



UNIVERZITET U NIŠU
MEDICINSKI FAKULTET



Marija M. Jović

**Komparativna analiza efekata niske doze
bupivakaina u kombinaciji sa različitim dozama
fentanila na spinalni blok kod bolesnika tokom
ugradnje veštačkog kuka**

DOKTORSKA DISERTACIJA

Niš, 2023.



UNIVERSITY OF NIŠ
FACULTY OF MEDICINE



Marija M. Jović

**Comparative Analysis of Effects of Three
Different Doses of Fentanyl and Standard Dose of
Bupivacaine on a Spinal Block in Patients with
Hip Endoprosthesis Surgery**

DOCTORAL DISSERTATION

Niš, 2023.

Podaci o doktorskoj disertaciji

Mentor: Prof. dr Biljana Stošić, vanredni profesor, Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu

Naslov: Komparativna analiza efekata niske doze bupivakaina u kombinaciji sa različitim dozama fentanila na spinalni blok kod bolesnika tokom ugradnje veštačkog kuka

Rezime: Uvod Spinalna anestezija česta je anesteziološka tehnika koja se koristi tokom hirurške intervencije ugradnje veštačkog kuka. Ovaj hirurški tretman može izazvati sistemski odgovor na hirurški stres, odnosno, hormonske, metaboličke i zapaljenske promene. Intratekalno dati opioidi kao adjuvant lokalnog anestetika ostvaruju sinergistički efekat sa njim čineći spinalni blok potpunijim čak i pri primeni nižih doza lokalnog anestetika. Incidenca neželjenih efekata je minimalna. Materijali i metode Studijom je obuhvaćeno 162 bolesnika, oba pola, ASA 1- 2, podeljeni u tri grupe metodom slučajnog izbora. Ispitanici su dobijali 10mg 0,5% rastvora bupivakaina i 20µg (Grupa I) ili 25µg (Grupa II) ili 30µg (Grupa III) fentanila intratekalno. Rezultati Statistički značajno nije bilo razlike u vremenu potrebnom za postizanje potpune motorne i senzitivne blokade među grupama, dok je vreme trajanja motorne blokade bilo znatno kraće u Grupi III. Postoperativno tokom prvih 4 sata bolesnici Grupe I imali su najveću vrednost kortizola u serumu. Nivo glikemije u krvi nije imao statistički značajnu promenu vrednosti. Vrednosti CRP bile su tokom postoperativnog perioda najviše u bolesnika Grupe I. Incidenca hipotenzije, bradikardije, mučnine i povraćanja bila je najveća u Grupi III. Svrab i drhtanje nisu opisani ni u jednoj od ispitanih grupa. Postoperativno, najduži period do potrebe za analgetikom opisan je u bolesnika Grupe III. Zaključak Primenom 25µg fentanila, kao adjuvanta lokalnom anestetiku, 10mg 0.5% bupivakainu, postiže se adekvatna hemodinamska stabilnost, motorna i senzitivna blokada, smanjuje stres odgovor organizma na hirurški tretman i redukuje incidenca neželjenih efekata opioida.

Naučna oblast: Medicina
Naučna disciplina: Anesteziologija, reanimatologija i intenzivna terapija

Ključne reči: spinalna anestezija, bupivakain, fentanil, postoperativna analgezija

UDK: 616-089.5:615.21(043.3)

CERIF
klasifikacija:

B 590 Anesteziologija, intenzivna nega

Tip licence
Kreativne
zajednice:

CC BY-NC-ND

Data on Doctoral Dissertation

Doctoral Supervisor:	Prof. Dr Biljana Stošić, Associate Proffesor , Medical school, University of Niš
Title:	Comparative Analysis of Effects of Three Different Doses of Fentanyl and Standard Dose of Bupivacaine on a Spinal Block in Patients with Hip Endoprosthesis Surgery
Abstract:	<p>Introduction Spinal anaesthesia is often used for hip endoprosthesis surgery. Significant surgical stress response consisting of hormonal, metabolic and inflammatory changes can be initiated by the hip replacement surgery. Intrathecal opioids, as adjuvants to local anesthetics, make spinal block sufficient even with lower doses of the local anesthetics, and the incidence of the side effects reduce to minimum.</p> <p>Materials and Methods This study included 162 patients of either sex, ASA 1-2, scheduled for total hip arthroplasty. The patients had spinal anaesthesia with 10mg of 0.5% bupivacaine with 20µg (Group I), or 25µg (Group II) or 30µg fentanyl intrathecally (Group III).</p> <p>Result Mean time to achieve maximum motor and sensory blockade was with no significant difference among the groups. Time of motor block duration was shorter in Group III. Four hours after the operation, patients in the Group II had significantly higher cortisol serum levels. Blood glucose levels were with no significant difference among the groups. Levels of CRP increased remarkably postoperatively in the Group I. Incidence of hypotension, bradycardia, nausea and vomiting was significantly higher in the Group III. Pruritus and shivering were not recorded among the groups. The first time an analgesic was needed postoperatively was the longest in Group III.</p> <p>Conclusion The dose of 10mg of bupivacaine combined with 25µg fentanyl was the optimal option to achive haemodynamic stability, sufficient sensory and motor blockade, and reduce the stress response incidence of the opioids side effects.</p>
Scientific Field:	Medicine
Scientific Discipline:	Anesthesiology, reanimatology and intensive care
Key Words:	spinal anaesthesia, bupivacaine, fentanyl, postoperative analgesia

UDC: 616-089.5:615.21(043.3)

CERIF
Classification: B590 Anesthesiology, intensive care

Creative
Commons
License Type: **CC BY-NC-ND**

Mentor: Prof. Dr Biljana Stošić, Vanredni profesor, Klinika za Anesteziju i intenzivnu terapiju, Univerzitetski klinički centar Niš, Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu

Članovi komisije:

1. Prof. dr Biljana Stošić, Vanredni profesor, Klinika za Anesteziju i intenzivnu terapiju, Univerzitetski klinički centar Niš, Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu – Mentor i član komisije
2. Prof. dr Nebojša Videnović, Redovni profesor, KBC Priština – Gračanica, Medicinski fakultet Univerziteta u Prištini sa sedištem u Kosovskoj Mitrovici
3. Prof. dr Radmilo Janković, Vanredni profesor, Klinika za Anesteziju i intenzivnu terapiju, Univerzitetski klinički centar Niš, Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu – predsednik komisije

Zahvaljujem se :

Svim svim svojim prijateljima , kolegama i saradnicima , na zalaganju i svesrdnoj pomoći tokom izrade ove teze.

Posebno se zahvaljujem mojoj porodici.

Skraćenice

SA	spinalna anestezija
RA	regionalna anestezija
LA	lokalna anestezija
OETA	opšta endotrahealna anestezija
SNS	simpatički nervni sistem
TEK	tromboembolijske komplikacije
TV	disajni volumen (<i>Tidal Volume</i>)
ERV	ekspiratorni rezidualni volumen (<i>Expiratory Reserve Volume</i>)
VC	vitalni kapacitet pluća (<i>Vital Capacity</i>)
CO	srčani minutni volumen (<i>Cardiac Output</i>)
PO ₂	parcijalni pritisak kiseonika (<i>Partial Pressure of Oxygen</i>)
CNS	centralni nervni sistem
KVS	kardiovaskularni sistem
cAMP	ciklični adenozinmonofosfat (<i>Cyclic Adenosinemonophosphate</i>)
PA osovina	pituitarno- adrenalna osovina
HP osovina	hipotalamus- pituitarna žlezda osovina
HPA osovina	hipotalamus- pituitarna žlezda- adrenalin osovina
ACTH	adreno-kortiotropni hormon (<i>Adrenocorticotropic Hormone</i>)
GH	hormon rasta (<i>Growth Hormone</i>)
NGF	neurogeni faktor rasta (<i>Neurogenic Growth Factor</i>)
PVN	paraventrikularni nukleus (<i>Paraventricularis Nucleus</i>)
CRH	kortikotropni oslobađajući hormon (<i>Corticotropin Release Hormone</i>)
GR	glukokortikoidni receptori (<i>Glucocorticoid Receptor</i>)
TSH	tiroidstimulišući hormon
CRP	c- reaktivni protein
PAMP	molekularni oblici povezani sa patogenom (<i>Pathogen- Associated Molecular Patterns</i>)
DAMP	oštećeni molekularni oblici (<i>Damage- Associated Molecular Patterns</i>)
TLR	receptori na površini ćelija (<i>Toll- Like Receptore</i>)

APC	antigen ćelija (<i>Antigen – Presenting Cell</i>)
NFκB	nuclear- factor- kappa- light chain- enhancer aktiviranih B ćelija
IL	interleukin
TNF- α	Tumor nekrotični faktor -α (<i>Tumor Necrosis Factor – α</i>)
NET	neutrofili u vanćelijskom prostoru (<i>Neutrophil Extracellular Trap</i>)
ADP	adenosin difosfat (<i>Adenosin Diphosphate</i>)
T3	trijodtironin, hormon štitaste žlezde
T4	tiroksin, hormon štitaste žlezde
ASA	Američko Udruženje Anesteziologa (<i>American Society of Anesthesiologists</i>)
SPO ₂	saturacija arterijske krvi kiseonikom
VAS	vizuelno analogna skala bola
PACU	poluintenzivna jedinica postoperativne nege (Post Anesthesia Care Unit)
HHS	skor po Harisu (<i>Harris Hip Scor</i>)
BMI	indeks telesne težine (<i>Body Mass Index</i>)
SAP	sistolni arterijski pritisak (<i>Systolic Arterial Pressure</i>)
DAP	dijastolni arterijski pritisak (<i>Dyastolic Arterial Pressure</i>)
MAP	srednji arterijski pritisak (<i>Mean Arterial Pressure</i>)
SF	srčana frekvencija

SADRŽAJ

1. Uvod	14
1.1 Spinalna anestezija	14
1.1.1 Spinalna anestezija	16
1.1.2 Anatomija kičmenog stuba	17
1.1.3 Fiziološki efekti subarahnoidalnog bloka	19
1.1.4 Indikacije i kontraindikacije za izvođenje subarahnoidalnog bloka	21
1.2 Lokalni anestetici i opiodi	23
1.2.1 Lokalni anestetici	23
1.2.1.1 Bupivakain	25
1.2.2 Opiodi	26
1.2.2.1 Fentanil	28
1.3 Hirurški stres.Definicija	29
1.3.1 Neuroendokrine, metaboličke promene i inflamatorni procesi kao odgovor organizma na stres	31
1.3.1.1 Neuroendokrini odgovor	31
1.3.1.1.1 Simpatički nervni sistem	32
1.3.1.1.2 Hipotalamus-pituitarna žlezda- adrenalin osa	33
1.3.1.2 Metabolički odgovor	34
1.3.1.3 Inflamatorni odgovor	38
1.3.1.4 Ostale promene	41
1.4. Sistemski opiodi i regionalna anestezija u ortopediji	44
1.5 Specifičnost hirurške intervencije ugradnje veštačkog kuka	45

2. Ciljevi istraživanja	47
2.1 Hipoteza	48
3. Ispitanici i metode	49
3.1 Mesto i vreme istraživanja	49
3.2 Metode istraživanja	50
3.2.1 Tretman bolesnika	50
3.3 Parametri posmatranja	53
3.4 Statistička obrada podataka	54
3.5. Značaj istraživanja	55
4. Rezultati	56
4.1 Opšti podaci o bolesnicima	56
4.2 C-reaktivni protein	58
4.3 Glikemija	63
4.4 Kortizol	69
4.5 Tireostimulirajući hormon	75
4.6 Trijodtironin	81
4.7 Tiroksin	87
4.8 Leukociti	92
4.9 Spinalni blok	97
4.10 Distribucija neželjenih efekata	102
4.11 Saturacija arterijske krvi kiseonikom tokom anestezije	104
4.12 Stanje kardiovaskularnog sistema	106
4.13 Količina date tečnosti i vazopresornih lekova	114
4.14 Postoperativna analgezija	117
5. Diskusija	128
5.1 Osobine operisanih bolesnika	129
5.1. 1 Sociodemografske karakteristike	129
5.1.2 Indeks telesne mase	129

5.2	C-reaktivni protein	130
5.3	Glukoza	131
5.4	Kortizol	134
5.5	Hormoni tiroidne žlezde	136
5.6	Leukociti	138
5.7	Regionalna anestezija i hirurški stres	140
5.7.1	Karakteristike spinalnog bloka	141
5.8	Neželjeni efekti	143
5.9	Saturacija arterijske krvi kiseonikom kod bolesnika tokom anestezije	145
5.10	Stanje kardiovaskularnog sistema	146
5.11	Primena vazopresora i tečnosti	147
5.12	Postoperativna analgezija	150
6.	Zaključak	153
7.	Literatura	154
	Biografija	168

1. UVOD

1.1 Definicija spinalne anestezije

Spinalna anestezija (SA) najčešća je anesteziološka tehnika koja se koristi tokom hirurškog tretmana ugradnje veštačkog kuka. Primenom ove anestezije moguće je malim dozama lokalnog anestetika (LA) postići adekvatnu motornu i senzitivnu blokadu potrebnu za izvođenje hirurške intervencije (1).

Regionalna anestezija (RA) u odnosu na opštu endotrahealnu anesteziju (OETA) pokazala je brojne prednosti. Omogućava dužu postoperativnu analgeziju, redukuje intenzitet endokrinog metaboličkog odgovora, a nastalom blokadom simpatičkog nervnog sistema (SNS), smanjuje krvarenje i rizik od mogućih tromboembolijskih komplikacija bez neželjenih efekata na motornu funkciju donjih ekstremiteta i funkciju mokraćne bešike. Novije studije podržavaju primenu RA zbog retkih postoperativnih pulmonalnih i tromboembolijskih komplikacija. U poređenju sa OETA, RA u ortopedске bolesnike smanjuje rizik od infekcija tkiva na mestu hirurškog tretmana, skraćuje dužinu lečenja, a stepen postoperativnih komplikacija svodi na minimum (2). Iako se smatra relativno jednostavnom tehnikom za izvođenje, SA ima dosta neželjenih efekata i mogućih komplikacija. U 10% do 40% ispitanika opisana je pojava hipotenzije nastale nakon intratekalnog davanja LA (1). Postduralna punkciona glavobolja češća je kod mlađih bolesnika (14%) nego kod starijih (7%). Prospektivna studija koja je obuhvatala 40 000 ispitanika opisala je pojavu neuroloških komplikacija nakon spinalnog bloka u oko 0,05%. Kao najblaža forma neurološke komplikacije navodi se aseptični meningitis, dok je adhezivni arahnoiditis bio najteža forma. Ređe, usled dugotrajne hipotenzije, mogu nastati ishemijska i infarkt kičmene moždine, traumatske povrede korena nerava, hemijske kontaminacije usled neadekvatne sterilnosti opreme kojom se izvodi blok i prolazni bol u leđima (1).

Među LA, najširu primenu ima bupivakain. Prospektivne studije koje su upoređivale bupivakain i lidokain nakon ubrizgavanja u subarahnoidalni prostor, ističu nižu incidencu prolaznih neuroloških komplikacija tokom primene bupivakaina (0,6% naspram 28%) i daleko manju neurotoksičnost (3).

Sve se više teži usavršavanju spinalnog bloka kako bi se incidenca neželjenih efekata svela na minimum. Smanjenjem doze LA u odnosu na standardnu, moguće je postići bolju

hemodinamsku stabilnost bolesnika, ali je rizik od neadekvatnog motornog bloka veći. Noviji stavovi su da se male doze opioida koriste kao adjuvanti LA. Njihovim sinergističkim dejstvom, bez dodatnog uticaja na SNS, postiže se adekvatna motorna i senzitivna blokada, produžava postoperativna analgezija i postiže bolja hemodinamska stabilnost bolesnika.

Od opioida, kao adjuvant LA najčešće se koristi fentanil. On, za razliku od drugih lekova iz ove grupe, ima brže dejstvo, a njegova primena nosi manji rizik od nastanka respiratorne depresije (4).

Primena manjih doza LA u kombinaciji sa malim dozama opioida sve više ima značaja.

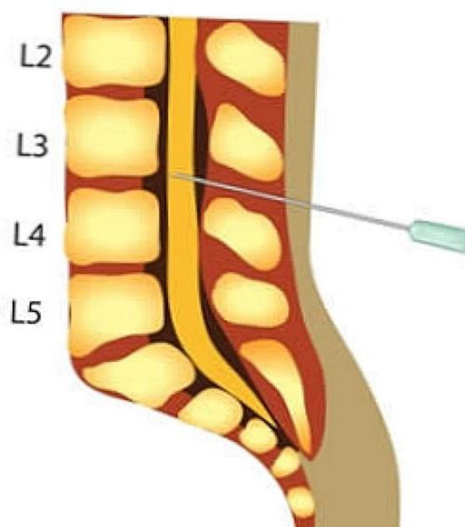
Poboljšana hemodinamska stabilnost bolesnika omogućava primenu ove tehnike i u kardiološki rizične bolesnike i u gerijatrijske bolesnike. Opšte stanje bolesnika tokom anestezije je stabilno, kvalitet oporavka poboljšan a vreme hospitalizacije skraćeno (4).

1.1. 1 Spinalna anestezija- Istorijat

Prva primena anestetika, ubrizganog u subarahnoidalni prostor, pripisuje se nemačkom profesoru Augustu Bieru, koji je 1898. godine ovom tehnikom primenio kokain, a godinu dana kasnije objavio svoj rezultat (5). Dva hirurga iz San Franciska, Dudley E. Tait i Guido E Caglier, prvi su u Sjedinjenim Američkim Državama primenili LA intratekalno. Dr Robert A Hingson, dr Waldo B Edwards i dr James L Southwort tokom narednih godina razvijaju tehniku kontinuirane kaudalne anestezije (5).

Subarahnoidalna anestezija (SA) postupak je aplikacije anestetika injekcijom u subarahnoidalni prostor spinalnog kanala niže od nivoa završetka kičmene moždine (*conus medullaris*). U odraslih, to je na nivou drugog lumbalnog pršljena (L2) ili intervertebralnog diska L1/L2. Moguće su anatomske varijacije, u oko 10% pojedinaca, kod kojih se kičmena moždina završava na nivou Th12/L1 ili L2/L3. U novorođenčadi, kičmena moždina se završava na nivou donje ivice L3 pršljena (5).

Tehnički, radi se o lumbalnoj punkciji koja se izvodi u visini L2/L3, L3/L4 ili L4/L5 kičmenih pršljenova, Slika 1. U orijentaciji služi zamišljena linija između najviših tačaka ilijačnih krista (interkristalna ili *Touffierova* linija), koja se nalazi na nivou L4 pršljena ili intervertebralnog prostora L4/L5 pršljena (5).

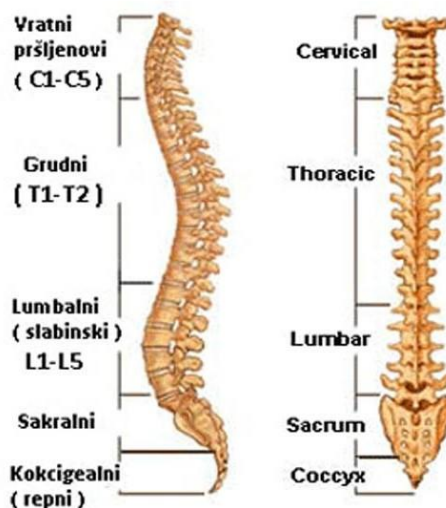


Slika 1 Lumbalna punkcija na nivou L3/L4

1.1.2 Anatomija kičmenog stuba

Kičma ima 33-34 pršljena: 7 vratnih (cervikalnih), 12 grudnih (torakalnih), 5 slabinskih (lumbalna), 5 krsnih (sraslih u sakralnu kost, *os sacrum*) i 4-5 trtičnih (sraslih u trtičnu kost, *os coccygis*).

Vratni, grudni, i slabinski pršljenovi imaju specifičnu morfologiju koju je važno imati na umu kad se izvodi neuroaksijalna RA. Sakrum je složena koštana ploča sačinjena od 5 pršljenova, Slika 2.



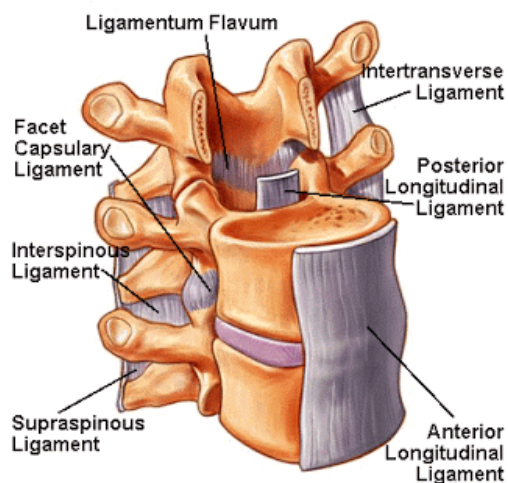
Slika 2 Anatomija kičmenog stuba

Omotač dure završava se u visini drugog slabinskog (sakralnog) pršljena (S2). Vlakna od L2 do S5 kičmenog pršljena se naniže nastavljaju u vidu konjskog repa (*cauda equina*) do nivoa S2 pršljena, gde se dura sužava u čunasti završetak (*conus medullaris*). Kičmena moždina (*medulla spinalis*) započinje na nivou velikog otvora potiljačne kosti (*foramen magnum*) i završava se kao *conus medullaris* (5).

Prostor oko kičmene moždine ispunjen je cerebrospinalnom tečnošću, likvorom, i proteže se do završetka dure (S2). Spinalni subarahnoidalni prostor slobodno komunicira sa kranijalnim subarahnoidalnim prostorom i subarahnoidalnim prostorom oko korenova nerava (5).

