozljedu (130). Akutne rupture uglavnom su rezultat iznenadne, snažne kretnje. To najčešće nastaje zbog pada na ispruženu ruku ili iznenadnog zamaha rukom, kod mladih ljudi. Subakutne rupture događaju se u sličnim situacijama kao i akutne, no samo u jednom od pet slojeva anatomije ramena. Kronične rupture razvijaju se s vremenom, obično blizu tetiva ili na tetivama (kao rezultat trljanja tetive o kost), a obično se povezuju sa sindromom sraza ramena (133). Nastaju najčešće u starijih ljudi kao posljedica degenerativnih promjena (130-133).

Nadalje, rupture se dijele na parcijalne i potpune rupture. Parcijalne rupture oštećuju meko tkivo, ali ga ne presijecaju potpuno.

Ellman je prvi popularizirao sustav klasifikacije parcijalnih ruptura na temelju intraoperacijskog nalaza (133) na rupture prvoga, drugog i trećeg stupnja. Ruptura prvog stupnja duboka je do 3 mm, drugog stupnja 3 – 6 mm, ali nije dublja od polovice dubine tetive, a ruptura trećeg stupnja duboka je 6 mm. Drugi su pojednostavnili tu podjelu i govore o rupturi manjoj od 6 mm ili rupturi većoj od 6 mm.

Kod potpunih ruptura meko je tkivo u cijelosti presječeno. Tetive se često odvajaju na mjestu gdje su spojene s glavom humerusa. Kod potpunih ruptura važno je opisati veličinu i broj zahvaćenih tetiva, oblik rupture, kvalitetu tkiva, nakupljanje masnih stanica i atrofiju mišića povezanih s oštećenim tetivama.

Zlatni standard za dijagnostiku ruptura rotatorne manšete jest uz ultrazvuk i magnetska rezonancija (134, 135).

### *1.11.3. Kirurški zahvat*

Tradicionalne operacijske tehnike uključuju otvorenu operaciju i mini otvorenu operaciju. U otvorenoj operaciji ramena kirurg napravi rez 5 do 7 cm prednjim pristupom lateralno u odnosu na vrh korakoida prema aksili. U mini otvorenoj operaciji može se napraviti manji rez koji kirurgu omogućava pristup oštećenoj tetivi razdvajanjem deltoidnog mišića. Ova metoda smanjuje probleme povezane s intraoperacijskom deltoidnom ozljedom. Kirurški zahvati često rezultiraju uklanjanjem kosti, opsežnom resekcijom burzalnog tkiva, umetanjem umjetnog materijala i rastezanjem mekog tkiva. Sve to uzrokuje rastezanje zglobne čahure i jaku bol. U posljednje vrijeme sve je popularnija artroskopska operacija ruptura rotatorne manšete (136).

### *1.11.4. Inervacija ramenog zgloba – brahijalni splet*

Rame je inervirano živcima cervikalnoga i brahijalnoga spleta (137). Cervikalni splet preko površinskoga cervikalnog i supraklavikularnog živca (treći i četvrti vratni kralježak) inervira područje iznad klavikule, vrh ramena i prva dva interkostalna prostora. Brahijalni se splet sastoji od nekoliko živaca (aksilarni, supskapularni, supraskapularni, lateralni pektoralni živac) koji su odgovorni za inervaciju ramenog zgloba, deltoidnog mišića i kože iznad njega. Aksilarni živac (peti i šesti vratni kralježak) inervira kožu iznad deltoidnog mišića i medijalnu stranu nadlaktice i aksilu (medijalni kutani živac i interkostobrahijalni živac). Akromioklavikularni zglob, jedan dio glenohumeralnog zgloba i kapsule inerviran je supraskapularnim živcem (peti i šesti vratni kralježak). Stražnja strana kapsule i glenohumeralnog zgloba većim je dijelom inervirana aksilarnim živcem, uz muskulokutani i supskapularni živac (peti i šesti vratni kralježak) (138).

### *1.11.5. Vrste regionalnih tehnika analgezije i anestezije u kirurgiji ramena*

Prema epidemiološkim studijama bol u ramenu treći je najčešći razlog odlaska liječniku, a ruptura rotatorne manšete čest je uzrok boli i nemoći u odraslih osoba (139). Bol u ramenu varira i ne mora biti proporcionalna s veličinom rupture manšete.

Operacije ramena povezane su s umjerenim do visokim stupnjem poslijeoperacijske boli koja s obzirom na intenzitet može zahtijevati uporabu opioida nekoliko dana poslijeoperacijski (140-142). Potreba za opioidima slična je onoj nakon gastrektomije ili

torakotomije (143, 144) i uobičajeno se povezuje s nuspojavama poput mučnine, povraćanja, svrbeža, poremećaja spavanja i stolice (141). Jedna od karakteristika takve somatske boli jest dinamička komponenta boli, tj. pojačanje boli pri pokretu. Razlog tomu je taj što se nakon kirurških zahvata na velikim zglobovima šalju snažni nociceptivni signali iz bogato inerviranog tkiva zgloba, mišića i periartikularnih struktura preko C-afherentnih, A-alfa i A-delta-vlakana, koja se teško blokiraju opioidima. „Multimodalni“ analgetski pristup koji uključuje primjenu paracetamola, nesteroidnih protuupalnih lijekova i tramadola može smanjiti potrebu za opioidima. No, opioidi se i dalje rabe u velikoj mjeri, pogotovo nakon operacije rotatorne manšete (145, 146).

Postoje mnogobrojni dokazi negativnog djelovanja loše tretirane poslijeoperacijske boli (147) i uporabe opioida (148). U negativno djelovanje ubrajaju se centralna senzitivizacija izazvana nocicepcijom i sekundarna hiperalgezija prouzrokovana opioidima. Oba mehanizma mogu biti uključena u patogenezu dugotrajne poslijeoperacijske boli (147). Dobra kontrola boli u ortopedskih je bolesnika iznimno bitna radi brzog povratka funkcije zgloba i rane rehabilitacije koja je potrebna za dobar ishod.

Devedesetih godina prošlog stoljeća došlo je do popularizacije minimalno invazivnih artroskopskih tehnika u operacijama ramena. Iako se obično tvrdi da te tehnike mogu ublažiti ranu poslijeoperacijsku bol, te su pogodnosti u pravilu primijećene tek nekoliko dana nakon operacije (139). Rana poslijeoperacijska faza dinamike boli jednaka je kod obiju vrsta operacije (139) te je potreba za analgeticima tijekom prva 24 – 48 sati često slična potrebi nakon otvorene operacije. Literatura navodi da će se trećina pacijenata prvi dan nakon artroskopske operacije ramena i dalje žaliti na jaku bol bez obzira na multimodalnu analgeziju (142). Ova nerazriješena situacija kontrole poslijeoperacijske boli dovela je do razvoja tehnika koje bi smanjile potrebe za opioidima. One uključuju:

- subakromijsku primjenu lokalnog anestetika
- intraartikularnu primjenu lokalnog anestetika
- supraskapularnu infiltraciju lokalnog anestetika s blokadom aksilarnog živca ili bez nje
- interskalensku anesteziju i analgeziju brahijalnoga spleta (*single shot* i kontinuirana).



*a) Subakromijska analgezija*

Uključuje postavljanje katetera na kraju kirurškog zahvata u subakromijski prostor uz kontinuiranu infuziju lokalnog anestetika. Na početku primjene ova se tehnika smatrala manje invazivnom od interskalenske analgezije brahijalnoga spleta, no vrlo brzo je dovela do razočaranja zbog neadekvatne analgezije koja je uzrokovana dilucijom lokalnog anestetika. Danas je ova tehnika analgezije napuštena zbog pojave hondrolize uzrokovane lokalnim anestetikom, pogotovo u mlađim dobnim skupinama (149).

*b) Intraartikularna analgezija*

Intraartikularna infiltracija zgloba lokalnim anestetikom i morfinom na kraju kirurškog zahvata može reducirati potrošnju opioidnih analgetika u prva 24 sata nakon operacije (150), no nema dugotrajni analgetski učinak. Ove tehnike izvodi kirurg na kraju operacije, neposredno prije zatvaranja rane. Prostor zgloba napuni se s 20 – 50 mL lokalnog anestetika.

*c) Blokada supraskapularnog i aksilarnog živca*

Za inervaciju ramenog zgloba najodgovorniji je supraskapularni živac. On šalje senzorne impulse u gotovo 70% kapsule zgloba, akromioklavikularnom zglobu i korakoklavikularnom ligamentu. Živac se blokira u supraskapularnom prostoru regionalnom anestezijom na bazi orijentacijskih točaka uz pomoć živčanog stimulatora ili ultrazvuka. Često se rabi popratna blokada aksilarnog živca da bi se postigla potpunija perioperacijska analgezija (151, 152).

*d) Interskalenska anestezija i analgezija brahijalnoga spleta („single shot“ i kontinuirana)*

Interskalenski je blok prema dosadašnjoj literaturi najčešće upotrebljavana anesteziološka tehnika, tzv. zlatni standard u kirurgiji ramena (153, 154). Tom se tehnikom pristupa na brahijalni splet u području korjenova i trunkusa od četvrtog do osmoga vratnog kralješka. Najčešći problem u senzornoj i motornoj anesteziji i analgeziji brahijalnoga spleta na interskalenskoj razini jest područje inervacije nervusa ulnarisa (korjenovi osmoga vratnog i prvoga torakalnog kralješka), što ograničava primjenu ovoga bloka u kirurgiji distalnog dijela

humerusa (153). ISB se može primijeniti kao *single shot* ili kontinuirano. Blok se izvodi uz upotrebu živčanog stimulatora, ultrazvuka ili u kombinaciji.

Postoji nekoliko pristupa brahijalnom spletu u interskalenskom prostoru (155). Klasični Winniejev (155) pristup jest prednji koji je često u uporabi poglavito za *single shot* ISB. Izvodi se u području interskalenske udubine na razini šestoga vratnog kralješka (razina krikoidne hrskavice) sa smjerom igle medijalno, kaudalno i posteriorno.

Winniejev pristup doživio je više modifikacija zbog daljnje potrebe postizanja sigurnosti bloka i mogućnosti postavljanja katetera za kontinuiranu analgeziju pa tako postoje modifikacije po Meieru (156), Borgeatu (153), Ekatodramisu (153) i mnogim drugima.

Meier (156) rabi iste orijentacijske točke kao i Winnie, samo je smjer igle u odnosu na kožu na 30 stupnjeva, a točka je punkcije 2 – 3 cm kranijalnije.

Borgeat i Ekatodramis (153) modificirali su Winniejev pristup tako da je insercija igle 0,5 cm ispod razine šestoga vratnog kralješka, pod kutom od 45 do 60 stupnjeva. Taj se pristup u literaturi naziva modificirani lateralni pristup. Chan (157) prvi je opisao uporabu ultrazvuka za direktnu vizualizaciju korijena brahijalnoga spleta *in plane* ili *out of plane* ultrazvučnom tehnikom blokade brahijalnoga spleta.

Cervikalni paravertebralni blok (158) spominje se u literaturi još sedamdesetih godina prošlog stoljeća, a opisao ga je Pippa. Mnogi nakon njega modificirali su ovu tehniku. Boezaart je modificirao tehniku s ciljem smanjenja boli u vratu za vrijeme izvođenja bloka (put igle je skraćen i prolaz između mišića levatora skapule i trapezijusa) (159). Van Geffen je prvi opisao upotrebu ultrazvuka kod primjene ovog bloka u svrhu *single shot* anestezije (160), a Antonakakis za postavljanje katetera u svrhu poslijeoperacijske analgezije (161).

Najveća zamjerka bloku upravo je tehnika izvođenja, tj. preveliki put igle od razine šestoga vratnog kralješka na koži, kroz multiple slojeve mišića do ciljnog mjesta brahijalnoga spleta, što je prilično bolno za bolesnika te se mogu oštetiti neke bitne strukture vrata (torakalni i stražnji skapularni živac) (158).

Unatrag nekoliko godina provodile su se mnogostruke randomizirane studije [Mariano (162), Fredrickson (139), Kean (163), Trompeter (164)] u kojima se raspravljalo o koristima i mogućim neželjenim učincima kontinuirane nasuprot *single shot* tehnici interskalenske anestezije. Svima je zajednički svakako manji stupanj poslijeoperacijske boli kod primjene kontinuirane tehnike, ali je primijećena veća slabost ekstremiteta, što je ovisilo i o vrsti lokalnog anestetika, njegovoj koncentraciji i dozi. Ostaje još otvoreno pitanje i vode se

mnogobrojne rasprave o tome je li s obzirom na druge karakteristike kontinuirana tehnika opravdana ili nije.

#### *1.11.6. Upotreba živčanoga stimulatora nasuprot primjeni ultrazvuka pri izvođenju interskalenskoga bloka*

Od kada je upotreba ultrazvuka ušla u kliničku praksu izvođenja regionalne anestezije vode se mnogobrojne polemike o tome koliko je zaista regionalna anestezija vođena ultrazvučno bolja metoda za izvođenje interskalenskoga bloka nego samo upotreba živčanoga stimulatora. Liu je u svoje randomizirano, kontrolirano istraživanje uključio 230 bolesnika i komparirao primjenu ultrazvuka sa živčanim stimulatorom za izvođenje interskalenskoga bloka. Rezultati njegova istraživanja dokazali su da je primjena ultrazvuka smanjila broj punkcija iglom pri izvođenju bloka, ali i ubrzala nastanak motornoga bloka, no nije bilo razlika u neuspješnosti bloka, zadovoljstvu bolesnika i incidenciji komplikacija između skupina (165).

Kapral je u randomiziranom istraživanju na 160 bolesnika dokazao da je kirurški stupanj interskalenske anestezije u skupini bolesnika s primjenom ultrazvuka postignut kod 99% bolesnika za razliku od 91% bolesnika u skupini sa živčanim stimulatorom, što je u njegovu istraživanju pokazalo statističku značajnost ( $P < 0,01$ ). Senzorna i motorna blokada, kao i trajanje bloka bili su signifikantno bolji u skupini bolesnika s primjenom ultrazvuka (166).

Fredrickson je u prospektivnom, randomiziranom istraživanju na 83 bolesnika dokazao tehničku prednost uporabe ultrazvuka pri postavljanju katetera za kontinuiranu analgeziju u interskalenski prostor, a to su: kraće vrijeme postavljanja, manji broj punkcija iglom i bolja kontrola boli, ali samo prvi poslijeoperacijski dan (167).

#### *1.11.7. Volumen lokalnog anestetika*

Jedna od mnogobrojnih prednosti uporabe ultrazvuka jest direktna vizualizacija mjesta davanja anestetika, tj. primjena anestetika pod kontrolom oka. Za takav način primjene potreban je manji volumen lokalnog anestetika, što smanjuje rizik od sistemske toksičnosti (koja je ovisna o dozi i koncentraciji) (168). U posljednjih šest godina vođene su mnogostruke randomizirane studije [McNaught (169), Fredrickson (170), Riaz (171), Renes (172)]

komparirajući primjenu ultrazvuka sa živčanim stimulatorom, a u svrhu određivanja volumena i koncentracije lokalnog anestetika. Mnoge od njih jednoglasno su zaključile da je kod primjene ultrazvuka potreban manji volumen lokalnog anestetika za dovoljno superioran interskalenski blok i znatno manju parezu ipsilateralne hemidijafragme (171, 172), dok istodobno nije bilo razlika u jačini poslijeoperacijske boli i zadovoljstvu bolesnika.

Međutim, Sinha je na 30 bolesnika u randomiziranom istraživanju dokazao da smanjenje volumena lokalnog anestetika nema učinka na parezu dijafragme, koja pri izvođenju interskalenskoga bloka nastaje kod 93% do 100% bolesnika (173).

#### *1.11.8. Komplikacije interskalenskoga bloka brahijalnoga spleta*

Najčešće komplikacije interskalenskoga bloka jesu tranzitorna blokada nervusa frenikusa koja uzrokuje parezu istostrane dijafragme, Hornerov sindrom (7%), blokada rekurentnoga laringalnog živca uz promuklost (4%), dispneja (7%) i punkcija krvne žile sa stvaranjem hematoma (174). Rijetke, ali potencijalno fatalne komplikacije uključuju: punkciju i davanje lokalnog anestetika u vertebralnu arteriju, punkciju karotidne arterije, pneumotoraks, subduralnu aplikaciju lokalnog anestetika, spinalnu ili epiduralnu anesteziju i oštećenje brahijalnoga spleta ili samo pojedinog živca. S interskalenskom anestezijom povezani su kratkotrajni poslijeoperacijski neurološki simptomi (8%), ali rijetko traju duže od jednog mjeseca (2 – 4%) (170, 175). Teško je razlikovati kratkotrajne neurološke simptome nastale zbog anestezije od onih uzrokovanih kirurškom manipulacijom. Međutim, neurološke posljedice regionalne anestezije koje traju duže od 6 mjeseci iznimno su rijetke (170, 175). Kod kontinuiranog bloka može doći do infekcije postavljenog katetera (0,3 – 0,8%) i presavijanja katetera (176).

Rizik od komplikacija može biti manji upotrebom ultrazvuka, ali to još nije pouzdano dokazano u literaturi. Međutim, najveći broj fatalnih komplikacija (intratekalna, intramedularna injekcija lokalnog anestetika, totalna spinalna anestezija) (177, 178) opisan je kod stražnjega paravertebralnog pristupa na brahijalni splet.

#### *1.11.9. Kontraindikacije interskalenskoga bloka brahijalnoga spleta*

Apsolutne kontraindikacije za izvođenje interskalenskoga bloka rijetke su i uključuju: koagulopatiju, odbijanje bolesnika, infekciju na mjestu punkcije, vitalni kapacitet manji od

jedne litre. Relativne kontraindikacije jesu: kontralateralna pareza nervusa frenikusa, kontralateralni pneumotoraks i kontralateralna pulmektomija (153).

## 2. HIPOTEZA

U posljednje je vrijeme u modernoj anesteziologiji naglašen povoljan učinak periferne regionalne anestezije uz primjenu lokalnog anestetika. Najveći razlozi tomu jesu znatno smanjenje poslijeoperacijskih komplikacija, smanjenje akutne boli, brža mobilizacija bolesnika i brži povratak u radnu sredinu te povoljan učinak na krajnji ishod liječenja bolesnika.

Hipoteza je ovog istraživanja da u ispitanika podvrgnutih regionalnoj anesteziji interskalenskim blokom brahijalnoga spleta, za razliku od ispitanika podvrgnutih općoj anesteziji, tijekom elektivne operacije ramena i ranoga poslijeoperacijskog razdoblja (tijekom 48 sati nakon kirurškog zahvata) ne dolazi do znatnih promjena koncentracije hormona štitnjače i kortizola u krvi, nespecifičnih upalnih parametara (leukocita, CRP-a) i glikemije.

## 3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

### 3.1. Opći cilj

Opći je cilj istraživanja usporediti utjecaj opće anestezije i regionalne interskalenske anestezije brahijalnoga spleta na koncentracije hormona štitnjače i kortizola tijekom operacije i u ranome poslijeoperacijskom razdoblju (do 48 sati nakon operacije).

### 3.2. Specifični ciljevi

Specifični ciljevi istraživanja jesu:

- usporediti hemodinamske parametre (neinvazivni krvni tlak, srčani ritam i frekvencija u intervalu mjerenja svakih 5 minuta tijekom operacije) između dviju tehnika anestezije
- usporediti nespecifične upalne parametre (leukociti, CRP) i glikemiju između dviju tehnika anestezije u pojedinim vremenskim točkama
- usporediti poslijeoperacijsku bol koristeći se vizualno-analognom ljestvicom boli (*Visual Analogue Pain Scale – VAS*) u mirovanju i pokretu
- usporediti potrošnju analgetika tijekom 48 sati nakon operacije
- usporediti rane komplikacije dviju tehnika anestezije (mučnina, povraćanje, hemodinamska nestabilnost, respiratorna insuficijencija)
- usporediti zadovoljstvo ispitanika s obzirom na anesteziološku tehniku
- usporediti vrijeme započinjanja rane fizikalne terapije između skupina s obzirom na tehniku anestezije
- usporediti dužinu boravka bolesnika u bolnici s obzirom na tehniku anestezije.

## 4. ISPITANICI I METODE

### 4.1. Ispitanici

Istraživanje je trajalo od studenoga 2012. do prosinca 2013. godine. Prije toga je dobivena dopusnica Etičkog povjerenstva Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu za provedbu istraživanja. U istraživanju nisu upotrijebljeni osobni podatci ispitanika osim dobi i spola. U istraživanje su uključeni ispitanici koji su podvrgnuti elektivnomu kirurškom zahvatu ramenog zgloba ASA I i II (*American Society of Anesthesiologists physical status classification system*), obaju spolova, dobi od 19 do 70 godina.

Ispitanici su randomizirani u dvije skupine: skupina opća anestezija, OA (33 ispitanika) i skupina regionalna anestezija interskalenskim blokom brahijalnoga spleta, ISB (33 ispitanika). Zbog neuspješnosti bloka brahijalnoga spleta (nepotpuna anestezija) 3 ispitanika iz skupine ISB isključena su iz istraživanja, što je prikazano u dijagramu tijekom istraživanja (slika 1.).

Iz istraživanja su isključeni svi ispitanici s poznatom poremećenom funkcijom štitnjače ili nekom drugom metaboličkom bolesti, ispitanici na supstitucijskoj terapiji hormonima štitnjače, kortikosteroidima ili na nekoj drugoj hormonskoj nadomjesnoj terapiji; ispitanici sa značajnim srčano-žilnim komorbiditetom: istisnom frakcijom lijevog ventrikula manjom od 50%, valvularnom insuficijencijom visokog stupnja; s kroničnom opstruktivnom plućnom bolesti, šećernom bolesti, poznatim perifernim neuropatijama, s renalnom insuficijencijom, alergijom na lokalne anestetike i analgetike; kognitivnom disfunkcijom; ispitanici koji će biti podvrgnuti artroskopskoj operaciji ramena, ispitanici s indeksom tjelesne mase  $> 30 \text{ kg/m}^2$  i oni koji su odbili dobrovoljno sudjelovanje u istraživanju.

Veličina uzorka definirana je prije toga izračunanom snagom studije. Analizom snage testa za analizu varijance za ponavljana mjerenja u kojoj su upotrijebljeni ovi parametri: 2 ispitivane skupine, 4 ponavljana mjerenja, korelacija između mjerenja od 0,5; razina značajnosti od 0,05, učinak veličine uzorka  $f = 0,2$  i snaga testa od 0,95; dobiven je ukupni uzorak od 66 ispitanika. Kada se taj broj raspodijeli na dvije skupine, potrebno je prikupiti 33 ispitanika po skupini. Analiza je provedena programom G\*Power for Windows verzija 3.1.2. Istraživanje je prospektivno i randomizirano. Randomizacija je napravljena preko web-sučelja [www.randomizer.org](http://www.randomizer.org).





Slika 1. Dijagram tijeka istraživanja

## 4.2. Metode

Operacije ramena uključuju otvorene tehnike rekonstrukcije rupture rotatorne manšete i stabilizacije ramena. Kirurški su zahvati izvedeni samo otvorenom metodom operacije, u vremenskom intervalu od osam do trinaest sati. Sve opće i interskalenske anestezije brahijalnoga spleta izvodio je isti anesteziolog, istraživač. Kirurške su zahvate izvodila tri kirurga standardnim operacijskim tehnikama.

Svi su ispitanici prijeoperacijski pripremljeni prema smjernicama pripreme za anesteziju: hemogram, elektroliti, testovi koagulacije, glukoza u krvi, jetreni testovi, ureja, kreatinin, EKG i rendgenogram pluća.

Ispitanici su u prijeoperacijskom razgovoru s anesteziologom upoznati sa slijedom anestezioloških postupaka i u cijelosti pripremljeni za planirani kirurški zahvat. Prije postupka izvođenja interskalenskoga bloka brahijalnoga spleta ili opće anestezije svi su ispitanici dobili premedikaciju *per os*, midazolam 7,5 mg, 45 min prije dolaska u operacijsku dvoranu.

Intravenski pristup uz infuziju 500 mL 0,9%-tnog NaCl postavljen je na jednu od vena dorzalne strane šake, na ruci suprotnoj od strane ramena koje će biti operirano.

Svim su se ispitanicima kontinuirano i neinvazivno pratile vitalne funkcije; srčani ritam i frekvencija srca EKG-om, periferna saturacija hemoglobina kisikom pulsним oksimetrom te periferni arterijski krvni tlak (sfigmomanometrom) u vremenskom intervalu svakih 5 minuta prema protokolu za ASA monitoring.

Ispitanici skupine OA anestezirani su tehnikom opće anestezije prema protokolu: za uvod u anesteziju svi bolesnici dobili su midazolam 0,03 mg/kg, propofol 1,5 mg/kg, fentanil 3 µg/kg, vekuronijum 0,1 mg/kg. Anestezija je održavana 1,5 – 2%-tnim sevofluranom, uz dodatak 0,1 mg fentanila svakih 45 min. Na kraju operacije ispitanici su dobili atropin-sulfat 1 mg, prostigmin 0,05 mg/kg za reverziju neuromuskularnog bloka. Kontinuirano su mjerene koncentracije plinova (kisika, ugljičnog dioksida i sevoflurana) u udahnuтой i izdahnuтой smjesi plinova tijekom mehaničke ventilacije. Ispitanici su ventilirani smjesom kisika i zraka tako da se postigne vrijednost parcijalnog tlaka ugljičnog dioksida na kraju izdisaja 38 – 40 mmHg. Kod indukcije u anesteziju i intubacije ispitanici su bili u neutralnom položaju na leđima. Nakon intubacije položaj tubusa provjerio se auskultacijom pluća obostrano. Poslije osiguranja dišnog puta ispitanici su postavljeni u polusjedeći (*beach chair*) položaj. Položaj glave osigurao se posebnim nastavkom za glavu koji je sastavni dio operacijskog stola.