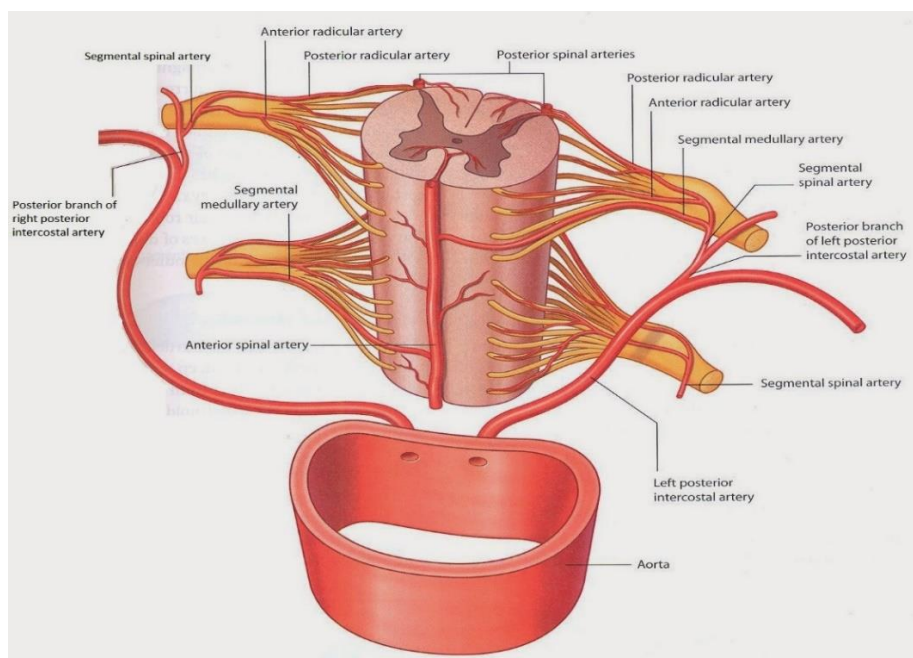
Ligamenti drže kičmu i štite kičmenu moždinu. Od napred put pozadi (anteriorno-posteriorni odnos) nalaze se: prednja uzdužna veza (*anterior longitudinal ligamentum*), telo pršljena (*corpus vertebrae*), međupršljenski disk (*discus intervertebralis*), zadnja uzdužna veza

(*posterior longitudinal ligament*), spinalni kanal (*canalis spinalis*) sa kičmenom moždinom i drugim strukturama, tvrda ovojnica kičmene moždine (*dura mater*), epiduralni prostor, žuti ligament (*ligamentum flavum*), međupršljenska veza (*interspinozni ligament*), ligament koji povezuje trnaste nastavke (*supraspinozni ligament*), potkožno tkivo i koža (5), Slika 3.



Slika 3 Ligamenti kičme

Kičmenu moždinu i okolne strukture prokrvljuju: spinalni, interkostalni i lumbalni arterijski ogranci prednje i zadnje spinalne arterije (*arteria spinalis anterior*, *arterias pinalis posterior*) (5, 6), Slika 4.



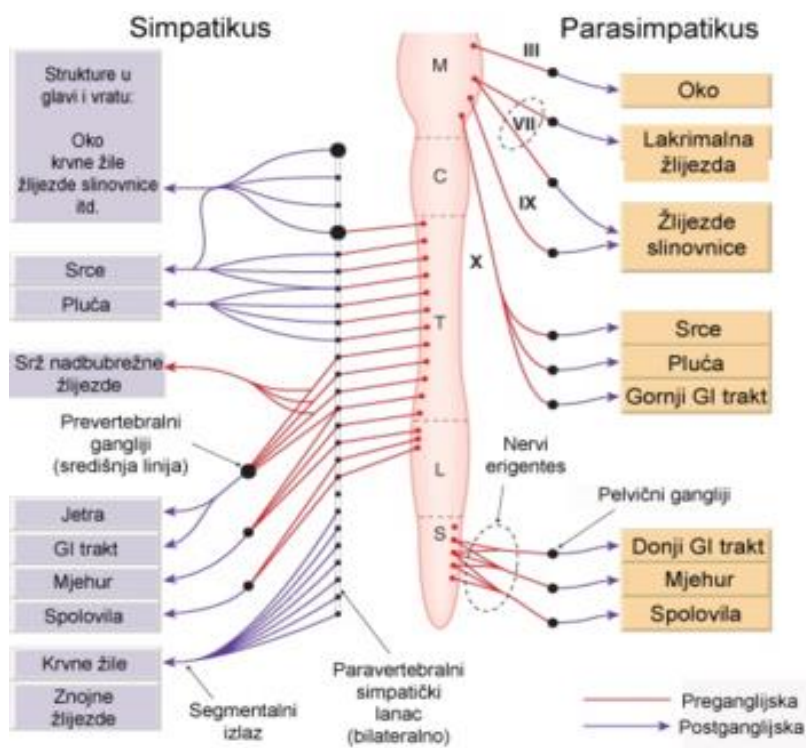
Slika 4 Krvni sudovi kičme

U određivanju anatomskog nivoa kičme korisno je poznavati nekoliko tačaka orijentacije: C7 (*vertebra prominens*) na bazi vrata. *Spina scapulae* označava visinu Th3 pršljena, a donji ugao lopatice je blizu visine Th7 pršljena. *Spina iliaca posterior superior* odgovara visini L4 kičmenog pršljena. Postoje četiri krivine kičmene moždine koje mogu uticati na distribuciju lokalnog anestetika u subarahnoidnom prostoru: krsna (sakralna kifoza), slabinska (lumbalna lordoza), grudna (torakalna kifoza) i vratna (cervikalna lordoza) (5).

1.1.3 Fiziološki efekti subarahnoidalnog bloka

Usled aplikacije LA intratekalno, nastupa blokada simpatičkih nervnih vlakna. Visina motornog bloka može biti nekoliko segmenata kaudalno od gornje granice senzitivnog bloka.

Subarahnoidalni blok, kod kojeg senzitivni blok zahvata nivo Th3, može biti povezan sa totalnom blokadom simpatikusa od Th1 do L2 kičmenog pršljena. Blokada vlakana SNS ima za posledicu promene funkcije svih sistema organa, koje ova vlakna inervišu (5, 6), Slika 5.



Slika 5 Simpatički i parasimpatički nervni sistem

Nizak subarahnoidalni blok ne utiče na funkciju sistema organa za disanje. Zato se često ova tehnika preporučuje kod bolesnika sa teškim oštećenjima pluća i disajnih puteva. Apnea koja se može javiti nastaje zbog blokade korena *n. phrenicus* (u visini C3 do C5 kičmenih pršljena). Blokovi koji dosežu visinu torakalnog dela kičmene moždine izazivaju gubitak aktivnosti interkostalnih mišića. Ovo, takođe, nema veći efekat na disajni volume (*Tidal volume, TV*), jer je moguća kompenzacija dijafragmom. Međutim, usled smanjenja ekspiratornog rezidualnog volumena (*Expiratory reserve volume, ERV*), smanjuje se vitalni kapacitet (*Vital capacity, VC*), pluća. Bolesnik može osetiti dispneju i tegobe pri postizanju maksimalnog inspirijuma ili pri kašljanju. Blok u visini torakalnog dela kičmene moždine izaziva pad srčanog minutnog volumena (*Cardiac output, CO*), plućnog arterijskog pritiska i izraženi disbalans između ventilacije i perfuzije. To za posledicu ima pad parcijalnog pritiska kiseonika (*Partial pressure of Oxygen, PaO₂*), pa se kod budnih bolesnika sa visokim subarahnoidalnim blokom, preporučuje, da dodatno dobiju vazduh obogaćen kiseonikom (5).

Kardiovaskularni efekti su proporcionalni visini bloka i nastaju usled blokade simpatičkih eferentnih vlakana (u visini Th1 do Th2 pršljena). Dolazi do dilatacije krvnih sudova i razvoja hipotenzije. U budnog bolesnika vazokonstrikcija kod nastalog bloka kompenzuje gotovo u potpunosti ove promene i arterijski pritisak čini stabilnim. Ukoliko se blok kombinuje sa OETA, kompenzatorni mehanizam je smanjen, pa nastupa izražena hipotenzija (5).

Kao prvi znaci nastupajuće ili već prisutne hipotenzije kod budnih bolesnika mogu se javiti mučnina, podrigivanje i povraćanje. Hipotenzija je pojačana ukoliko je bolesnik u Trendelenburgovom položaju, ukoliko postoji hipovolemija pre operacije ili je hipovolemija nastala u toku operacije, ako se primenjuju sedativi, opioidi ili anestetici za uvod u anesteziju (5). Incidenca i stepen hipovolemije, redukuju se ograničavanjem visine bloka, adekvatnim položajem bolesnika, održavanjem normalnog cirkulatornog volumena i primenom medikamenata (atropin, efedrin, metaraminol) (5, 6).

Bradikardija nastupa kao posledica dejstva neurogenih faktora (vazovagalna reakcija) ili bloka kardijalnih simpatičkih vlakana (u visini Th1 do Th4 kičmenog pršljena) (5).

Usled pojačane parasimpatičke aktivnosti dolazi do ubrzane peristaltike i konstrikcije creva. Subarahnoidalni blok nema direktan uticaj na jetru i bubrege, ali u slučaju hipotenzije, može nastupiti redukcija protoka krvi kroz ove organe (5).

1.1.4 Indikacije i kontraindikacije za izvođenje subarahnoidalnog bloka

Primena SA zavisi od: mesta, vrste i dužine trajanja hirurškog zahvata, stepena potrebne mišićne relaksacije, prisutnih komorbiditeta bolesnika i moguće intraoperativne hemoragije (6).

Indikacije za njenu primenu mogu biti hirurške i u terapiji bola (5, 6).

Hirurške indikacije obuhvataju sve hirurške zahvate ispod umbilikusa: na donjim ekstremitetima, zglobu kuka i u ingvinalnoj regiji, u vaskularnoj hirurgiji, hirurgiji prostate i mokraćne bešike, kod ginekoloških i akušerskih hirurških zahvata (dilatacije ili kiretaže, zahvati u karlici, vaginalna histerektomija, elektivni carski rez i evakuacija zaostale posteljice), u hirurgiji perinealne i perianalne regije, hirurgiji lumbalnog dela kičmenog stuba (operacije intervertebralnog diskusa) (6).

U terapija bola koristi se za hemijsku intraspinalnu neurolizu fenolom u glicerinu ili alkoholom (kod odmaklih stadijuma malignog oboljenja) (5, 6).

Primena SA naročito je povoljna u sledećim slučajevima: pacijent sa „punim stomakom”, procenjena otežana intubacija, anamnestički podaci ili sumnja na malignu hipertermiju, mišićna oboljenja, kardiopulmonalna oboljenja, metabolička oboljenja, hepato/renalna oboljenja, stabilna neurološka oboljenja, stanje nakon visoke lezije kičmene moždine, gerijatrijski pacijenti (6).

Kontraindikacije za primenu SA mogu biti specifične i relativne (5, 6).

Specifične kontraindikacije su: odbijanje pacijenta, psihološka ili psihijatrijska nepodobnost, koagulopatije, antikoagulantna terapija, sepsa, lokalna infekcija ili kožno oboljenje na mestu blokade, imunološki deficit, izražena, dekompenzovana hipovolemija, šok, ishemična ili valvularna oboljenja miokarda kada je potrebna visoka SA (do Th6) a zbog CO ne može se kompenzovati nastala vazodilatacija, akutno cerebralno ili akutno oboljenje *medule spinalis*, povišeni intrakranijalni pritisak, preeklampsija ako je prisutna toksemija uz niske trombocite ($100 \times 10^9/l$), podatak o alergiji na lokalne anestetike bez prethodnog intrakutanog testa (6).

Specifične kontraindikacije u vezi sa tehnikom su: krvav likvor (koji se ne bistri ni nakon ponovljene aspiracije) ili izostanak slobodnog isticanja likvora (ni nakon rotacije igle u različitim pravcima, niti nakon ponovljenih pokušaja aspiracije) (6).

Relativne kontraindikacije zahtevaju procenu odnosa rizik/korist i imaju veći sudsko-medicinski značaj: izraženi deformiteti kičmenog stuba, artritis, osteoporoza, prolaps

intervertebralnog diskusa ili stanje nakon operacije intervertebralnog diskusa, spinalna fuzija, spinalne metastaze, stenoza spinalnog kanala, ponovljena SA hiperbarnim LA ukoliko je prvi pokušaj bio bez efekta. U tom slučaju treba opservirati pacijenta najmanje 10 do 15 minuta. Posebnu pažnju treba obratiti na moguće greške u prethodnoj tehnici izvođenja i dodati najviše polovinu prethodne doze bez adjuvansa (6).

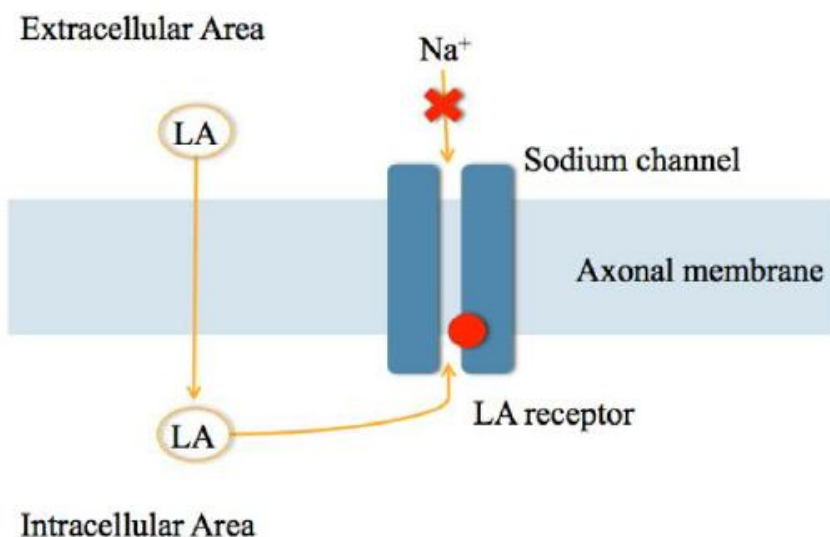
Relativne kontraindikacije u vezi sa tehnikom su: ponovljene blokade i nakon tri bezuspešna pokušaja, neiskusni anesteziolog bez nadzora (5, 6).

1.2 Lokalni anestetici i opioidi

1.2.1 Lokalni anestetici

Sve lokalne anestetike prema hemijskom sastavu delimo u dve osnovne grupe, aminoestri (sadrže estarsku vezu između aromatskog i aminskog dela molekula) i aminoamidi (amidna veza je između aromatskog i aminskog dela molekula). Aminoestri su: prokain, hloroprokain, tetrakain, a u grupu aminoamida spadaju: lidokain, mepivakain, prilokain, bupivakain, etidokain. Anestetici ovih grupa međusobno se razlikuju po načinu metabolizma, stabilnosti i sposobnosti izazivanja alergijskih reakcija. Estri se u plazmi hidroliziraju pomoću pseudoholinesteraze, dok se amidi razgrađuju u jetri. Aminoestri su nestabilni i razgrađuju se do para-aminobenzoične kiseline koja je odgovorna za alergijske reakcije kod pojedinih bolesnika. Aminoamidi se ne razgrađuju do para-aminobenzoične kiseline pa su, tokom njihove primene, alergijske reakcije retke (7).

Mehanizam delovanja anestetika obe grupe zasniva se na blokadi depolarizacije membrane neurona blokirajući protok jona natrijuma, uz manji uticaj na jone kalijuma. Ovo je reverzibilna promena nakon koje dolazi do potpunog oporavka fiziološke funkcije nerava (5), Slika 6.



Slika 6 Mehanizam dejstva lokalnog anestetika

Noviji podaci ističu da lokalni anestetici primenjivani u klinički relevantnim koncentracijama takođe mogu uticati na kanale jona kalijuma i kalcijuma kao i na intracelularne mehanizme (8). Otuda se ističe široki aspekt dejstva lokalnih anestetika na ćelije imunog sistema i na druge ćelije

(mikroorganizme, trombocite, eritrocite). To ukazuje na postojanje više „globalnih”, zajedničkih puteva dejstva ovih medikamenata, a ne samo na jednostavnu interakciju sa kanalima jona natrijuma. Detalji mehanizma dejstva nisu još potpuno razjašnjeni. Tokom svoje studije, Seeman predstavlja činjenicu da lokalni anestetici „remete” komponente ćelijske membrane što za posledicu ima stimulaciju ili inhibiciju membrano-zavisnih enzima i proteina (9). Neki autori su stava da oni obuhvataju interakciju leka sa proteinima i lipidima ćelijske membrane i da tako utiču na funkciju jonskih kanala i enzima membrane ćelija, njihovu aktivnost, na citoskelet ćelije, migraciju, egzocitozu i fagocitozu ćelija. Takođe se ističe antiinflamatorni i antimikrobni efekat većine lokalnih anestetika, bilo sa estarskim ili sa amino grupama. Jedini izuzetak ovde je ropivakain koji ima slabo, a po nekim studijama, uopšte nema anti-inflamatorno niti antimikrobno dejstvo (9).

Lokalni anestetici mogu da nadomeste dejstvo kortikosteroida (9). Takođe, kao što i njihov naziv govori, koriste se da izazovu lokalni blok nerava (10). Pri niskim koncentracijama, oni su u stanju da zaustave spontano akcioni potencijal u senzornim neuronima koji se javlja u slučaju neuropatskog bola. Otuda se često koriste za analgeziju, infiltraciju kože ili subkutanog tkiva, zglobnih šupljina i abdominalne šupljine tokom laparoskopskih operacija. Eksperimentalne studije pokazale su da LA aplikovan u abdominalni peritoneum smanjuje inflamatorni odgovora infiltracijom u hiruršku ranu inhibira oslobađanje i kretanje patogena ka rani. Drugi aspekt je direktno inhibitorno dejstvo većine lokalnih anestetika na veliki broj bakterija. Time se objašnjava niska stopa infekcije nakon aplikacije LA u epiduralni ili spinalni prostor pacijenta. Eksperimentalne studije in vivo, pokazale su da pacov kome je dat LA, bilo topikalno ili sistemskom infuzijom lidokaina, ima značajno inhibitorno dejstvo na nastanak i razvoj edema kod opekotina, a u opečenu regiju poboljšava protok krvi (9).

Lokalni anestetici ne prodiru kroz kožu. Apsorbcija kroz subkutano tkivo zavisi od prokrvljenosti tkiva. Brza je tokom subkonjunktivne injekcije ili intravenskog apliciranja. Apsorbcija je brza kroz mukozne membrane želuca i uretre. Nasuprot tome, sporija je nakon intramuskularnog davanja i pri aplikaciji kroz mukozne membrane jednjaka. Lokalni anestetici difunduju preko nerava kroz intravertebralni kanal. Tu je apsorbcija slična kao i u subkutanom tkivu. Bupivakain i etidokain su rastvorljivi u lipidima i čvršće se vežu za proteine, što za posledicu ima intenzivnije i duže anestetičko dejstvo (11).

Glavni neželjeni efekti lokalnih anestetika uključuju centralni nervni sistem (CNS) i kardiovaskularni sistem (KVS) (10, 11). Većina lokalnih anestetika proizvodi mešavinu depresivnih i stimulativnih efekata na CNS. Depresivni efekti preovlađuju pri niskim koncentracijama u plazmi, dok se stimulativni javljaju pri višim koncentracijama (nemir, tremor, konvulzije, do ekstremnih agitacija). Veoma visoke doze dovode do duboke depresije CNS i smrti. Jedini LA koji ima dvojake efekte na CNS je kokain koji u manjim dozama dovodi do stanja euforije (11).

Vazodilatacija, koja uglavnom zahvata arteriole, delimično je posledica direktnog efekta na vaskularni glatki mišić, a delimično inhibicije SNS. Ovo dovodi do pada krvnog pritiska, što se može dogoditi naglo i biti opasno po život. Osim kokaina svi lokalni anestetici uzrokuju vazodilataciju. Zbog njegove sposobnosti da inhibiše preuzimanje noradrenalina, pojačava se simpatička aktivnost, što dalje rezultira tahikardijom, povećanim CO, vazokonstrikcijom i povišenim arterijskim pritiskom (10, 11).

1.2.1.1 Bupivakain

Bupivakain spada u grupu aminoamida. Koristi se za infiltraciju, epiduralnu, spinalnu i perifernu nervnu blokadu. Ima izuzetno dugotrajno dejstvo. Zavisno od vrste bloka, prosečno trajanje anestezije kreće se od tri do deset sati. U malim koncentracijama može razviti senzitivnu uz slabu motornublokadu. U kliničkoj praksi bupivakain se koristi kao racemska smeša dva optička izomera, S (+) isomer i R (-) isomer (levobupivakain) (10). Pokazalo se da njegove efekte na CNS i KVS uglavnom izaziva S (+) isomer. R (-) isomer ima bolji profil sigurnosti. U svakodnevnoj praksi ima primenu kao 0,25%, 0,5% i 0,75% rastvor (10).

Za infiltraciju, koristi se 0,25% do 0,75% -tni rastvor bupivakaina. Subarahnoidalna doza je 3mg/kg, maksimalno 20mg/kg (11). Za kontinuiranu spinalnu blokadu doza je 2mg/kg/h (12).

1.2.2 Opioidi

Opioidi su supstance koji se vezuju za opioidne receptore ćelijske membrane (12).

Opioide delimo prema načinu dobijanja i prema načinu delovanja (12).

Prema načinu dobijanja dele se na: prirodne, semisintetičke i sintetičke.

U prirodne spadaju: morfin, papaverin, kodein, tebain.

Semisintetički su: heroin, hidromorfin, hidrokodon, buprenorfin, oksikodon.

Grupu sintetičkih opioida čini: levorfanol, butorfanol, metadon, pentazocin, meperidin, fentanil, sufentanil, alfentanil, remifentanil.

Prema načinu delovanja na opioidne receptore (*Alternativna klasifikacija opioida*) sve opioide delimo na:

agoniste: morfin, diamorfin, diacetilmorfin, kodein, petidin, fentanil, metadon, oksikodon, hidromorfin;

parcijalne agoniste: buprenorfin;

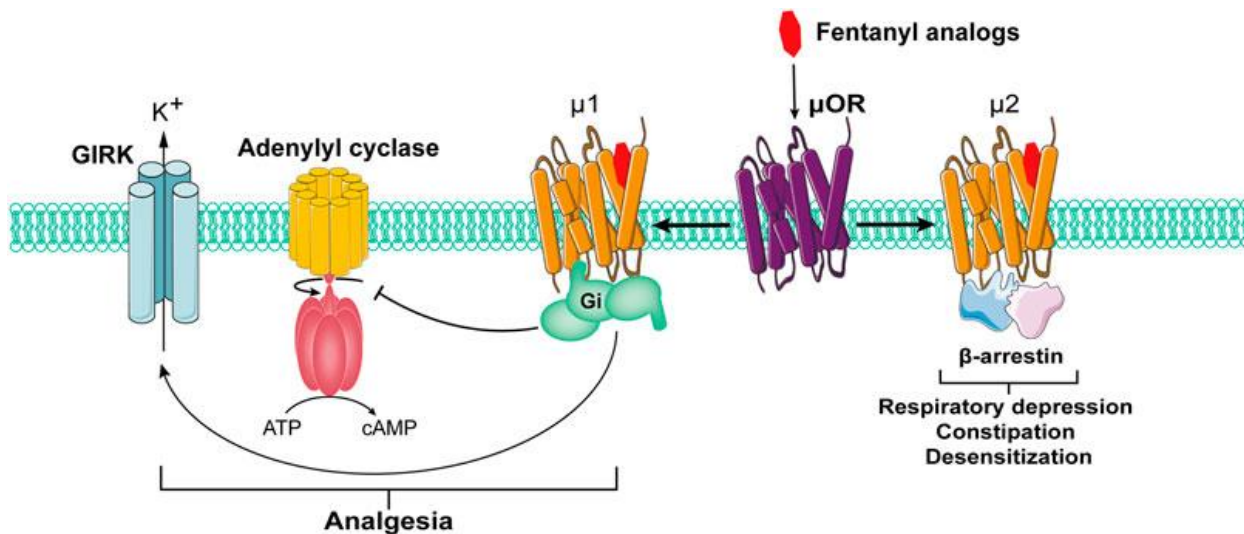
agoniste- antagonist: nalburfin, pentazocin, butorfanol;

antagoniste: nalokson, naltrekson, nalmefen (12).

Opioidni analgetici svoje dejstvo ispoljavaju vezujući se za specifične G-protein-parove (G_1/G_0) receptora (10). Na taj način opioidi vrše snažan efekat na jonske kanale na neuronskim membranama direktnom vezom G-proteina sa kanalom (11, 12). Oni na nivou mozga i kičmene moždine obuhvataju delove koji su uključeni u prenos i modulaciju bolnih nadražaja. Opioidi podstiču otvaranje kalijumovih kanala i sprečavaju otvaranje voltažnih kalcijumovih kanala (11). Ovi membranski efekti smanjuju neuronsku ekscitabilnost (jer povećavaju provodljivost za jone kalijuma, K^+) i uzrokuju hiperpolarizaciju membrane, što smanjuje verovatnoću da ćelije okidaju akcione potencijale i smanjuju oslobađanje transmitera (zbog inhibicije ulaska jona kalcijuma, Ca^{2+}). Na ćelijskom nivou je otuda njihov celokupni efekat inhibitoran (10, 11).

U grupu opioidnih receptora spadaju μ (mi), κ (kapa) i δ (delta) receptori (tzv. opioidni receptori). Endogeni ili egzogeni opioidi inhibiraju enzim adenilat-ciklazu (*cyclic adenosinemonophosphate*, cAMP) i tako smanjuju nivo cAMP-a u ćeliji, aktiviraju kalijumske kanale i tako izazivaju hiperpolarizaciju ćelijske membrane i inhibiraju otvaranje kalcijumovih kanala kao i presinaptičko oslobađanje neurotransmitera (acetilholina, noradrenalina, serotoninina, supstanciju P i glutamata) (10). Postsinaptički inhibiraju neurone otvarajući kalijumove kanale i tako dovode do hiperpolarizacije ćelije, Slika 7. Ovi ćelijski

odgovori su važni za posredovanje u dugoročnim adaptivnim promenama koje se javljaju kao odgovor na produženu aktivnost receptora, i koje za agoniste μ - receptora mogu da budu u osnovi fenomena fizičke zavisnosti (10).



Slika 7 Mehanizam dejstva opioida

Kao posledica dejstva opioida na CNS nastaje: analgezija, sedacija, euforija, respiratorna depresija, mioza, antitusički i emetički efekti, a takođe se razvija i tolerancija (11, 12). Efekti na funkciju perifernog nervnog sistema su: usporeno pražnjenje želuca i smanjena peristaltiku, kontrakcija Oddijevog sfinktera i grč žučne kese, spazam žučnih puteva, pojačan mišićni tonus mokraćne bešike, pad vaskularnog tonusa i oslobađanje histamina (12).

1.2.2. 1 Fentanil

Fentanil ima izraženo analgetsko, sedativno i antitastičko dejstvo. Može se davati intravenskim putem, intratekalno, epiduralno, preko mukoznih membrana ili preko kože. Jak je analgetik, deluje preko μ -receptora, ali mu je dejstvo kratkotrajno, oko 30 minuta. Izrazito je lipofilan lek. U dozi od 2-10 μ g/kg može se koristiti kao analgetik, a u dozi 20-100 μ g/kg kao anestetik. Tokom uvoda u anesteziju inicijalne doze su 1,5-4,5 μ g/kg. Intraoperativna anestezija postiže se intravenskim davanjem 2-50 μ g/kg, a postoperativna analgezija intravenskim aplikovanjem 0,5- 1,5 μ g/kg (11, 12).

Nuspojave njegove primene su: depresija disanja, pad krvnog pritiska, bradikardija, opstipacija, retencija urina, mučnina, povraćanje, mioza. Kao antidot koristi se nalokson.

Kontraindikacije su: osetljivost, trudnoća, dojenje, hipovolemija, hipotenzija (12).

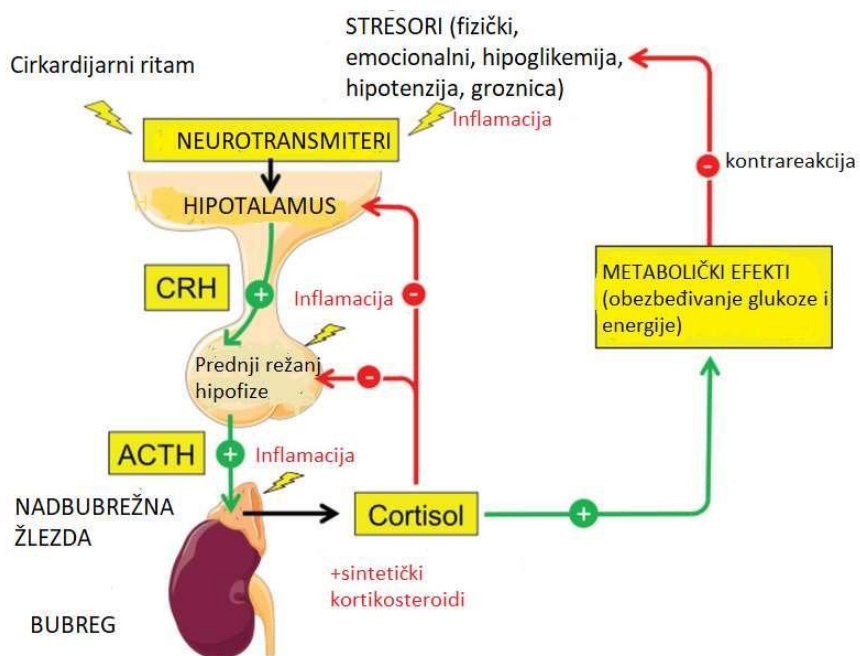
1.3 Hirurški stres- definicija

Mnogi autori ističu negativan uticaj stresa na ljudski organizam. Odgovor organizma na stres prvi put detaljno opisuje Cuthbertson 1932.godine, kao metabolički odgovor u četiri bolesnika sa povredama donjih ekstremiteta (13). Pedesetih godina razmatralo se postojanje „hormona rane” nastalih usled povrede tkiva koja aktivira oslobađanje hormona pituitarno-adrenalne (PA) osovine. Hans Seyle je 1974. godine dao definiciju stresa opisujući stres kao nespecifičan odgovor organizma na draž (14). Ovu definiciju su 1992. godine Chrousos i Gold modifikovali i umesto nespecifičnog odgovora istakli da su intenzitet i vrsta faktora stresa koji deluje na organizam važni za nastanak i razvoj „stres sindroma” (15). Kasnije je opisana uloga CNS-a u aktivaciji stres odgovora organizma tokom povrede zgloba kuka (13).

Pokretanje odgovora neuroendokrinog i autonomnog nervnog sistema i aktiviranje supstanci osovine hipotalamus-pituitarna žlezda (HP) usled dejstva spoljašnje draži naziva se „odgovor na stres” ili „reakcija uzbune”. Reakcije organizma na određenu draž mogu biti minimalnog do maksimalnog intenziteta, na lokalnom ili na opštem nivou. Na opštem nivou dolazi do opsežnih neuroendokrinih, metaboličkih ili inflamatornih reakcija organizma. Magnituda promena u mnogome zavisi od intenziteta i trajanja stimulusa. Nastale promene posledica su kompenzatorne aktivnosti SNS i izmenjene funkcije imunološkog i hematološkog sistema organizma. Dolazi do mobilizacije supstanci, ograničavanja ostećenja tkiva, uništavanja stranih infektivnih organizama i aktivacije procesa reparacije. Tokom ovih promena uključuju se medijatori, produkti vaskularnih endotelnih ćelija i intracelularni produkti na nivou same ćelije (16).

Stres odgovor dovodi do sekrecije brojnih anaboličkih i kataboličkih hormona što za posledicu ima stanje hipermetabolizma organizma sa akceleracijom većine biohemijskih reakcija. Odgovor je u vidu kompenzatornog mehanizma i pruža maksimalnu mogućnost preživljavanja usled pojačane kardiovaskularne funkcije i zadržavanja tečnosti, čime se zadovoljavaju energetske potrebe koje su pritom povećane. Ukoliko je stanje stresa produženo, produženo je i hipermetaboličko stanje što može dovesti do iscrpljenosti rezervi osnovnih komponenti organizma: glukoza, masti, proteini, minerali, do gubitka težine, masnog tkiva, smanjene otpornosti organizma, porast morbiditeta i mortaliteta (16), Slika 8. U ovih bolesnika javlja se gubitak mišićnih proteina, retencija jona natrijuma i vode, supresija sekrecije anaboličkih hormona. Ova stanja organizma praćena su i psihičkim promenama i promenama ponašanja

pojedince. Intenzitet metaboličkog odgovora direktno je proporcionalan intenzitetu hirurške traume. Lokalni odgovor je od velike važnosti za odbranu i zarastanje rane nakon infekcije (16).



Slika 8 Neuroendokrini, metabolički i inflamatorni odgovor organizma na stres

1.3.1 Neuroendokrine, metaboličke promene i inflamatorni procesi kao odgovor organizma na stres

Kao deo „stres odgovora” organizma usled hirurškog tretmana nastaju neuroendokrine, metaboličke i inflamatorne promene (17).

1.3.1.1 Neuroendokrini odgovor

Promene koje prate oštećenje tkiva tokom hirurške intervencije aktiviraju se pomoću aferentnih nervnih impulsa sa mesta hirurškog reza. Lokalni tkivni aktivatori oslobađaju se usled trauma tkiva i povećavaju senzitivnost nociceptora. Tankim, nemijelinizovanim C vlaknima i mijelinizovanim A δ nervnim vlaknima, bolni nadražaj se preko nociceptora prenosi do kičmene moždine. Aferentni impulsi ushodnim putem stižu do velikog mozga, retikularne formacije i limbičkog sistema. Neki od ovih impulsa stižu do hipotalamusa i kore velikog mozga (17).

Postoje dva glavna neuroendokrini puta kojima organizam odgovara na stres (17).

Jedan put aktivira SNS i tako oslobađa kateholamine, epinefrin ili norepinefrin. Drugi pokreće hipotalamus-pituitarna žlezda-adrenalin (HPA) osovinu. CNS preko aferentnih impulsa aktivira HPA osovinu. Luče se hormoni stresa (adreno-kortikotropni hormone, (*Adrenocorticotropic hormone*, ACTH), kortizol i kateholamini) (16, 17).

Pored ovih, postoje drugi neuroendokrini faktori koji se oslobađaju tokom stresa a koji regulišu aktivnost imunog sistema, prolaktin, hormon rasta, *Growth Hormone* (GH) i neurogeni faktor rasta (*Neurogenic Growth Factor*, NGF).

1.3.1.1.1 Simpatički nervni sistem

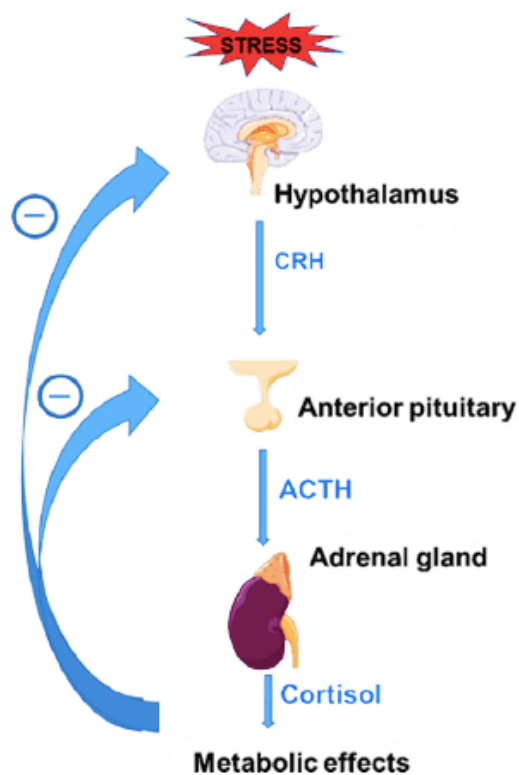
Aktivacija SNS tokom stresa dovodi do sekrecije acetil holina iz pre-ganglijskih simpatičkih vlakana medule nadbubrežne žlezde (16,17). Time se pojačava sekrecija epinefrina i povećava njegova koncentracija u sistemskoj cirkulaciji. Norepinefrin se oslobađa iz nervnih završetaka u blizini imunih ćelija. Kateholamini imaju brojne imunomodulatorne efekte.

Oslobodeni kateholamini vezuju se za β 2-adrenergične receptore. Stimulišući aktivnost G-vezujućeg proteina pojačavaju sintezu intracelularnog cAMP.

1.3.1.1.2 Hipotalamus-pituitarna žlezada-adrenalin osa

Jedan od glavnih puteva kojim centralni nervni sistem organizma odgovara na stres je aktivacija HPA ose. Usled dejstva draži, iz paraventricularnog nukleusa (*Paraventricularis nucleus*, PVN) hipotalamusa izlučuje se kortikotropni oslobađajući hormone (*Corticotropin Release Hormone*, CRH). On stimuliše prednji režanj hipopituitarne žlezde da luči ACTH, povećavajući tako njegovu koncentraciju u sistemsku cirkulaciju. Povećana serumska koncentracija ACTH pozitivno utiče na sintezu i sekreciju glukokortikoida na nivou nadbubrežne žlezde. Kao krajnji rezultat raste koncentracija kortizola u krvi.

Kortizol ima višestruku funkciju koju ostvaruje preko citozoličnih receptora i glukokortikoidnih receptora (*Glucocorticoid receptor*, GR). Vezivanjem liganda, GR se odvajaju iz protein kompleksa, premešta se na nukleus i tu se vezuje za specifičnu DNK sekvencu. Na taj način u mogućnosti je da učestvuje u moduliranju transkripcije mnogih gena (18). Tako, tokom stresa, GR može da kolerira sa putevima signalizacije NFkB i P-1 i na taj način da utiče na transkripciju molekula inflamacije, Slika 9.



Slika 9 Mehanizam aktivacije HPA ose usled stresa

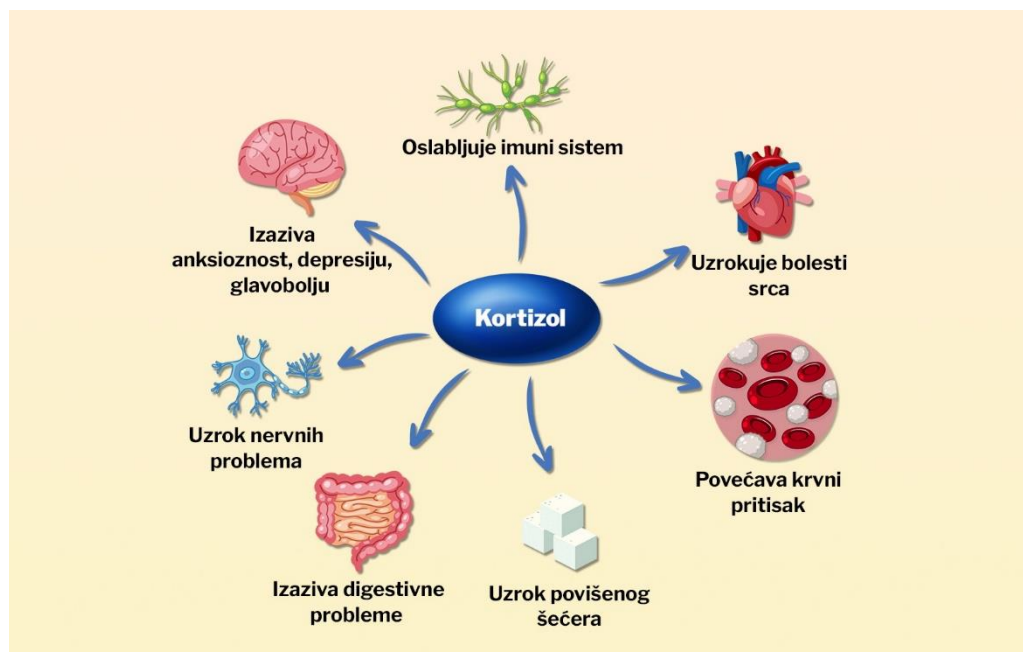
1.3.1.2 Metabolički odgovor

Pokazalo se da sekrecija kortizola iz adrenalnog korteksa rapidno raste od početka hirurške intervencije. Normalne početne vrednosti kortizola (oko 400 nmol/l) mogu biti veće od 1500 nmol/l već tokom prvih 4 do 6 sati zavisno od intenziteta hirurške traume (19).

Kortizol ima široki efekat dejstva na metabolizam ugljenih hidrata, masti i proteina. Na ćelijskom nivou, uzrokuje rapidnu mobilizaciju amino kiselina i masnih kiselina, čineći ih odmah dostupnim za energiju i sintezu metaboličkih materija. Olakšava utilizaciju glukoze, amino kiselina i masnih kiselina u hepatičnom i ekstra-hepatičnom tkivu, Slika 10. Takođe, stimuliše razgradnju proteina i glukoneogenezu u jetri, povećava rezervu glikogena u ćelijama jetre što je primarni izvor glukoze. Kortizol stimuliše mobilizaciju masnih kiselina iz adipoznog tkiva i povećava oksidaciju masnih kiselina u ćelijama (18).

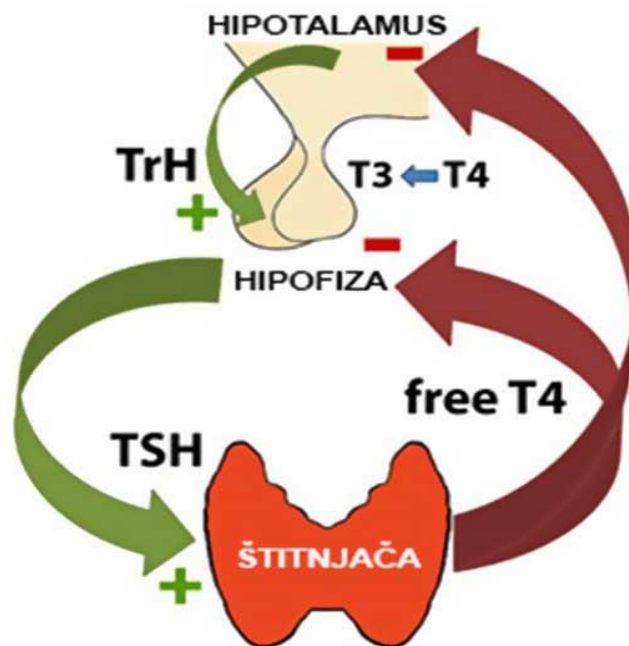
Tokom stresa, preuzimanje glukoze od strane ćelija organizma je inhibirano, pa koncentracija glukoze u krvi posledično raste.

Ranije studije pokazale su da se fiziološki nivoi glukokortikoida ponašaju kao imunomodulatori dok je stres imunosupresor (18). Kortikosteroidi inhibiraju akumulaciju makrofaga i neutrofila u zonama inflamacije i tako utiču na sintezu medijatora zapaljenja, pre svega prostaglandina (18).