Ispitanici skupine ISB anestetizirani su tehnikom regionalne anestezije interskalenskim blokom brahijalnoga spleta (*single shot*) modificiranim lateralnim pristupom [prema Borgeat (153)]. Za izvođenje ISB-a položaj ispitanika bio je leđni. Glava je bila položena na jastuku i okrenuta u suprotnu stranu od one na kojoj se izvodio blok brahijalnoga spleta. Ruka koja se anestetizirala bila je savijena u laktu i položena na trbuh u razini istostranoga rebrenog luka. Položaj anesteziologa bio je sjedeći i iznad glave bolesnika. Standardni ASA monitoring (srčani ritam i frekvencija srca praćeni su EKG-om; periferna saturacija hemoglobina kisikom pulsni oksimetrom, a mjerio se i periferni arterijski krvni tlak) primijenjen je i kod skupine ISB, uz masku s kisikom s protokom od 2 litre, za izvođenje bloka. Mjesto izvođenja bloka i punkcije sterilno je oprano tinkturom Plivasept i zaštićeno sterilnom prostirkom.

Za izvođenje bloka upotrijebljeno je ovo:

- igla „Stimuplex D“, 22 G, 15°, 35 mm (Braun, Njemačka)
- živčani stimulator „Stimuplex HNS 11“ (Braun, Njemačka)
- lokalni anestetik 0,5% levobupivakain 30 mL (Chiorocaine, Abbot).

Nakon palpacije lateralne glave sternokleidomastoidnog mišića, pomicanjem prstiju nedominantne ruke anesteziologa prema lateralno i posteriorno uz elevaciju glave bolesnika palpira se interskalenska udubina (prostor između prednjeg i srednjega skalenskog mišića). Mjesto na kojem vanjska jugularna vena križa lateralnu glavu sternokleidomastoidnog mišića, a u razini krikoidne hrskavice (razina šestoga vratnog kralješka) označeno je biljegom. Nakon pronalaženja interskalenskoga prostora, u visini krikoidne hrskavice, igla „Stimuplex D“ (Braun, Njemačka) plasirala se u kaudalnom i dorzalnom smjeru. Živčani stimulator „Stimuplex HNS 11“ (Braun, Njemačka), prije toga spojen na „Stimuplex D“ iglu inicijalno se postavio na jakost struje od 1,0 mA, uz trajanje impulsa od 0,1 ms i frekvenciju od 2 Hz. Brahijalni splet identificirao se na dubini od 2,5 do 3 cm od površine kože uz odgovor kontrakcije mišića bicepsa ili tricepsa ili deltoidnog mišića. Ako se brahijalni splet nije identificirao gore navedenim postupkom, „Stimuplex“ igla izvukla se do ispod površine kože i preusmjerila prema natrag, naprijed ili lateralno. Nakon adekvatnog odgovora kontrakcije mišića, jakost struje smanjila se do 0,3 mA kada se započinjalo s davanjem lokalnog anestetika.

Lokalni anestetik aplicirao se polako uz aspiraciju svakih 5 mL. Ako bi se pojavili otpor ili bol, prestao se davati lokalni anestetik.

Uspješnost bloka (senzorna i motorna) definirana je kao nemogućnost podizanja ruke, tzv. „deltoidni znak“.

Kirurški zahvat nije započeo sve dok nije došlo do potpune senzorne i motorne blokade dermatoma od četvrtog do šestoga vratnog kralješka brahijalnoga spleta. Ako je interskalenski blok brahijalnoga spleta (nepotpuna blokada tijekom 30 min) bio neuspješan, ispitanici su isključeni iz istraživanja. Za vrijeme kirurškog zahvata ispitanici su imali masku s kisikom, uz protok kisika od 3 litre. Kirurški su zahvati izvedeni u polusjedećem položaju. Svi su ispitanici za vrijeme operacije dobivali u perifernu venu 1500 mL 0,9%-tnog NaCl.

Kontinuirano, neinvazivno smo pratili vitalne funkcije; hemodinamsku stabilnost tijekom kirurškog zahvata (srčani ritam i frekvenciju, periferni arterijski tlak), kao i u vremenskom intervalu operacije tijekom i 4 sata nakon nje uz monitoring respiratorne funkcije (periferna oksigenacija hemoglobina kisikom preko pulsno oksimetra). Hemodinamsku nestabilnost definirali smo kao pad sistoličkog tlaka za više od 20% od inicijalnih vrijednosti. Respiratornu insuficijenciju definirali smo kao dinamiku pada periferne oksigenacije hemoglobina pulsni oksimetrom na vrijednosti manje od 90 posto. Svim ispitanicima vadila se krv (10 mL) neposredno prije anestezije (prvo vađenje), na kraju operacije nakon zatvaranja kirurške rane (drugo vađenje), 24 sata nakon operacije (treće vađenje) i 48 sati nakon operacije (četvrto vađenje) za određivanje koncentracija TSH, hormona T3 i T4, slobodnog T3, slobodnog T4 i kortizola, leukocita, C-reaktivnog proteina, glukoze, proteina i TGB-a (tiroglobulina). U prvom vađenju, a što se neće ponavljati u sljedećim vađenjima, iz krvi su se osim gore navedenoga, određivala i antitijela na tiroidnu peroksidazu (anti-TPO) i tiroglobulinska antitijela (anti-TG). Prije vađenja krvi u svim vremenskim intervalima svi su bolesnici bili natašte.

#### *4.2.1. Metode određivanja laboratorijskih vrijednosti*

Za određivanje leukocita koristili smo se fluorescentnom protočnom citometrijom; za određivanje glukoze UV fotometrijom, za određivanje C-reaktivnog proteina imunoturbidimetrijom; za određivanje ukupnih proteina fotometrijom; za određivanje antitiroglobulinskih protutijela (anti-TG) elektroluminiscentnom analizom; za određivanje antitijela na tiroidnu peroksidazu (anti-TPO) elektroluminiscentnom analizom; za određivanje hormona T3, T4, TSH, FT3, FT4 kemiluminiscentnom imunokemijskom analizom; za

mjerenje kortizola elektrokemiluminiscentnom metodom; za određivanje tiroglobulina imunoradiometrijskim esejom.

Protokol poslijeoperacijske analgezije: svi ispitanici iz obje skupine dobili su Voltaren 75 mg intravenski, svakih 12 sati. Ako je  $VAS \geq 3$ , ispitanici su dobivali Tramal 100 mg, intravenski, svakih 8 sati. Ispitanicima koji su nakon gore navedene analgezije imali  $VAS \geq 3$ , analgezija je provedena preko morfinske PCA (analgezija koju kontrolira bolesnik – *Patient Control Analgesia*) dvomiligramskim bolusom uz interval *lockout* od 10 minuta.

#### 4.2.2. Procjena boli (VAS)

Tijekom ranoga poslijeoperacijskog razdoblja (48 sati) procjenjivan je stupanj boli vizualno-analognom skalom (ljestvicom) boli (*Visual Analogue Pain Scale* – VAS). Na crti dugoj 10 cm od bolesnika se tražilo da označi mjesto koje po njegovoj ocjeni odgovara jakosti njegova doživljaja boli, a na drugoj strani da odčita brojčani zbroj VAS-a. Na ljestvici od 1 do 10 bolesnici su se izjasnili o stupnju boli: 0 – 1 ne osjećam bol, 2 – 3 prisutna nelagoda, 4 – 5 neugodna bol, 6 – 7 vrlo jaka bol, 8 – 9 razdiruća bol, 10 agonalna bol. Prihvatljiv VAS bio je manji ili jednak 3.

Zadovoljstvo ispitanika tehnikama anestezije procjenjivali smo kod otpusta iz bolnice ljestvicom od 1 do 2: 1 nisam zadovoljan, ne bih ponovio takav postupak; 2 zadovoljan sam, ponovio bih takav postupak.

Procjenu boli i zadovoljstva bolesnika određivao je anesteziolog koji nije znao u kojoj je anesteziji ispitanik operiran.

### 4.3. Statistička obrada podataka

Podatci su prikazani tablično i grafički. Napravljena je opisna statistika s apsolutnim frekvencijama i odgovarajućim učestalostima. Nakon ispitivanja normalnosti raspodjele podataka (Kolmogorov-Smirnovljevi test) u daljnjoj su se analizi primijenili odgovarajući neparametrijski i parametrijski testovi gdje je to bilo primjereno. Razlike u kategorijskim varijablama analizirale su se  $\chi^2$ -testom, dok su se razlike u kvantitativnim vrijednostima između ispitivanih skupina analizirale nezavisnim t-testom ili Mann-Whitneyjevim U-testom.

Razlike u dinamici pojedinih biokemijskih vrijednosti te vizualno-analogne ljestvice u mirovanju i pokretu ispitivane su analizom varijance za ponavljana mjerenja. Sve P-vrijednosti manje od 0,05 smatrane su značajnima. U statističkoj analizi rabila se programska potpora STATISTICA (*data analysis software system*), verzija 10.0 (StatSoft, Inc. (2011). [www.statsoft.com](http://www.statsoft.com)).

## 5. REZULTATI

Tablica 1. Opisna statistika sociodemografskih i kliničkih parametara između ispitivanih skupina:  $\chi^2$ -test.

		Skupina					
		OA N = 33		RA N = 30		Ukupno N = 63	
		N	%	N	%	N	%
SPOL	Muški	18	54,5%	14	46,7%	32	50,8%
	Ženski	15	45,5%	16	53,3%	31	49,2%
DOB (godine)	< = 40 godina	16	48,5%	12	40,0%	28	44,4%
	> 40 godina	17	51,5%	18	60,0%	35	55,6%
ASA skor	1	13	39,4%	8	26,7%	21	33,3%
	2	20	60,6%	22	73,3%	42	66,7%
Srčana frekvencija za vrijeme trajanja operacije*	< = 100	29	87,9%	30	100,0%	59	93,7%
	> 100	4	12,1%	0	0,0%	4	6,3%
Srčani ritam za vrijeme trajanja operacije	Sinusni	32	97,0%	29	96,7%	61	96,8%
	Ostalo	1	3,0%	1	3,3%	2	3,2%
MUČNINA**	Ne	19	57,6%	30	100,0%	49	77,8%
	Da	14	42,4%	0	0,0%	14	22,2%
POVRAĆANJE*	Ne	25	75,8%	30	100,0%	55	87,3%
	Da	8	24,2%	0	0,0%	8	12,7%
RESPIRATORNA DEPRESIJA	Ne	33	100,0%	28	93,3%	61	96,8%
	Da	0	,0%	2	6,7%	2	3,2%
Hemodinamska nestabilnost intraoperacijski**	Ne	18	54,5%	30	100,0%	48	76,2%
	Da	15	45,5%	0	0,0%	15	23,8%
Hemodinamska stabilnost poslijeoperacijski	Stabilni	31	93,9%	29	96,7%	60	95,2%
	Nestabilni	2	6,1%	1	3,3%	3	4,8%
POTROŠNJA ANALGETIKA**	NSAID	0	,0%	30	100,0%	30	47,6%
	NSAID+TRAMAL	11	33,3%	0	0,0%	11	17,5%
	NSAID+TRAMAL+MORFIN	22	66,7%	0	0,0%	22	34,9%

Hemodinamska nestabilnost intraoperacijski**	Ne	18	54,5%	30	100,0%	48	76,2%
	Da	15	45,5%	0	0,0%	15	23,8%
Hemodinamska stabilnost poslijeoperacijski	Stabilni	31	93,9%	29	96,7%	60	95,2%
	Nestabilni	2	6,1%	1	3,3%	3	4,8%
POTROŠNJA ANALGETIKA**	NSAID	0	,0%	30	100,0%	30	47,6%
	NSAID+TRAMAL	11	33,3%	0	0,0%	11	17,5%
	NSAID+TRAMAL+MORFIN	22	66,7%	0	0,0%	22	34,9%

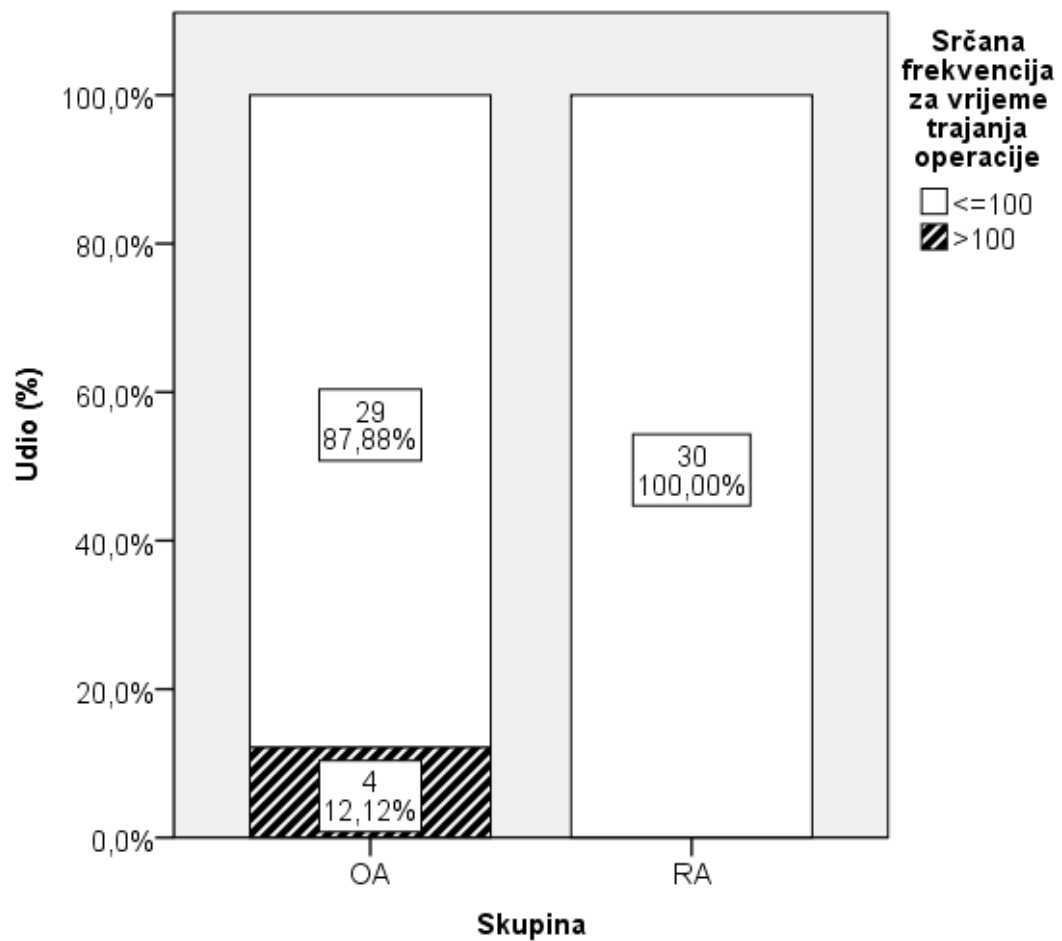
\* $\chi^2$ -test, P < 0,05

\*\* $\chi^2$ -test, P < 0,001

Tablica 1. prikazuje opisnu statistiku sociodemografskih i kliničkih parametara između ispitivanih skupina. Značajne razlike zabilježene su u srčanoj frekvenciji za vrijeme trajanja operacije > 100 (P = 0,049), osjećaju mučnine (P < 0,001), povraćanju (P = 0,004), hemodinamskoj nestabilnosti tijekom operacije (P < 0,001), potrošnji analgetika, zadovoljstvu (P < 0,001) i vremenu započinjanja s fizikalnom terapijom nakon operacije. Sve vrijednosti bile su veće u skupini OA osim zadovoljstva koje je bilo učestalije u skupini RA.

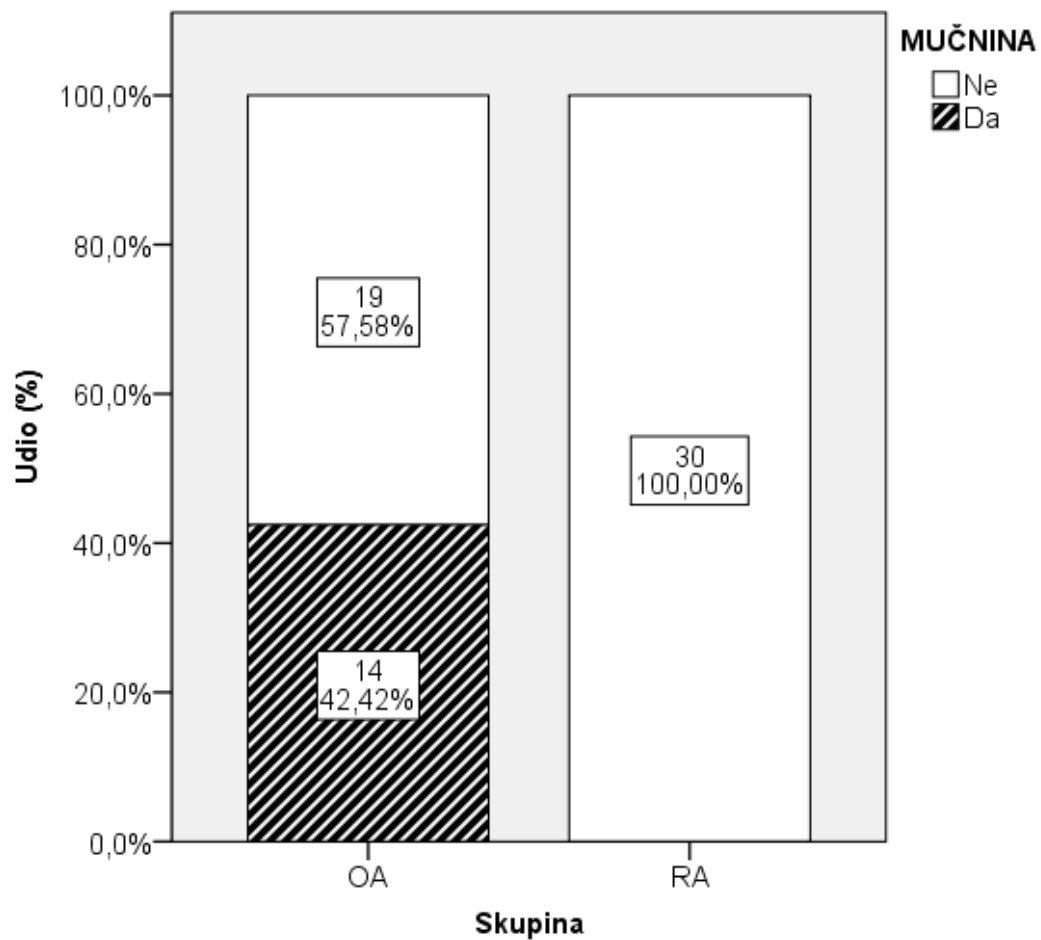
Razlike su dodatno grafički prikazane na slikama 2. do 8.





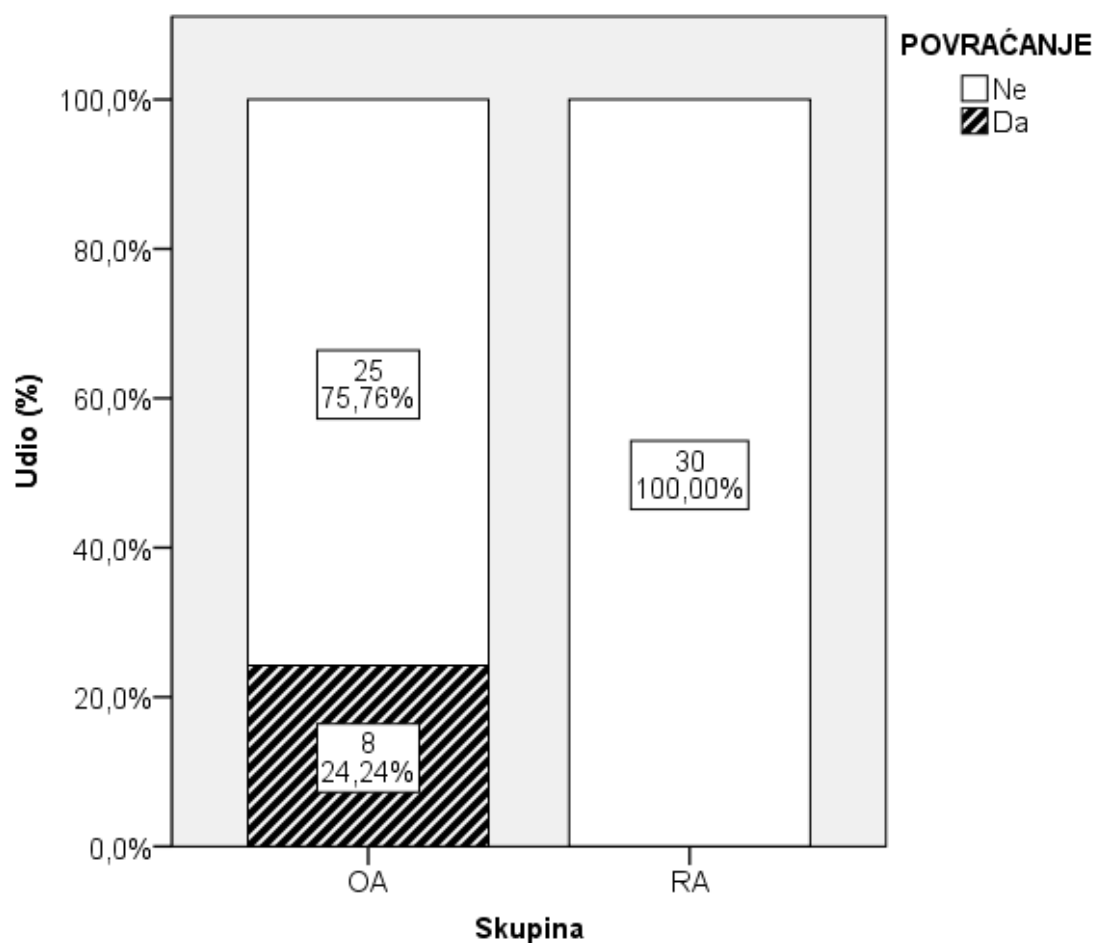
Slika 2. Razlike između ispitivanih skupina u srčanoj frekvenciji za vrijeme trajanja operacije, ne uključujući uvod u anesteziju ( $P = 0,049$ )

Nađena je statistički značajna razlika između ispitivanih skupina s obzirom na učestalost tahikardije (srčana frekvencija  $> 100/\text{min}$ ). Kod bolesnika operiranih u RA nije bila zabilježena tahikardija tijekom kirurškog zahvata, dok je u skupini OA u 12,12% bolesnika nakon uvida u opću anesteziju, a tijekom kirurškog zahvata zabilježena tahikardija (srčana frekvencija  $> 100/\text{min}$ ).



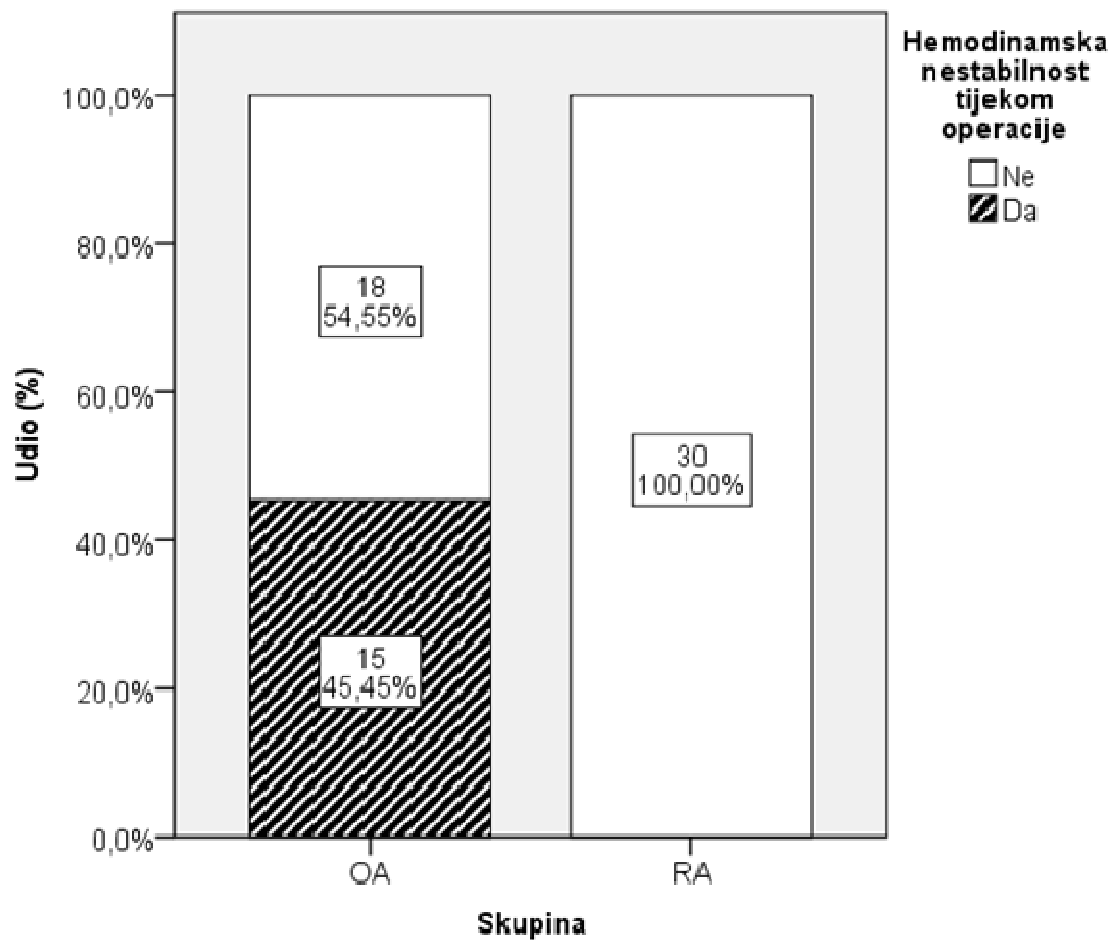
Slika 3. Razlike između ispitivanih skupina u osjećaju mučnine ( $P < 0,001$ )

Nađena je statistički značajna razlika između ispitivanih skupina s obzirom na učestalost mučnine poslijeoperacijski. U skupini RA nije zabilježena mučnina u poslijeoperacijskom razdoblju od 48 sati, dok je u skupini OA u 42,42% bolesnika zabilježena mučnina u tom razdoblju.



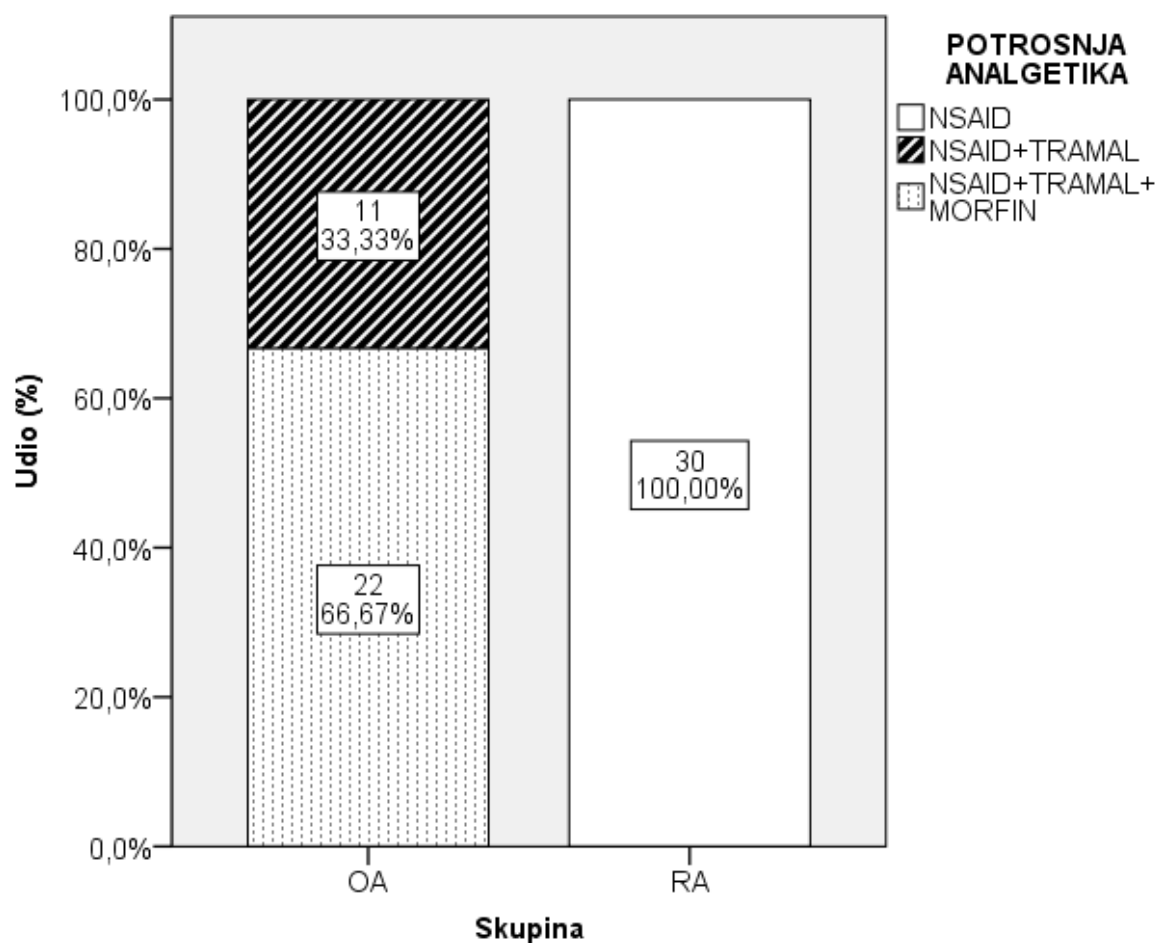
Slika 4. Razlike između ispitivanih skupina u povraćanju ( $P = 0,004$ )

Nađena je statistički značajna razlika između ispitivanih skupina s obzirom na učestalost povraćanja poslijeoperacijski. U skupini RA nije zabilježeno povraćanje u poslijeoperacijskom razdoblju od 48 sati, dok je u skupini OA u 24,24% bolesnika u tom razdoblju zabilježeno povraćanje.



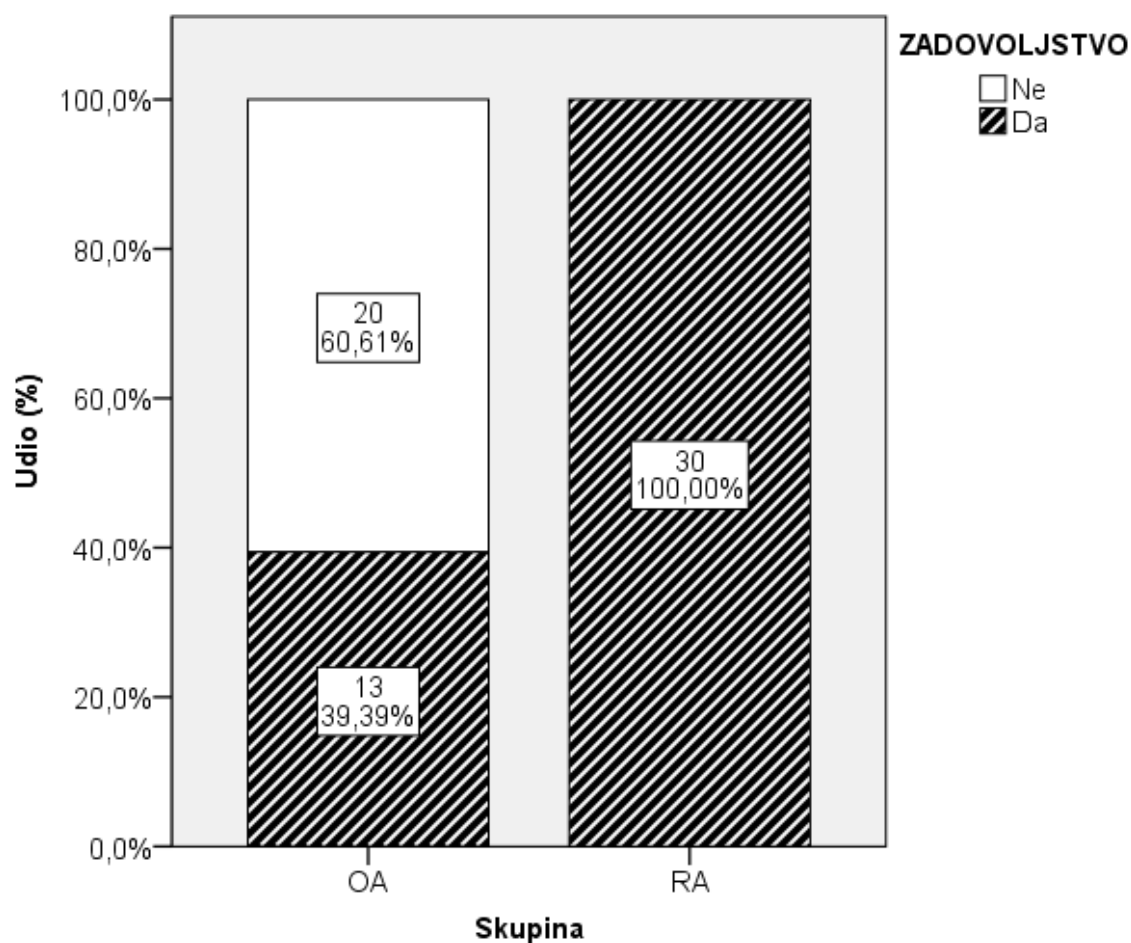
Slika 5. Razlike između ispitivanih skupina u intraoperacijskoj hemodinamskoj nestabilnosti, uključujući uvod u anesteziju i buđenje iz anestezije ( $P < 0,001$ )

Nađena je statistički značajna razlika između ispitivanih skupina s obzirom na hemodinamsku nestabilnost tijekom kirurškog zahvata. U skupini RA nije zabilježena hemodinamska nestabilnost tijekom zahvata, dok je u skupini OA u 45,45% bolesnika zabilježena hemodinamska nestabilnost intraoperacijski.



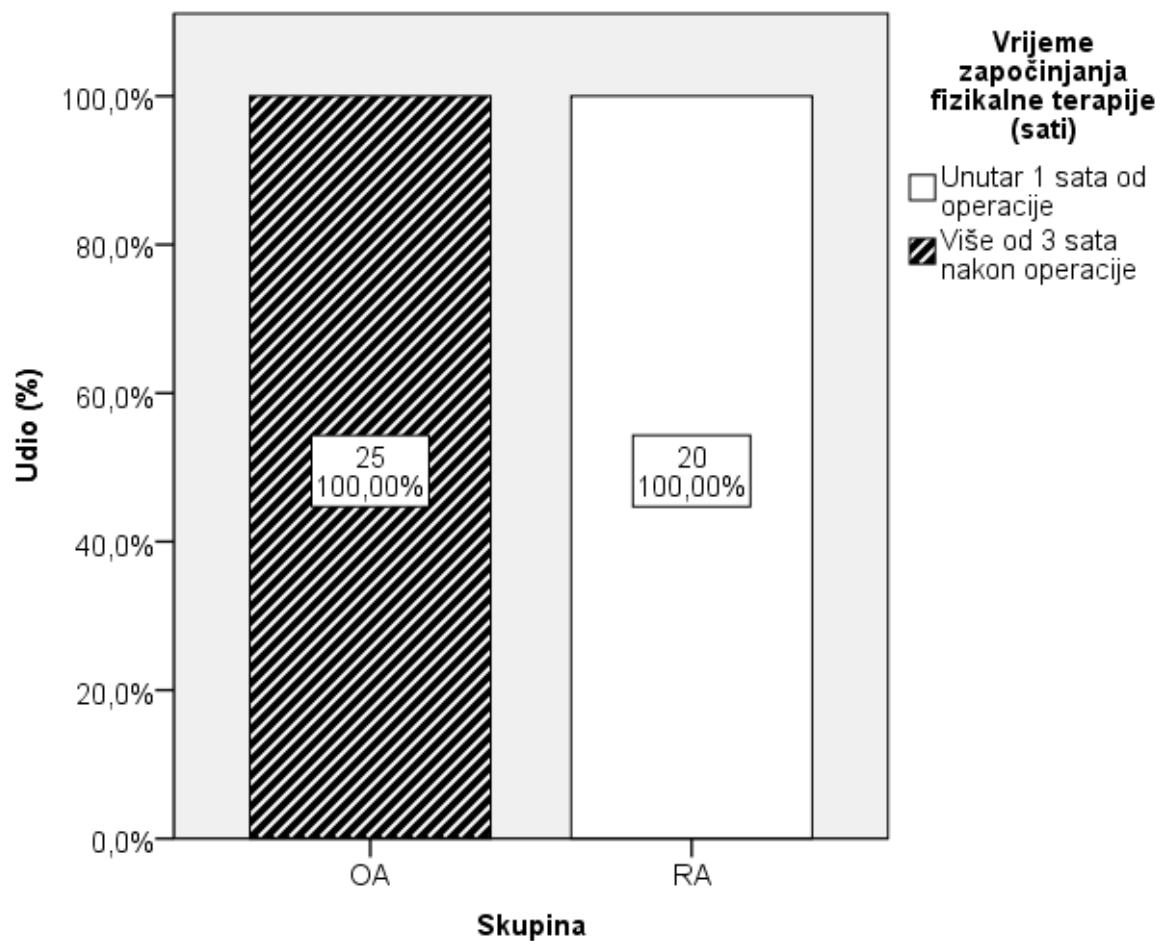
Slika 6. Razlike između ispitivanih skupina u potrošnji analgetika ( $P < 0,001$ )

Nađena je statistički značajna razlika između ispitivanih skupina s obzirom na potrošnju analgetika poslijeoperacijski (48 sati). U skupini RA ni kod jednog ispitanika nije bilo potrošnje Tramala i Morfina, dok je u skupini OA u 33,33% bolesnika zabilježena potrošnja Tramala, a u 66,67% bolesnika zabilježena je potrošnja Morfina. Svi bolesnici (100%) u obje skupine dobili su NSAID.



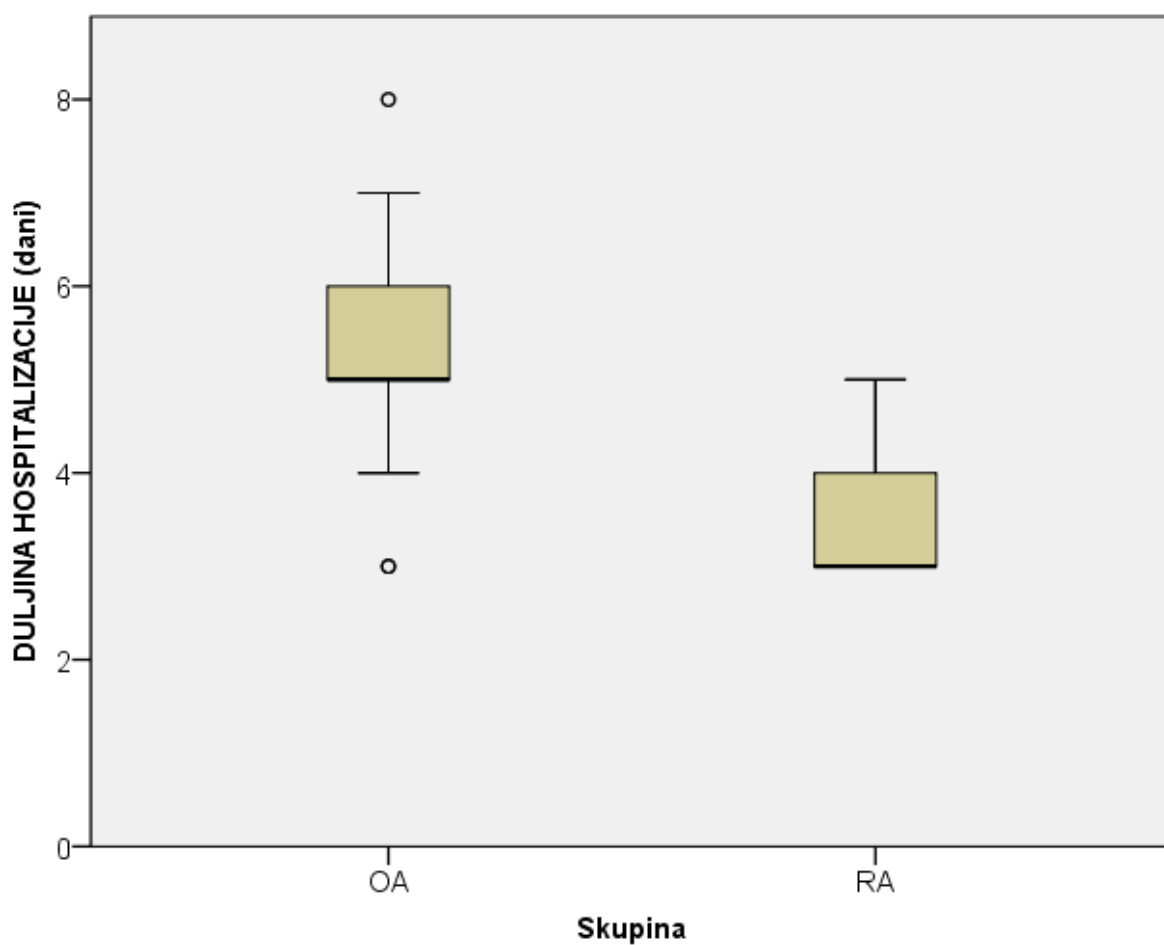
Slika 7. Razlike između ispitivanih skupina u zadovoljstvu ( $P < 0,001$ )

Nadena je statistički značajna razlika između ispitivanih skupina s obzirom na zadovoljstvo bolesnika anestezijom. U skupini RA svi su bolesnici bili zadovoljni anesteziološkim postupkom (100%), dok je u skupini OA bilo zadovoljno 39,39% bolesnika.



Slika 8. Razlike između ispitivanih skupina u vremenu započinjanja s ranom fizikalnom terapijom ( $P < 0,001$ )

Nađena je statistički značajna razlika između ispitivanih skupina s obzirom na vrijeme započinjanja s ranom fizikalnom terapijom. U skupini RA svi su bolesnici započeli s ranom fizikalnom terapijom unutar jednog sata od kirurškog zahvata, dok su u skupini OA svi bolesnici započeli s ranom fizikalnom terapijom u vremenskom intervalu više od tri sata nakon operacije.



Slika 9. Razlika u duljini hospitalizacije između ispitivanih skupina (*Box and Whiskers Plot*)

Nađena je statistički značajna razlika između ispitivanih skupina u duljini hospitalizacije. Vrijeme boravka u bolnici ispitanika iz skupine regionalna anestezija bilo je kraće nego u ispitanika iz skupine opća anestezija (Mann-Whitneyjev U-test,  $P < 0,001$ ).



Tablica 2. Razlike u prijeoperacijskim koncentracijama mjerenih parametara i duljini hospitalizacije između ispitivanih skupina

	Skupina	N	Min.	Maks.	Percentile		
					25.	Medijan	75.
Anti-TPO (IU/mL)	OA	33	4,92	60,00	12,41	20,34	44,41
	RA	30	4,51	60,00	7,55	12,37	36,82
Anti-TG (IU/mL)	OA	31	10,71	451,70	24,30	46,20	103,00
	RA	23	10,16	808,00	27,56	43,75	96,53
Tiroglobulin (µg/L)	OA	33	1,20	79,40	7,85	23,40	41,75
	RA	30	3,20	71,00	17,20	23,50	44,25
Protein (g/L)	OA	33	61,00	88,00	68,00	73,00	80,00
	RA	30	50,00	82,00	66,75	73,00	79,25
DULJINA HOSPITALIZACIJE (dani)	OA	33	3,00	8,00	4,50	5,00	6,00
	RA	29	3,00	5,00	3,00	3,00	4,00

	Mann-Whitney U	Z	P
Anti-TPO (IU/mL)	418,00	-1,06	0,289
Anti-TG (IU/mL)	356,00	-0,01	0,993
Tiroglobulin (µg/L)	414,50	-1,11	0,268
Protein (g/L)	450,00	-0,62	0,534
DULJINA HOSPITALIZACIJE (dani)	103,00	-5,46	< 0,001

Statističkom analizom s pomoću Mann-Whitneyjeva testa nisu nađene statistički značajne razlike u prijeoperacijskim koncentracijama Anti-TPO i Anti-TG, tiroglobulina i proteina ( $P > 0,05$ ), dok je razlika u duljini hospitalizacije između dviju ispitivanih skupina bila statistički značajna ( $P < 0,001$ ). Medijan vrijednosti za opću anesteziju iznosio je 5 dana, dok je za regionalnu anesteziju bio 3 dana ( $P < 0,001$ ). Duljina hospitalizacije dodatno je prikazana na slici 9.

Tablica 3. Razlike između ispitivanih skupina u promatranim biokemijskim parametrima za svako vrijeme mjerenja: nezavisni t-test

Mjerenje	Skupina	N	Aritmetička sredina	SD	Standardna pogreška	P	
1.	TSH (nmol/L)	OA	33	1,58	0,81	0,14	0,678
		RA	30	1,68	1,14	0,21	
	T4 (nmol/L)	OA	33	109,80	31,98	5,57	0,055
		RA	30	96,13	22,06	4,03	
	T3 (nmol/L)	OA	33	2,10	0,55	0,10	< 0,001
		RA	30	1,63	0,36	0,07	
	FT4 (pmol/L)	OA	33	14,78	2,95	0,51	0,585
		RA	30	14,41	2,26	0,41	
	FT3 (pmol/L)	OA	33	5,21	0,88	0,15	0,149
		RA	29	4,91	0,73	0,14	
	Kortizol (nmol/L)	OA	33	308,27	125,37	21,82	0,105
		RA	30	376,13	197,15	35,99	
	GUK (mmol/L)	OA	33	5,33	0,79	0,14	0,285
		RA	30	5,09	1,00	0,18	
	CRP (mg/L)	OA	32	2,40	1,17	0,21	0,389
		RA	28	2,68	1,28	0,24	
	Leukociti ( $\times 10^9$ )	OA	33	6,52	1,61	0,28	0,957
		RA	30	6,54	1,63	0,30	

Tablice 3. do 6. prikazuju razlike između ispitivanih skupina u promatranim biokemijskim parametrima za svako vrijeme mjerenja. Tablica 3. odnosi se na vrijeme neposredno prije uvida u anesteziju i jedina značajna razlika između ispitivanih skupina bila je u razini T3 koji je inicijalno bio veći u skupini opća anestezija ( $P < 0,001$ ).

Tablica 4. Razlike između ispitivanih skupina u promatranim biokemijskim parametrima za svako vrijeme mjerenja: nezavisni t-test

Mjerenje	Skupina	N	Aritmetička sredina	SD	Standardna pogreška	P	
2.	TSH (nmol/L)	OA	33	4,67	1,82	0,32	< 0,001
		RA	30	1,83	1,10	0,20	
	T4 (nmol/L)	OA	33	127,50	39,68	6,91	0,001
		RA	30	99,10	24,27	4,43	
	T3 (nmol/L)	OA	33	0,68	0,39	0,07	< 0,001
		RA	30	1,42	0,37	0,07	
	FT4 (pmol/L)	OA	33	17,92	4,08	0,71	0,297
		RA	29	16,94	3,15	0,59	
	FT3 (pmol/L)	OA	33	4,76	0,75	0,13	0,012
		RA	30	4,28	0,73	0,13	
	Kortizol (nmol/L)	OA	33	701,67	171,87	29,92	< 0,001
		RA	30	315,81	172,20	31,44	
	GUK (mmol/L)	OA	33	11,36	1,70	0,30	< 0,001
		RA	30	6,21	0,82	0,15	
	CRP (mg/L)	OA	33	7,92	3,84	0,67	0,001
		RA	30	5,33	1,35	0,25	
Leukociti ( $\times 10^9$ )	OA	33	15,18	4,22	0,74	< 0,001	
	RA	30	8,04	1,24	0,23		

Tablica 4. odnosi se na razlike u izmjerenim vrijednostima na kraju operacije nakon zatvaranja kirurške rane. Razlike su značajne u svim promatranim vrijednostima osim vrijednosti FT4.

Tablica 5. Razlike između ispitivanih skupina u promatranim biokemijskim parametrima za svako vrijeme mjerenja: nezavisni t-test

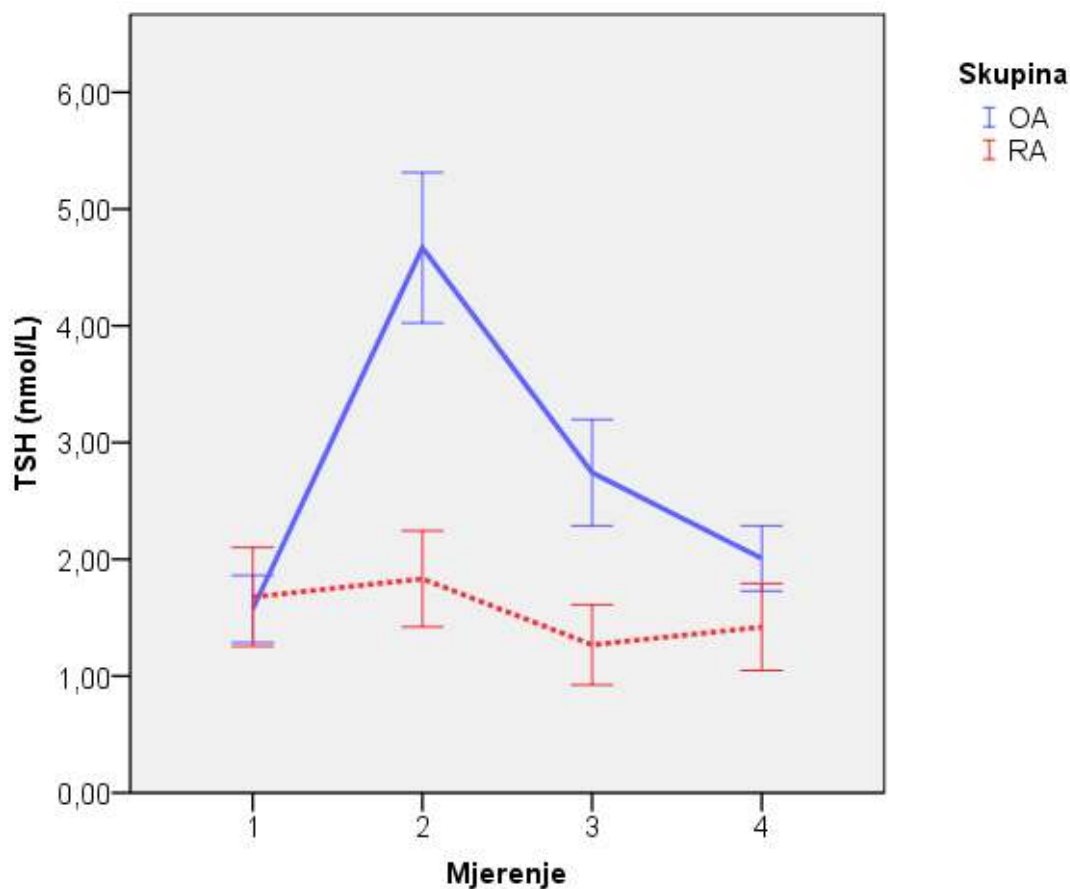
Mjerenje	Skupina	N	Aritmetička sredina	SD	Standardna pogreška	P	
3.	TSH (nmol/L)	OA	33	2,74	1,28	0,22	< 0,001
		RA	30	1,27	0,92	0,17	
	T4 (nmol/L)	OA	33	127,69	34,28	5,97	0,001
		RA	30	101,34	24,80	4,53	
	T3 (nmol/L)	OA	33	0,69	0,32	0,06	< 0,001
		RA	30	1,32	0,32	0,06	
	FT4 (pmol/L)	OA	33	17,23	3,42	0,59	0,071
		RA	30	15,83	2,52	0,46	
	FT3 (pmol/L)	OA	33	4,43	0,80	0,14	0,236
		RA	30	4,17	0,89	0,16	
	Kortizol (nmol/L)	OA	33	586,21	220,62	38,41	< 0,001
		RA	30	258,68	130,13	23,76	
	GUK (mmol/L)	OA	33	6,32	0,84	0,15	< 0,001
		RA	30	5,40	0,84	0,15	
	CRP (mg/L)	OA	33	21,73	10,57	1,84	< 0,001
		RA	30	6,03	3,49	0,64	
	Leukociti ( $\times 10^9$ )	OA	33	22,73	6,19	1,08	< 0,001
		RA	30	8,03	1,14	0,21	

Tablica 5. odnosi se na razlike u izmjerenim vrijednostima 24 sata nakon operacije. Razlike su značajne u svim promatranim vrijednostima osim vrijednosti FT4 i FT3.