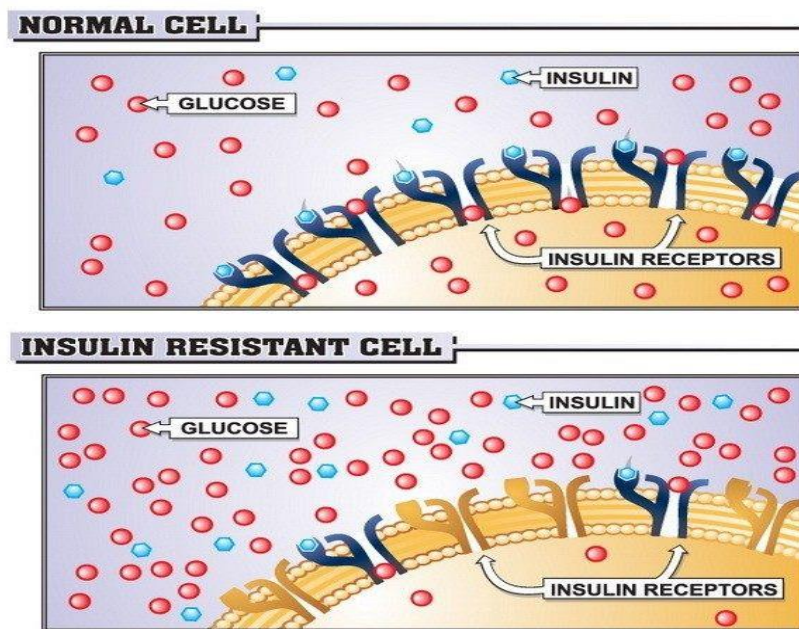
Slika 10 Dejstvo kortizola na ostale organe

Tiroksin (T4) i trijodtironin (T3) sintetisu se od strane štitaste žlezde, kao odgovor na sekreciju tiroidstimulišućeg hormona (TSH). Oni se u cirkulaciju vezuju za albumin, tiroksin-vezujući prealbumin i za tiroid-vezujući globulin, Slika 11. Stimulišu preuzimanje kiseonika u mnogim organima, povećavaju nivo metabolizma i oslobađanje toplotne energije. Drugi put delovanja tiroidnih hormona je povećana absorpcija ugljenih hidrata iz creva čime se stimuliše CNS. Tiroidni hormoni povećavaju broj i afinitet β -adrenoreceptora srca, povećavajući tako osetljivost srčanog mišića na aktivnost kateholamina (17). Tokom povrede periferna konverzija T4 u T3 je poremećena. Koncentracija ukupnog i slobodnog T3 hormona opada nakon hirurškog tretmana a normalizuje se nakon nekoliko dana. TSH opada tokom prvih dva sata vraćajući se nakon toga na preoperativne vrednosti. Razlog ovoga je nejasan, ali se može objasniti bliskom vezom između tiroidnih hormona, kateholamina i kortizola. Egzogeni steroidi i visoke vrednosti kortizola nakon operacije vrše supresiju T3 hormona. Koncentracija hormona u cirkulaciji obrnuto je srazmerna intenzitetu aktivnosti SNS (19).



Slika 11 Hipotalamus-tiroidna žlezda osovina

Insulin je glavni anabolički hormon (19). Povećava preuzimanje glukoze u mišićnom i masnom tkivu i pretvaranje glukoze u glikogen i trigliceride. Katabolizam proteina i proces lipolize inhibirani su insulinom. Njegove koncentracije padaju nakon uvoda u anesteziju i tokom hirurške intervencije usled kataboličkih procesa i hiperglikemičnog odgovora. Ovo delimično može biti izazvano α -adrenergičnom inhibicijom sekrecije β -ćelija pankreasa. Plazma koncentracija insulina smanjuje se usled predominacije kataboličkih hormona (kortizola, glukagona i kateholamina). Ona je bifazična i karakteriše se supresijom sekrecije insulina koja se nakon određenog perioda normalizuje. U kliničkom pogledu, tokom perioperativnog perioda, može doći do pada intenziteta ćelijskog odgovora na insulin, takozvana „insulinska rezistencija”, usled defekat insulinskih receptora (19, 20, 21), Slika 12. Postoperativna insulinska rezistencija dovodi do porasta oslobađanja glukoze, uglavnom iz jetre, a istovremeno do redukcije preuzimanja glukoze u perifernom tkivu, pre svega u skeletnim mišićima. Sve ovo dovodi do hiperglikemije. Postoperativno, bolesnici imaju izmenjenu sintezu glikogena narednih mesec dana.



Slika 12 Insulinska rezistencija

Hirurške intervencije kao što su operacije ingvinalne kile i laparaskopska holecistektomija dovode do smanjenja ćelijske osetljivosti na insulin za oko 15 do 20%, otvorena holecistektomija oko 50%, a veće kolorektalne procedure za oko 75% od početnih vrednosti (22). U ortopedske

bolesnike ćelijska rezistencija na insulin je do 40% izraženija nego tokom preoperativnog perioda. Ako se rezistencija na insulin intenzivira, na primer u bolesnika koji preoperativno već boluju od šećerne bolesti, čak i velika sekrecija insulina je nedovoljna za održavanje nivoa plazma koncentracije glukoze u granicama normalnih vrednosti. U bolesnika kojima nije prethodno dijagnostikovana šećerna bolest može doći do višestruke promene vrednosti (21). Hiperglikemiji obično doprinosi i intravenska aplikacija lekova preko rastvora glukoze, krvni produkti imaju veću količinu glukoze u sebi kao i nutritivni rastvori (22). Hiperglikemiji doprinosi i vrsta hirurške tehnike. Laparoskopske operacije imaju manji uticaj na metabolizam glukoze. Izbor anestetika takođe utiče na nivo glukoze u krvi. Nasuprot propofolu, visoke doze opioida i neuroaksijalni blokovi smanjuju hiperglikemijski odgovor na hiruršku trauma (21, 22). Drugi faktori koji mogu da utiču su: trajanje hirurške intervencije, imobilizacija, vrsta anestezije i analgezije, nutricija bolesnika, gubitak krvi, fiziološki status i postoperativna rehabilitacija. Akutne promene nivoa glukoze mogu biti izazvane posttraumatskim hroničnim bolom. Promene u organizmu, nastale nakon hirurškog reza nazivaju se još „faza akutnog odgovora”. Ovaj odgovor organizma klinički se manifestuje porastom koncentracije proteina akutne faze u krvi (c-reaktivni protein, CRP), komplement faktora C3, fibrinogena i serumskih albumina. To je dalje praćeno aktivacijom određenih sistema medijatora (kinin sistem, komplement sistem, lipidni medijatori i citokini). Nakon povrede tkiva citokini (IL-6, IL-1, IFN γ , TNF- α) započinju sintezu CRP-a i već nakon četiri sata od povrede mogu se detektovati njegove povišene vrednosti u plazmi (23). Tokom prvih 24 do 48 sati od povrede tkiva vrednosti koncentracije CRP-a u plazmi povećaju se nekoliko stotina puta u odnosu na početne (manje od 0,5 mg/dl). Veliki porast vrednosti CRP-a opisuju se nakon ortopedskih hirurških intervencija a svoj pik dostižu drugog postoperativnog dana. One su uslovljene mestom povrede (22, 23). Opisane vrednosti CRP-a nakon hirurškog tretmana ugradnje veštačkog kuka i kolena bile su 10 do 16mg/dl, nakon hirurškog tretmana preloma tibijalne kosti 7 mg/dl, a 5 mg/dl nakon operacija preloma kosti šake (23).

1.3.1.3 Inflamatorni odgovor

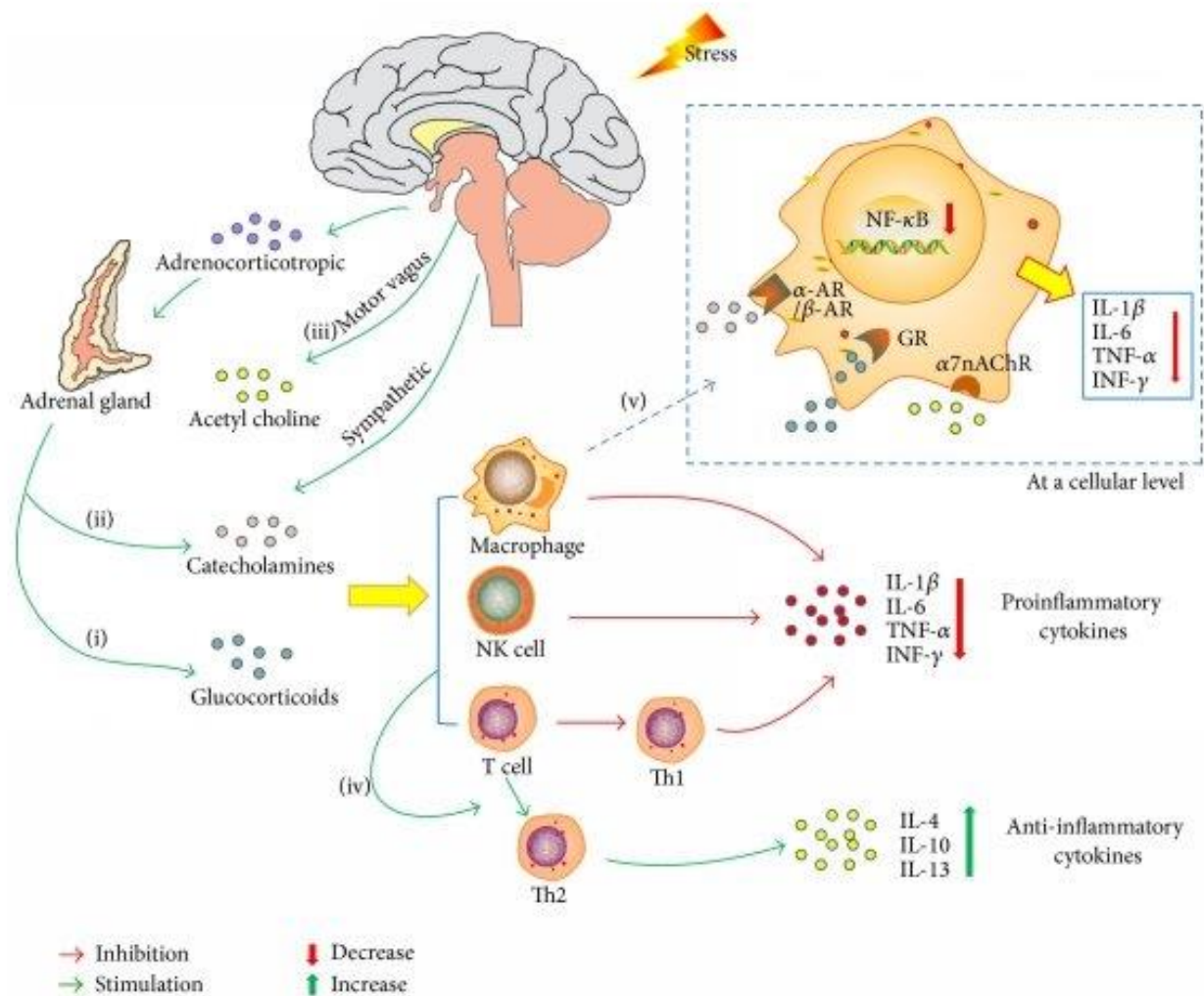
Inflamacija je lokalni odgovor organizma, koji ide sa sistemskim znacima različitog intenziteta nastalih usled oštećenja tkiva. Cilj inflamacije je eliminacija štetnog faktora, ograničavanje oštećenja tkiva i početak tkivne reparacije (24). Ukoliko organizam nije u mogućnosti da lokalizuje infekciju razvija se sistemski inflamatorni odgovor organizma. Sistemski inflamatorni odgovor organizma je refleksija aktivnosti medijatora akutne faze zapaljenja.

Sve veći značaj daje se poremećaju imunološke ravnoteže organizma aktivacijom inflamatornog i neinflamatornog sistema usled promene tkiva hirurškom intervenijom (24). Aktivacija sistemskog odgovora organizma podrazumeva kaskadu reakcija, humoralnu i celularnu. Oslobođaju se citokini, medijatori inflamacije i patogeni molekuli što za posledicu ima pokretanje sistema komplemenata i procesa koagulacije krvi dovodeći do daljih oštećenja sistema organa.

Organizam nastale molekule (*Pathogen-Associated Molecular Patterns* (PAMP), endo i egzo toksini, lipidi ili delovi DNK molekula) prepoznaje kao patogene i pokreće seriju odbrambenih signala domaćina. Prisustvo formi nastalih usled oštećenja molekula, *Damage-Associated Molecular Patterns* (DAMP), početni su znaci reakcije organizma na nastalu promenu. Ovi molekuli aktiviraju specifične receptore (*toll-like receptore*, TLR) koji su na površini antigenskih ćelija, *Antigen-Presenting Cell* (APC) i monocita. Aktivacijom oba puta, inflamatornog i neinflamatornog, dolazi do progresivnog oštećenja tkiva, koji na kraju može dovesti do multiorganske disfunkcije. Imunosupresija nastala usled oslabljene aktivnosti molekula površine ćelija, povećanom apoptozom imunih ćelija i potrošnjom T ćelija vodi do „imunoparalize” operisanog pacijenta čineći ga pogodnim za razvoj nozokomijalnih infekcija, oportunističkih patogena i virusnih infekcija (24).

Vezivanjem PAMP-a i DAMP-a za APC-e i monocite menja se nuclear-faktor-kappa-light-chain-enhancer aktiviranih B ćelija (NFkB). U nukleusu ćelija stvaraju se i prenose signali „ranih aktivacionih gena”, stimulišući aktivnost interleukina (IL), npr., IL-1, IL-12, IL-18, tumor nekrosis faktor alfa, *Tumor necrosis factor- α* (TNF- α) i interferona (IFN). Oni posledično pokreću druge citokine (IFN- γ , IL-6, IL-8), komplemente i koagulacione mehanizme, koji negativnom povratnom spregom smanjuju adaptivnu sposobnost imunološkog sistema bolesnika (24).

Kao deo urođenog imunog sistema, neutrofilni su značajni u prvom redu odbrane organizma od patogenih. Tokom infekcije ubrzano sazrevaju granulociti smanjene sposobnosti fagocitoze i kapaciteta odbrambenih aktivnosti u cirkulaciju se oslobađaju zrele i nezrele forme neutrofila iz koštane srži (24). Broj nezrelih neutrofila u vanćelijskom prostoru (*Neutrophil Extracellular Trap*, NET) intenzivno raste. NET su difuzne ekstracelularne strukture sačinjene od dehidrogenovanog hromatina sa granularnim nuklearnim proteinima koji imaju sposobnost imobilizacije mnogobrojnih patogenih organizama (Gram pozitivne i Gram negativne bakterije, viruse, protozoa, parazite) koji zbog svoje veličine ne mogu biti podvrgnuti fagocitozi. Oslobađanje NET-a može biti pokrenuto povećanom koncentracijom citokina i hemokina, ali i pomoću antagonista trombocita (trombin, *Adenosin diphosphate* (ADP), kolagen, arahnoidna kiselina) i antitelima (24). Ovim se ističe značaj NET-a u uništavanju patogenih formi. Takođe se govori i o njegovom citotoksičnom efektu za ćelije i tkiva domaćina. Uništavajući patogene forme, oštećuju se ujedno i endotelijalne ćelije, a subendotelijalne strukture se izlažu kaskadi koagulacije koja se pokreće. Porast NET-a bilo usled prekomernog stvaranja ili nedovoljne razgradnje pokazalo se povezanim sa hiperkoagulacijom i oštećenjem endotela, Slika 13. Različite komponente NET-a mogu direktno aktivirati trombocite, započeti proces tromboze i inhibirati fibrinolizu (24).



Slika 13 Inflamacija kao odgovor organizma na stres

Promene u organizmu, nastale nakon hirurškog reza nazivaju se još „faza akutnog odgovora”. Ovaj odgovor organizma, klinički se manifestuje porastom koncentracije proteina akutne faze u krvi (c-reaktivni protein, CRP), komplement faktora C3, fibrinogena i serumskih albumina. To je dalje praćeno aktivacijom određenih sistema medijatora (kinin sistem, komplement sistem, lipidni medijatori i citokini). Nakon povrede tkiva citokini (IL-6, IL-1, IFN γ , TNF- α) započinju sintezu CRP-a i već nakon četiri sata od povrede mogu se detektovati njegove povišene vrednosti u plazmi (19). Tokom prvih 24 do 48 h od povrede tkiva, vrednosti koncentracije CRP-a u plazmi

povećavaju se nekoliko stotina puta u odnosu na početne (manje od 0,5mg/dl). Veliki porast vrednosti CRP-a opisuju se nakon ortopedskih hirurških intervencija a svoj pik dostižu drugog postoperativnog dana. One su uslovljene mestom povrede (15). Opisane vrednosti CRP-a nakon hirurškog tretmana ugradnje veštačkog kuka i kolena bile su 10-16mg/dl, nakon hirurškog tretmana preloma tibijalne kosti 7mg/dl, a 5 mg/dl nakon operacija preloma kosti šake (21).

1.3.1.4 Ostale promene

Efekti nastali usled hormonskih i inflamatornih promena pojačavaju započeti proces katabolizma, podržavaju mehanizme retencije soli i vode što utiče na održavanje nivoa tečnosti i kardiovaskularne homeostaze. Glukagon, oslobođen iz pankreasa dovodi do pada glikogena u jetri a na nivou mišića dovodi do porasta koncentracije glukoze i laktata kao i do mobilizacije slobodnih masnih kiselina iz dostupnih rezervi masti (15).

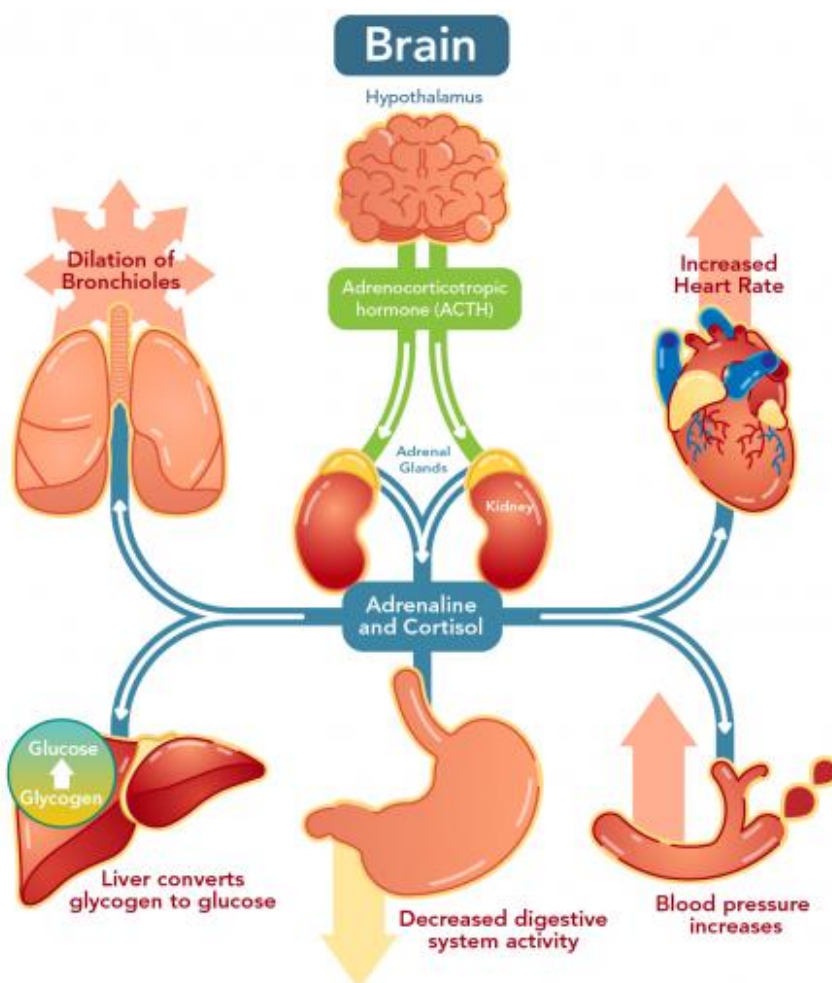
Redukcija cirkulatornog volumena različite etiologije (trauma, hemoragija, opekotine, infarkt miokarda, sepsa, kolaps neurogene etiologije itd.) praćena je aktivacijom baroreceptora na aorti, karotidi i bubrežnim arterijama. Ova reakcija je proporcionalna izgubljenom volumenu.

Hepatična, bubrežna i pankreatična funkcija takođe su promenjene (15). Pad protoka krvi kroz bubrege dovodi do vazokonstrukcije splanhičnih krvnih sudova, snažnog nadražaja receptora jukstaglomelularnog aparata bubrega i sekrecije renina. Renin oslobođen iz bubrega dovodi do prelaska angiotenzina I u angiotenzin II. Stimulacija sekrecije aldosterona iz adrenalnog korteksa, povećava resorpciju jona natrijuma iz distalnih tubula bubrega. To za posledicu ima povišeni krvni pritisak i redukciju urina. Duže vremena smanjen protok krvi na nivou bubrega može dovesti do bubrežne disfunkcije. Nastala retencije natrijuma i vode povećava srčanu frekvenciju, krvni pritisak i nivo šećera u krvi (15, 16).

Pad arterijskog krvnog protoka parcijalnog pritiska kiseonika, dovodi do smanjenja ekstrakcija kiseonika od strane hemoreceptora, smanjenja venskog parcijalnog pritiska kiseonika. Promene u koncentraciji jona kiseonika, ugljen dioksida i vodonika u krvi dovode do kardiovaskularnih, pulmonalnih i neuroendokrinih promena usled aktivacije perifernih hemoreceptora, aortidnih i karotidnih telašaca. Deveti i deseti kranijalni nervi prenose ovu senzaciju do hipotalamusa uzrokujući porast srčane frekvence, srčane kontraktilnosti i hiperventilaciju. Takođe,

hipovolemija pojačava intenzitet hormonskog refleksnog odgovora organizma na nastalu hipoksiju (15).

U kliničkoj slici opisujemo porast srčane kontrakcije, srčane frekvencije, krvnog pritiska, kao i povećane potrebe organizma za kiseonikom, Slika 14. Distribucija krvnog volumena obuhvata perifernu i splanhičnu vazokonstrikciju i koronarnu i cerebralnu vazodilataciju. Povećana je stopa respiracije. Poremećaj koagulacije može biti ili u vidu hiperkoaguabilnost ili kao fibrinoliza. Zbog imunosupresije nastaju infekcije rane. Razvija se hiperglikemija. Česte su promene urinarnog sistema u smislu redukcije urina. Disbalans elektrolita dovodi do retencije soli i vode (15, 16).



Slika 14 Neurohumoralni odgovor na stres

Sve ove promene imaju minimalni efekat u zdrave bolesnike. Tokom vremena kod ovih bolesnika stanje se normalizuje. U bolesnika sa hipertenzijom, promenama na koronarnoj arteriji, infarkt miokarda, bolesti valvula, aneurizme aorte, intrakranijalna hipertenzijom, šećernom bolešću, bolestima jetre, renalnom insuficijencijom, kod starije populacije bolesnika, nastale promene mogu dovesti do smrti (15).

1.4 Sistemski opioidi i regionalna anestezija u ortopediji

Opioidi dovode do supresije sekrecije hipotalamusa i hormona pituitarne žlezde. Visoke doze opioida (fentanil $> 50\mu\text{g kg}^{-1}$) smanjuju hormonski odgovor tokom hirurgije abdomena i karlice. Kod ortopedskih bolesnika, fentanil u dozi od $50\mu\text{g kg}^{-1}$, smanjuje aktivnost hormona rasta, kortizola i glikemije. Kada se ova doza fentanila da 60 min od početka hirurške intervencije, nema značajnijih efekata na endokrini odgovor.

Niže doze fentanila, $15\mu\text{g kg}^{-1}$, nedovoljne su da inhibiraju aktivnost kortizola i glukoze kao i nastali odgovor na hiruršku trauma. Visoke doze opioida prolongiraju oporavak i povećavaju potrebu za postoperativnom ventilacionom podrškom (25).

Epiduralna ili spinalna anestezija redukuju nivo glukoze, ACTH, kortizola, GH i promene epinefrina, čak i kada je odgovor citokina nepromenjen. Promena hormonskog odgovora javlja se ne samo kada su blokirana aferentna somatska vlakna, već i kada su blokirana aferentna vlakna autonomnog nervnog sistema (25). RA daje dobre rezultate u pogledu smanjivanju intenziteta odgovora KVS na nastali hirurški stres i aktivaciju SNS (25, 26). Poznato je da se regionalnom anesteziološkom tehnikom smanjuje incidenca tromboembolijskih komplikacija nakon hirurgije karlice i donjih ekstremiteta

Dobrom postoperativnom analgezijom redukuje se incidenca plućnih komplikacija.

Nepotpune i neadekvatne blokade somatskog nervnog sistema i SNS aktiviraju pituitarnu žlezdu i oslobađanje kortizola pod uticajem ACTH. Na taj način, neurohumoralni odgovor organizma može biti pokrenut kao i pri dejstvu bilo koje vrste stresogenog faktora.

1.5 Specifičnost hirurške intervencije ugradnje veštačkog kuka

Ortopedski zahvati karakterišu se specifičnostima koje su posebno važne za anesteziološki pristup ovim bolesnicima (25).

Druga važna karakteristika ortopedskih zahvata jeste velika učestalost tromboembolijskih komplikacija. Dobro poznavanje farmakoloških i mehaničkih metoda trombopofilakse, kao i interakcije između antikoagulansa i anestetika kao i metoda RA, važno je za pravilno sprovođenje trombopofilakse.

Koštani cement se često primenjuje pri ugradnji totalnih proteza zglobova kuka, kolena, ramena i lakta (25). Sastoji se iz dva dela: polimera u prahu i tečnog monomera sa aditivima kao inhibitorima polimerizacije. Proces polimerizacije započinje mešanjem ova dva dela pri čemu dolazi do očvršćavanja cementa i oslobađanja toplote. Temperatura u unutrašnjosti kuglice cementa veličine jednog santimetra može iznositi sto stepeni. Stvaranje toplote pri polimerizaciji može oštetiti tkivo, a oslobađaju se i monomeri sa svim svojim toksičnim svojstvima. Femoralni kanal (koji je ispunjen masnim tkivom) modelira se instrumentima, čime se remeti integritet tkiva i otvaraju krvni sudovi. Koštanim cementom se ispunjava femoralni kanal da bi se fiksirala proteza i tada mogu nastati brojne neželjene reakcije: hipotenzija, aritmije, hipoksemija i masna embolija. Najčešće se javlja hipotenzija. Hipotenzija je posledica vazodilatacionog efekta absorbiranih monomera, mikroembolusa koji se javljaju u cirkulaciju pri postavljanju proteze u modelirani femoralni kanalpa zbog zagrevanja spongioze i krvnih ćelija sa opuštanjem trombotičkih i vazoaktivnih supstanci kao i zbog hidrolize metil-metakrilata u metakrilatnu kiselinu (25).

Stepen hipotenzije zavisi i od stanja bolesnikovog KVS. Kod hipovolemičnih bolesnika, kod kojih postoji vazokonstrikcija venskog sistema, nagla vazodilatacija kao posledica ugradnje cementa dovodi do znatnog pada vrednosti krvnog pritiska. Kod normovolemičnih bolesnika, kod kojih venski sistem nije u vazokonstrikciji, pad vrednosti krvnog pritiska biće neznatan. Hipotenzija najčešće nastupa 30 do 60 sekundi nakon ugradnje cementa, a nekada i 10 minuta nakon postavljanja endoproteze.

Plućna embolija nastaje zbog visokog pritiska u femoralnom kanalu tokom stavljanja cementa i proteze. Transezofagealna ultrazvučna analiza pokazuje prisutnost mikroembolusa u desnoj pretkomori kod svih bolesnika tokom ugradnje koštanog cementa (25).

Osim hipotenzije, tokom postavljanja cementa može doći i do nagle hipoksije, a smatra se da je posledica, mikroembolija česticama masti, koštanog cementa i spongioze, koje se unose u cirkulaciju. Hipoksemija nastaje i kao posledica vazodilatacije i bronhospazma u plućima pod uticajem monomera jer se remete ventilacijsko-perfuzioni odnosi. Opisani kardiovaskularni i respiratorni poremećaji mogu se sprečiti ventilacijom čistim kiseonikom i aspiracijom femoralnog kanalatokom ugradnje cementa (26).

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

2.1 Hipoteza

Hormonski i metabolički odgovor organizma na hirurški stres nakon elektivne operacije ugradnje veštačkog kuka, značajno je ublažen kod bolesnika ako tokom spinalnog bloka primaju standardnu dozu bupivakaina u kombinaciji sa različitim dozama fentanila kao adjuvanta. Primenom niske doze lokalnog anestetika bupivakaina, u kombinaciji sa različitim dozama fentanila kao adjuvanta, tokom spinalnog bloka incidenca neželjenih efekata je smanjena. Intratekalnom primenom standardne doze bupivakaina i različitih doza fentanila kao adjuvanta, postoperativnom period, postiže se efikasna analgezija i ublažavanje sistemskog odgovora organizma na stres.

2.2 Ciljevi istraživanja

U cilju provere hipoteze postavljeni su sledeći ciljevi istraživanja:

1. Ispitati analgetski efekat niske doze bupivakaina u kombinaciji sa različitim dozama fentanila kao adjuvanta, neposredno nakon davanja SA i 30, 60, 90, 120, 180, 240 и 300 minuta postoperativno
2. Ujedno ispitati vrednosti biomarkera hirurškog stresa: kortizola, ACTH, T3, T4, TSH, insulina, glikemije, CRP-a i leukocita preoperativno i 2, 4, 12, 24 sata postoperativno
3. Utvrditi učestalost neželjenih efekata niske doze bupivakaina u kombinaciji sa različitim dozama fentanila kao adjuvanta, na funkciju KVS bolesnika intraoperativno i postoperativno
4. Utvrditi učestalost neželjenih efekata niske doze bupivakaina u kombinaciji sa različitim dozama fentanila kao adjuvanta na funkciju CNS bolesnika intraoperativno i postoperativno
5. Utvrditi učestalost neželjenih efekata niske doze bupivakaina u kombinaciji sa različitim dozama fentanila kao adjuvanta na funkciju gastrointestinalnog sistema intraoperativno i postoperativno
6. Ispitati da li se niskom dozom bupivakaina u kombinaciji sa različitim dozama fentanila kao adjuvanta, postiže podjednako dobra efikasnost senzitivnog i motornog bloka, smanjenje odgovora na hirurški stres, kao i smanjenje neželjenih efekata na KVS, CNS i gastrointestinalni sistem.

3. ISPITANICI I METODE

3.1 Mesto i vreme istraživanja

U skladu sa pravilima Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta u Nišu broj 12- 8765/8 izvedena je prospektivna randomizirana studija u trajanju od godinu dana u Opštoj bolnici Leskovac.

Studijom je obuhvaćeno 162 bolesnika, oba pola, ASA I-II, koji su pismeno dali pristanak na učešće u istraživanju.

Metodom slučajnog izbora bolesnici su razvrstani po grupama. Grupa I (intratekalno je dato 10mg bupivakaina i 20 μ g fentanila), Grupa II (intratekalno dato 10mg bupivakaina i 25 μ g fentanila) i Grupa III (intratekalno dato 10mg bupivakaina i 30 μ g fentanila). U svakoj grupi bilo je po 54 ispitanika.

Kriterijumi za isključivanje iz studije su bili: podaci o prethodnoj alergiji na lokalne anestetike i narkotike, kontraindikacije za centralni blok (infekcija kože na mestu uboda, poremećaj koagulacionog statusa), neurološka oboljenja, hronična upotreba kortikosteroida ili opioida, neuspeli spinalni blok.

3.2 Metode istraživanja

3.2.1 Tretman bolesnika

Trideset minuta preoperativno svi bolesnici dobili su infuziju 500 ml kristaloidnog rastvora (Hartmanov rastvor). Duralna punkcija izvedena je u visini L3-L4 interspinoznog prostora, „pencilpoint” iglom debljine 24G (BBraun, Meslungen, Germany), u aseptičnim uslovima, Slika 15.



Slika 15 Spinalna igla

Za spinalnu anesteziju injiciran je bolus 10mg 0,5% bupivakaina u kombinaciji sa tri različite doze opioida fentanila, koji je korišćen kao adjuvant lokalnom anestetiku, Slika 16. Grupa I dobila je intratekalno 20 μ g (0,4ml), Grupa II 25 μ g (0,5ml), a Grupa III 30 μ g (0,6ml) Fentanila.

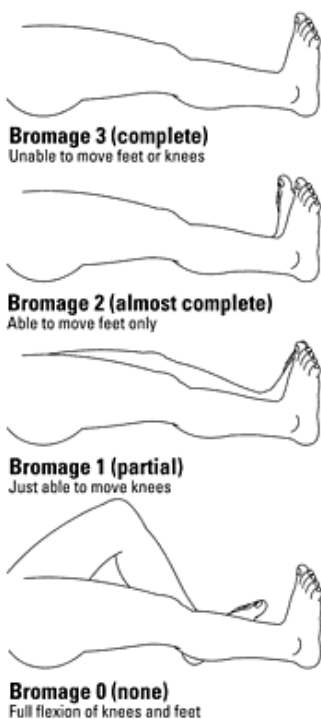


Slika 16 Tehnika izvođenja spinalne anestezije

Kvalitet i nivo senzitivne blokade određivan je **Bilateralnim pin prick testom**. To je test provere osećaja bola u bolesnika nakon spinalnog bloka ispitivanjem funkcije receptora za bol u koži. Izvodi se tako što se malim, čistim, oštrim predmetom, (npr. iglom), nežno pređe po koži pacijenta. Nakon toga bolesnik se zamoli da opiše osećaj, da li je postupak bio bolan ili ne. Primena oštrog predmeta upoređuje se zatim na isti način sa primenom tupog. Od bolesnika se

traži da opiše kada je osetio oštar a kada tupi predmet na koži bez njegovog prethodnog pokazivanja. Obično se bolesnici ovim putem ispituju o osećaju bola, a ređe o osećaju pritiska na kožu. Ukoliko ispitanik ne oseća bol ili bockanje, senzitivna blokada je uspešna. Visina bloka se određuje povlačenjem oštrog ili tupog predmeta po koži kaudalno. Mesto do kojeg ispitanik ne oseća bol a iznad kojeg je bolna osetljivost prisutna opisuje se kao gornja granica bloka.

Motorna blokada procenjivala se **Bromage-ovom skalom**, Slika 17. Ovom skalom intenzitet motornog bloka procenjuje se na osnovu mogućnosti bolesnika da pomera donje ekstremitete: 0=bez paralize; 1=moguća fleksija u zglobu kolena; 2=nemogućnost fleksije kolena, moguće je pomerati stopala; 3=nemogućnost fleksije stopala ili kompletna motorna blokada.



Slika 17 Procena uspešnosti motornog bloka Bromage-ovom skalom

U svim grupama intraoperativno postojao je neinvazivni hemodinamski monitoring zasnovan na kontinuiranom merenju arterijskog krvnog pritiska (sistolni, dijastolni i srednji) tokom vremenskog intervala od 15 minuta. Vrednosti pulsa, pulsna oksimetrija, EKG i frekvencija respiracije praćeni su kod bolesnika sve tri grupe. Intra i postoperativno beležena je incidence neželjenih efekata: bradikardija, hipotenzija, drhtanje, svrab, mučnina, povraćanje i glavobolja.

Hipotenzijom se smatrao pad sistolnog pritiska ispod 90mmHg ili 25% od početne vrednosti srednjeg arterijskog pritiska.

Bradikardijom se smatrala vrednost srčane frekvence manja od 50 otkucaja/minuti.

Respiratorna depresija definisana je kao manje od 6 respiracija /minuti ili saturacija arterijske krvi kiseonikom (SPO₂) ispod 90%.

U proceni intenziteta bola koristile su se:

Vizuelno analogna skala (VAS): od 0-bez bola do 10-najgori mogući bol i

Numerička skala bola: od 0-bez bola do 10-najgori mogući bol.

Procena bola vršila se neposredno nakon davanja anestezije i u 30-om, 60-om, 90-om, 120-om, 180-om, 240-om i 300-om minutu nakon toga.

Operacije su bile elektivne hirurške intervencije, izvedene u jutarnjim časovima zbog dnevnog ciklusa lučenja hormona. Postoperativno svi bolesnici su prevedeni iz hirurške sale na ortopedsko odeljenje, najpre u sobu za postoperativni nadzor bolesnika, *Post Anesthesia Care Unit* (PACU), a nakon opservacije na odeljenje. Period analgezije definisan je kao vreme od trenutka postizanja potpune senzitivne blokade do trenutka prve potrebe za analgetikom. Kao oporavak motorne funkcije nakon spinalne anestezije smatrana je sposobnost bolesnika da savije nogu u kolenu (**Bromage 1**). Vremenski period trajanja motornog bloka određen je kao vreme od trenutka postizanja motornog bloka stepen 1 (**Bromage 1**), do trenutka povratka motorne funkcije. Tokom postoperativnog perioda senzitivni blok ispitivao se na 10 minuta sve do početka dvosegmentne regresije. Nakon toga ispitivanje se nastavljalo na 20 minuta sve do potpunog oporavka bolesnika.

Oporavak bolesnika, njegov prelaz iz operacionog bloka u PACU, kao i iz PACU na odeljenje, procenjivan je sledećim skalama:

Harris Hip Scor (HHS): od 10 boda-maksimalni invaliditet do 100 boda-bez invaliditeta;

A-test: od 0-nemogućnost izvođenja pokreta do 50-potpuna samostalnost.

3.3 Parametri posmatranja

U sve tri grupe određivani su nivoi sledećih hormona u serumu: kortizol, tiroidni hormoni (T3, T4), TSH, kao i nivo glukoze, CRP-a i broj leukocita i to preoperativno, 2, 4, 12 i 24 sata postoperativno.

Svi uzorci krvi centrifugirani su do 30 minuta od uzorkovanja i nakon toga obrađivani. Serumski kortizol, T3, T4 i TSH mereni su metodom elektrohemiluminiscentnim imunometrijskim esejom. Vrednosti glukoze merene su glukoznom plazma oksidazom. CRP određivan je imunoturbidimetrijskim esejom. Broj leukocita određivan je standardnom hematološkom metodom.

Tabela 1 prikazuje normalne vrednosti kortizola, TSH, T3, T4, serumske glukoze, CRP-a i leukocita.

Tabela 1 Fiziološke granične vrednosti svih parametra istraživanja

Parametar	Vrednosti	Jedinica mere
Kortizol	jutro: 118,6-618 popodne 85,3-459,6	nmol/L
TSH	0,55-4,78	mIU/L
T3	3,95-6,8	pmol/L
T4	11,5-22,7	pmol/L
Glukoza	4,1-5,9	mmol/ L
CRP	0-5	mg/L
Leukociti	3,4-9,7	10 ⁹ /L

3.4 Statistička obrada podataka

Za proračun veličine uzoraka uzimani su rezultati pilot studije koja je obuhvatala prosečne vrednosti i standardne devijacije krvnog pritiska, srčane frekvencije i saturacije hemoglobina kiseonikom nakon davanja spinalne anestezije u ispitivanim grupama. Procena skala bila je vršila se Hi kvadrat testom. Univarijantna i multivarijantna logistička regresija korišćene su za procenu rizika od pojave neželjenih efekata. ANOVA testom dvosmerno se testirala hipoteza uz prihvaćene vrednosti verovatnoće greške prvog tipa $\alpha = 0,01$ i snage studije od 0,9. Izračunavanje veličine uzoraka vršilo se u G power program gde je ukupan studijski uzorak iznosio 162 ispitanika, po 54 ispitanika u svakoj grupi.

Na osnovu prikupljenih podataka formirana je baza podataka u SPSS verzija 16.0 koja se koristila za dalju statističku obradu. Rezultati su prikazani tabelarno i grafički. Deskriptivnom analizom prikazivali su se apsolutni i relativni brojevi, aritmetička sredina i standardna devijacija. Normalnost distribucije ispitivana je Kolmogorov-Smirnov testom. Tokom statističke obrade podataka korišćeni su parametrijski i neparametrijski testovi. Poređivanje srednje vrednosti između grupa vršilo se Studentovim t-testom za zavisne i nezavisne uzorke normalne raspodele. Za poređenje parametara između više od tri grupa korišćena je Analiza varijanse (ANOVA), sa naknadnom post hoc analizom. U slučaju nepravilne distribucije podataka korišćen je Kruskal-Wallis Hi kvadrat test sa naknadnom post hoc analizom za koju je korišćen Mann Whitney U test. Za poređenje atributivnih obeležja korišćen je Hi-kvadrat test odnosno Fisherov test egzaktno verovatnoće. U svim primenjenim statističkim testovima nivo značajnosti razlika je bio 0,05.

3.5. Značaj istraživanja

Dobijeni rezultati ove studije ukazuju na to koja je efektivna doza fentanila kao adjuvanta lokalnom anestetiku, bupivakainu, koja obezbeđuje adekvatan spinalni blok, a incidencu neželjenih efekata svodi na minimum. Time se postiže bolji tretman bolesnika, poboljšava njihov oporavak i kvalitet života.

4. REZULTATI

4.1 Opšti podaci o bolesnicima

Prospektivnom studijom obuhvaćeno je 162 bolesnika (76 muškarca-46,9%, 86 žena-53,1%) koji su u periodu od godinu dana bili podvrgnuti elektivnom hirurškom tretmanu ugradnje endoproteze kuka u Opštoj bolnici Leskovac. Prosečna starosti ispitanika bila je $66,3 \pm 6,8$ godina. Najstariji bolesnik u vreme intervencije imao je 80 godina, a najmlađi 48. Prosečna telesna težina ispitanika iznosila je $79,3 \pm 13,0$ kg. Hirurška intervencija ugradnje veštačkog kuka u proseku je trajala 106,7 minuta, (Tabela 2).

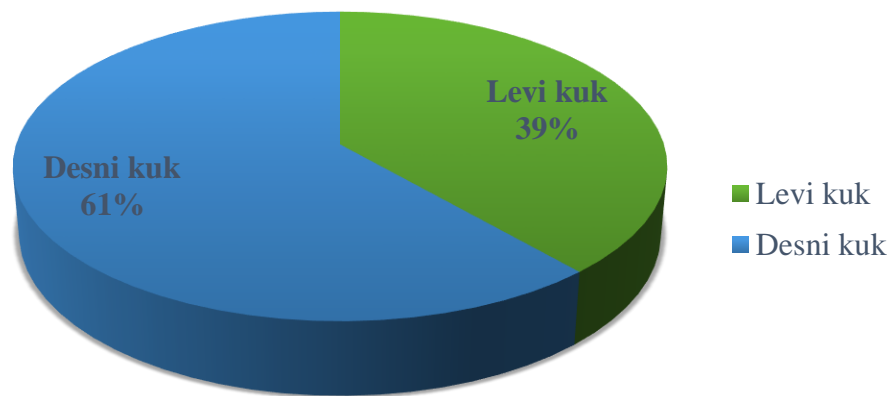
Tabela 2 Demografski podaci o pacijentima i vremenskom period trajanja hirurške intervencije po grupama

	Grupa I	Grupa II	Grupa III	F/ χ^2 †	p
Starost (godine)	66,4±8,5	67,2±9,0	67,2±7,8	0,93	0,40
Pol (M*/Ž**)	25/29	26/28	25/29	0,59 †	
BMI^u (kg/m²)	25,1±1,8	24,8±2,5	24,5±2,7	0,05	0,95
Trajanje hirurške intervencije (min)	106,7±7,18	106,7±7,0	106,7±8,6	0,71	0,51

F/ANOVA; † χ^2 -Hi kvadrat test; * Muško/ ** Žensko; ^u Indeks telesne mase; Vrednosti u tabelama prikazane su kao srednja vrednost \pm standardna devijacija;

U odnosu na polnu strukturu ispitivane grupe bile su homogene. Starosna struktura bolesnika sve tri grupe u vreme vršenja operacije nije imala statistički značajne razlike (F=0,93; p=0,40). Indeks telesne mase (*Body Mass Index*, BMI) se nije značajno razlikovao među ispitanim bolesnicima (p> 0,05). Analizom rezultata među ispitanim grupama nije nađena statistički značajna razlika u trajanju hirurške intervencije (F=0,71; p=0,51).