Tablica 6. Razlike između ispitivanih skupina u promatranim biokemijskim parametrima za svako vrijeme mjerenja: nezavisni t-test

Mjerenje	Skupina	N	Aritmetička sredina	SD	Standardna pogreška	P	
4.	TSH (nmol/L)	OA	32	2,01	0,78	0,14	0,011
		RA	28	1,42	0,96	0,18	
	T4 (nmol/L)	OA	33	121,15	30,76	5,35	0,037
		RA	30	105,89	25,36	4,63	
	T3 (nmol/L)	OA	33	0,76	0,37	0,06	< 0,001
		RA	30	1,42	0,31	0,06	
	FT4 (pmol/L)	OA	32	15,67	2,94	0,52	0,887
		RA	30	15,77	2,84	0,52	
	FT3 (pmol/L)	OA	33	4,28	0,93	0,16	0,753
		RA	30	4,21	0,81	0,15	
	Kortizol (nmol/L)	OA	33	452,08	161,11	28,05	< 0,001
		RA	30	256,95	175,67	32,07	
	GUK (mmol/L)	OA	33	5,42	0,65	0,11	0,018
		RA	30	5,01	0,68	0,12	
	CRP (mg/L)	OA	33	21,44	11,00	1,92	< 0,001
		RA	30	5,91	5,17	0,94	
	Leukociti ( $\times 10^9$ )	OA	33	16,48	4,22	0,73	< 0,001
		RA	30	7,11	0,99	0,18	

Tablica 6. odnosi se na razlike u izmjerenim vrijednostima 48 sati nakon operacije. Razlike su značajne u svim promatranim vrijednostima osim vrijednosti FT4 i FT3.



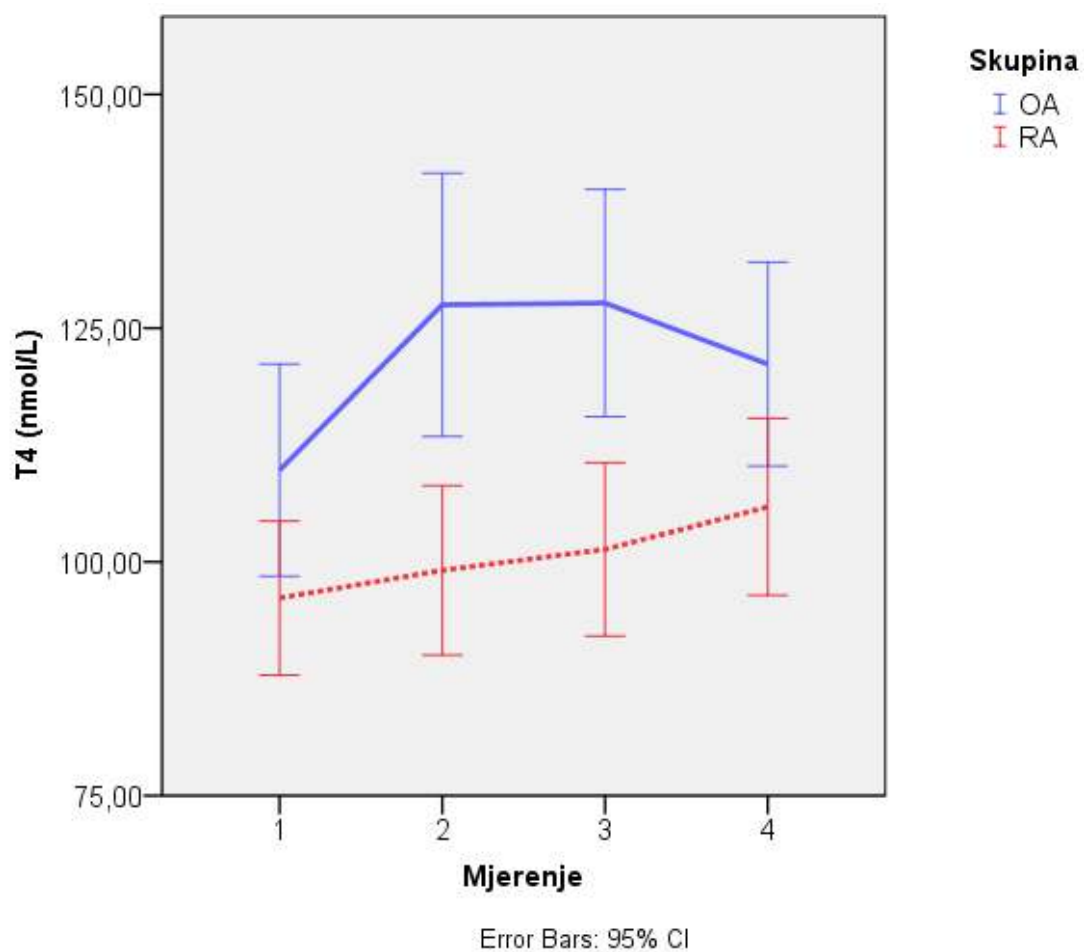
Error Bars: 95% CI

Suma kvadrata	df	Aritmetička sredina kvadrata	F	P
75,51	3	25,17	18,92	< 0,001

Slika 10. Razlika dinamike izmjerenih vrijednosti TSH između ispitivanih skupina: ANOVA za ponavljana mjerenja

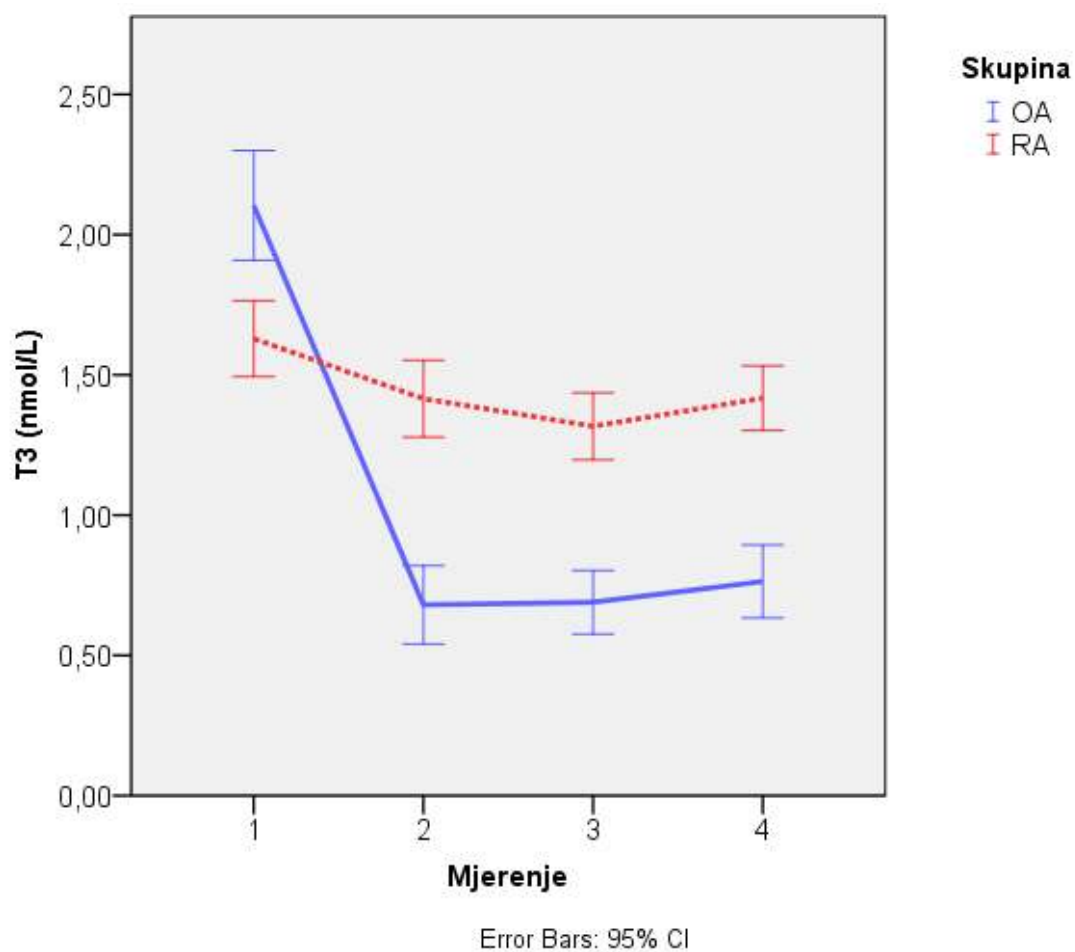
Slika 10. odnosi se na razliku dinamike izmjerenih vrijednosti TSH koja je izrazito značajna ( $P < 0,001$ ) između ispitivanih skupina.

Slike 10. do 18. prikazuju razlike u dinamici izmjerenih biokemijskih vrijednosti neposredno prije uvida u anesteziju (prvo vađenje), na kraju operacije nakon zatvaranja kirurške rane (drugo vađenje), 24 sata nakon operacije (treće vađenje) i 48 sati nakon operacije (četvrto vađenje) između ispitivanih skupina.



Slika 11. Razlika dinamike izmjerenih vrijednosti T4 između ispitivanih skupina: ANOVA za ponavljana mjerenja

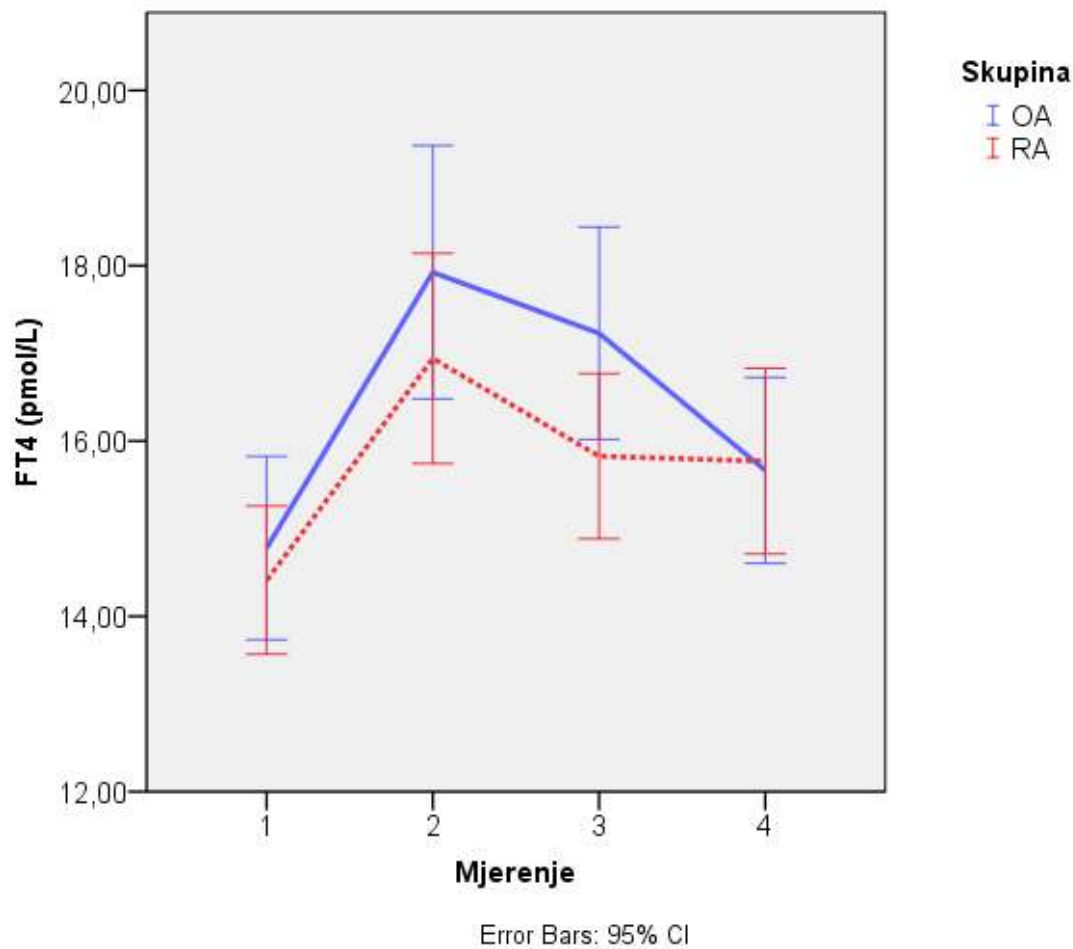
Slika 11. odnosi se na razliku dinamike izmjerenih vrijednosti T4 u kojoj nema značajne razlike ( $P = 0,397$ ) između ispitivanih skupina.



Slika 12. Razlika dinamike izmjerenih vrijednosti T3 između ispitivanih skupina: ANOVA za ponavljana mjerenja

Slika 12. odnosi se na razliku dinamike izmjerenih vrijednosti T3 koja je izrazito značajna ( $P < 0,001$ ) između ispitivanih skupina.

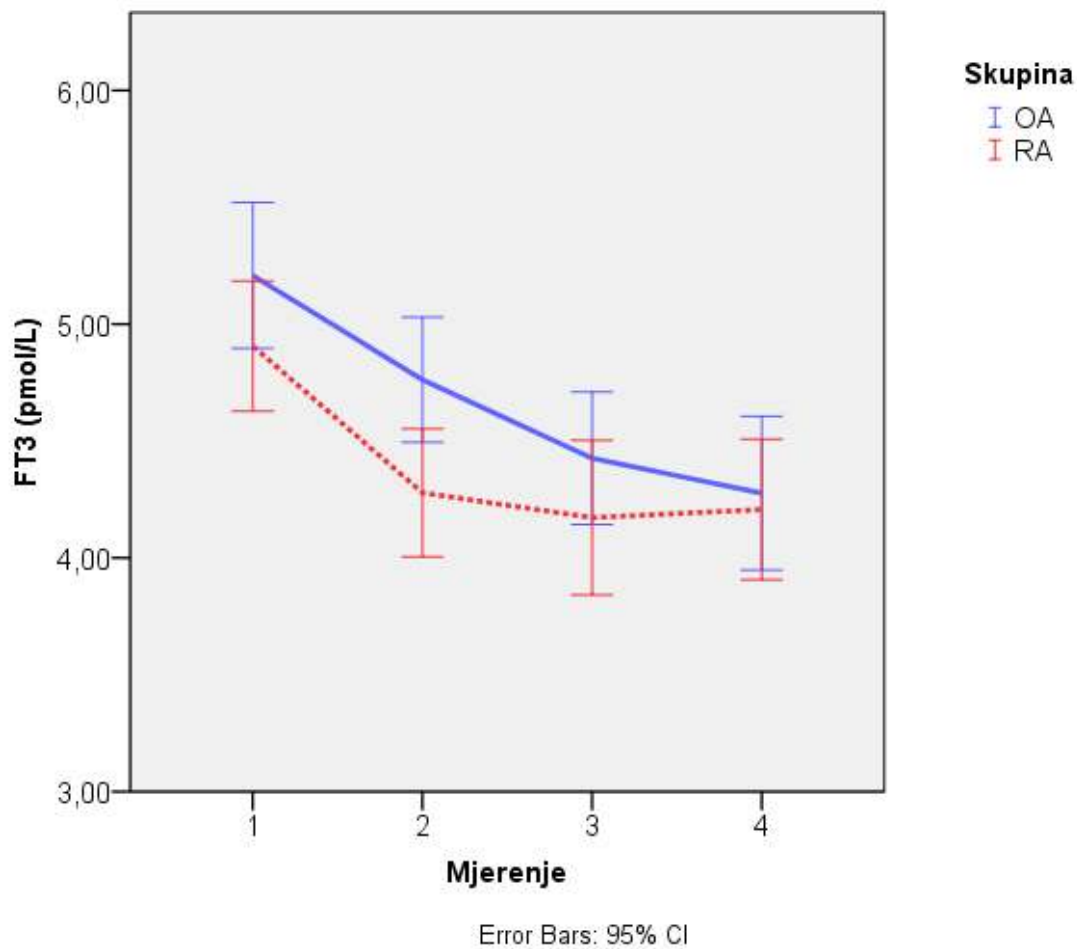




Suma kvadrata	df	Aritmetička sredina kvadrata	F	P
20,68	3	6,89	0,73	0,537

Slika 13. Razlika dinamike izmjerenih vrijednosti FT4 između ispitivanih skupina: ANOVA za ponavljana mjerenja

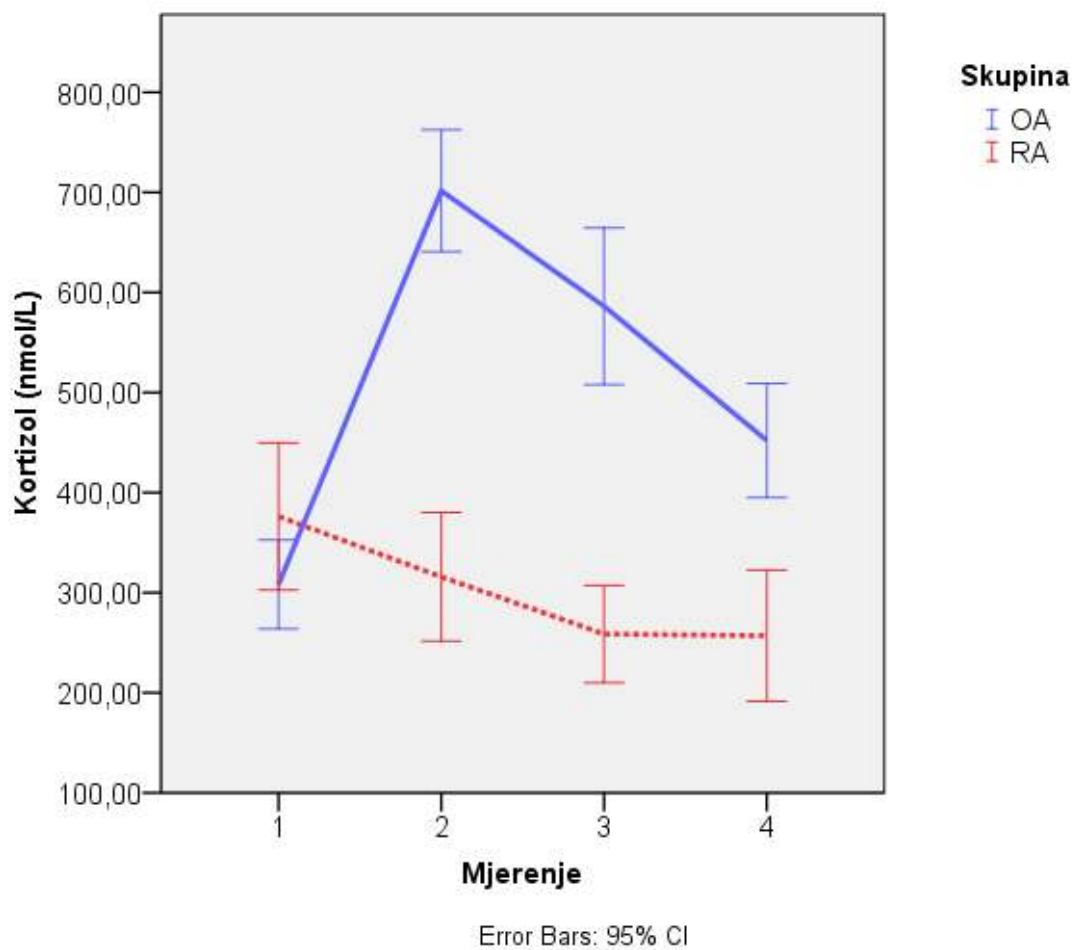
Slika 13. odnosi se na razliku dinamike izmjerenih vrijednosti FT4 u kojoj nema značajne razlike ( $P = 0,537$ ) između ispitivanih skupina.



Suma kvadrata	df	Aritmetička sredina kvadrata	F	P
1,37	3	0,46	0,68	,566

Slika 14. Razlika dinamike izmjerenih vrijednosti FT3 između ispitivanih skupina: ANOVA za ponavljana mjerenja

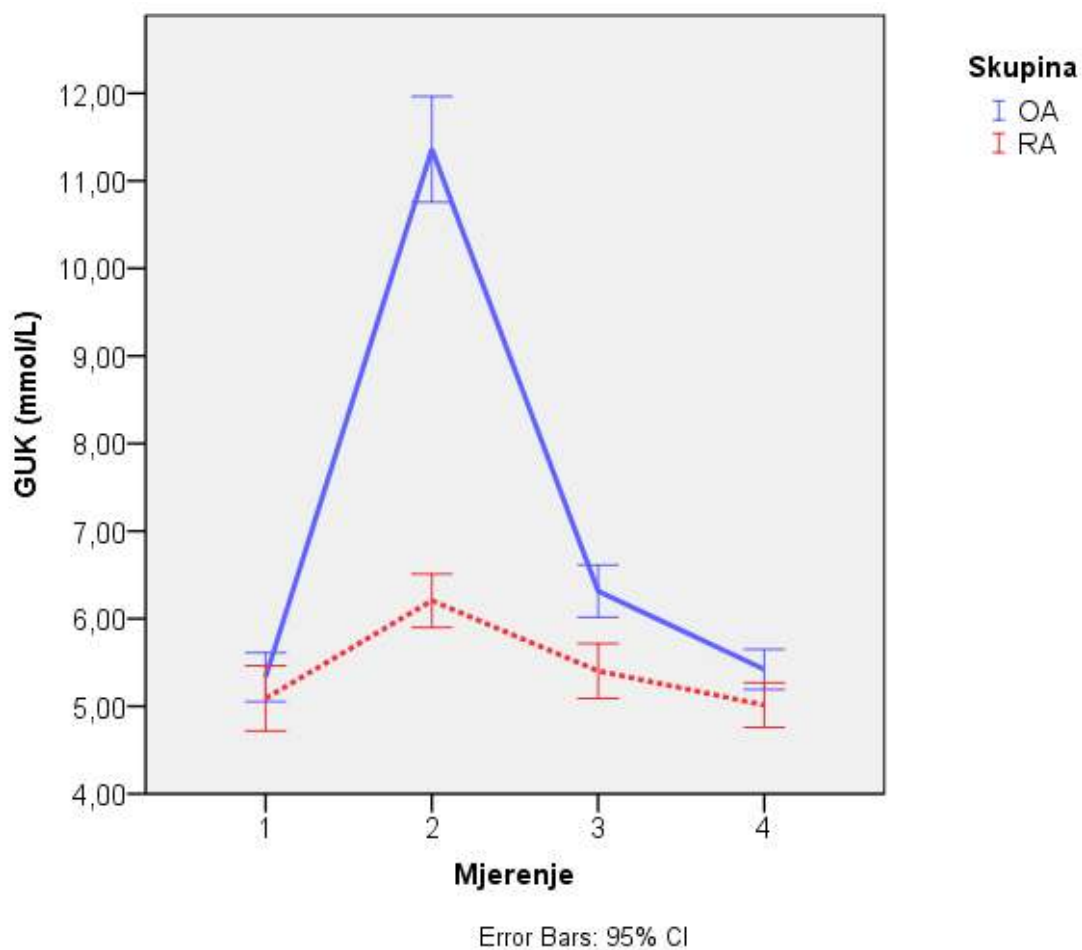
Slika 14. odnosi se na razliku dinamike izmjerenih vrijednosti FT3 u kojoj nema značajne razlike ( $P = 0,566$ ) između ispitivanih skupina.



Suma kvadrata	df	Aritmetička sredina kvadrata	F	P
1919753,58	3	639917,86	21,66	< 0,001

Slika 15. Razlika dinamike izmjerenih vrijednosti kortizola između ispitivanih skupina: ANOVA za ponavljana mjerenja

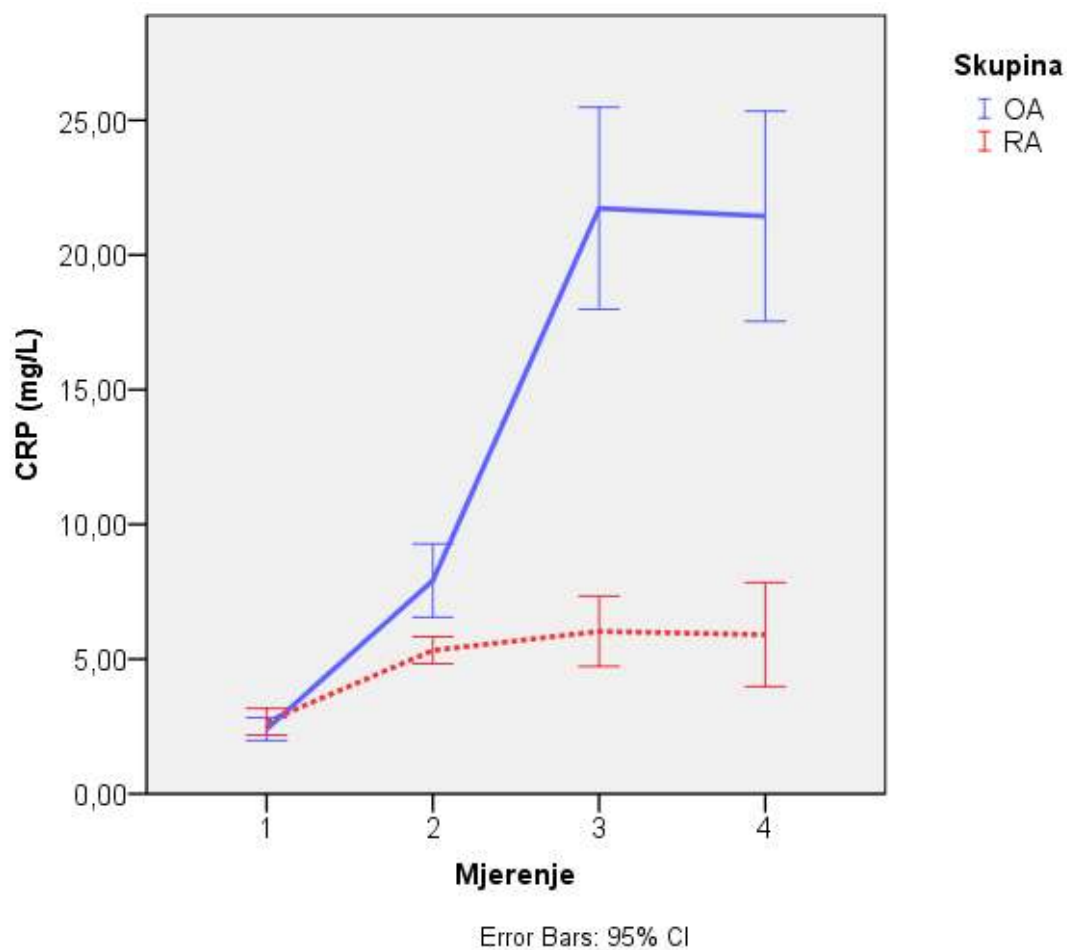
Slika 15. odnosi se na razliku dinamike izmjerenih vrijednosti kortizola koja je izrazito značajna ( $P < 0,001$ ) između ispitivanih skupina.