Veći broj bolesnika, 75 (61,0%), bio je podvrgnut elektivnoj hirurškoj intervenciji ugradnje veštačke proteze desnog kuka, Grafikon 1.



Grafikon 1 Incidenca hirurške intervencije zavisno od strane tela

4.2 C-reaktivni protein

Vrednosti serumskog C-reaktivnog proteina (mg/L), u sve tri grupe ispitanika prikazane su u Tabeli 3.

Tabela 3 Prikaz vrednosti serumskog C-reaktivnog protein (mg/L) za sve tri grupe

Grupa	Vreme	Prosečna vrednost ± SD*	Minimalna vrednost†	Maksimalna vrednost††
I	preoperativo	3,6±3,2	0,3	16,7
	2h	3,9±2,6	0,3	10,1
	4h	5,0±2,0	1,2	8,8
	12h	4,9±1,4	2,2	8,5
	24h	4,1±1,1	2,0	6,4
II	preoperativo	3,1±2,6	0,2	14,0
	2h	3,7±2,4	0,5	12,7
	4h	4,4±2,2	1,1	13,0
	12h	4,1±1,6	1,5	10,8
	24h	3,5±1,4	1,1	8,9
III	preoperativo	3,9±3,8	0,1	16,3
	2h	4,5±3,3	0,3	15,5
	4h	4,6±2,4	1,3	11,5
	12h	4,1±1,9	0,7	9,9
	24h	3,5±1,6	0,5	7,8

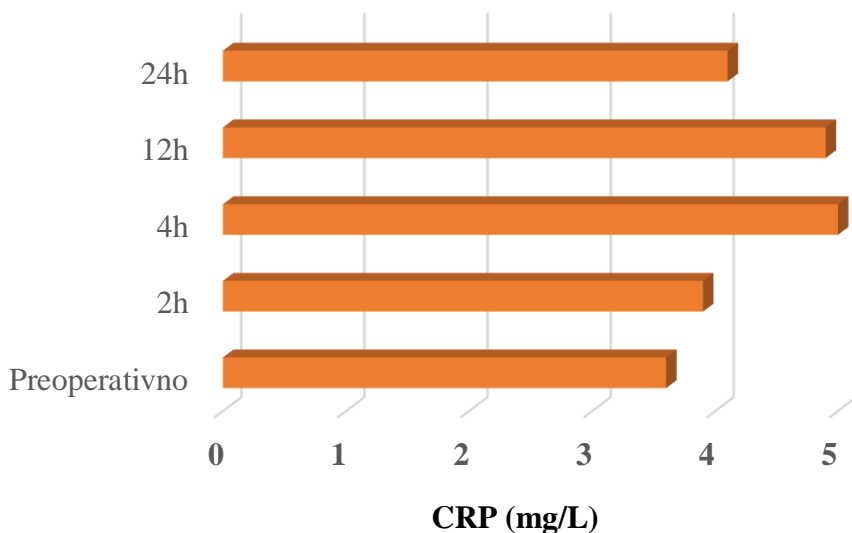
*standardna devijacija; † Minimalna vrednost C- reaktivnog proteina (mg/ L) u grupi; †† maksimalna vrednost C-reaktivnog proteina (mg/ L) u grupi; I - Grupa I; II - Grupa II; III - Grupa III

Tokom ove studije, dobijeni rezultati upoređivani su unutar svake grupe ispitanika. Vrednosti zabeležene u ispitanike Grupe I prikazani su Grafikonom 2. Uočava se, da u odnosu na preoperativnu vrednost, nema statistički značajne razlike u vrednostima dobijenim dva sata nakon operacije ($F=0,40$; $p=0,53$).

Posle četiri sata od operacije, prosečna serumska vrednost CRP- a (mg/L) statistički značajno raste u odnosu na preoperativnu vrednost ($F=6,85$; $p=0,01$).

Dvanaest sati od hirurškog tretmana vrednosti CRP- a (mg/L) su i dalje povišene i statistički su značajno različite u odnosu na početne vrednosti ($F=7,38$; $p=0,01$).

Nakon dvadeset i četiri sata od hirurškog tretmana vrednosti CRP-a (mg/L) se smanjuju. Statistički značajnih razlika u odnosu na preoperativnu vrednost u ovom period nije bilo ($F=0,96$; $p=0,33$).



Grafikon 2 Vrednosti CRP (mg/L) u ispitanike Grupe I

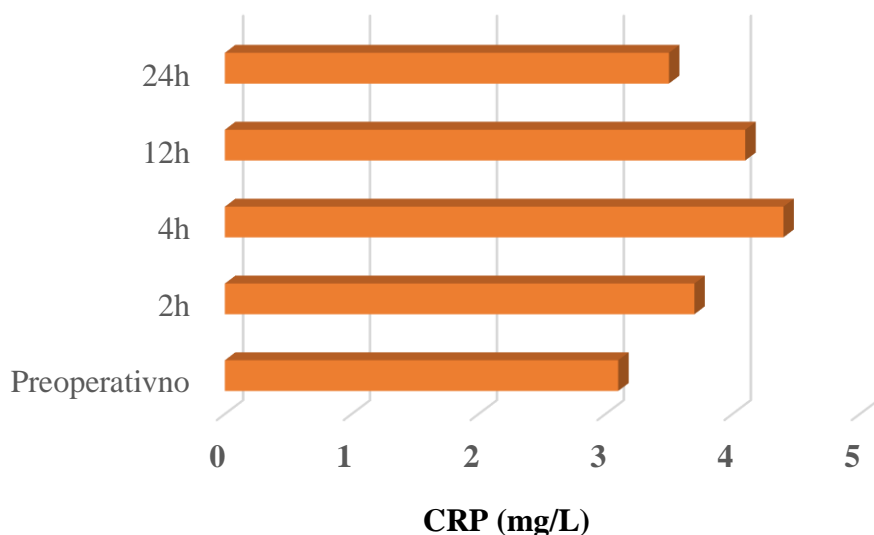
Grafikon 3 prikazuje izmerene vrednosti C-reaktivnog proteina (mg/L) pre i nakon hirurškog tretmana u ispitanike Grupe II.

Analizom dobijenih rezultata uočava se, da nakon dva sata od hirurškog tretmana nije bilo statistički značajnih razlika vrednosti u odnosu na preoperativne ($F=1,47$; $p=0,23$).

Četiri sata od operacije, vrednosti serumskog CRP-a (mg/L) su u porastu i statistički su značajno veće u odnosu na preoperativne ($F=7,82$; $p=0,01$).

Dvanaest sati od operacije vrednosti su u blagom padu, ali su statistički različite od početnih ($F=20,93$; $p < 0,001$).

Vrednosti dobijene nakon dvadeset i četiri sata od operacije, nisu imale statistički značajna odstupanja u odnosu na početnu, preoperativnu vrednost ($F=1,26$; $p=0,26$).



Grafikon 3 Vrednost CRP (mg/L) u ispitanike Grupe II

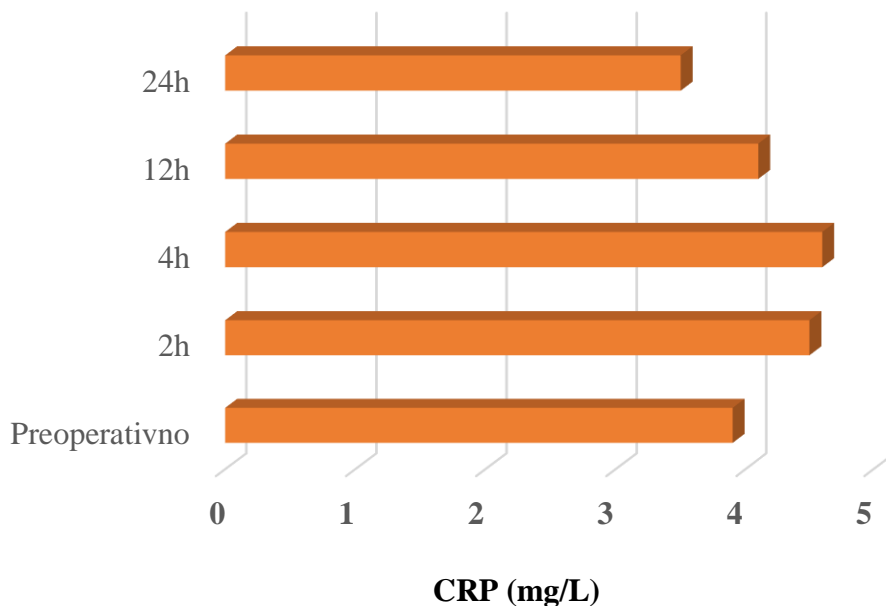
Dobijene vrednosti u bolesnika Grupe III prikazane su Grafikonom 4.

Analizom dobijenih rezultata dva sata nakon hirurškog tretmana nema statističkih značajnih razlika u odnosu na preoperativne vrednosti ($F=1,1$; $p=0,29$).

Statistički značajnih odstupanja u odnosu na preoperativne vrednosti nije bilo ni nakon četiri sata od hirurškog tretmana ($F=1,50$; $p=0,22$).

Dvanaest sati od operacije, takođe se ne opisuju statistički značajne razlike između dobijenih i preoperativnih vrednosti ($F=0,23$; $p=0,63$).

Dvadeset i četiri sata od operacije nisu nađene statistički značajne razlike vrednosti CRP- a (mg/L) u dobijenim vrednostima u odnosu na preoperativne ($F=0,20$; $p=0,66$).



Grafikon 4 Dobijene vrednosti CRP-a (mg/L) u bolesnike Grupe III

Tokom studije praćene su i između grupa upoređivane vrednosti CRP-a (mg/L) izmerene preoperativno, dva sata, četiri sata, dvanaest sati i dvadeset i četiri sata nakon hirurškog tretmana (Tabela 4).

Tabela 4 Serumske vrednosti CRP (mg/L) sve tri grupe

Vreme	Grupa I	Grupa II	Grupa III	F	p	Post Hoc
preoperativno	3,6±3,2	3,1±2,6	3,9±3,8	0,91	0,40	
2h	3,9±2,6	3,7±2,4	4,5±3,3	1,27	0,28	
4h	5,0±2,0	4,4±2,2	4,6±2,4	0,81	0,45	
12h	4,9±1,4	4,1±1,6	4,1±1,9	5,06	0,007	b, c
24h	4,1±1,1	3,5±1,4	3,5±1,6	1,31	0,27	a, b

F/ ANOVA; Vrednosti u tabelama prikazane su kao srednja vrednost±standardna devijacija; a (I vs II), b (I vs III), c (II vs III)

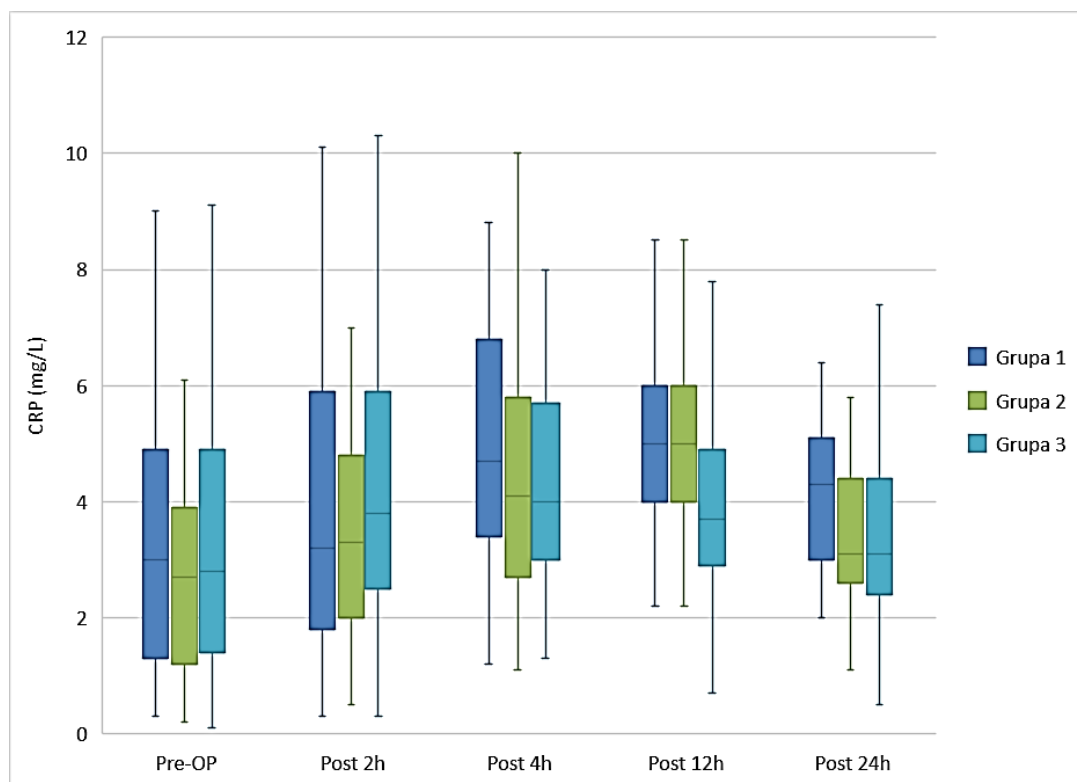
Analiza dobijenih rezultata pokazala je, da preoperativno nije bilo statistički značajne razlike u vrednostima CRP-a (F=0,91; p=0,40). Za sve posmatrane grupe prosečan nivo serumskog CRP-a bio je oko 3,5 mg/L, Grafikon 5.

Dva sata od operacije ne uočavaju se statistički značajne razlike u dobijenim vrednostima između grupa (F=1,27; p=0,28).

Posle četiri sata od operacije, prosečna vrednost CRP-a po grupama iznosila je 4,7 mg/L. U poređivanjem vrednosti sa preoperativnim, ne opisuje se statistički značajna razlika ($F=0,81$; $p=0,45$). Najveća vrednost zabeležena je u Grupi I, 13,0 mg/L. U ispitanike Grupe II zabeležena je najmanja vrednost, 1,1mg/L.

Značajna statistička odstupanja vrednosti opisuju se dvanaest sati od operacije ($F=5,06$; $p<0,001$).

Nakon dvadeset i četiri sata od operacije vrednosti su u padu, ali nema statistički značajne razlike između grupa ($F=1,31$; $p=0,27$).



Grafikon 5 Vrednost CRP-a u ispitanike sve tri grupe tokom preoperativnog perioda i nakon hirurškog tretmana

4.3 Glikemija

Vrednosti glikemije (mmol/ L) bolesnika sve tri grupe tokom preoperativnog i postoperativnog perioda praćenja prikazane su u Tabeli 5.

Tabela 5 Vrednost glikemije (mmol/L) bolesnika sve tri grupe

Grupa	Vrednost glikemije (mmol/L)	Prosečna vrednost \pm SD*	Minimalna vrednost†	Maksimalna vrednost††
I	preoperativno	5,0 \pm 0,6	4,0	5,9
	2h	6,2 \pm 0,8	4,6	7,7
	4h	7,3 \pm 1,1	5,3	9,9
	12h	6,4 \pm 0,7	5,2	8,2
	24h	5,5 \pm 0,5	4,4	6,7
II	preoperativno	5,1 \pm 0,6	4,0	5,5
	2h	6,1 \pm 1,1	4,6	10,8
	4h	6,1 \pm 0,7	5,0	7,7
	12h	5,5 \pm 0,6	4,4	6,6
	24h	5,1 \pm 0,4	4,1	6,0
III	preoperativno	5,1 \pm 0,6	4,0	5,9
	2h	5,7 \pm 1,1	3,8	8,6
	4h	6,3 \pm 0,8	4,9	8,1
	12h	5,9 \pm 0,5	4,9	7,3
	24h	5,5 \pm 0,5	4,3	6,2

*standardna devijacija; † Minimalna vrednost glikemije (mmol/L) u grupi; †† Maksimalna vrednost glikemije (mmol/L) u grupi; I -Grupa I; II -Grupa II; III –Grupa III

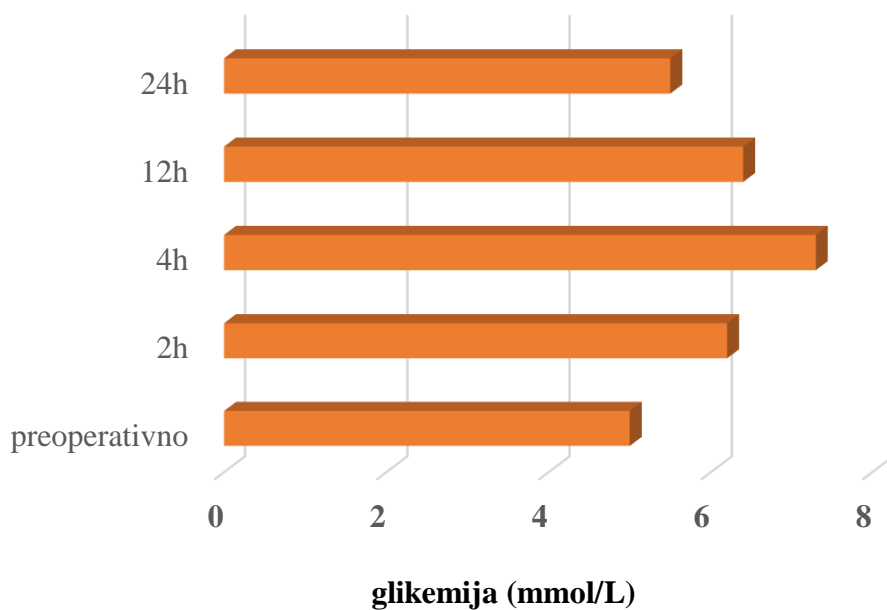
Vrednosti glikemije tokom postoperativnog perioda upoređivane su sa preoperativnim u svakoj od grupa.

Analizom dobijenih rezultata u ispitanike Grupe I, Grafikon 6, uočava se statistički značajan porast vrednosti u odnosu na preoperativne dva sata od operacije ($F=31,1$; $p<0,001$).

Nakon četiri sata od hirurškog tretmana vrednosti su statistički značajno veće u odnosu na preoperativne ($F=171,9$; $p<0,001$).

Dvanaest sati od operacije dolazi do blagog pada vrednosti, ali su one i dalje statistički značajno različite od preoperativnih ($F=120,62$; $p<0,001$).

Takođe, vrednosti dobijene dvadeset i četiri sata nakon hirurškog tretmana statistički su različite od preoperativnih ($F=19,25$; $p<0,001$).



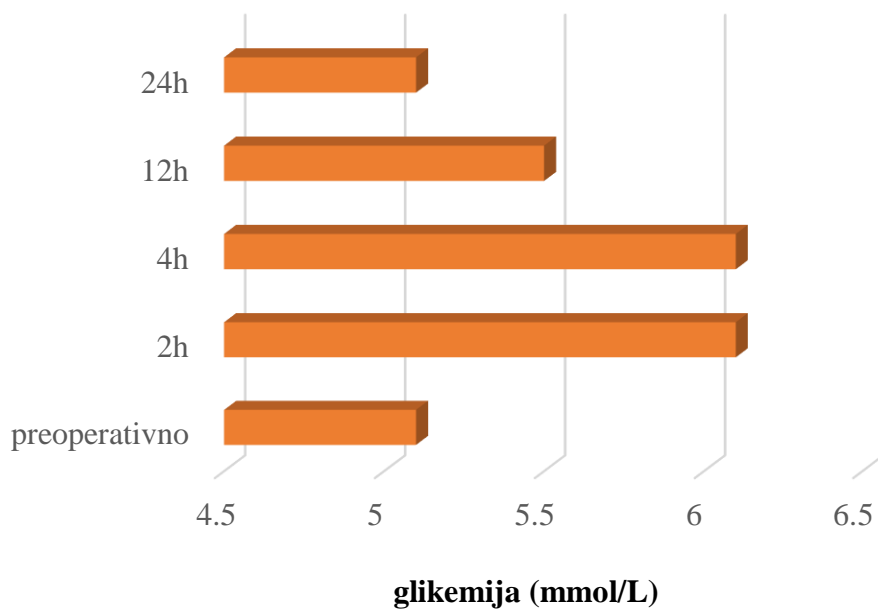
Grafikon 6 Vrednost glikemije u ispitanike Grupe I

U ispitanike Grupe II, upoređivanjem preoperativne vrednosti glikemije ispitanika i dobijenih vrednosti dva sata nakon operacije opisuje se statistički značajni porast ($F=21,1$; $p<0,001$), Grafikon 7.

Četiri sata nakon operacije vrednosti glikemije su statistički značajno više od preoperativnih ($F=62,97$; $p<0,001$).

Iako, nakon dvanaest sati od operacije, dolazi do pada vrednosti, postoji statistički značajna razlika ($F=10,25$; $p<0,001$).