Suma kvadrata	df	Aritmetička sredina kvadrata	F	P
256,78	3	85,59	90,40	< 0,001

Slika 16. Razlika dinamike izmjerenih vrijednosti GUK-a između ispitivanih skupina: ANOVA za ponavljana mjerenja

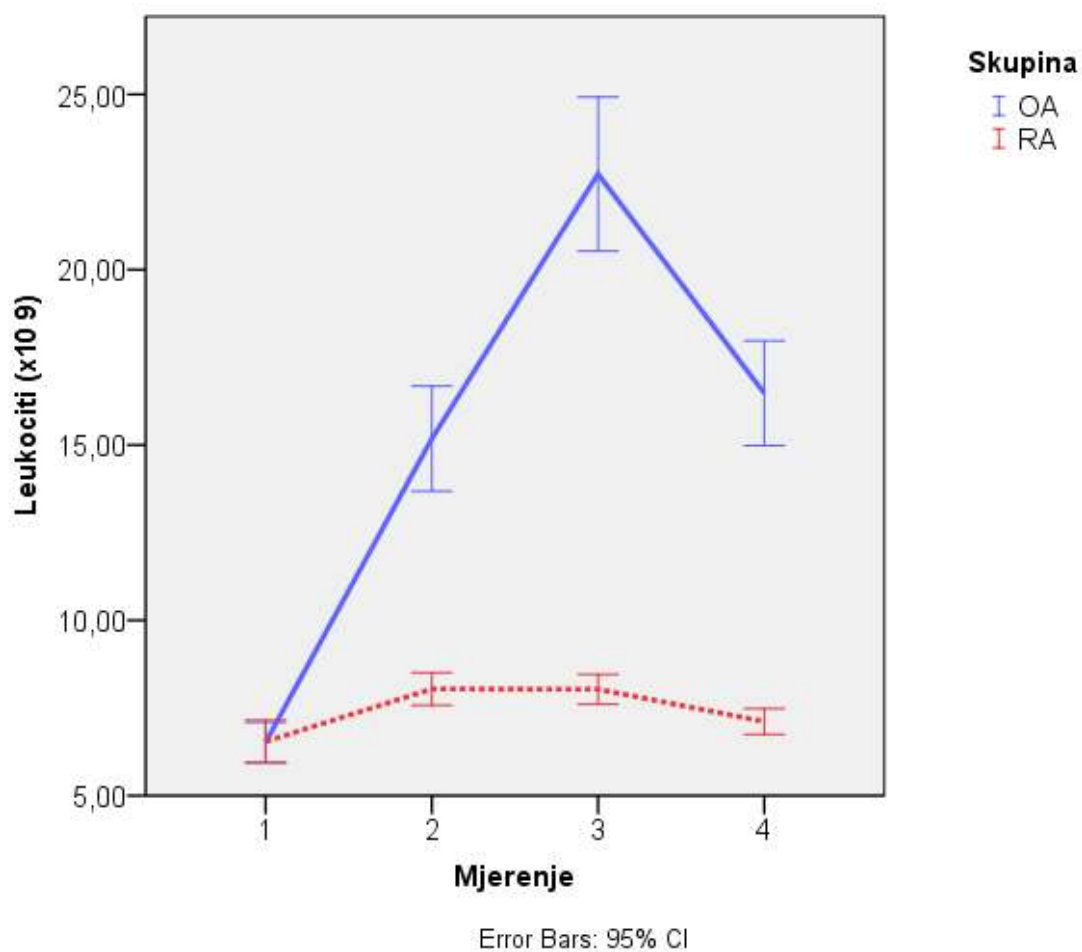
Slika 16. odnosi se na razliku dinamike izmjerenih vrijednosti GUK-a koja je izrazito značajna ( $P < 0,001$ ) između ispitivanih skupina.



Suma kvadrata	df	Aritmetička sredina kvadrata	F	P
3291,61	3	1097,20	28,77	< 0,001

Slika 17. Razlika dinamike izmjerenih vrijednosti CRP-a između ispitivanih skupina: ANOVA za ponavljana mjerenja

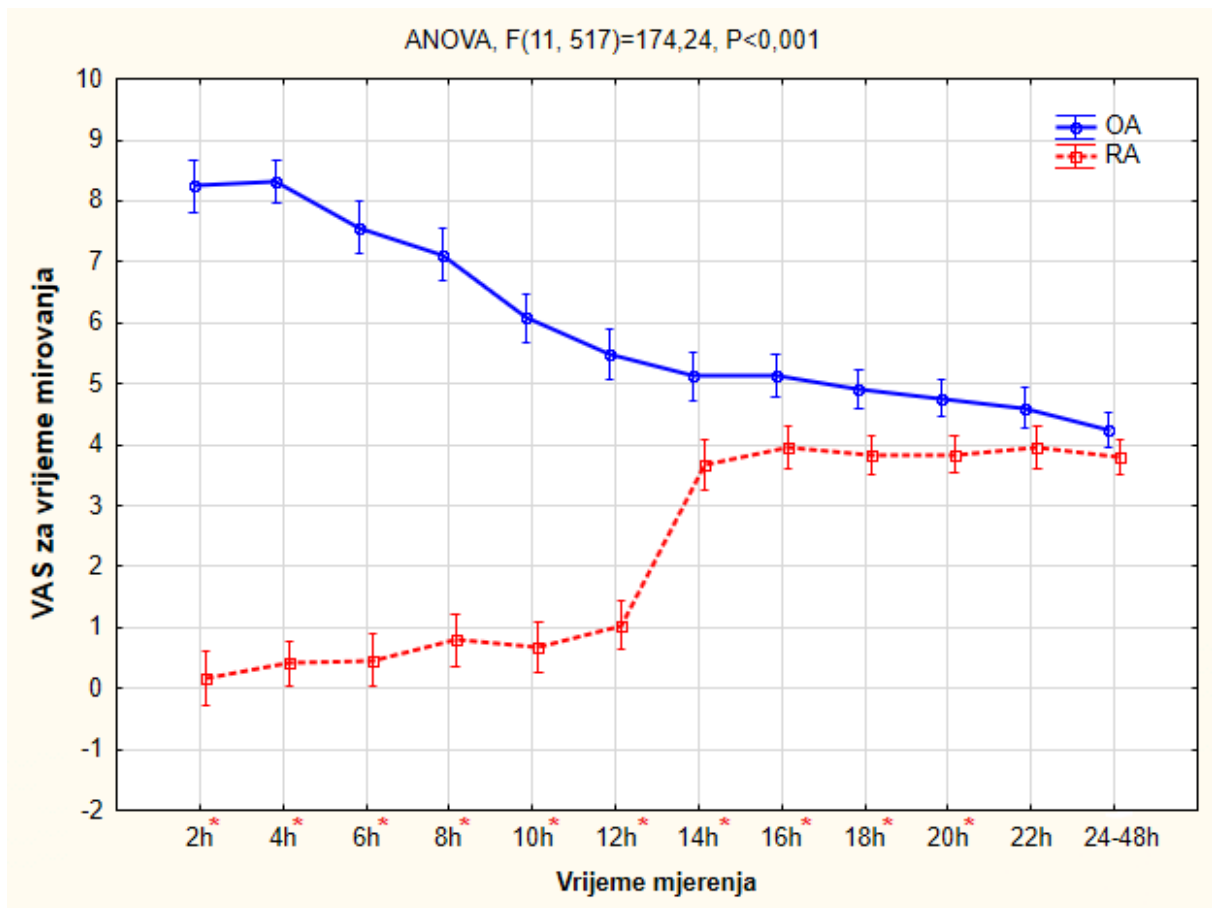
Slika 17. odnosi se na razliku dinamike izmjerenih vrijednosti CRP-a koja je izrazito značajna ( $P < 0,001$ ) između ispitivanih skupina.



Suma kvadrata	df	Aritmetička sredina kvadrata	F	P
1754,31	3	584,77	54,08	< 0,001

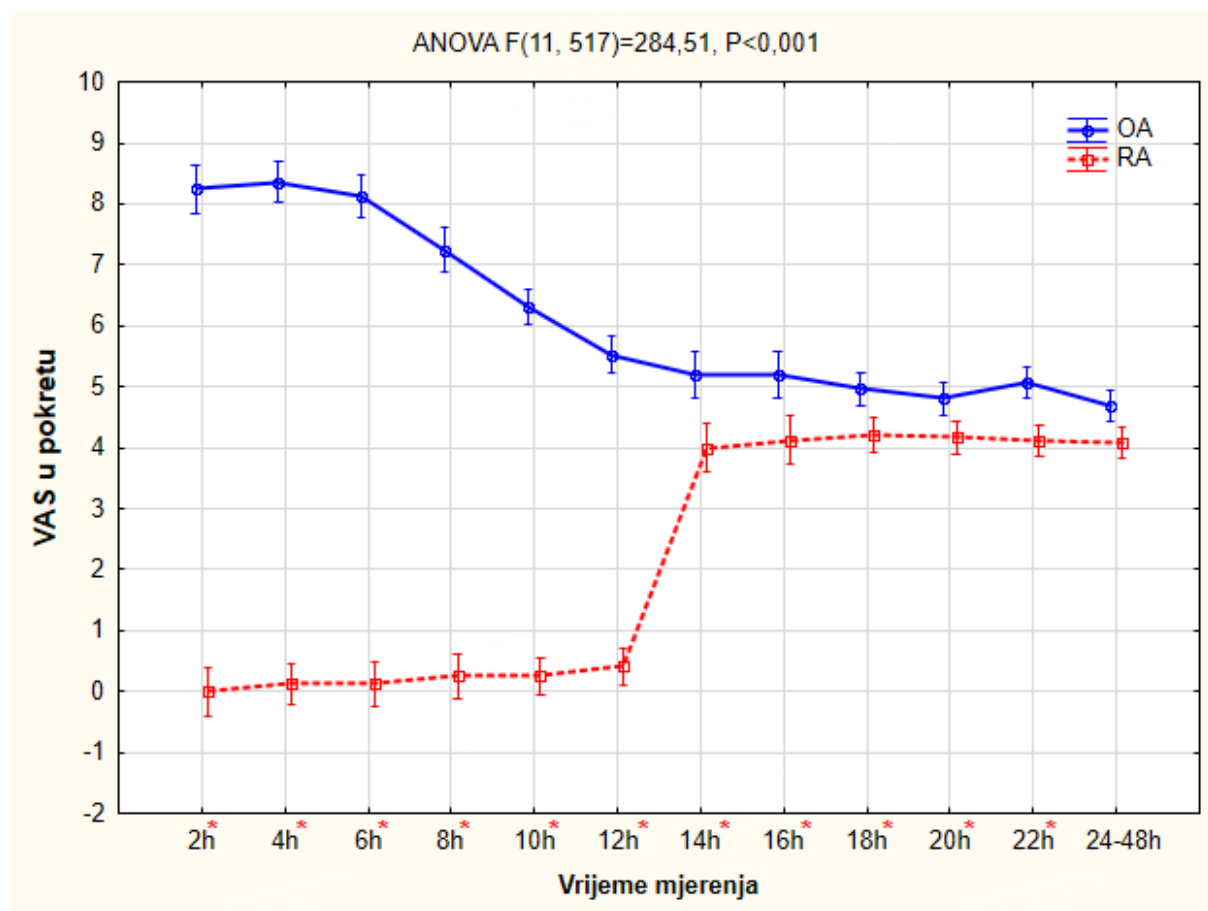
Slika 18. Razlika dinamike izmjerenih vrijednosti leukocita između ispitivanih skupina: ANOVA za ponavljana mjerenja

Slika 18. odnosi se na razliku dinamike izmjerenih vrijednosti leukocita koja je izrazito značajna ( $P < 0,001$ ) između ispitivanih skupina.



Slika 19. Razlike između skupina u VAS-u tijekom 48 sati mirovanja: ANOVA za ponavljana mjerenja

Slika 19. prikazuje razlike između skupina u VAS-u tijekom 48 sati mirovanja. Razlike su iznimno značajne ( $P < 0,001$ ) osobito u prvih 12 sati. Zvezdicom su dodatno označene značajne razlike između ispitivanih skupina za svako pojedino vrijeme mjerenja (nezavisni t-test,  $P < 0,05$ ). Skupine se izjednačavaju u vrijednostima VAS-a u mirovanju nakon 22 sata.



Slika 20. Razlike između skupina u VAS-u za vrijeme pokreta tijekom 48 sati: ANOVA za ponavljana mjerenja

Slika 20. prikazuje razlike između skupina u VAS-u za vrijeme pokreta tijekom 48 sati. Zvezdicom su dodatno označene značajne razlike između ispitivanih skupina za svako pojedino vrijeme mjerenja (nezavisni t-test,  $P < 0,05$ ). Razlike su iznimno značajne ( $P < 0,001$ ) osobito u prvih 12 sati, dok se skupine izjednačavaju u vrijednostima VAS-a u pokretu nakon 24 sata.



## 6. RASPRAVA

U novijoj literaturi štitnjača kao zanemaren organ u manifestaciji stresnog odgovora ponovo dobiva na značenju. Štitnjača je između ostalog i ciljani organ za moguće učinke anestetika i njihovih metabolita (179). Patogeneza abnormalnosti funkcije štitnjače u akutnoj bolesti ili stresu ostala je do danas u cijelosti nerazjašnjena (47). Mnoge su studije do sada pokazale da se u bolesnika u akutnom stresu ili nakon kirurškog zahvata te pretežno u kritično bolesnih razvija netiroidni sindrom (NTIL) (96, 181, 182). Sindrom niskog T3 i *Euthyroid Sick Syndrome* (ESS) često se upotrebljavaju kao sinonimi za NTIL. Promjene koje nastaju na razini hipotalamus-hipofiza-štitnjača objašnjavaju sindrom NTIL, *Euthyroid Sick Syndrome* (ESS) ili sindrom niskog T3 (96). NTIL je karakteriziran niskim koncentracijama trijodtironina (T3), normalnim ili sniženim koncentracijama hormona koji stimulira tiroideju (TSH), normalnim ili povišenim koncentracijama tiroksina (T4), normalnim (možda i sniženim) koncentracijama slobodnog tiroksina (FT4) i sniženim koncentracijama slobodnog trijodtironina (FT3), uz normalnu funkciju štitnjače (96). Bolesnici s razvojem sindroma NTIL najčešće su klinički eutiroidni, dok su koncentracije hormona T3 i FT4 kod većine bolesnika subnormalne, što govori u prilog reverzibilnoj hipotireozi (181). Takva reakcija može biti povezana s protektivnim odgovorom organizma kao kompenzacijom na stres, što nije uvjetovano samo vanjskim podražajem, tj. kirurškim zahvatom ili anestezijom, već mogućom adaptacijom na stres ili tešku bolest (182). Još ostaje otvoreno pitanje je li supstitucija hormona štitnjače u ESS-u zaista potrebna i donosi li koristi (181). Studije na životinjama koje se često citiraju u literaturi daju argumente protiv supstitucije hormona štitnjače u NTIL-u jer su zabilježeni slučajevi ranije smrti kod životinja tretiranih supstitucijskom terapijom hormonima štitnjače (183). Suprotno tomu, postoje humane studije koje upućuju na umjereni srčano-žilni i respiratorni doprinos nakon primjene T3 bolesnicima u teškoj sepsi (184). Međutim, do danas nema jasnih istraživanja koja dokazuju jednoznačnu korist supstitucije tiroidnih hormona u sindromu NTIL (185, 186).

Iz rezultata dobivenih u ovom istraživanju vidljivo je da su vrijednosti T3 u perioperacijskom razdoblju značajno niže u općoj anesteziji, s naglaskom da je dinamika pada T3 statistički značajno veća u općoj anesteziji nego u regionalnoj anesteziji.

De Grott (181) navodi da je niska koncentracija T3 često povezana s oštećenom perifernom konverzijom T4 u T3 zbog poremećaja enzima 5-dejodinaze. Taj poremećaj

najčešće nastaje zbog smanjene dostupnosti glutationa u akutnom stresu koji je kofaktor za enzim 5-monodejodinazu, kao i zbog smanjenog unosa ugljikohidrata (187). Larsen i suradnici dokazali su da je smanjenje razine D2-dejodinaze uz redukciju D1- i reaktivaciju D3-dejodinaze u jetri i mišićima jedan od mogućih mehanizama odgovornih za smanjenu perifernu konverziju T4 u T3 (188). Povišene vrijednosti kortizola i glukokortikoida u akutnom stresu također mogu biti odgovorne za nisku koncentraciju T3 (189).

Interskalenska regionalna anestezija brahijalnoga spleta lokalnim anestetikom atenuira hormonski odgovor organizma na stres i gotovo da nema učinka na sniženje koncentracije T3 u serumu u odnosu na početne vrijednosti u dinamici mjerenja 48 sati od početka kirurškog zahvata, što je znatan doprinos potvrdi periferne regionalne anestezije brahijalnoga spleta kao *stress-free* anesteziološke tehnike (slika 11.).

Postoji statistički značajna razlika između skupina u koncentracijama hormona T3 ( $P < 0,001$ ) u prvom mjerenju (inicijalne vrijednosti). Iako je razlika značajna u korist skupine regionalna anestezija, sve početne koncentracije hormona štitnjače bile su u okviru referentnih vrijednosti te nije bilo odstupanja u smislu hipotireoze ili hipertireoze.

Sindrom niskog T3 povezuje se i s drugim laboratorijskim odstupanjima kod kojih se češće javlja, a to su: povišene vrijednosti kortizola i adrenalina, niske razine albumina i promjene u koncentraciji selena (181).

U ovom istraživanju nismo uočili snižene koncentracije ukupnih proteina. Koncentracije ukupnih proteina u serumu u obje skupine ispitanika, kao i tiroglobulina, koje su bile u okviru referentnih vrijednosti, upućuju na to da nije bilo mogućeg učinka na izmjerene koncentracije hormona štitnjače s obzirom na koncentracije ukupnih proteina. Moguće objašnjenje za nisku razinu T3 u skupini opća anestezija može biti i kvalitativna promjena u kapacitetu vezanja za proteine zbog upotrebe anestetika (190), što bi se u ovom istraživanju odnosilo na mjerenje koncentracije T3 za vrijeme anestezije (drugo vađenje). No, daljnja dinamika pada T3 u skupini opća anestezija, kao i stacionarne vrijednosti u skupini regionalna anestezija za vrijeme mjerenja tijekom 24 i 48 sati nakon kirurškog zahvata i prestanka anestezije može objektivno otkloniti mogućnost promjena vrijednosti T3 uvjetovanih kapacitetom vezanja za proteine zbog kompeticije s anestheticima ili njihovim metabolitima.

Literatura navodi da je u oba sindroma razina T4 nepromijenjena ili povišena (96). Ovim istraživanjem dokazali smo statistički značajno povišenje koncentracije T4 u skupini opća anestezija, što se može objasniti povišenom koncentracijom TSH u istoj skupini

bolesnika. U svim vremenima mjerenja dinamike koncentracije FT4 kod obje vrste anestezije nema značajne razlike između skupina s obzirom na vrstu anestezije. Treba naglasiti da od inhalacijskih anestetika samo enfluran kratkotrajno povisuje koncentraciju FT4 (190). U ovom istraživanju nismo upotrijebili enfluran.

Koncentracija TSH kod kritično je bolesnih u sindromu NTIL snižena (191). Razlog tomu je supresija izlučivanja hipotalamičkog TRH (96). U ovom smo istraživanju dokazali da kod bolesnika u općoj anesteziji raste koncentracija TSH u serumu do 48 sati nakon kirurškog zahvata i da postoji statistički značajna razlika između dinamike vrijednosti TSH u općoj i u regionalnoj anesteziji, a u korist značajno nižih koncentracija TSH u interskalenskoj regionalnoj anesteziji.

U literaturi ne postoji snažno i jasno objašnjenje zašto raste koncentracija TSH na kiruršku stimulaciju kod bolesnika u općoj anesteziji, dok je isti odgovor suprimiran u regionalnoj anesteziji. Dapače, literatura navodi normalne ili nešto niže vrijednosti TSH u kritično bolesnih (191). Jedino moguće objašnjenje jest primjena opioida u općoj anesteziji (192) i u poslijeoperacijskom razdoblju. Grossman i suradnici opisali su porast vrijednosti TSH u bolesnika u općoj anesteziji i povezali ga s primjenom opioida (193). Mjesto djelovanja opioida na promjene u koncentraciji TSH u hipotalamusu je i manjim dijelom u hipofizi (192). Kapa-receptori su primarni receptori preko kojih opiodi djeluju na os hipotalamus-hipofiza-štitnjača (192). Oyama navodi da inhalacijski anestetici nemaju učinka na koncentraciju TSH (194). Ostali primijenjeni intravenski anestetici prema dosadašnjim spoznajama nemaju učinka na koncentraciju TSH.

Za razliku od kritično bolesnih, u akutnom stresu (kirurški zahvat, infarkt miokarda ili akutna trauma) postoji kratkotrajan porast razine cirkulirajućeg TSH koji nastaje samo tijekom nekoliko sati nakon nastupa stresa (186) kao mogući adaptacijski i protektivni odgovor organizma. Regionalna anestezija brahijalnoga spleta lokalnim anestetikom ne dovodi do porasta TSH, jer umanjuje stresni odgovor (32) u usporedbi s općom anestezijom, kod koje perioperacijski značajno raste koncentracija TSH. Time je potvrđena hipoteza ovog istraživanja da regionalna interskalenska anestezija brahijalnoga spleta ne dovodi do značajnih promjena koncentracije TSH i T3.

Koncentracija kortizola u serumu jedan je od najsnažnijih pokazatelja dinamike stresa u kirurgiji i anesteziji (39). Povišenje koncentracije ACTH i kortizola u pozitivnoj je korelaciji s težinom kirurške traume. Ovi hormoni uzrokuju specifične metaboličke promjene

(povećan katabolizam mišića, negativnu ravnotežu dušika), ali utječu i na humoralni i stanični imunski odgovor (195). Prolazna imunosupresija inducirana kirurškim stresom može biti djelomično objašnjena i supranormalnom aktivacijom osi ACTH-kortizol (196). Važno je naglasiti da u takvim kliničkim stanjima vrijednosti obaju hormona rastu istodobno zbog gubitka povratne sprege hipofiza-nadbubrežna žlijezda. Točan otponac za takav odgovor nije u cijelosti jasan; bitnu ulogu svakako imaju citokini, koji se otpuštaju s mjesta ozljede (kirurške rane) kao važni medijatori sistemskog upalnog odgovora na kiruršku traumu (195).

U ovom istraživanju dokazano je da u interskalenskoj regionalnoj anesteziji brahijalnoga spleta nema dinamike porasta vrijednosti kortizola za vrijeme kirurškog zahvata, kao ni 48 sati poslije, za razliku od opće anestezije gdje je zabilježen značajan porast koncentracije kortizola na kraju kirurškog zahvata (drugo vađenje) i 24 sata nakon operacije. Dvostruko povišenje koncentracije kortizola najviše je zabilježeno kod zatvaranja kirurške rane u skupini opća anestezija.

Koncentracije kortizola u skupini ISB nisu rasle iznad referentnih vrijednosti. Razlika između skupina može se objasniti činjenicom da regionalna anestezija brahijalnoga spleta značajno smanjuje stresni odgovor na kirurški podražaj (32). Opća anestezija može ograničiti percepciju na kiruršku stimulaciju, ali ne može potpuno ukinuti odgovor hipotalamusa na stres čak ni u dubljim stadijima anestezije. Koliko je do sada poznato, intravenski anestetici upotrijebljeni u ovom istraživanju u normalnim dozama nemaju učinka na endokrine i metaboličke promjene (3). Propofol koji je upotrijebljen za indukciju u anesteziju u dozi od 1,5 mg/kg prema dosadašnjoj literaturi ne može biti odgovoran za promjene koncentracije kortizola, dapače, njegova kontinuirana primjena smanjuje hormonski odgovor, pretežno kortizola i katekolamina (197). Postoje studije koje navode značajno sniženje vrijednosti kortizola uz primjenu sevoflurana u laparoskopskoj kirurgiji (7), kao i studije koje navode povišene vrijednosti kortizola u korelaciji sa sevofluranom (21) u (nelaparoskopskoj) anorektalnoj kirurgiji (21). Treba naglasiti da endoskopski kirurški zahvati izazivaju manji stresni odgovor organizma.

Koliko je i je li sevofluran upotrebljavan u ovom istraživanju u skupini bolesnika opća anestezija odgovoran za povišenje koncentracije kortizola ostaje otvoreno pitanje i predmet daljnjih istraživanja.

Kratkotrajna primjena opioida ili snižava koncentraciju ACTH i kortizola ili nema učinka na njihovo otpuštanje (192). Podatci iz literature navode da morfin snižava

koncentraciju ACTH i kortizola (192). Primarni opioidni receptori uključeni u regulaciju osi hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda najčešće su kapa-receptori (192).

Anestezija ima učinak na stresni odgovor na nekoliko razina: aferentnom blokadom (lokalni anestetik), centralnom modulacijom (opća anestezija) i perifernom interakcijom s endokrinim sustavom (etomidat). Fentanil, benzodiazepini i mišićni relaksansi upotrebljavani u ovom istraživanju nemaju učinka na porast koncentracije kortizola (198, 199).

Kortizol povišuje koncentraciju glukoze u krvi aktivacijom glukoneogeneze (aktivacija enzima glukoza-6-fosfataze i fosfoenolpiruvata) i time smanjuje utilizaciju glukoze u tkivima (38). Dominantna uloga kortizola kao regulatora stresa dovodi do razvoja inzulinske rezistencije (200). U ovom istraživanju dokazali smo povezanost vrijednosti kortizola i glikemije u skupini bolesnika u općoj anesteziji. Dinamika porasta kortizola prati dinamiku porasta glikemije (201). Kontrola glikemije u perioperacijskom razdoblju u kliničkim je istraživanjima pokazala svoje važno mjesto. Vjeruje se da je hiperglikemija inducirana stresom prirodni odgovor organizma na ozljedu zbog promjena u produkciji hormona i njihovih metabolita (202). Prema dosadašnjim podacima iz literature još nije poznata incidencija hiperglikemije inducirane stresom kod ortopedskih bolesnika. Je li stresna hiperglikemija protektivni odgovor organizma ili samo dodatno oštećenje (202) još i sad je predmet brojnih istraživanja.

Randomizirane kontrolirane studije dokazuju da dobra kontrola glikemije u perioperacijskom razdoblju dovodi do manjeg broja komplikacija neovisno o tipu kirurškog zahvata (200, 203). Rizik od komplikacija ovisi o težini hiperglikemije (202). Ima sve više dokaza koji povezuju hiperglikemiju induciranu stresom s oštećenjem imunosne funkcije i povećanom incidencijom infekcija (202). Naime, intolerancija glukoze i hiperglikemija uzrokovana kirurškim stresom česta su pojava, pa i kod bolesnika bez prethodnog dijabetesa (203). Odmah nakon kirurškog zahvata upalna i metabolička kaskada rezultiraju relativnom rezistencijom perifernih tkiva na inzulin, povećanom glukoneogenezom, relativno sniženom koncentracijom inzulina i stresnom hiperglikemijom (203). Premda koncentracija inzulina može biti i povišena, javlja se inzulinska rezistencija na razini staničnih receptora (*diabetes of injury*) koja je proporcionalna veličini poremećaja tkiva (202). Mjerenje hemoglobina A1c (HbA1c) za vrijeme hospitalizacije može razlučiti bolesnike u kojih je došlo do razvoja stresne hiperglikemije (glukoza u krvi > 7,8 mmol/L) od onih s postojećim, a neprepoznatim dijabetesom (203).

Nespecifični upalni parametri, leukociti i CRP (protein akutne faze) pokazuju značajno veće vrijednosti u skupini bolesnika anestetiziranih općom anestezijom. Prijeoperacijske koncentracije leukocita i CRP-a u obje su skupine bolesnika jednake.

Bagry i suradnici dokazali su da kontinuirana primjena lokalnog anestetika kod ishijadičnog bloka i kod paravertebralnoga lumbalnog bloka signifikantno inhibira porast CRP-a (204). Kortizol djeluje na proteine akutne faze u kroničnom stresu inhibicijski, ali u akutnoj traumi ima stimulacijski učinak (21). Nakon akutne traume, fiziološki, dolazi najprije do porasta kortizola, potom leptina i proteina akutne faze (205). U ovom istraživanju dokazali smo značajno veće vrijednosti CRP-a i leukocita u skupini bolesnika anestetiziranih općom anestezijom, pretežno u mjerenjima 24 i 48 sati nakon operacije. Za vrijeme kirurškog zahvata obje skupine pokazuju isti, signifikantno (značajno) različit trend u porastu upalnih parametara. Kao što je već spomenuto, značajna razlika nastaje u razdoblju nakon operacije, kada je pokrenuta kaskada sistemskog upalnog odgovora organizma na kirurški stres. Vrijednosti CRP-a ostaju povišene 48 sati (drugi dan) nakon operacije kao pokazatelj nespecifičnog upalnog odgovora organizma. U korelaciji s ljestvicom boli (VAS) u razdoblju od 24 do 48 sati nakon operacije kada u skupini opća anestezija bol ima manji intenzitet (VAS 4 – 5), leukociti i CRP i dalje ostaju na značajno višoj vrijednosti od inicijalne. To se može objasniti učinkom medijatora upale koji daju otponac stresnom odgovoru na mjestu ozljede i dovode do sistemskog upalnog odgovora koji nije inhibiran primjenom lokalnog anestetika u ovoj skupini bolesnika (26).

Poslijeoperacijska bol koja nastaje nakon kirurške rekonstrukcije rotatorne manšete ramena smatra se bolju umjerenog do jakog intenziteta i pojačava se pri pokretu za vrijeme provođenja fizikalne terapije (153). Bolesnici imaju potrebu za analgeticima u prva 24 sata nakon operacije, kao i nakon velikih operacija toraksa ili abdomena (143, 148). Najčešći uzroci jake boli jesu opsežna resekcija burzalnog tkiva i rastezanje kapsule zgloba (130, 131).

Neadekvatna kontrola boli u poslijeoperacijskom razdoblju dovodi do značajnih metaboličkih promjena koje mogu umanjiti dobar kirurški ishod i oporavak.

Nekontrolirana bol aktivira simpatički živčani sustav, povisuje koncentraciju noradrenalina, glukoze i kortizola u serumu (78), pojačava sistemski upalni odgovor, a simpatički neuroni odgovorni su za produkciju proinflammatoryh citokina (206). Citokini su glavni medijatori lokalnog i sistemskog upalnog odgovora nakon kirurškog zahvata i imaju bitnu ulogu u razvoju hiperalgezije (74, 207, 208).

Koncept multimodalne (balansirane) analgezije spominje se u literaturi od sredine devedesetih godina prošlog stoljeća, a uveden je radi poboljšanja analgezije uporabom kombinacije analgetika s aditivnim ili sinergističkim učinkom. Ovaj važni koncept liječenja akutne poslijeoperacijske boli temelji se na teoriji da lijekovi s različitim mehanizmima djelovanja u kombinaciji imaju sinergistički učinak u sprječavanju ili liječenju akutne boli (79, 80). Najčešće se primjenjuju kombinacije opioida i neopioidnih analgetika koji imaju učinak na različitim mjestima središnjeg i perifernoga živčanog sustava radi smanjenja upotrebe opioida i njihovih nuspojava (209). Najčešće nuspojave opioida jesu: poslijeoperacijska mučnina i povraćanje, urinarna retencija, paralitički ileus, sedacija i depresija respiracije (210).

Multimodalna analgezija poboljšava proces oporavka, skraćuje vrijeme boravka u bolnici, reducira poslijeoperacijski morbiditet te vodi do bržeg oporavka od kirurškog zahvata (210).

Neopioidni analgetici kao što su acetaminofen, klasični i ciklooksigenaza-selektivni nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAID), ketamin i gabapentanoidi također imaju svoje nuspojave (hepato-renalna toksičnost, učinak na koagulaciju, konfuzija, sedacija, vrtoglavice) koje se mogu pogoršati kada se ti lijekovi upotrebljavaju kao dio multimodalnog tretmana boli. Omjer između koristi i rizika za takve analgetske kombinacije uvelike ovisi o vrsti kirurškog zahvata (210). Neopioidni analgetici značajno reduciraju PONV (20 – 40%) i poslijeoperacijsku sedaciju izazvanu opioidima (211).

U ovom smo istraživanju dokazali statistički značajno manju primjenu opioidnog analgetika (morfina) u ranome poslijeoperacijskom razdoblju u bolesnika anestetiziranih regionalnom anestezijom. Time smo potvrdili podatke iz literature (148, 164, 212) i izbjegli nastanak nuspojava koje su povezane s primjenom toga lijeka.

Regionalna anestezija i analgezija svakako imaju svoje mjesto u multimodalnom pristupu tretmanu boli. Intraoperacijska regionalna anestezija ima mnoge prednosti: smanjuje gubitak krvi, smanjuje učestalost nastanka duboke venske tromboze, sprječava komplikacije opće anestezije, poboljšava kontrolu boli i time omogućava veću mobilnost bolesnika, raniji otpust iz bolnice i ranije započinjanje fizikalne terapije (213, 214).

Rana fizikalna terapija kao pokazatelj dobrog funkcionalnog oporavka nakon ortopedskih kirurških zahvata moguća je samo uz dobru kontrolu akutne boli. Cappdevila i suradnici dokazali su da je rana i brza fizikalna terapija statistički značajno učinkovitija kod bolesnika s postavljenim femoralnim ili epiduralnim kateterom u velikoj kirurgiji koljena

(214). Nakon ortopedskih kirurških zahvata dobra kontrola boli poboljšava funkcionalni rezultat operacije, skraćuje trajanje rehabilitacije, što sve vodi do značajne ekonomske koristi (214).

U ovome smo istraživanju potvrdili podatke iz literature, koji govore u prilog statistički značajnomu pozitivnom učinku interskalenske anestezije brahijalnoga spleta na vrijeme započinjanja s ranom fizikalnom terapijom. Svi bolesnici operirani u interskalenskoj anesteziji započinju s pasivnom fizikalnom terapijom odmah nakon kirurškog zahvata, već u sobi za oporavak, u usporedbi s bolesnicima u općoj anesteziji koji s ranom fizikalnom terapijom započinju 3 sata nakon kirurškog zahvata. Izostanak akutne boli glavni je čimbenik koji omogućava ranu fizikalnu terapiju.

Incidencija PONV-a još je visoka i negativno utječe na zadovoljstvo bolesnika, krajnji ishod anestezije i kirurški zahvat (215). Odavno se smatra da opća anestezija uzrokuje veću učestalost i težinu PONV-a. U mnogim do sada objavljenim istraživanjima pokušala se definirati etiologija PONV-a te su se detektirali bolesnici koji pripadaju u skupinu većeg rizika od razvoja PONV-a (ovisno o bolesniku, a ne samo o tehnici anestezije i kirurškom zahvatu), i utemeljile preventivne i terapijske strategije kod bolesnika podvrgnutih općoj anesteziji (216). Mnoge dosadašnje studije nisu obraćale veliku pozornost na istraživanje PONV-a u regionalnoj anesteziji (217, 218). Bolesnici vrlo često tijekom premedikacijske vizite pokazuju jasan strah od PONV-a. Prema nekim istraživanjima zabrinutost bolesnika zbog mogućeg PONV-a na trećem je mjestu (22%) nakon straha od boli (34%) i straha da dubina opće anestezije neće biti dovoljna te da se mogu akcidentalno probuditi (26%) za vrijeme operacije (219). Nekoliko različitih mehanizama može uzrokovati PONV nakon regionalne anestezije. Lokalni anestetici općenito nemaju emetogeni učinak osim u slučaju razvoja sistemske toksičnosti (neurotoksičnosti). U retrospektivnoj analizi Crocker i Vandam dokazali su da hipotenzija tijekom centralne neuroaksijalne anestezije može biti odgovorna za razvoj mučnine i povraćanja (220) mnogostrukim mehanizmima. Zbog hipotenzije i ishemije moždanog debla dolazi do aktivacije centra za povraćanje u produženoj moždini (221). Hipoperfuzija crijeva dovodi do pojačanog oslobađanja serotonina koji je emetogena supstancija (222). Dodavanje adjuvantnih lijekova lokalnom anestetiku (prostigmin, opioidi, alfa 2-agonisti) također može izazvati veću incidenciju mučnine i povraćanja, poglavito njihova intratekalna administracija koja dovodi do brze resorpcije i direktnog djelovanja na kemoreceptore. Dodavanje adjuvanata lokalnom anestetiku u područje perifernih živaca



također izaziva sistemske apsorpcije i djelovanja na kemoreceptore, ali intraneuralni transport (npr. opioida) kod blokade perifernih živaca nesignifikantan je u distribuciji lijeka (223).

Postoje određene karakteristike ovisne o bolesniku kod kojih je incidencija mučnine i povraćanja veća (mlađa životna dob, ženski spol), no i ta opservacija zahtijeva daljnja istraživanja (216). Uloga premedikacije i intraoperacijske sedacije u regionalnoj anesteziji kao mogući uzrok povećane ili smanjene incidencije za mučninu i povraćanje nije dovoljno istražena (216). Najčešće upotrebljavani sedativi midazolam i propofol prema dosadašnjim spoznajama imaju antiemetski učinak (224, 225).

Na razvoj PONV-a utječe i poslijeoperacijska kontrola boli. Nema sumnje da je analgezija temeljena na opioidima odgovorna za PONV kod 80% bolesnika (216). U nizu istraživanja bolesnika s anestezijom i poslijeoperacijskom kontinuiranom analgezijom brahijalnoga spleta, a nakon ortopedskih zahvata osteosinteze ručnog zgloba i podlaktice, dokazano je da izostanak opioida dovodi do statistički značajno manje incidencije PONV-a usprkos većoj potrebi za neopioidnim analgeticima (226). Iz ovog konteksta može se zaključiti da (kontinuirana) regionalna anestezija uz izbjegavanje opioida donosi znatne koristi u smanjenju PONV-a (216). Incidencija PONV-a kod anestezije brahijalnoga spleta čistim lokalnim anestetikom prema literaturi iznosi do 3% (216, 227).

Rezultati ovog istraživanja potvrđuju podatke iz literature. U skupini bolesnika anesteziranih interskalenskom regionalnom anestezijom nisu ni kod jednog ispitanika zabilježeni poslijeoperacijska mučnina i povraćanje, dok je u skupini opća anestezija 42,42% ispitanika imalo poslijeoperacijsku mučninu, a 24,24% ispitanika povraćanje.

S obzirom na već spomenute i u literaturi opisane komplikacije interskalenskoga bloka brahijalnoga spleta (228, 229) (s primjenom ultrazvuka ili bez nje) pareza ili paraliza dijafragme koja nastaje zbog tranzitornog oštećenja nervusa frenikusa spominje se kod 93 do 100% bolesnika nakon rutinskog interskalenskoga bloka brahijalnoga spleta (172, 230). Unilateralna pareza nervusa frenikusa asimptomatska je kod 55% bolesnika (231). U tu je svrhu predlagano nekoliko modificiranih tehnika koje bi umanjile i spriječile blokadu nervusa frenikusa kod interskalenskoga bloka [uporaba ultrazvuka (172), primjena niskih doza i koncentracije lokalnog anestetika, izbjegavanje kontinuiranih infuzija lokalnog anestetika u interskalenskom prostoru, nove anatomske orijentacijske točke za pristup interskalenskomu brahijalnom spletu]. No, pokazalo se da nijedna od navedenih modifikacija nije potpuno spriječila blokadu ili tranzitorno oštećenje nervusa frenikusa. Pretpostavlja se da je osnovni razlog za to razvoj toksično-ishemične neuropatije ili specifična anatomija nervusa frenikusa

koji leži u prostoru između prevertebralne fascije i prednjega skalenskog mišića te je izložen mehaničkom indirektnom ili direktnom oštećenju zbog direktne kompresije ili kompresije okolnog tkiva edemom zbog izvođenja interskalenskoga bloka (232).

Pokazalo se da je incidencija dugotrajnijeg oštećenja nervusa frenikusa veća kod bolesnika s indeksom tjelesne mase  $> 30 \text{ kg/m}^2$  (232).

U ovom istraživanju razvoj respiratorne insuficijencije (koja se klinički manifestirala smanjenjem periferne oksigenacije uz pad vrijednosti parcijalnog tlaka kisika u krvi) bio je klinički vidljiv samo kod dva bolesnika u vrlo ranom (u prva 4 sata nakon operacije) poslijeoperacijskom razdoblju. Druge testove za točniju procjenu funkcije nervusa frenikusa i funkciju dijafragme nakon interskalenskoga bloka nismo radili.

Postoji statistički značajna razlika u hemodinamskoj stabilnosti između skupina. Bolesnici operirani u regionalnoj anesteziji značajno su stabilniji tijekom cijeloga kirurškog zahvata. U kirurgiji ramena bolesnici su najčešće u polusjedećem položaju koji utječe na hemodinamsku nestabilnost. U tom se položaju srčani izbačaj i udarni volumen srca smanjuju za 20 – 40% zbog smanjenoga venskog priljeva i dolazi do hipotenzije (233). Rezultati dobiveni u ovom istraživanju usporedivi su s podacima iz literature i govore u prilog boljoj hemodinamskoj kontroli s manjim varijacijama tlaka i pulsa kod bolesnika koji su operirani samo u interskalenskoj anesteziji brahijalnoga spleta (234).

U ovom istraživanju nije bilo značajnih razlika u sociodemografskim karakteristikama između skupina (dob, spol, vrsta kirurškog zahvata, trajanje operacije) te je time spriječena interferencija s mogućim učinkom navedenih karakteristika na rezultate.

Ovo istraživanje potvrđuje da interskalenska regionalna anestezija brahijalnoga spleta u elektivnoj kirurgiji rekonstrukcije rotatorne manšete ramena dovodi do manjih promjena koncentracije hormona štitnjače i kortizola u serumu za vrijeme operacije, kao i u ranome poslijeoperacijskom tijeku, manjih varijacija glikemije i nespecifičnih upalnih parametara, manje potrošnje opioidnih analgetika i bolje kontrole boli, ranijeg započinjanja fizikalne terapije, većeg zadovoljstva bolesnika, manje incidencije mučnine i povraćanja, veće intraoperacijske hemodinamske stabilnosti i kraćeg boravka u bolnici, što je sve indirektni pokazatelj manjeg odgovora organizma na stres.

## 6.1. Ograničenja istraživanja

Iako je napravljena analiza snage testa kojom je definiran optimalan uzorak bolesnika uključenih u studiju, jedno od ograničenja studije jest svakako relativno malen broj ispitanika. Iako je uzorak ispitanika randomiziran, ispitanici koji su uključeni u studiju prije randomizacije prigodni su uzorak, tj. uključivani su onda kada su dolazili u kiruršku ambulantu klinike. Jedno od ograničenja ovog istraživanja jest i činjenica da je kirurške zahvate izvelo više kirurga premda su se oni koristili istom, standardnom tehnikom operacije.

S obzirom na to da perioperacijsko određivanje HbA1c može razlučiti bolesnike kod kojih je došlo do razvoja stresne hiperglikemije od onih s postojećim, a neprepoznatim dijabetesom, ograničenje ovog istraživanja jest to što nismo određivali HbA1c.

S obzirom na to da nismo radili specifične testove za točniju procjenu funkcije nervusa frenikusa i funkciju dijafragme nakon interskalenskoga bloka, i to se može smatrati ograničenjem istraživanja.

Daljnja istraživanja trebalo bi usmjeriti na usporedbu dviju tehnika anestezije i analgezije u razdoblju dužem od 48 sati nakon operacije radi utvrđivanja zdravstveno usmjerene kvalitete života.

## 7. ZAKLJUČCI

- Interskalenska regionalna anestezija brahijalnoga spleta atenuira perioperacijski hormonski odgovor hormona koji stimulira tiroideju (TSH), trijodtironina (T3), tiroksina (T4) i kortizola nakon kirurških zahvata rekonstrukcije rotatorne manšete.
- Kod interskalenske regionalne anestezije brahijalnoga spleta nema značajnih promjena koncentracija hormona štitnjače i kortizola.
- Nespecifični upalni parametri i glikemije u regionalnoj anesteziji ostaju nepromijenjeni u odnosu na početne vrijednosti.
- Značajno manja incidencija poslijeoperacijske mučnine i povraćanja zabilježena je u skupini ispitanika anesteziranih tehnikom interskalenskoga bloka brahijalnoga spleta.
- Kontrola poslijeoperacijske boli značajno je bolja kod ispitanika anesteziranih tehnikom regionalne anestezije mjerena vizualno-analognom ljestvicom boli.
- Potrošnja opioidnih analgetika statistički je značajno manja u skupini ispitanika anesteziranih tehnikom interskalenskoga bloka brahijalnoga spleta.
- Ispitanici u interskalenskome bloku brahijalnoga spleta intraoperacijski su hemodinamski stabilniji, a poslijeoperacijski nema značajnih razlika u hemodinamskoj stabilnosti, kao ni u razvoju respiratorne insuficijencije.
- Ispitanici anestezirani regionalnom anestezijom započinju s fizikalnom terapijom vrlo rano, odmah nakon kirurškog zahvata. Rana fizikalna terapija, pretežno u ortopedskoj kirurgiji, poboljšava funkcionalnost zglobova i pridonosi boljem ishodu.
- Zadovoljstvo ispitanika značajno je veće u skupini regionalna anestezija.
- Zabilježeno je značajno kraće vrijeme boravka u bolnici u skupini ispitanika anesteziranih tehnikom interskalenskoga bloka brahijalnoga spleta.

## 8. SAŽETAK

Opći je cilj disertacije usporediti utjecaj opće anestezije i regionalne interskalenske anestezije brahijalnoga spleta na koncentracije hormona štitnjače i kortizola tijekom operacije i u ranome poslijeoperacijskom razdoblju (do 48 sati nakon operacije). Specifični ciljevi istraživanja jesu: usporediti hemodinamske parametre (neinvazivni krvni tlak, srčani ritam i frekvencija u intervalu mjerenja svakih 5 minuta tijekom operacije) između dviju tehnika anestezije; usporediti nespecifične upalne parametre (leukociti, CRP) i glikemiju između dviju tehnika anestezije i pojedinih vremena mjerenja; usporediti poslijeoperacijsku bol koristeći se vizualno-analognom skalom (ljestvicom) boli (*Visual Analogue Pain Scale – VAS*) u mirovanju i pokretu; usporediti potrošnju analgetika tijekom 48 sati nakon operacije; usporediti rane komplikacije dviju tehnika anestezije (mučnina, povraćanje, hemodinamska nestabilnost, respiratorna insuficijencija), usporediti zadovoljstvo ispitanika s obzirom na anesteziološku tehniku; usporediti vrijeme započinjanja rane fizikalne terapije između skupina s obzirom na vrstu anestezije i usporediti dužinu boravka bolesnika u bolnici s obzirom na tehniku anestezije.

U istraživanje je uključeno 66 bolesnika randomiziranih u dvije skupine, skupina opća anestezija, OA (33 ispitanika) i skupina regionalna anestezija interskalenskim blokom brahijalnoga spleta, ISB (33 ispitanika). S obzirom na neuspješnost bloka brahijalnoga spleta (nepotpuna anestezija) 3 ispitanika iz skupine ISB isključena su iz istraživanja.

Rezultati dobiveni u ovom istraživanju pokazuju da postoji statistički značajna razlika u koncentracijama TSH, T3, T4 i kortizola u svim vremenima mjerenja između skupina u korist nižih koncentracija TSH, T4 i kortizola u skupini interskalenska anestezija brahijalnoga spleta ( $P < 0,001$ ). Koncentracije T3 statistički su značajno niže u skupini opća anestezija ( $P < 0,001$ ), dok u skupini ISB nije bilo dinamike promjene T3 u svim vremenima mjerenja. Nije bilo značajne razlike u koncentracijama slobodnog T3 i T4 između skupina, osim nižih koncentracija FT3 u skupini regionalna anestezija kod drugog određivanja ( $P = 0,012$ ). Postoji statistički značajna razlika u koncentracijama glikemije i nespecifičnih upalnih parametara između skupina, a statistički značajno niže koncentracije zabilježene su u skupini ispitanika anesteziranih tehnikom interskalenske anestezije brahijalnoga spleta ( $P < 0,001$ ). Statistički značajno niže vrijednosti poslijeoperacijske mučnine i povraćanja zabilježene su u skupini ispitanika anesteziranih tehnikom interskalenskoga bloka brahijalnoga spleta ( $P < 0,001$ ). Kontrola poslijeoperacijske boli pokazala se statistički značajno boljom kod ispitanika anesteziranih tehnikom regionalne anestezije ( $P < 0,001$ ). Potrošnja opioidnih analgetika

značajno je manja u skupini ispitanika anesteziranih interskalenskim blokom brahijalnoga spleta ( $P < 0,001$ ). Postoji statistički značajna razlika u intraoperacijskoj hemodinamskoj stabilnosti između skupina. Ispitanici u skupini interskalenski blok brahijalnoga spleta intraoperacijski su hemodinamski stabilniji ( $P < 0,001$ ). Nije bilo značajne razlike u poslijeoperacijskoj hemodinamskoj stabilnosti i respiratornoj insuficijenciji između skupina. Ispitanici anestezirani tehnikom interskalenskoga bloka brahijalnoga spleta započinju s fizikalnom terapijom ranije nego ispitanici anestezirani općom anestezijom ( $P < 0,001$ ), zadovoljstvo ispitanika statistički je značajno veće u skupini anesteziranoj regionalnom anestezijom ( $P < 0,001$ ). Ispitanici iz skupine interskalenska anestezija brahijalnoga spleta značajno kraće vrijeme borave u bolnici u usporedbi s ispitanicima iz skupine opća anestezija ( $P < 0,001$ ).

Može se zaključiti da interskalenska anestezija brahijalnoga spleta u elektivnoj kirurgiji rekonstrukcije rotatorne manšete ramena dovodi do manjih promjena koncentracija hormona štitnjače i kortizola u serumu za vrijeme operacije, kao i u ranome poslijeoperacijskom tijeku, manjih varijacija glikemije i nespecifičnih upalnih parametara, bolje kontrole boli, manje potrošnje opioidnih analgetika poslijeoperacijski, ranijeg započinjanja s fizikalnom terapijom, većeg zadovoljstva bolesnika, manje incidencije mučnine i povraćanja, veće intraoperacijske hemodinamske stabilnosti i kraćeg boravka u bolnici.

Ključne riječi: opća anestezija, interskalenska anestezija brahijalnoga spleta, hormoni štitnjače, kortizol, kirurgija rotatorne manšete ramena

## 9. SUMMARY

**Title:** Influence of general anaesthesia and interscalene block anaesthesia on thyroid hormones and cortisol levels after elective shoulder surgery

The primary objective of this dissertation is to compare the influence of general anaesthesia and interscalene block anaesthesia on thyroid hormones and cortisol levels during elective shoulder surgery, as well as in the early postoperative period (within 48 hours after the surgery). Secondary objectives of the research include: comparison of hemodynamic parameters (non-invasive blood pressure, heart rate and frequency measured every 5 minutes during surgery) between the two anaesthesia techniques; comparison of non-specific inflammatory parameters (white blood cells, C-reactive protein) and glycaemia between the two anaesthesia techniques as well as individual times of measurement; comparison of postoperative pain by Visual Analogue Pain Scale (VAS) during rest and movement; comparison of analgesic expenditure within 48 hours after surgery; comparison of early complications related to the anaesthesia techniques (nausea, vomiting, hemodynamic instability, respiratory failure); comparison of patient satisfaction between the two anaesthesia techniques; comparison of early physical therapy starting time and length of hospital stay between the two groups.

A total of 66 patients were analysed in this research. The patients were randomized into two groups: general anaesthesia, GA (33 patients) and interscalene block anaesthesia, ISB (33 patients). Due to failure of brachial plexus block (incomplete anaesthesia), 3 patients from the ISBA group were excluded from the research.