Dvadeset i četiri sata nakon hirurškog tretmana izmerene vrednosti ispitanika ne pokazuju ststistički značajnu razliku u odnosu na preoperativne ($F=0,02$; $p=0,88$).



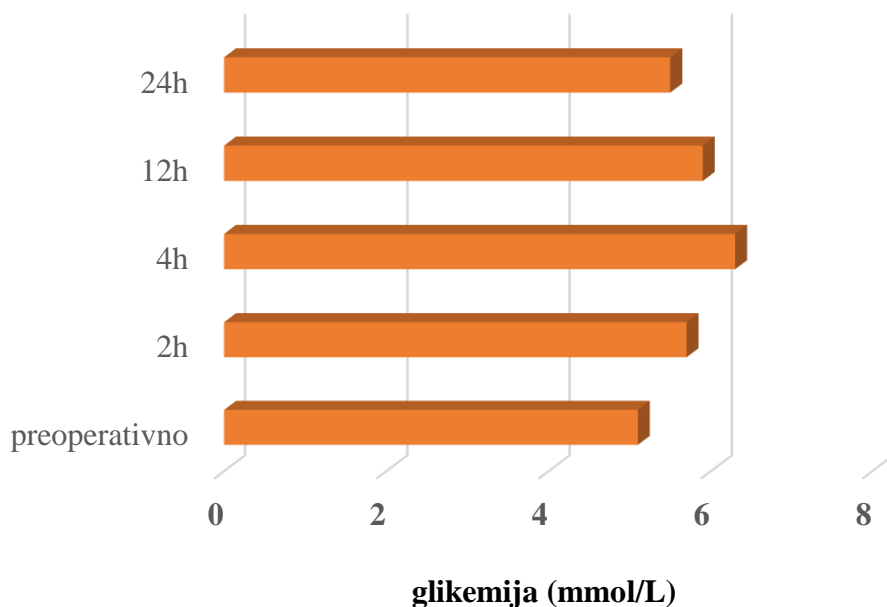
Grafikon 7 Vrednosti glikemije u ispitanike Grupe II

Tokom studije upoređivane su dobijene vrednosti glikemije ispitanika Grupe III, Grafikon 8. Analizom rezultata dva sata nakon operacije dobijene vrednosti su statistički značajno veće u odnosu na preoperativne ($F=14,42$; $p<0,001$).

Nakon četiri sata od operacije vrednosti i dalje rastu i statistički su značajno različite u odnosu na preoperativne ($F=80,1$; $p<0,001$).

Dvanaest sati posle hirurškog tretmana vrednosti glikemije (mmol/L) u ispitanike su u blagom padu, ali statistički značajno različite od preoperativnih ($F=52,6$; $p<0,001$).

I posle dvadeset i četiri sata nakon hirurškog tretmana vrednosti su i dalje statistički različite od preoperativnih ($F=20,19$; $p<0,001$).



Grafikon 8 Vrednosti glikemije u ispitanike Grupe III

Dobijene vrednosti glikemije u krvi ispitanika (mmol/L) daljom analizom upoređivane su između grupa, Tabela 6.

Tabela 6 Glikemijske vrednosti (mmol/L) grupa

Vreme	Grupa I	Grupa II	Grupa III	F	P	Post Hoc
preoperativno	5,0±0,6	5,1±0,6	5,1±0,6	0,2	0,78	
2h	6,2±0,8	6,1±1,1	5,7±1,1	0,7	0,50	
4h	7,3±1,1	6,1±0,7	6,3±0,8	16,7	0,00	a, b
12h	6,4±0,7	5,5±0,6	5,9±0,5	29,5	0,00	a, b, c
24h	5,5±0,5	5,1±0,4	5,5±0,5	11,7	0,000018	a, c

F- ANOVA; Vrednosti u tabelama prikazane su kao srednja vrednost±standardna devijacija; a (I vs II), b (I vs III), c (II vs III)

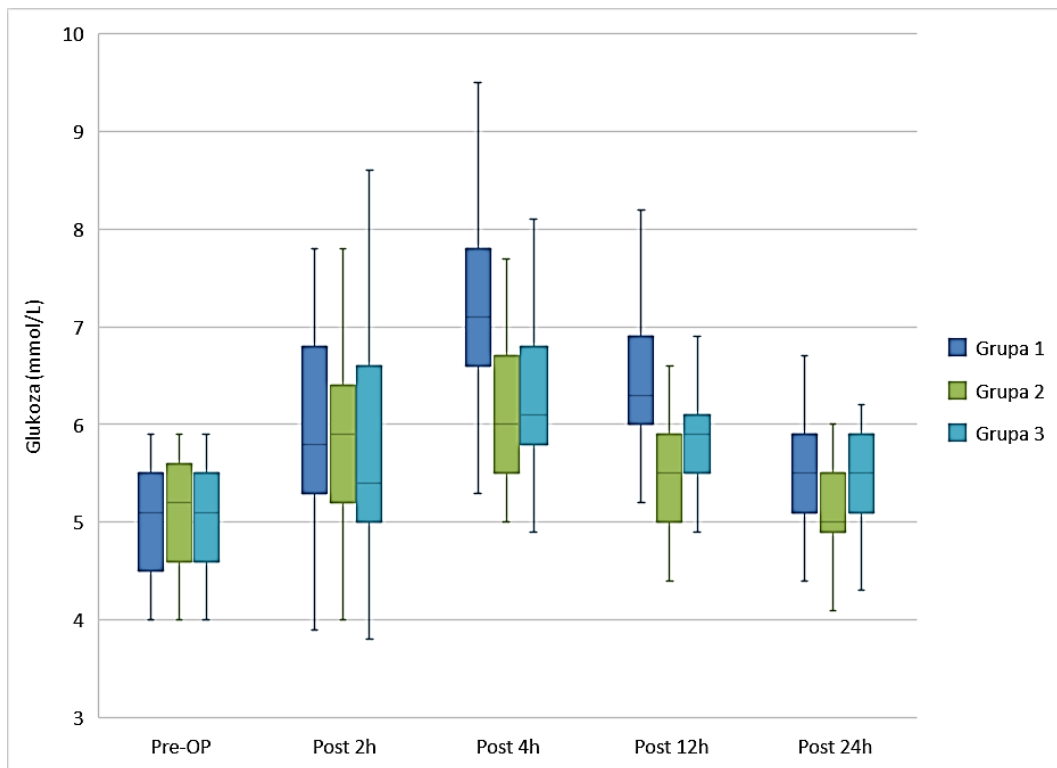
U vrednostima preoperativnog perioda, nije bilo statistički značajnih razlika između grupa, $F=0,25$; $p=0,78$, Grafikon 9. Prosečna vrednost za sve tri grupe iznosila je $5,1±0,05$ mmol/L. Najviša vrednost bila je $5,9$ mmol/L, a najniža $5,5$ mmol/L.

Vrednosti su bile bez statistički značajnih razlika dva sata od operacije ($F=0,70$; $p=0,50$).

Posle četiri sata od operacije, prosečne vrednosti glikemije (mmol/L) su u porastu, ali se statistički se značajno ne razlikuju ($F=16,70$; $p<0,001$). Najviša prosečna vrednost, $7,3$ mmol/L, zabeležena je u Grupi I, a najniža u Grupi II, $6,1$ mmol/L. Daljom analizom rezultata statistički značajna razlika opisuje se u dobijenim vrednostima Grupe I u poređenju sa Grupom II ($F=42,55$; $p<0,001$) i sa Grupom III ($F=29,86$; $p<0,001$).

Razlika prosečnih vrednosti glikemije po grupama se opisuje dvanaest sati posle operacije ($F=29,50$; $p<0,001$). Najviša vrednost glikemije beleži se u Grupi I, $6,4$ mmol/L, a najniža u Grupi II, $5,5$ mmol/L.

Posle dvadeset i četiri sata od operacije, prosečne vrednosti glikemije po grupama opadaju, ali se značajno statistički razlikuju ($F=11,73$; $p<0,001$). Analizom dobijenih rezultata uočava se statistički značajna razlika vrednosti Grupe II u odnosu na Grupom I ($F=13,99$; $p<0,001$) i Grupe II u odnosu na Grupom III ($F=19,26$; $p<0,001$).



Grafikon 9 Vrednosti glikemije u ispitanike tokom preoperativnog i postoperativnog perioda

4. 4 Kortizol

Tokom studije praćene su vrednosti kortizola (nmol/L) u serumu ispitanika sve tri grupe.

Deskriptivni parametri preoperativno, dva, 4, dvanaest i dvadeset i 4 sata nakon početka operacije prikazane su u Tabeli 5.

Tabela 5 Vrednosti kortizola (nmol/L) u ispitanike sve tri grupe merene preoperativno, 2h, 4h, 12h i 24h nakon početka hirurškog tretmana

Grupa	Vrednost kortizola (nmol/L)	Prosećna vrednost \pm SD*	Minimalna vrednost†	Maksimalna vrednost††
I	preoperativno	408,2 \pm 140,6	145,7	615,4
	2h	416,5 \pm 140,5	160,6	618,8
	4h	523,2 \pm 110,4	257,8	730,8
	12h	514,6 \pm 85,9	367,9	670,7
	24h	433,2 \pm 62,3	330,2	578,3
II	preoperativno	393,5 \pm 130,6	118,8	662,0
	2h	396,3 \pm 125,3	124,1	656,9
	4h	443,3 \pm 113,0	150,7	606,1
	12h	501,1 \pm 76,1	365,5	610,9
	24h	436,3 \pm 89,0	189,9	579,1
III	preoperativno	415,0 \pm 107,4	188,4	616,8
	2h	468,1 \pm 149,1	126,0	689,8
	4h	542,6 \pm 99,5	230,3	689,8
	12h	528,6 \pm 67,1	367,7	622,7
	24h	458,0 \pm 62,8	288,8	567,7

*standardna devijacija; † Minimalna vrednost kortizola (nmol/L) u grupi;

†† Maksimalna vrednost kortizola (nmol/L) u grupi; I-Grupa I; II-Grupa II; III-Grupa III

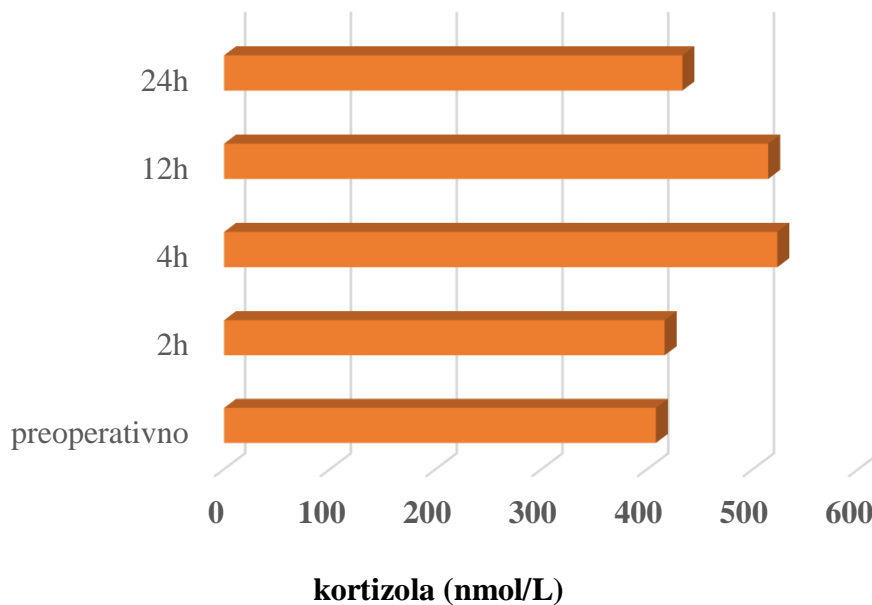
Tokom studije, u sve tri ispitivane grupe, dobijene vrednosti kortizola (nmol/L) postoperativno, upoređivane su sa preoperativnim vrednostima.

Analizom dobijenih rezultata ispitanika Grupe I, Grafikon 10, uočava se da nakon dva sata od operacije izmerene vrednosti nisu bile statistički različite od preoperativnih ($F=0,09$; $p=0,77$).

Nakon četiri sata od hirurškog tretmana vrednosti kortizola (nmol/L) su u porasti i statistički se značajno razlikuju od preoperativnih ($F=21,11$, $p<0,001$).

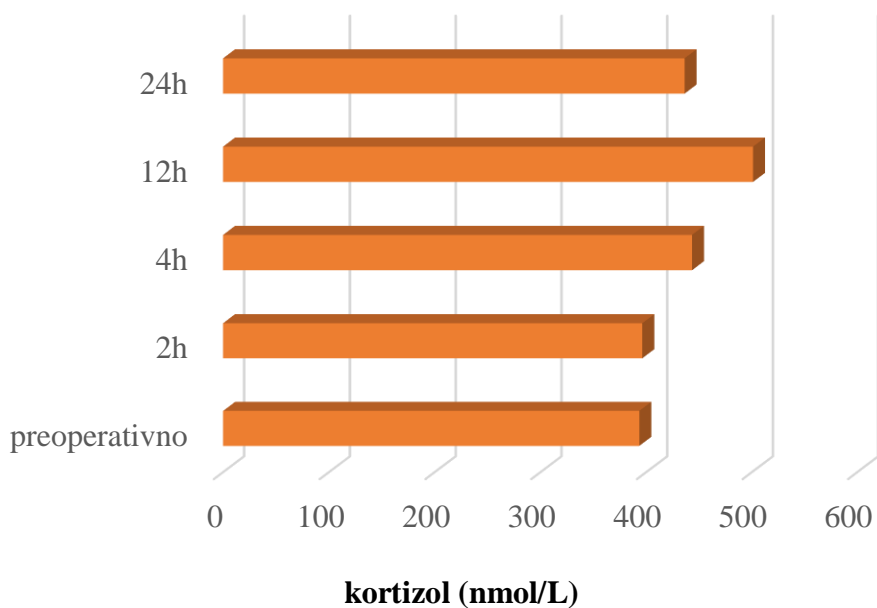
Dvanaest sati nakon operacije, vrednosti kortizola (nmol/L) su u blagom padu, ali se statistički i dalje razlikuju značajno u odnosu na preoperativne vrednosti ($F=21,27$, $p<0,001$).

Dvadeset i četiri časa od hirurškog tretmana opisuje se pad serumskih vrednosti kortizola i nema statistički značajnijih razlika u odnosu na preoperativne vrednosti ($F=0,36$; $p=0,55$).



Grafikon 10 Vrednosti kortizola u ispitanike Grupe I tokom preoperativnog i postoperativnog perioda

Promena vrednosti serumskog kortizola u ispitanike Grupe II prikazana je Grafikonom 11. Analizom rezultata, uočava se da nema statistički značajnih promena vrednosti tokom prvih dva sata postoperativnog merenja u odnosu na preoperativnu vrednost ($F=0,004$; $p=0,95$). Četiri sata od hirurškog tretmana vrednosti kortizola (nmol/L) u serumu ispitanika rastu i statistički se značajno razlikuju od preoperativnih ($F=5,21$; $p=0,02$). Posle dvanaest sati od operacije vrednosti kortizola (nmol/L) u serumu i dalje rastu. Statistički su značajno različite u poređenju sa preoperativnim vrednostima ($F=21,89$, $p<0,001$). Nakon dvadeset i četiri sata od operacije beleži se pad vrednosti serumskog kortizola (nmol/L). Nema statistički značajnih razlika u odnosu na preoperativne vrednosti ($F=3,74$; $p=0,05$).



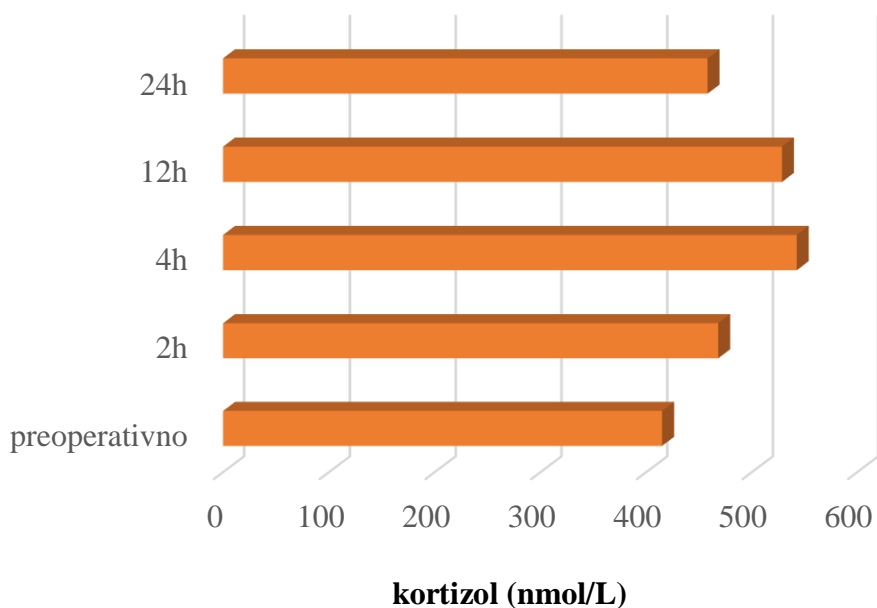
Grafikon 11 Prikaz vrednosti kortizola izmerene u Grupi II preoperativno i nakon hirurškog tretmana

Grafikon 12 prikazuje se promena vrednosti kortizola (nmol/L) u serumu ispitanika Grupe III. Analizom dobijenih rezultata uočava se da se dobijene vrednosti dva sata od hirurškog tretmana statistički značajno rastu ($F=43,3$; $p=0,04$).

Četiri sata od operacije izmerene vrednosti kortizola (nmol/L) u serumu ispitanika i dalje su statistički značajno veće od preoperativnih ($F=39,5$; $p<0,001$).

Dvanaest sati nakon hirurškog tretmana dolazi do blagog pada vrednosti, ali su one statistički značajno veće od preoperativnih ($F=41,82$; $p<0,001$).

Takođe, nakon dvadeset i četiri sata od operacije beleži se pad vrednosti serumskog kortizola (nmol/L) ispitanika, ali i dalje postoji statistički značajna razlika u odnosu na i izmerene preoperativne vrednosti ($F=6,20$; $p=0,01$).



Grafikon 12 Promena vrednosti kortizola (nmol/L) u ispitanike Grupe III tokom zadatih vremenskih intervala

Tokom studije, dobijene vrednosti preoperativno, dva sata, četiri sata, dvanaest sati i dvadeset i četiri sata nakon operacije, upoređivane su između grupa, Tabela 8.

Tabela 8 Vrednosti glikemije ispitanika Grupe I, Grupe II i Grupe III

Vreme	Grupa I	Grupa II	Grupa III	F	p	Post Hoc
preoperativno	408,2±140,6	393,5±130,6	415,0±107,4	0,38	0,68	
2h	416,5 ±140,5	396,3±125,3	468,1±149,1	2,92	0,06	c
4h	523,2 ±110,4	443,3±113,0	542,6±99,5	12,22	0,000012	a, c
12h	514,6 ± 85,9	501,1±76,1	528,6±67,1	1,67	0,19	
24h	433,2 ±62,3	436,3±89,0	458,0±62,8	1,78	0,17	b

F-ANOVA; Vrednosti u tabelama prikazane su kao srednja vrednost±standardna devijacija; a (I vs II), b (I vs III), c (II vs III)

Analiza dobijenih rezultata, Grafikon 13, pokazala je da preoperativne vrednosti upoređivane između grupa nisu imale statistički značajne razlike u prosečnim vrednostima serumskog kortizola (nmol/L), $F=0,38$; $p=0,68$. U sve tri grupe, prosečna koncentracija kortizola bila je oko 405,6 nmol/L.

Dva sata nakon operacije vrednosti kortizola između grupa statistički se značajno ne razlikuju, $F=2,92$; $p=0,06$. Najveći porast vrednosti beleži se u Grupi III, 468,1 nmol/L, a najmanji u Grupi II, 396,3nmol/L. Promene u Grupi III bile su bliske sa promenama u Grupi I.

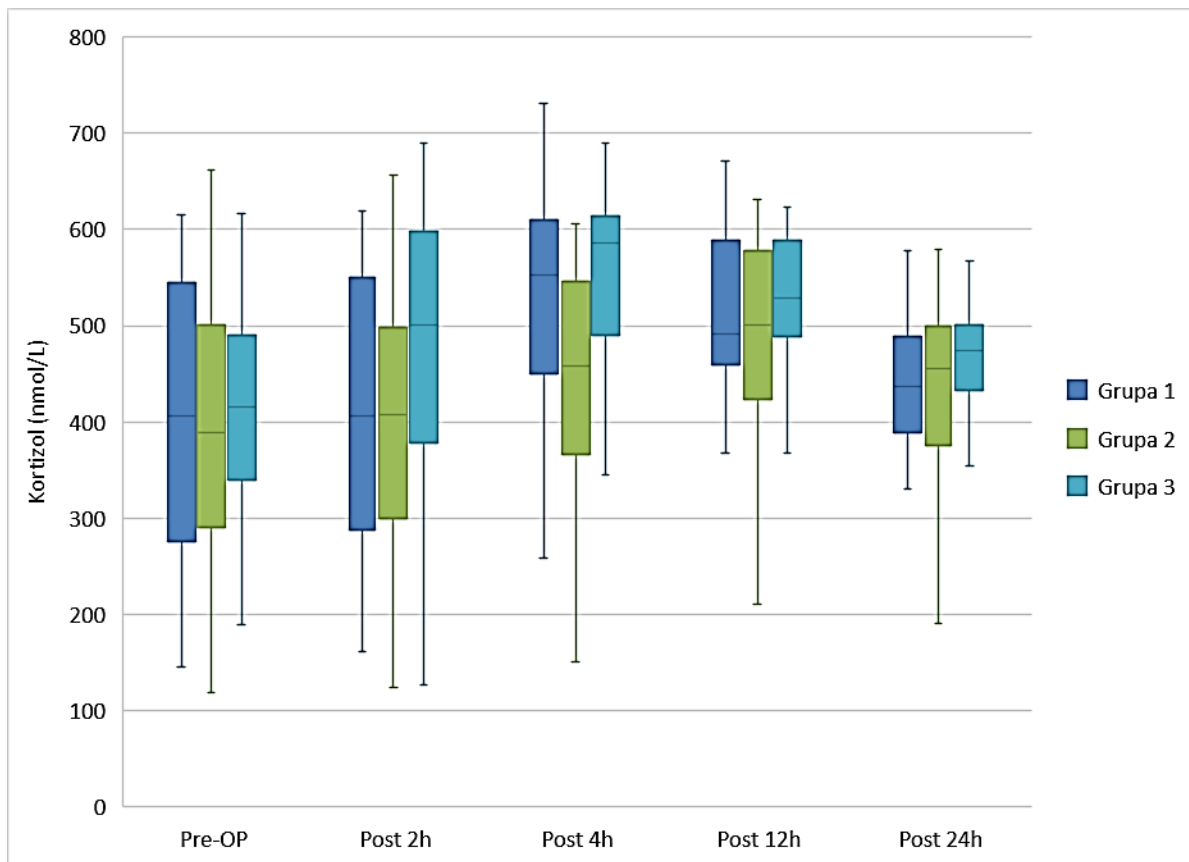
Četiri sata nakon operacije prosečne vrednosti kortizola po grupama se razlikuju statistički veoma značajno, $F=12,22$; $p<0,001$. Najveća vrednost zabeležena je u Grupi III, 542,6nmol/L, a najniža u Grupi II, 443,3 nmol/L. Promene vrednosti u Grupi III bile su slične promenama u Grupi I.