The results obtained in this research indicate that there is a statistically significant difference in TSH, T3, T4 and cortisol levels between the groups at all times of measurements, with lower levels in the ISB group ( $P < 0.001$ ). T3 levels were found as lower, which was statistically significant in general anaesthesia group ( $P < 0.001$ ), while there was no notable T3 level changes found.

There were no statistically significant differences in free T3 and T4 levels, with the exception of lower FT3 levels in the regional anaesthesia group after the second measurement ( $P = 0.012$ ). There is a statistically significant difference in glycaemia and non-specific inflammatory parameters levels between the two groups, whereas the patients in the ISB group had notably lower levels ( $P < 0.001$ ). Postoperative nausea and vomiting were significantly less common after interscalene block anaesthesia ( $P < 0.001$ ). Postoperative pain

control was found as more adequate in patients that received regional anaesthesia which was statistically significant ( $P < 0.001$ ). Opioid analgesic expenditure was less common among patients in the ISBA group which was also found as statistically significant ( $P < 0.001$ ). Within this study, a statistically significant difference was also found in intraoperative hemodynamic stability between the groups, whereas ISB provided a more adequate hemodynamic stability ( $P < 0.001$ ). There was no statistically significant difference found in postoperative hemodynamic stability values as well as in respiratory insufficiency values between the two groups.

There is a statistically significant difference regarding the starting time of early physical therapy. ISBA patients begun with the therapy sooner than the ones from the GA group ( $P < 0.001$ ). Patient satisfaction was higher among patients in the ISBA group which was found as statistically significant ( $P < 0.001$ ). Length of hospital stay was considerably shorter for patients in the ISBA group ( $P < 0.001$ ).

It can be concluded that the interscalene brachial plexus block in surgical reconstruction of rotator cuff results in minor alterations of thyroid hormones and cortisol levels in serum during surgery and early postoperative period; minor alterations of glycaemia and non-specific inflammatory parameters; better pain control; earlier physical therapy starting time; better patient satisfaction; less common nausea and vomiting; better intraoperative hemodynamic stability and shorter length of hospital stay.

Key words: general anaesthesia, interscalene brachial plexus regional anaesthesia, thyroid hormones, cortisol, rotator cuff surgery



## 10. LITERATURA

1. Desborough JP. The stress response to trauma and surgery. *Br J Anaesth* 2000;85:109–17.
2. Rassias AJ, Procopio MA. Stress response and optimization of perioperative care. *Dis Mon* 2003;49:522–54.
3. Aggo AT, Fyनेface-Ogan S, Mato CN. The differential impact of two anesthetic techniques on cortisol levels in Nigerian surgical patients. *Niger J Clin Pract* 2012;15:68–74.
4. Weissman C. The metabolic response to stress: an overview and update. *Anesthesiology* 1990;73:308–27.
5. Huiku M, Uutela K, van Gils M i sur. Assessment of surgical stress during general anaesthesia. *Br J Anaesth* 2007;98:447–55.
6. Bonica JJ. Autonomic innervation of the viscera in relation to nerve block. *Anesthesiology* 1968;29:793–813.
7. Marana E, Annetta MG, Meo F i sur. Sevoflurane improves the neuroendocrine stress response during laparoscopic pelvic surgery. *Can J Anaesth* 2003;50:348–54.
8. Monk TG, Ding Y, White PF. Total intravenous anesthesia: effects of opioid versus hypnotic supplementation on autonomic responses and recovery. *Anesth Analg* 1992;75:798–804.
9. Ledowski T, Bein B, Hanss R i sur. Neuroendocrine stress response and heart rate variability: a comparison of total intravenous versus balanced anesthesia. *Anesth Analg* 2005;101:1700–5.
10. Selye H. Forty years of stress research: principal remaining problems and misconceptions. *Can Med Assoc J* 1976;115:53–6.
11. Kehlet H. Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation. *Br J Anaesth* 1997;78:606–17.
12. Holte K, Kehlet H. Epidural anaesthesia and analgesia – effects on surgical stress responses and implications for postoperative nutrition. *Clin Nutr* 2002;21:199–206.
13. Hahnenkamp K, Herroeder S, Hollmann MW. Regional anaesthesia, local anaesthetics and the surgical stress response. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2004;18:509–27.

14. Smeets HJ, Kievit J, Dulfer FT, van Kleef JW. Endocrine-metabolic response to abdominal aortic surgery: a randomized trial of general anesthesia versus general plus epidural anesthesia. *World J Surg* 1993;17:601–6.
15. Breslow MJ, Parker SD, Frank SM i sur. Determinants of catecholamine and cortisol responses to lower extremity revascularization. The PIRAT Study Group. *Anesthesiology* 1993;79:1202–9.
16. Cruickshank AM, Fraser WD, Burns HJ, Van Damme J, Shenkin A. Response of serum interleukin-6 in patients undergoing elective surgery of varying severity. *Clin Sci (Lond)* 1990;79:161–5.
17. Karayiannakis AJ, Makri GG, Mantzioka A, Karousos D, Karatzas G. Systemic stress response after laparoscopic or open cholecystectomy: a randomized trial. *Br J Surg* 1997;84:467–71.
18. Kehlet H. The stress response to surgery: release mechanisms and the modifying effect of pain relief. *Acta Chir Scand Suppl* 1989;550:22–8.
19. Marrocco-Trischitta MM, Tiezzi A, Svampa MG i sur. Perioperative stress response to carotid endarterectomy: the impact of anesthetic modality. *J Vasc Surg* 2004;39:1295–304.
20. Norman JG, Fink GW. The effects of epidural anesthesia on the neuroendocrine response to major surgical stress: a randomized prospective trial. *Am Surg* 1997;63:75–80.
21. Buyukkocak U, Daphan C, Caglayan O i sur. Effects of different anesthetic techniques on serum leptin, C-reactive protein, and cortisol concentrations in anorectal surgery. *Croat Med J* 2006;47:862–8.
22. Kehlet H. The modifying effect of anesthetic technique on the metabolic and endocrine responses to anesthesia and surgery. *Acta Anaesthesiol Belg* 1988;39:143–6.
23. Kehlet H. Manipulation of the metabolic response in clinical practice. *World J Surg* 2000;24:690–5.
24. Brandt MR, Kehlet H, Skovsted L, Hansen JM. Rapid decrease in plasma-triiodothyronine during surgery and epidural analgesia independent of afferent neurogenic stimuli and of cortisol. *Lancet* 1976;2:1333–6.
25. Cousins MJ, Mather LE. Intrathecal and epidural administration of opioids. *Anesthesiology* 1984;61:276–310.

- 26.Coderre TJ, Katz J, Vaccarino AL, Melzack R. Contribution of central neuroplasticity to pathological pain: review of clinical and experimental evidence. *Pain* 1993;52:259–85.
- 27.Latremoliere A, Woolf CJ. Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity. *J Pain* 2009;10:895–926.
- 28.Chen X, Tanner K, Levine JD. Mechanical sensitization of cutaneous C-fiber nociceptors by prostaglandin E2 in the rat. *Neurosci Lett* 1999;267:105–8.
- 29.Goudet C, Chapuy E, Alloui A, Acher F, Pin JP, Eschalier A. Group III metabotropic glutamate receptors inhibit hyperalgesia in animal models of inflammation and neuropathic pain. *Pain* 2008;137:112–24.
- 30.Hucho T, Levine JD. Signaling pathways in sensitization: toward a nociceptor cell biology. *Neuron* 2007;55:365–76.
- 31.Guenther S, Reeh PW, Kress M. Rises in  $[Ca^{2+}]_i$  mediate capsaicin- and proton-induced heat sensitization of rat primary nociceptive neurons. *Eur J Neurosci* 1999;11:3143–50.
- 32.Akinyemi OO, Magbagbeola JA. Metabolic response to anaesthesia and prostatectomy in Nigerians. Changes in plasma cortisol and blood sugar. *Afr J Med Med Sci* 1982;11:47–51.
- 33.Moore CM, Desborough JP, Powell H, Burrin JM, Hall GM. Effects of extradural anaesthesia on interleukin-6 and acute phase response to surgery. *Br J Anaesth* 1994;72:272–9.
- 34.Brand JM, Frohn C, Luhm J, Kirchner H, Schmucker P. Early alterations in the number of circulating lymphocyte subpopulations and enhanced proinflammatory immune response during opioid-based general anesthesia. *Shock* 2003;20:213–7.
- 35.Rutberg H, Hakanson E, Anderberg B, Jorfeldt L, Schildt B, Tegler L. Thyroid hormones, catecholamine and cortisol concentrations after upper abdominal surgery. *Acta Chir Scand* 1984;150:273–8.
- 36.Rodgers A, Walker N, Schug S i sur. Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anaesthesia: results from overview of randomised trials. *BMJ* 2000;321:1493.
- 37.Desborough JP, Griffin RA, Moore CM, Burrin JM, Hall GM. Growth hormone secretion in response to surgery. Effects of cholinergic blockade and octreotide. *Horm Metab Res* 1993;25:640–3.

38. Lehrke M, Broedl UC, Biller-Friedmann IM i sur. Serum concentrations of cortisol, interleukin 6, leptin and adiponectin predict stress induced insulin resistance in acute inflammatory reactions. *Crit Care* 2008;12:R157.
39. Ram E, Vishne TH, Weinstein T, Beilin B, Dreznik Z. General anesthesia for surgery influences melatonin and cortisol levels. *World J Surg* 2005;29:826–9.
40. Desai D, March R, Watters JM. Hyperglycemia after trauma increases with age. *J Trauma* 1989;29:719–23.
41. Fearon KC, Luff R. The nutritional management of surgical patients: enhanced recovery after surgery. *Proc Nutr Soc* 2003;62:807–11.
42. Schricker T, Lattermann R, Wykes L, Carli F. Effect of i.v. dextrose administration on glucose metabolism during surgery. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2004;28:149–53.
43. Gore DC, Chinkes DL, Hart DW, Wolf SE, Herndon DN, Sanford AP. Hyperglycemia exacerbates muscle protein catabolism in burn-injured patients. *Crit Care Med* 2002;30:2438–42.
44. Edwards R. Thyroid and parathyroid disease. *Int Anesthesiol Clin* 1997;35:63–83.
45. Nishiyama T, Yamashita K, Yokoyama T. Stress hormone changes in general anesthesia of long duration: isoflurane-nitrous oxide vs sevoflurane-nitrous oxide anesthesia. *J Clin Anesth* 2005;17:586–91.
46. Sheeran P, Hall GM. Cytokines in anaesthesia. *Br J Anaesth* 1997;78:201–19.
47. Ilias I, Tzanela M, Mavrou I i sur. Thyroid function changes and cytokine alterations following major surgery. *Neuroimmunomodulation* 2007;14:243–7.
48. Yeager MP, Procopio MA, DeLeo JA, Arruda JL, Hildebrandt L, Howell AL. Intravenous fentanyl increases natural killer cell cytotoxicity and circulating CD16(+) lymphocytes in humans. *Anesth Analg* 2002;94:94–9.
49. Webster NR. Opioids and the immune system. *Br J Anaesth* 1998;81:835–6.
50. Engquist A, Askgaard B, Funding J. Impairment of blood fibrinolytic activity during major surgical stress under combined extradural blockade and general anaesthesia. *Br J Anaesth* 1976;48:903–6.
51. Borgeat A, Aguirre J. Update on local anesthetics. *Curr Opin Anaesthesiol* 2010;23:466–71.
52. Wolf AR. Effects of regional analgesia on stress responses to pediatric surgery. *Paediatr Anaesth* 2012;22:19–24.
53. Miller RD. *Miller Anesthesia*. 7. izd. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2009.

54. Monk TG, Mueller M, White PF. Treatment of stress response during balanced anesthesia. Comparative effects of isoflurane, alfentanil, and trimethaphan. *Anesthesiology* 1992;76:39–45.
55. Kouraklis G, Glinavou A, Raftopoulos L, Alevisou V, Lagos G, Karatzas G. Epidural analgesia attenuates the systemic stress response to upper abdominal surgery: a randomized trial. *Int Surg* 2000;85:353–7.
56. Lattermann R, Carli F, Schricker T. Epidural blockade suppresses lipolysis during major abdominal surgery. *Reg Anesth Pain Med* 2002;27:469–75.
57. Wolf AR, Eyres RL, Laussen PC i sur. Effect of extradural analgesia on stress responses to abdominal surgery in infants. *Br J Anaesth* 1993;70:654–60.
58. Modig J, Borg T, Karlstrom G, Maripuu E, Sahlstedt B. Thromboembolism after total hip replacement: role of epidural and general anesthesia. *Anesth Analg* 1983;62:174–80.
59. Christopherson R, Beattie C, Frank SM i sur. Perioperative morbidity in patients randomized to epidural or general anesthesia for lower extremity vascular surgery. Perioperative Ischemia Randomized Anesthesia Trial Study Group. *Anesthesiology* 1993;79:422–34.
60. Wu CL, Fleisher LA. Outcomes research in regional anesthesia and analgesia. *Anesth Analg* 2000;91:1232–42.
61. Kettner SC, Willschke H, Marhofer P. Does regional anaesthesia really improve outcome? *Br J Anaesth* 2011;107 Suppl 1:i90–5.
62. Liu SS, Carpenter RL, Mackey DC i sur. Effects of perioperative analgesic technique on rate of recovery after colon surgery. *Anesthesiology* 1995;83:757–65.
63. Votta-Velis EG, Piegeler T, Minshall RD i sur. Regional anaesthesia and cancer metastases: the implication of local anaesthetics. *Acta Anaesthesiol Scand* 2013;57:1211–29.
64. Harvey KP, Adair JD, Isho M, Robinson R. Can intravenous lidocaine decrease postsurgical ileus and shorten hospital stay in elective bowel surgery? A pilot study and literature review. *Am J Surg* 2009;198:231–6.
65. Kanai A, Segawa Y, Okamoto T, Koto M, Okamoto H. The analgesic effect of a metered-dose 8% lidocaine pump spray in posttraumatic peripheral neuropathy: a pilot study. *Anesth Analg* 2009;108:987–91.

66. Coghlan MW, Davies MJ, Hoyt C, Joyce L, Kilner R, Waters MJ. Antibacterial activity of epidural infusions. *Anaesth Intensive Care* 2009;37:66–9.
67. Martin F, Martinez V, Mazoit JX i sur. Antiinflammatory effect of peripheral nerve blocks after knee surgery: clinical and biologic evaluation. *Anesthesiology* 2008;109:484–90.
68. Liu SS, Wu CL. The effect of analgesic technique on postoperative patient-reported outcomes including analgesia: a systematic review. *Anesth Analg* 2007;105:789–808.
69. Ganapathy S, Murkin JM, Dobkowski W, Boyd D. Stress and inflammatory response after beating heart surgery versus conventional bypass surgery: the role of thoracic epidural anesthesia. *Heart Surg Forum* 2001;4:323–7.
70. Beilin B, Bessler H, Mayburd E i sur. Effects of preemptive analgesia on pain and cytokine production in the postoperative period. *Anesthesiology* 2003;98:151–5.
71. Freise H, Daudel F, Grosserichter C i sur. Thoracic epidural anesthesia reverses sepsis-induced hepatic hyperperfusion and reduces leukocyte adhesion in septic rats. *Crit Care* 2009;13:R116.
72. Le Bars D, Adam F. Nociceptors and mediators in acute inflammatory pain. *Ann Fr Anesth Reanim* 2002;21:315–35.
73. Martinsson T, Oda T, Fernvik E, Roempke K, Dalsgaard CJ, Svensjo E. Ropivacaine inhibits leukocyte rolling, adhesion and CD11b/CD18 expression. *J Pharmacol Exp Ther* 1997;283:59–65.
74. Samad TA, Moore KA, Sapirstein A i sur. Interleukin-1beta-mediated induction of Cox-2 in the CNS contributes to inflammatory pain hypersensitivity. *Nature* 2001;410:471–5.
75. Zywiell MG, Prabhu A, Perruccio AV, Gandhi R. The influence of anesthesia and pain management on cognitive dysfunction after joint arthroplasty: a systematic review. *Clin Orthop Relat Res* 2014;472:1453–66.
76. Wu CL, Richman JM. Postoperative pain and quality of recovery. *Curr Opin Anaesthesiol* 2004;17:455–60.
77. Wu CL, Hsu W, Richman JM, Raja SN. Postoperative cognitive function as an outcome of regional anesthesia and analgesia. *Reg Anesth Pain Med* 2004;29:257–68.
78. Ezhevskaya AA, Mlyavykh SG, Anderson DG. Effects of continuous epidural anesthesia and postoperative epidural analgesia on pain management and stress

- response in patients undergoing major spinal surgery. *Spine (Phila Pa 1976)* 2013;38:1324–30.
79. Young A, Buvanendran A. Multimodal systemic and intra-articular analgesics. *Int Anesthesiol Clin* 2011;49:117–33.
  80. Buvanendran A, Thillainathan V. Preoperative and postoperative anesthetic and analgesic techniques for minimally invasive surgery of the spine. *Spine (Phila Pa 1976)* 2010;35 Suppl 26:S274–80.
  81. Brossy MJ, James MF, Janicki PK. Haemodynamic and catecholamine changes after induction of anaesthesia with either thiopentone or propofol with suxamethonium. *Br J Anaesth* 1994;72:596–8.
  82. Wagner RL, White PF, Kan PB, Rosenthal MH, Feldman D. Inhibition of adrenal steroidogenesis by the anesthetic etomidate. *N Engl J Med* 1984;310:1415–21.
  83. Wagner RL, White PF. Etomidate inhibits adrenocortical function in surgical patients. *Anesthesiology* 1984;61:647–51.
  84. Talke P, Chen R, Thomas B i sur. The hemodynamic and adrenergic effects of perioperative dexmedetomidine infusion after vascular surgery. *Anesth Analg* 2000;90:834–9.
  85. Nader ND, Ignatowski TA, Kurek CJ, Knight PR, Spengler RN. Clonidine suppresses plasma and cerebrospinal fluid concentrations of TNF-alpha during the perioperative period. *Anesth Analg* 2001;93:363–9.
  86. Schneemilch CE, Bachmann H, Ulrich A, Elwert R, Halloul Z, Hachenberg T. Clonidine decreases stress response in patients undergoing carotid endarterectomy under regional anesthesia: a prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled study. *Anesth Analg* 2006;103:297–302.
  87. Venn RM, Bryant A, Hall GM, Grounds RM. Effects of dexmedetomidine on adrenocortical function, and the cardiovascular, endocrine and inflammatory responses in post-operative patients needing sedation in the intensive care unit. *Br J Anaesth* 2001;86:650–6.
  88. Crozier TA, Muller JE, Quittkat D, Sydow M, Wuttke W, Kettler D. Effect of anaesthesia on the cytokine responses to abdominal surgery. *Br J Anaesth* 1994;72:280–5.
  89. Scott BH. Opioids in cardiac surgery: cardiopulmonary bypass and inflammatory response. *Int J Cardiol* 1998;64 Suppl 1:S35–41.

90. Borgdorff PJ, Ionescu TI, Houweling PL, Knape JT. Large-dose intrathecal sufentanil prevents the hormonal stress response during major abdominal surgery: a comparison with intravenous sufentanil in a prospective randomized trial. *Anesth Analg* 2004;99:1114–20.
91. Frank SM, Higgins MS, Breslow MJ i sur. The catecholamine, cortisol, and hemodynamic responses to mild perioperative hypothermia. A randomized clinical trial. *Anesthesiology* 1995;82:83–93.
92. Jeschke MG, Norbury WB, Finnerty CC, Branski LK, Herndon DN. Propranolol does not increase inflammation, sepsis, or infectious episodes in severely burned children. *J Trauma* 2007;62:676–81.
93. Sauerland S, Nagelschmidt M, Mallmann P, Neugebauer EA. Risks and benefits of preoperative high dose methylprednisolone in surgical patients: a systematic review. *Drug Saf* 2000;23:449–61.
94. Brodner G, Van Aken H, Hertle L i sur. Multimodal perioperative management—combining thoracic epidural analgesia, forced mobilization, and oral nutrition—reduces hormonal and metabolic stress and improves convalescence after major urologic surgery. *Anesth Analg* 2001;92:1594–600.
95. Gatt M, Anderson AD, Reddy BS, Hayward-Sampson P, Tring IC, MacFie J. Randomized clinical trial of multimodal optimization of surgical care in patients undergoing major colonic resection. *Br J Surg* 2005;92:1354–62.
96. Kelly GS. Peripheral metabolism of thyroid hormones: a review. *Altern Med Rev* 2000;5:306–33.
97. Robbins J. Factors altering thyroid hormone metabolism. *Environ Health Perspect* 1981;38:65–70.
98. Kohrle J, Spanka M, Irscher K, Hesch RD. Flavonoid effects on transport, metabolism and action of thyroid hormones. *Prog Clin Biol Res* 1988;280:323–40.
99. Visser TJ. Pathways of thyroid hormone metabolism. *Acta Med Austriaca* 1996;23:10–6.
100. Utiger RD. Decreased extrathyroidal triiodothyronine production in nonthyroidal illness: benefit or harm? *Am J Med* 1980;69:807–10.
101. Chopra IJ. An assessment of daily production and significance of thyroidal secretion of 3, 3', 5'-triiodothyronine (reverse T3) in man. *J Clin Invest* 1976;58:32–40.



102. Ball SG, Sokolov J, Chin WW. 3,5-Diiodo-L-thyronine (T<sub>2</sub>) has selective thyromimetic effects in vivo and in vitro. *J Mol Endocrinol* 1997;19:137–47.
103. Pinna G, Hiedra L, Meinhold H i sur. 3,3'-Diiodothyronine concentrations in the sera of patients with nonthyroidal illnesses and brain tumors and of healthy subjects during acute stress. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3071–7.
104. Kaptein EM, Grieb DA, Spencer CA, Wheeler WS, Nicoloff JT. Thyroxine metabolism in the low thyroxine state of critical nonthyroidal illnesses. *J Clin Endocrinol Metab* 1981;53:764–71.
105. Girvent M, Maestro S, Hernandez R i sur. Euthyroid sick syndrome, associated endocrine abnormalities, and outcome in elderly patients undergoing emergency operation. *Surgery* 1998;123:560–7.
106. Rubello D, Sonino N, Casara D, Girelli ME, Busnardo B, Boscaro M. Acute and chronic effects of high glucocorticoid levels on hypothalamic-pituitary-thyroid axis in man. *J Endocrinol Invest* 1992;15:437–41.
107. Berger MM, Lemarchand-Beraud T, Cavadini C, Chiolero R. Relations between the selenium status and the low T<sub>3</sub> syndrome after major trauma. *Intensive Care Med* 1996;22:575–81.
108. Boelen A, Platvoet-Ter Schiphorst MC, Wiersinga WM. Association between serum interleukin-6 and serum 3,5,3'-triiodothyronine in nonthyroidal illness. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77:1695–9.
109. Torpy DJ, Tsigos C, Lotsikas AJ, Defensor R, Chrousos GP, Papanicolaou DA. Acute and delayed effects of a single-dose injection of interleukin-6 on thyroid function in healthy humans. *Metabolism* 1998;47:1289–93.
110. Ohnhaus EE, Studer H. A link between liver microsomal enzyme activity and thyroid hormone metabolism in man. *Br J Clin Pharmacol* 1983;15:71–6.
111. Beckett GJ, Arthur JR. Hormone-nuclear receptor interactions in health and disease. The iodothyronine deiodinases and 5'-deiodination. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1994;8:285–304.
112. Moreno M, Berry MJ, Horst C i sur. Activation and inactivation of thyroid hormone by type I iodothyronine deiodinase. *FEBS Lett* 1994;344:143–6.
113. Gueraud F, Paris A. Glucuronidation: a dual control. *Gen Pharmacol* 1998;31:683–8.
114. Kester MH, Kaptein E, Roest TJ i sur. Characterization of human iodothyronine sulfotransferases. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1357–64.

115. Visser TJ, Kaptein E, Glatt H, Bartsch I, Hagen M, Coughtrie MW. Characterization of thyroid hormone sulfotransferases. *Chem Biol Interact* 1998;109:279–91.
116. Schuur AG, Brouwer A, Bergman A, Coughtrie MW, Visser TJ. Inhibition of thyroid hormone sulfation by hydroxylated metabolites of polychlorinated biphenyls. *Chem Biol Interact* 1998;109:293–7.
117. Gong DW, Murayama N, Yamazoe Y, Kato R. Hepatic triiodothyronine sulfation and its regulation by growth hormone and triiodothyronine in rats. *J Biochem* 1992;112:112–6.
118. Gupta P, Kar A. Cadmium induced thyroid dysfunction in chicken: hepatic type I iodothyronine 5'-monodeiodinase activity and role of lipid peroxidation. *Comp Biochem Physiol C Pharmacol Toxicol Endocrinol* 1999;123:39–44.
119. Chaurasia SS, Kar A. Protective effects of vitamin E against lead-induced deterioration of membrane associated type-I iodothyronine 5'-monodeiodinase (5'D-I) activity in male mice. *Toxicology* 1997;124:203–9.
120. Azizi F, Amini M, Arbab P. Time course of changes in free thyroid indices, rT3, TSH, cortisol and ACTH following exposure to sulfur mustard. *Exp Clin Endocrinol* 1993;101:303–6.
121. Bugaresti JM, Tator CH, Silverberg JD i sur. Changes in thyroid hormones, thyroid stimulating hormone and cortisol in acute spinal cord injury. *Paraplegia* 1992;30:401–9.
122. Arunabh, Sarda AK, Karmarkar MG. Changes in thyroid hormones in surgical trauma. *J Postgrad Med* 1992;38:117–8.
123. Grubeck-Loebenstien B, Vierhapper H, Waldhäusl W, Nowotny P. Thyroid function in adrenocortical insufficiency during withdrawal and re-administration of glucocorticoid substitution. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1983;103:254–8.
124. Samuels MH, McDaniel PA. Thyrotropin levels during hydrocortisone infusions that mimic fasting-induced cortisol elevations: a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:3700–4.
125. Chopra IJ, Williams DE, Orgiazzi J, Solomon DH. Opposite effects of dexamethasone on serum concentrations of 3,3',5'-triiodothyronine (reverse T3) and 3,3',5'-triiodothyronine (T3). *J Clin Endocrinol Metab* 1975;41:911–20.
126. Banos C, Tako J, Salamon F, Gyorgyi S, Czikkely R. Effect of ACTH-stimulated glucocorticoid hypersecretion on the serum concentrations of thyroxine-binding

- globulin, thyroxine, triiodothyronine, reverse triiodothyronine and on the TSH-response to TRH. *Acta Med Acad Sci Hung* 1979;36:381–94.
127. Comtois R, Hebert J, Soucy JP. Increase in T3 levels during hypocorticism in patients with chronic secondary adrenocortical insufficiency. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1992;126:319–24.
  128. Juma AH, Ardawi MS, Baksh TM, Serafi AA. Alterations in thyroid hormones, cortisol, and catecholamine concentration in patients after orthopedic surgery. *J Surg Res* 1991;50:129–34.
  129. Opstad K. Circadian rhythm of hormones is extinguished during prolonged physical stress, sleep and energy deficiency in young men. *Eur J Endocrinol* 1994;131:56–66.
  130. McElvany MD, McGoldrick E, Gee AO, Neradilek MB, Matsen FA 3rd. Rotator Cuff Repair: Published Evidence on Factors Associated With Repair Integrity and Clinical Outcome. *Am J Sports Med* 2014.
  131. Cicak N. Rotator cuff rupture. *Reumatizam* 2003;50:45–6.
  132. Fehringier EV, Sun J, VanOeveren LS, Keller BK, Matsen FA, 3rd. Full-thickness rotator cuff tear prevalence and correlation with function and co-morbidities in patients sixty-five years and older. *J Shoulder Elbow Surg* 2008;17:881–5.
  133. Ellman H. Diagnosis and treatment of incomplete rotator cuff tears. *Clin Orthop Relat Res* 1990;64–74.
  134. Seeger LL, Gold RH, Bassett LW, Ellman H. Shoulder impingement syndrome: MR findings in 53 shoulders. *AJR Am J Roentgenol* 1988;150:343–7.
  135. Burks RT, Crim J, Brown N, Fink B, Greis PE. A prospective randomized clinical trial comparing arthroscopic single- and double-row rotator cuff repair: magnetic resonance imaging and early clinical evaluation. *Am J Sports Med* 2009;37:674–82.
  136. Coghlan JA, Buchbinder R, Green S, Johnston RV, Bell SN. Surgery for rotator cuff disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;CD005619.
  137. Peterson DO. Shoulder block anesthesia for shoulder reconstruction surgery. *Anesth Analg* 1985;64:373–5.
  138. Aszmann OC, Dellon AL, Birely BT, McFarland EG. Innervation of the human shoulder joint and its implications for surgery. *Clin Orthop Relat Res* 1996;202–7.
  139. Fredrickson MJ, Ball CM, Dalgleish AJ. Analgesic effectiveness of a continuous versus single-injection interscalene block for minor arthroscopic shoulder surgery. *Reg Anesth Pain Med* 2010;35:28–33.

140. Borgeat A, Schappi B, Biasca N, Gerber C. Patient-controlled analgesia after major shoulder surgery: patient-controlled interscalene analgesia versus patient-controlled analgesia. *Anesthesiology* 1997;87:1343–7.
141. Ilfeld BM, Morey TE, Wright TW, Chidgey LK, Enneking FK. Continuous interscalene brachial plexus block for postoperative pain control at home: a randomized, double-blinded, placebo-controlled study. *Anesth Analg* 2003;96:1089–95.
142. Wilson AT, Nicholson E, Burton L, Wild C. Analgesia for day-case shoulder surgery. *Br J Anaesth* 2004;92:414–5.
143. Tuominen M, Pitkanen M, Rosenberg PH. Postoperative pain relief and bupivacaine plasma levels during continuous interscalene brachial plexus block. *Acta Anaesthesiol Scand* 1987;31:276–8.
144. Ritchie ED, Tong D, Chung F, Norris AM, Miniaci A, Vairavanathan SD. Suprascapular nerve block for postoperative pain relief in arthroscopic shoulder surgery: a new modality? *Anesth Analg* 1997;84:1306–12.
145. Ilfeld BM, Vandenborne K, Duncan PW i sur. Ambulatory continuous interscalene nerve blocks decrease the time to discharge readiness after total shoulder arthroplasty: a randomized, triple-masked, placebo-controlled study. *Anesthesiology* 2006;105:999–1007.
146. Coghlan JA, Forbes A, McKenzie D, Bell SN, Buchbinder R. Efficacy of subacromial ropivacaine infusion for rotator cuff surgery. A randomized trial. *J Bone Joint Surg Am* 2009;91:1558–67.
147. Kehlet H, Jensen TS, Woolf CJ. Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. *Lancet* 2006;367:1618–25.
148. Fredrickson MJ, Krishnan S, Chen CY. Postoperative analgesia for shoulder surgery: a critical appraisal and review of current techniques. *Anaesthesia* 2010;65:608–24.
149. Tetzlaff JE, Brems J, Dilger J. Intraarticular morphine and bupivacaine reduces postoperative pain after rotator cuff repair. *Reg Anesth Pain Med* 2000;25:611–4.
150. Axelsson K, Nordenson U, Johanson E i sur. Patient-controlled regional analgesia (PCRA) with ropivacaine after arthroscopic subacromial decompression. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003;47:993–1000.
151. Price DJ. The shoulder block: a new alternative to interscalene brachial plexus blockade for the control of postoperative shoulder pain. *Anaesth Intensive Care* 2007;35:575–81.

152. Price DJ. Axillary (circumflex) nerve block used in association with suprascapular nerve block for the control of pain following total shoulder joint replacement. *Reg Anesth Pain Med* 2008;33:280–1.
153. Borgeat A, Ekatodramis G. Anaesthesia for shoulder surgery. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2002;16:211–25.
154. Marhofer P, Greher M, Kapral S. Ultrasound guidance in regional anaesthesia. *Br J Anaesth* 2005;94:7–17.
155. Bowens C, Jr., Sripada R. Regional blockade of the shoulder: approaches and outcomes. *Anesthesiol Res Pract* 2012;2012:971–963.
156. Meier G, Bauereis C, Heinrich C. Interscalene brachial plexus catheter for anesthesia and postoperative pain therapy. Experience with a modified technique. *Anaesthesist* 1997;46:715–9.
157. Chan VW. Applying ultrasound imaging to interscalene brachial plexus block. *Reg Anesth Pain Med* 2003;28:340–3.
158. Pippa P, Aito S, Cominelli E i sur. Brachial plexus block using the transcoracobrachial approach. *Eur J Anaesthesiol* 1992;9:235–9.
159. Boezaart AP, Koorn R, Rosenquist RW. Paravertebral approach to the brachial plexus: an anatomic improvement in technique. *Reg Anesth Pain Med* 2003;28:241–4.
160. van Geffen GJ, Rettig HC, Koornwinder T, Renes S, Gielen MJ. Ultrasound-guided training in the performance of brachial plexus block by the posterior approach: an observational study. *Anaesthesia* 2007;62:1024–8.
161. Antonakakis JG, Sites BD, Shiffirin J. Ultrasound-guided posterior approach for the placement of a continuous interscalene catheter. *Reg Anesth Pain Med* 2009;34:64–8.
162. Mariano ER, Afra R, Loland VJ i sur. Continuous interscalene brachial plexus block via an ultrasound-guided posterior approach: a randomized, triple-masked, placebo-controlled study. *Anesth Analg* 2009;108:1688–94.
163. Kean J, Wigderowitz CA, Coventry DM. Continuous interscalene infusion and single injection using levobupivacaine for analgesia after surgery of the shoulder. A double-blind, randomised controlled trial. *J Bone Joint Surg Br* 2006;88:1173–7.
164. Trompeter A, Camilleri G, Narang K, Hauf W, Venn R. Analgesia requirements after interscalene block for shoulder arthroscopy: the 5 days following surgery. *Arch Orthop Trauma Surg* 2010;130:417–21.

165. Liu SS, Gordon MA, Shaw PM, Wilfred S, Shetty T, Yadeau JT. A prospective clinical registry of ultrasound-guided regional anesthesia for ambulatory shoulder surgery. *Anesth Analg* 2010;111:617–23.
166. Kapral S, Greher M, Huber G i sur. Ultrasonographic guidance improves the success rate of interscalene brachial plexus blockade. *Reg Anesth Pain Med* 2008;33:253–8.
167. Fredrickson MJ, Ball CM, Dalglish AJ. A prospective randomized comparison of ultrasound guidance versus neurostimulation for interscalene catheter placement. *Reg Anesth Pain Med* 2009;34:590–4.
168. Neal JM, Bernardis CM, Butterworth JF i sur. ASRA practice advisory on local anesthetic systemic toxicity. *Reg Anesth Pain Med* 2010;35:152–61.
169. McNaught A, Shastri U, Carmichael N i sur. Ultrasound reduces the minimum effective local anaesthetic volume compared with peripheral nerve stimulation for interscalene block. *Br J Anaesth* 2011;106:124–30.
170. Fredrickson MJ, Kilfoyle DH. Neurological complication analysis of 1000 ultrasound guided peripheral nerve blocks for elective orthopaedic surgery: a prospective study. *Anaesthesia* 2009;64:836–44.
171. Riazi S, Carmichael N, Awad I, Holtby RM, McCartney CJ. Effect of local anaesthetic volume (20 vs 5 ml) on the efficacy and respiratory consequences of ultrasound-guided interscalene brachial plexus block. *Br J Anaesth* 2008;101:549–56.
172. Renes SH, Rettig HC, Gielen MJ, Wilder-Smith OH, van Geffen GJ. Ultrasound-guided low-dose interscalene brachial plexus block reduces the incidence of hemidiaphragmatic paresis. *Reg Anesth Pain Med* 2009;34:498–502.
173. Sinha SK, Abrams JH, Barnett JT i sur. Decreasing the local anesthetic volume from 20 to 10 mL for ultrasound-guided interscalene block at the cricoid level does not reduce the incidence of hemidiaphragmatic paresis. *Reg Anesth Pain Med* 2011;36:17–20.
174. Boezaart AP. Patient-controlled interscalene analgesia after shoulder surgery: catheter insertion by the posterior approach. *Anesth Analg* 2006;102:1902.
175. Borgeat A, Dullenkopf A, Ekatothramis G, Nagy L. Evaluation of the lateral modified approach for continuous interscalene block after shoulder surgery. *Anesthesiology* 2003;99:436–42.
176. Bowens C, Jr, Briggs ER, Malchow RJ. Brachial plexus entrapment of interscalene nerve catheter after uncomplicated ultrasound-guided placement. *Pain Med* 2011;12:1117–20.

177. Aramideh M, van den Oever HL, Walstra GJ, Dzoljic M. Spinal anesthesia as a complication of brachial plexus block using the posterior approach. *Anesth Analg* 2002;94:1338–9.
178. Voermans NC, Crul BJ, de Bondt B, Zwarts MJ, van Engelen BG. Permanent loss of cervical spinal cord function associated with the posterior approach. *Anesth Analg* 2006;102:330–1.
179. Borner U, Klimek M, Schoengen H, Lynch J, Peschau C, Schicha H. The influence of various anesthetics on the release and metabolism of thyroid hormones: results of two clinical studies. *Anesth Analg* 1995;81:612–8.
180. Eroglu A, Solak M, Ozen I, Aynaci O. Stress hormones during the wake-up test in scoliosis surgery. *J Clin Anesth* 2003;15:15–8.
181. De Groot LJ. Non-thyroidal illness syndrome is a manifestation of hypothalamic-pituitary dysfunction, and in view of current evidence, should be treated with appropriate replacement therapies. *Crit Care Clin* 2006;22:57–86.
182. Chopra IJ, Hershman JM, Pardridge WM, Nicoloff JT. Thyroid function in nonthyroidal illnesses. *Ann Intern Med* 1983;98:946–57.
183. Little JS. Effect of thyroid hormone supplementation on survival after bacterial infection. *Endocrinology* 1985;117:1431–5.
184. Schonberger W, Grimm W, Emmrich P, Gempp W. Thyroid administration lowers mortality in premature infants. *Lancet* 1979;2:1181.
185. Acker CG, Singh AR, Flick RP, Bernardini J, Greenberg A, Johnson JP. A trial of thyroxine in acute renal failure. *Kidney Int* 2000;57:293–8.
186. Mebis L, van den Berghe G. The hypothalamus-pituitary-thyroid axis in critical illness. *Neth J Med* 2009;67:332–40.
187. Kaptein EM, Robinson WJ, Grieb DA, Nicoloff JT. Peripheral serum thyroxine, triiodothyronine and reverse triiodothyronine kinetics in the low thyroxine state of acute nonthyroidal illnesses. A noncompartmental analysis. *J Clin Invest* 1982;69:526–35.
188. Maia AL, Kim BW, Huang SA, Harney JW, Larsen PR. Type 2 iodothyronine deiodinase is the major source of plasma T3 in euthyroid humans. *J Clin Invest* 2005;115:2524–33.
189. Croxson MS, Hall TD, Nicoloff JT. Combination drug therapy for treatment of hyperthyroid Grave's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1977;45:623–30.

190. Dale O, Nilsen OG. Binding and distribution of restrictively and non-restrictively eliminated drugs to serum and liver cell cytosol: effects of volatile anaesthetics. *Br J Anaesth* 1986;58:55–62.
191. Warner MH, Beckett GJ. Mechanisms behind the non-thyroidal illness syndrome: an update. *J Endocrinol* 2010;205:1–13.
192. Vuong C, Van Uum SH, O'Dell LE, Lutfy K, Friedman TC. The effects of opioids and opioid analogs on animal and human endocrine systems. *Endocr Rev* 2010;31:98–132.
193. Grossman A, Stubbs WA, Gaillard RC, Delitala G, Rees LH, Besser GM. Studies off the opiate control of prolactin, GH and TSH. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1981;14:381–6.
194. Oyama T, Aoki N, Kudo T. Effect of halothane anesthesia and of surgery on plasma testosterone levels in man. *Anesth Analg* 1972;51:130–3.
195. Traynor C, Hall GM. Endocrine and metabolic changes during surgery: anaesthetic implications. *Br J Anaesth* 1981;53:153–60.
196. Scarborough DE. Cytokine modulation of pituitary hormone secretion. *Ann N Y Acad Sci* 1990;594:169–87.
197. Carli F, Mistraletti G. Metabolic and endocrine effects of sedative agents. *Minerva Anesthesiol* 2006;72:395–9.
198. Montalban C, Del Moral I, Garcia-Unzueta MT, Villanueva MA, Amado JA. Perioperative response of leptin and the tumor necrosis factor alpha system in morbidly obese patients. Influence of cortisol inhibition by etomidate. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001;45:207–12.
199. Roth-Isigkeit A, Dibbelt L, Schmucker P, Seyfarth M. The immune-endocrine interaction varies with the duration of the inflammatory process in cardiac surgery patients. *J Neuroendocrinol* 2000;12:546–52.
200. Carli F. Postoperative metabolic stress: interventional strategies. *Minerva Anesthesiol* 2006;72:413–8.
201. Lin B, Morris DW, Chou JY. Hepatocyte nuclear factor 1alpha is an accessory factor required for activation of glucose-6-phosphatase gene transcription by glucocorticoids. *DNA Cell Biol* 1998;17:967–74.
202. Karunakar MA, Staples KS. Does stress-induced hyperglycemia increase the risk of perioperative infectious complications in orthopaedic trauma patients? *J Orthop Trauma* 2010;24:752–6.



203. Farrokhi F, Smiley D, Umpierrez GE. Glycemic control in non-diabetic critically ill patients. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011;25:813–24.
204. Bagry H, de la Cuadra Fontaine JC, Asenjo JF, Bracco D, Carli F. Effect of a continuous peripheral nerve block on the inflammatory response in knee arthroplasty. *Reg Anesth Pain Med* 2008;33:17–23.
205. Schafroth U, Godang K, Ueland T, Bollerslev J. Leptin response to endogenous acute stress is independent of pituitary function. *Eur J Endocrinol* 2001;145:295–301.
206. Marz P, Cheng JG, Gadiant RA i sur. Sympathetic neurons can produce and respond to interleukin 6. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;95:3251–6.
207. Bartfai T. Immunology. Telling the brain about pain. *Nature* 2001;410:425–7.
208. Ek M, Engblom D, Saha S, Blomqvist A, Jakobsson PJ, Ericsson-Dahlstrand A. Inflammatory response: pathway across the blood-brain barrier. *Nature* 2001;410:430–1.
209. White PF. Multimodal analgesia: its role in preventing postoperative pain. *Curr Opin Investig Drugs* 2008;9:76–82.
210. White PF, Kehlet H. Improving postoperative pain management: what are the unresolved issues? *Anesthesiology* 2010;112:220–5.
211. Marret E, Kurdi O, Zufferey P, Bonnet F. Effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on patient-controlled analgesia morphine side effects: meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesiology* 2005;102:1249–60.
212. Bishop JY, Sprague M, Gelber J i sur. Interscalene regional anesthesia for shoulder surgery. *J Bone Joint Surg Am* 2005;87:974–9.
213. Rawal N, Hylander J, Nydahl PA, Olofsson I, Gupta A. Survey of postoperative analgesia following ambulatory surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997;41:1017–22.
214. Capdevila X, Barthelet Y, Biboulet P, Ryckwaert Y, Rubenovitch J, d'Athis F. Effects of perioperative analgesic technique on the surgical outcome and duration of rehabilitation after major knee surgery. *Anesthesiology* 1999;91:8–15.
215. Myles PS, Williams DL, Hendrata M, Anderson H, Weeks AM. Patient satisfaction after anaesthesia and surgery: results of a prospective survey of 10,811 patients. *Br J Anaesth* 2000;84:6–10.
216. Borgeat A, Ekatodramis G, Schenker CA. Postoperative nausea and vomiting in regional anesthesia: a review. *Anesthesiology* 2003;98:530–47.

217. Watcha MF, White PF. Postoperative nausea and vomiting. Its etiology, treatment, and prevention. *Anesthesiology* 1992;77:162–84.
218. Biedler A, Wilhelm W. Postoperative nausea and vomiting. *Anaesthesist* 1998;47:145–58.
219. Shevde K, Panagopoulos G. A survey of 800 patients' knowledge, attitudes, and concerns regarding anesthesia. *Anesth Analg* 1991;73:190–8.
220. Crocker JS, Vandam LD. Concerning nausea and vomiting during spinal anesthesia. *Anesthesiology* 1959;20:587–92.
221. Datta S, Alper MH, Ostheimer GW, Weiss JB. Method of ephedrine administration and nausea and hypotension during spinal anesthesia for cesarean section. *Anesthesiology* 1982;56:68–70.
222. Racke K, Schworer H. Regulation of serotonin release from the intestinal mucosa. *Pharmacol Res* 1991;23:13–25.
223. Dahl JB, Daugaard JJ, Kristoffersen E, Johannsen HV, Dahl JA. Perineuronal morphine: a comparison with epidural morphine. *Anaesthesia* 1988;43:463–5.
224. Gan TJ, Ginsberg B, Grant AP, Glass PS. Double-blind, randomized comparison of ondansetron and intraoperative propofol to prevent postoperative nausea and vomiting. *Anesthesiology* 1996;85:1036–42.
225. White PF, Negus JB. Sedative infusions during local and regional anesthesia: a comparison of midazolam and propofol. *J Clin Anesth* 1991;3:32–9.
226. Wajima Z, Shitara T, Nakajima Y i sur. Comparison of continuous brachial plexus infusion of butorphanol, mepivacaine and mepivacaine-butorphanol mixtures for postoperative analgesia. *Br J Anaesth* 1995;75:548–51.
227. Hickey R, Hoffman J, Ramamurthy S. A comparison of ropivacaine 0.5% and bupivacaine 0.5% for brachial plexus block. *Anesthesiology* 1991;74:639–42.
228. Borgeat A, Blumenthal S. Nerve injury and regional anaesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol* 2004;17:417–21.
229. Fredrickson MJ. Peripheral nerve blockade may be safer in 2010 than in 2000. *Reg Anesth Pain Med* 2010;35:474–5.
230. Urmev WF, Talts KH, Sharrock NE. One hundred percent incidence of hemidiaphragmatic paresis associated with interscalene brachial plexus anesthesia as diagnosed by ultrasonography. *Anesth Analg* 1991;72:498–503.

231. Piehler JM, Pairolero PC, Gracey DR, Bernatz PE. Unexplained diaphragmatic paralysis: a harbinger of malignant disease? *J Thorac Cardiovasc Surg* 1982;84:861–4.
232. Kaufman MR, Elkwood AI, Rose MI i sur. Surgical treatment of permanent diaphragm paralysis after interscalene nerve block for shoulder surgery. *Anesthesiology* 2013;119:484–7.
233. Barash PG. *Clinical Anesthesia*. 4. izd. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2001.
234. Ozzeybek D, Oztekin S, Mavioglu O i sur. Comparison of the haemodynamic effects of interscalene block combined with general anaesthesia and interscalene block alone for shoulder surgery. *J Int Med Res* 2003;31:428–33.

## 11. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 30. prosinca 1972. godine u Šibeniku. Šestogodišnji studij medicine na Medicinskom fakultetu u Zagrebu upisala sam 1991. godine, a 15. 7. 1997. godine diplomirala s prosječkom ocjena 4,02. Jednogodišnji pripravnički staž obavila sam u Klinici za traumatologiju u Zagrebu. Državni ispit za doktore medicine položila sam 1999. Iste godine započela sam specijalizaciju iz anesteziologije, reanimatologije i intenzivnog liječenja u Klinici za traumatologiju. Godine 2000. upisala sam specijalistički poslijediplomski studij iz anesteziologije, reanimatologije i intenzivnog liječenja na Medicinskom fakultetu u Zagrebu koji sam završila 2002. Godine 2004. upisala sam doktorski studij Biomedicina i zdravstvo na Medicinskom fakultetu u Zagrebu koji sam završila 2006. Specijalistički ispit položila sam 29. listopada 2003. godine. Nakon specijalizacije usavršavala sam se na *Istituto Ortopedico Rizzoli*, Odjelu za anesteziologiju, u Bologni. Pohađala sam nekoliko poslijediplomskih domaćih i europskih tečajeva iz anesteziologije, intenzivne medicine, transfuzijskog liječenja, mehaničke respiracijske potpore, regionalne anestezije, liječenja boli, primjene ultrazvuka u anesteziologiji i intenzivnom liječenju. 10. rujna 2012. obranila sam temu doktorskog rada na Medicinskom fakultetu u Zagrebu. 28. studenoga 2013. promovirana sam u primarijusa.

Objavila sam 12 znanstvenih radova, od čega 5 u *Current Contents*. U tri sam prvi autor. Dva znanstvena rada na kojima sam prvi autor citirana su u *Current Contents*, a ukupno imam 89 citata. Šest znanstvenih radova objavljeno je u *Science Citation Index Expanded* od kojih sam u tri prvi autor.

Sudjelovala sam kao istraživač u *European Surgical Outcomes Study (EuSOS)* koji je vodilo Europsko društvo anesteziologije. Istraživanje je publicirano 2012. godine u časopisu *Lancet*.

Aktivno sam sudjelovala na više međunarodnih i domaćih kongresa. Sudjelovala sam u izradi Nacionalnih smjernica za primjenu krvi i krvnih pripravaka u kliničkoj medicini pri Hrvatskome liječničkom zboru i Hrvatskom društvu za poboljšanje kvalitete zdravstvene zaštite.

Član sam Hrvatskoga liječničkog zbora, Hrvatske liječničke komore, Hrvatskog društva za anesteziologiju i intenzivno liječenje (HDAIL), Hrvatskog društva regionalne anestezije i analgezije (CSRAA), Hrvatskog društva za intenzivnu medicinu (HDIM), Hrvatskoga traumatološkog društva (HTD) i Europskog društva regionalne anestezije (ESRA). Od stranih jezika govorim engleski jezik.

## POPIS RADOVA:

### *Current Contents*

1. European Surgical Outcomes Study (EuSOS). Mortality after surgery in Europe: a 7 day cohort study. *Lancet* 2012; 380:1059–65. (istraživač u studiji).
2. Baranović S, Lubina IZ, Vlahović T, Bakota B. Unilateral Spinal Anesthesia in a Patient with Osteogenesis Imperfecta with a lower leg fracture: A Case Report. *Injury* 2013; 44 Suppl 3:S49–51.
3. Baranović S, Maldini B, Milošević M, Golubić R. Peripheral regional analgesia with femoral catheter versus intravenous patient controlled analgesia after total knee arthroplasty: a prospective randomized study. *Coll Antropol* 2011;35:1209–14.
4. Baranović S, Lubina IZ, Nikolić T, Maldini B. Successful Use of Recombinant factor VIIa in Traumatic Liver Injury: A case report. *Coll Antropol* 2011;35:193–6.
5. Lubina ZI, Baranović S, Karlak I, Novačić K, Potočki-Karačić K, Lovrić D. The grading model for the assessment of the total amount of epidural fibrosis in postoperative lumbar spine. *Eur Spine J* 2013;22:892–7.

### *Science Citation Index Expanded*

1. Čengić T, Čorluka S, Petrović T, Baranović S, Kovačić K, Kolundžić R. Intraoperative gama hand-held probe navigation in resection of osteoid osteoma tumor. *Acta Clin Croat* 2013; 52: 261–5.
2. Baranović S, Maldini B, Čengić T, Kolundžić R. Anaesthetic Management of Acute Cervical Spinal Cord Injury during Pregnancy. *Acta Clin Croat* 2014; 53:98–101.
3. Maldini B, Goranović T, Vučić M, Kovač J, Baranović S, Letica-Brnadić R. Difficult airway management at „Sestre milosrdnice“ University Hospital Center. *Acta Clin Croat* 2012; 51:473–6.
4. Baranović S, Milošević M, Lubina IZ, Šakić L, Maldini B. Our experience with femoral analgesia after orthopaedic surgical procedures on lower extremities. *Period biol* 2011;113: 223–7.
5. Maldini B, Goranović T, Milić M, Gvozdenović A, Baranović S, Šakić Š. Regional anaesthesia in obese patients – un update. *Period biol* 2011;113:251–4.
6. Baranović S, Rakarić-Poznanović M. Use of recombinant factor VIIa in massive hemorrhage, *Neurol Croat* 2004;53:109–12.

*Ostali radovi*

1. Rakarić-Poznanović M, Sulen N, Baranović S. Regional anaesthesia in Traumatology, MEDIX 2002;45:35–38.