Nakon dvanaest sati od operacije prosečne vrednosti po grupama se statistički značajno ne razlikuju ($F=1,67$; $p=0,19$). Najveća vrednost kortizola opisana je u Grupi III, 528,6nmol/L, a najmanja u Grupi II, 501,1nmol/L. Primetno je da su u Grupi I i Grupi III vrednosti kortizola

(nmol/L) bile nešto niže nego posle četiri sata od operacije. Izuzetak je Grupa II, gde su one bile u blagom porastu.

Nakon dvadeset i četiri sata od hirurškog tretmana dolazi do pada vrednosti serumskog kortizola (nmol/L) u ispitanike sve tri grupe.

One se sada statistički značajno ne razlikuju ($F=1,78$; $p=0,17$). Najviša vrednost zabeležena je u Grupi III, 458,0 nmol/L, a najniža u Grupi I, 433,2 nmol/L. Vrednosti u Grupi II bile su bliske vrednostima Grupe I.



Grafikon 13 Vrednosti serumskog kortizola u ispitanike tokom zadatih vremeskih interval

4.5 Tireostimulirajući hormon

Vrednosti TSH praćene su kod svih bolesnika Grupe I, Grupe II i Grupe III pre i posle operacije (Tabela 9).

Tabela 9 Prikaz vrednosti TSH u ispitanike sve tri grupe tokom preoperativnog i postoperativnog perioda

Grupa	Vrednosti TSH (mIU/ L)	Srednja vrednost \pm SD*	Minimalna vrednost†	Maksimalna vrednost††
I	preoperativno	1,9 \pm 1,1	0,4	4,5
	2h	2,6 \pm 1,4	0,3	6,1
	4h	2,4 \pm 0,9	0,7	5,1
	12h	2,1 \pm 0,8	0,4	4,9
	24h	1,6 \pm 0,8	0,4	4,2
II	preoperativno	1,9 \pm 0,9	0,5	4,7
	2h	2,2 \pm 1,1	0,4	5,1
	4h	2,8 \pm 0,9	1,0	5,1
	12h	2,3 \pm 0,7	0,7	4,4
	24h	1,8 \pm 0,7	0,5	3,8
III	preoperativno	1,8 \pm 0,8	0,1	3,7
	2h	2,3 \pm 1,1	0,2	4,5
	4h	3,1 \pm 0,8	1,5	5,0
	12h	2,5 \pm 0,7	1,1	4,2
	24h	2,0 \pm 0,6	0,7	3,6

*standardna devijacija; † Minimalna vrednost TSH (mIU/L) u grupi; †† Maksimalna vrednost TSH (mIU/L) u grupi; I - Grupa I; II - Grupa II; III – Grupa III

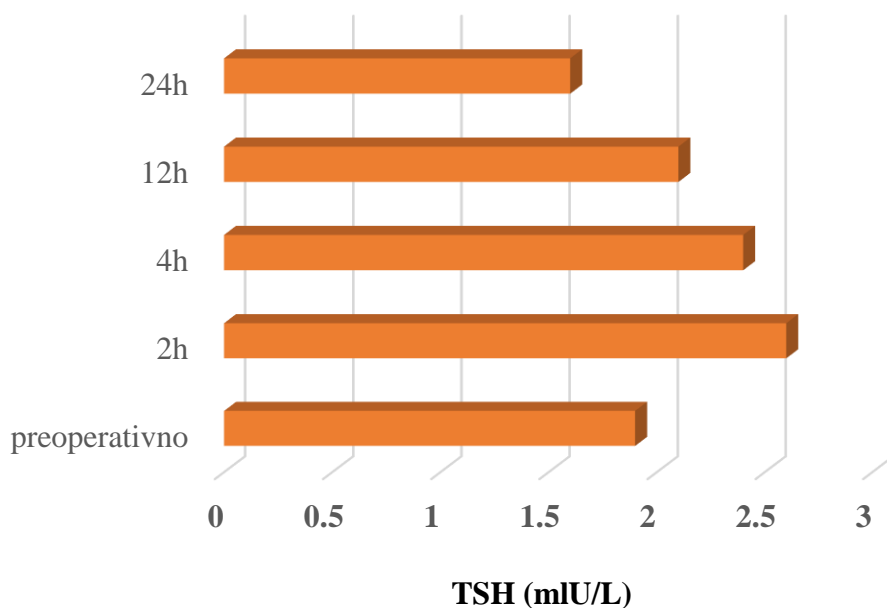
Tokom studije dobijene vrednosti TSH (mIU/L) postoperativno upoređivane su sa preoperativnim vrednostima ispitanika u svakoj grupi. Grafikonom 14 prikazane su vrednosti ovog hormona u ispitanika Grupe I.

Vrednosti dobijene dva sata nakon hirurškog tretmana bile su statistički značajno veće nego preoperativno ($F=7,94$; $p<0,001$).

Takođe, četiri sata od operacije izmerene vrednosti TSH bile su još uvek statistički značajno veće nego preoperativne ($F=7,32$; $p<0,001$).

Nakon dvanaest sati od operacije vrednosti počinju da padaju. Sad nema statistički značajne razlike u odnosu na preoperativne vrednosti ($F=1,21$; $p=0,27$).

Dvadeset i četiri sata od hirurškog tretmana vrednosti su bile bez statističkih razlika u odnosu na preoperativne ($F=1,62$; $p=0,20$).



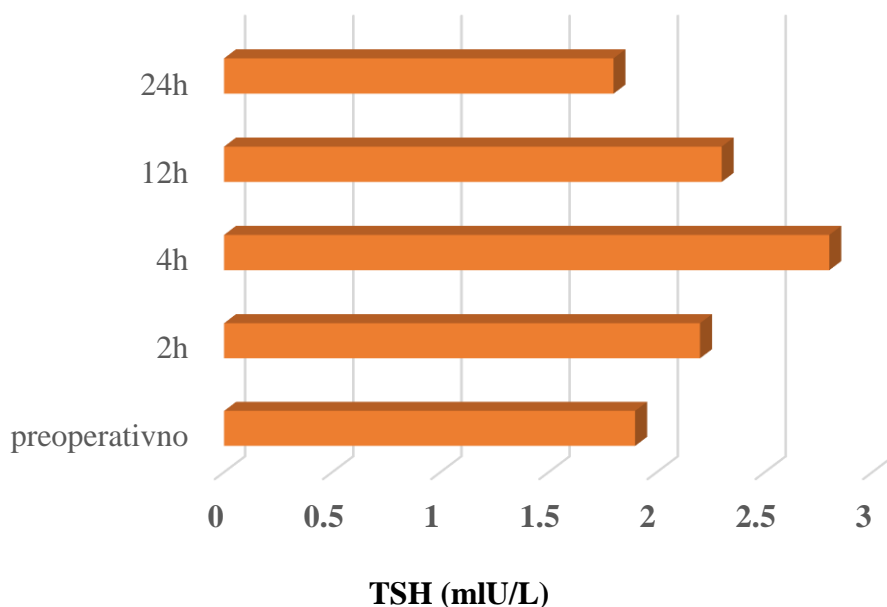
Grafikon 14 Vrednosti TSH (mIU/L) u ispitanike Grupe I

Analizom vrednosti TSH (mIU/L) u Grupi II, Grafikon 15, dva sata od operacije uočava se da nema statistički značajnih razlika u odnosu na preoperativne vrednosti ($F=2,28$; $p=0,13$).

Četiri sata nakon hirurškog tretmana vrednosti hormona statistički značajno rastu ($F=21,52$; $p<0,001$).

Nakon dvanaest sati od operacije uočava se blagi pad vrednosti TSH (mIU/L), ali su one statistički značajno veće u odnosu na preoperativne vrednosti ($F=6,17$; $p=0,01$).

Nakon dvadeset i četiri sata od početka hirurškog tretmana vrednosti su bez statistički značajne razlike u odnosu na preoperativne vrednosti ($F=0,53$; $p=0,47$).



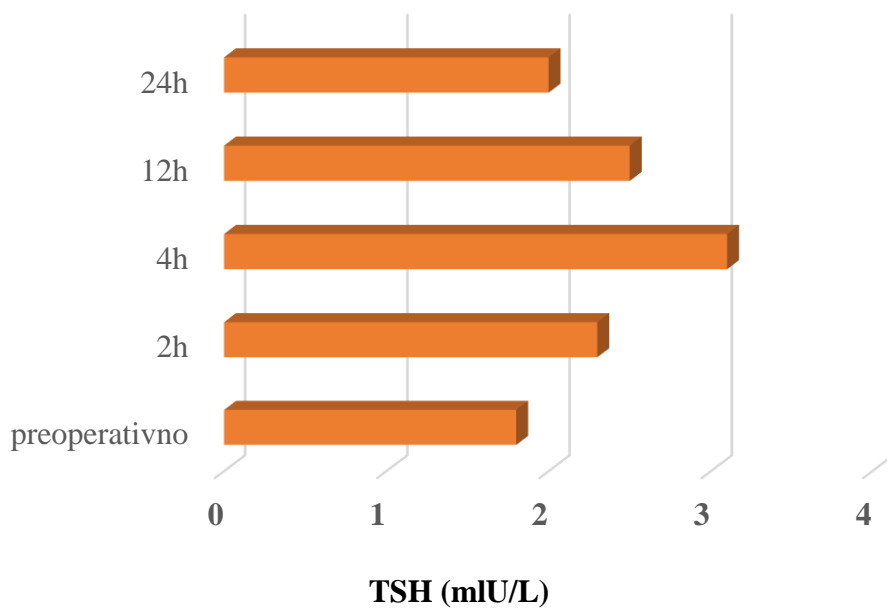
Grafikon 15 Vrednosti dobijene u ispitanike Grupe II tokom preoperativnog perioda, 2h, 4h, 12h i 24h postoperativno

Rezultati vrednosti TSH u Grupi III preoperativno i posle operacije prikazani su Grafikonom 16. Nakon dva sata od hirurške intervencije uočava se da dolazi do statistički značajno većeg porasta vrednosti nego što su bile tokom preoperativnog perioda ($F=3,99$; $p=0,048$).

Vrednosti rastu i četiri sata od operacije i sada su statistički su značajno veće nego što su bile preoperativno ($F=55,43$; $p<0,001$).

Iako dolazi do blagog pada, dvanaest sati nakon operacije vrednosti TSH bile su i dalje statistički značajno veće u odnosu na preoperativne ($F=19,91$; $p<0,001$).

Nakon dvadeset i četiri sata od hirurškog tretmana, nivo TSH je snižen i bez statistički značajnih razlika u odnosu na preoprativne vrednosti ($F=1,74$; $p=0,19$).



Grafikon 16 Prikaz vrednosti TSH (mIU/L) ispitanika Grupe III

Dobijene vrednosti TSH (mIU/L) sve tri grupe ispitanika međusobno su upoređivane, Tabela 10.

Tabela 10 Vrednosti TSH izmerene u sve tri grupe

Vreme	Grupa I	Grupa II	Grupa III	p	Post Hoc
preoperativno	1,9±1,1	1,9±0,9	1,8±0,8	0,94	
2h	2,6±1,4	2,2±1,1	2,3±1,1	0,22	
4h	2,4±0,9	2,8±0,9	3,1±0,8	0,0014	a, b
12h	2,1±0,8	2,3±0,7	2,5±0,7	0,002594	b
24h	1,6±0,8	1,8±0,7	2,0±0,6	0,024	b

F- ANOVA; Vrednosti u tabelama prikazane su kao srednja vrednost ± standardna devijacija; a (I vs II), b (I vs III), c (II vs III)

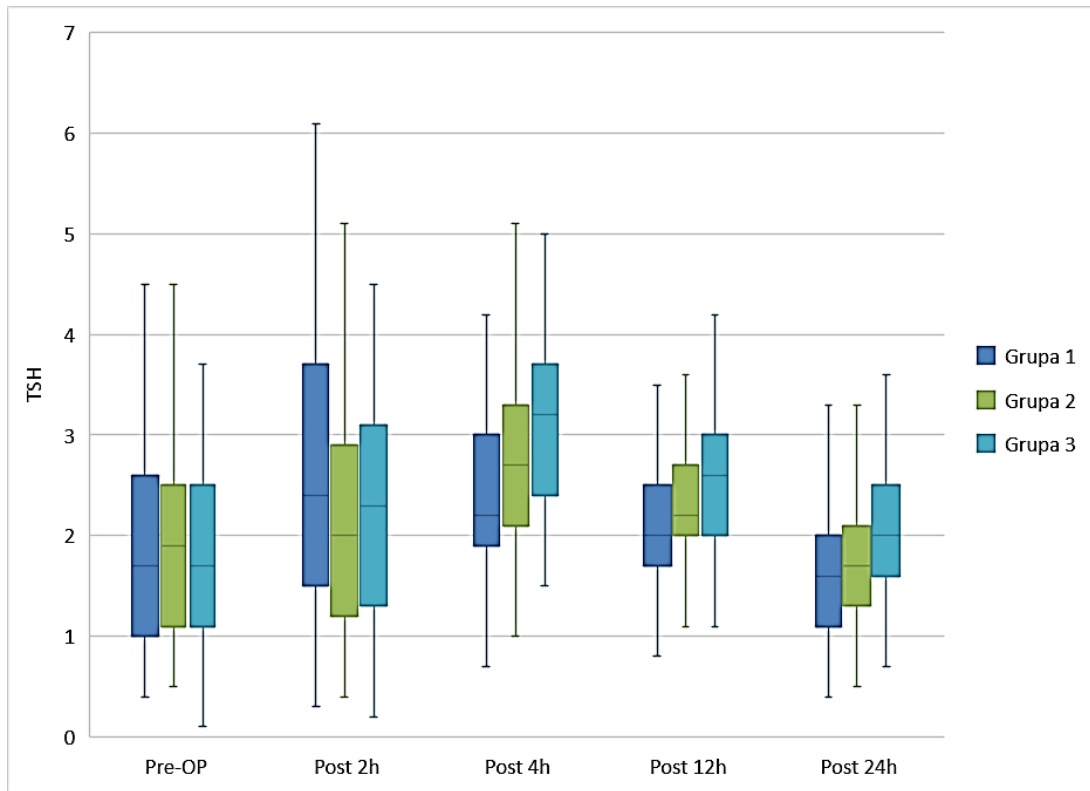
Analiza dobijenih rezultata, Grafikon 17, pokazala je da preoperativno nije postojala statistički značajna razlika u vrednostima TSH ($F=0,06$; $p=0,94$). Njegova prosečna vrednost u ispitanike posmatranih grupa iznosila je 1,9 mIU/L.

Statistički značajnih razlika u dobijenim vrednostima grupa nije bilo ni nakon da sata od operacije ($F=1,48$; $p=0,22$).

Daljim posmatranjem, četiri sata nakon operacije između grupa postoji statistički značajna razlika u dobijenim vrednostima ($F=6,89$; $p<0,001$). Najviša vrednost opisuje se u Grupi III, 3,1 mIU/L, a najniža u Grupi I, 2,4 mIU/L. Vrednosti u Grupi II bile su slične vrednostima Grupe III.

Posle dvanaest sati od hirurškog tretmana, prosečne vrednosti TSH po grupama se statistički značajno razlikuju ($F=6,20$; $p=0,002$). Najviša vrednost zabeležena je u Grupi III, 2,5 mIU/L, a najniža u Grupi I, 2,1 mIU /L.

Dvadeset i četiri sata od operacije opisuje se statistički značajna razlika u dobijenim vrednostima TSH među grupama ($F=3,82$; $p=0,024$). Tokom ovog perioda, najniža vrednost zabeležena je u Grupi I, 1,6 mIU/L, a najviša u Grupi III 2,0 mIU/L. Vrednosti Grupe II bile su bliske vrednostima Grupe I.



Grafikon 17 Vrednosti TSH u ispitanike tokom preoperativnog perioda i zadatih interval postoperativnog perioda

4.6 Trijodtironin

Tokom ove studije ispitanicima sve tri grupe preoperativno i tokom postoperativnog perioda praćene su vrednosti T3 hormona (pmol/L). Dobijeni rezultati prikazani su u Tabeli 11.

Tabela 11 Prikaz vrednosti trijodtironina (T3) u serumu ispitanika sve tri grupe

Grupa	Vrednosti T3 (pmol/L)	Srednja vrednost \pmSD*	Minimalna vrednost†	Maksimalna vrednost††
I	preoperativno	5,0 \pm 0,7	3,8	6,6
	2h	4,9 \pm 0,6	3,9	5,9
	4h	4,8 \pm 0,5	4,0	5,8
	12h	4,7 \pm 0,5	4,0	5,5
	24h	4,7 \pm 0,3	4,0	5,2
II	preoperativno	5,0 \pm 0,6	3,8	6,2
	2h	4,8 \pm 0,4	4,0	5,7
	4h	4,8 \pm 0,3	4,0	5,9
	12h	4,7 \pm 0,3	4,0	5,1
	24h	4,6 \pm 0,3	4,1	5,1
III	preoperativno	5,0 \pm 0,5	3,9	6,1
	2h	5,0 \pm 0,5	4,0	6,0
	4h	5,1 \pm 0,4	3,9	6,3
	12h	5,0 \pm 0,3	4,3	5,9
	24h	4,8 \pm 0,5	3,9	5,5

*standardna devijacija; † Minimalna vrednost T3 hormona (pmol/L) u grupi;

†† Maksimalna vrednost T3 hormona (pmol/L) u grupi; I-Grupa I; II-Grupa II; III-Grupa III

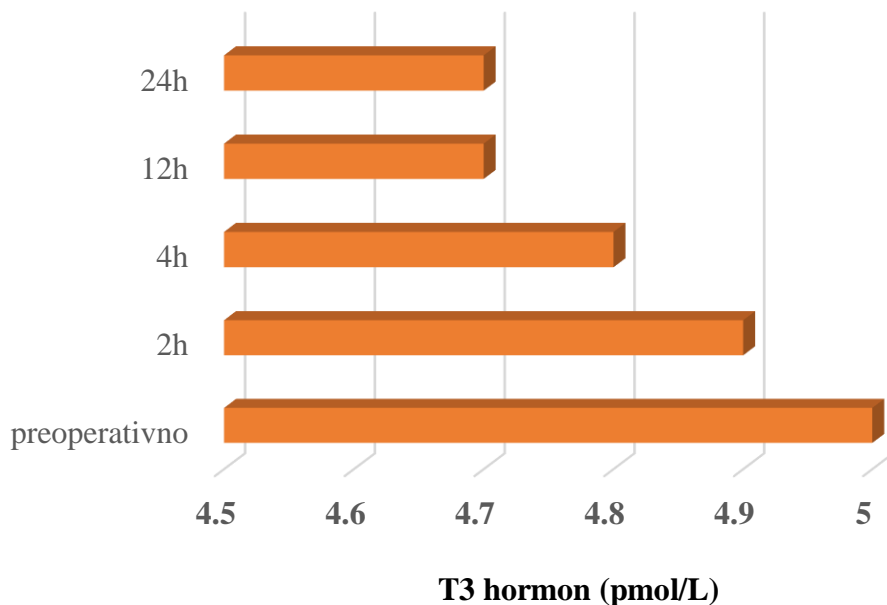
Izmerene vrednosti T3 hormona najpre su upoređivane sa preoperativnimu svakoj od tri grupa ispitanika. Grafikon 18 prikazuje vrednosti ovog parametra tokom preoperativnog i postoperativnog perioda u Grupi I.

Dva sata nakon hirurškog tretmana dobijene vrednosti nisu bile ststistički značajno različite u odnosu na preoperativne vrednosti ($F=0,65$; $p=0,42$).

Takođe, statistički značajne razlike u odnosu na preoperativne vrednosti nije bilo ni nakon četiri sata od operacije ($F=3,18$; $p=0,08$).

Dvanaest sati nakon hirurškog tretmana, nije bilo statistički značajnih razlika dobijenih vrednosti u odnosu na preoprativne ($F=0,94$; $P=0,33$).

Statistički značajna razlika u vrednostima opisuje se dvadeset i četiri sata postoperativno ($F=8,82$, $p=0,0037$).



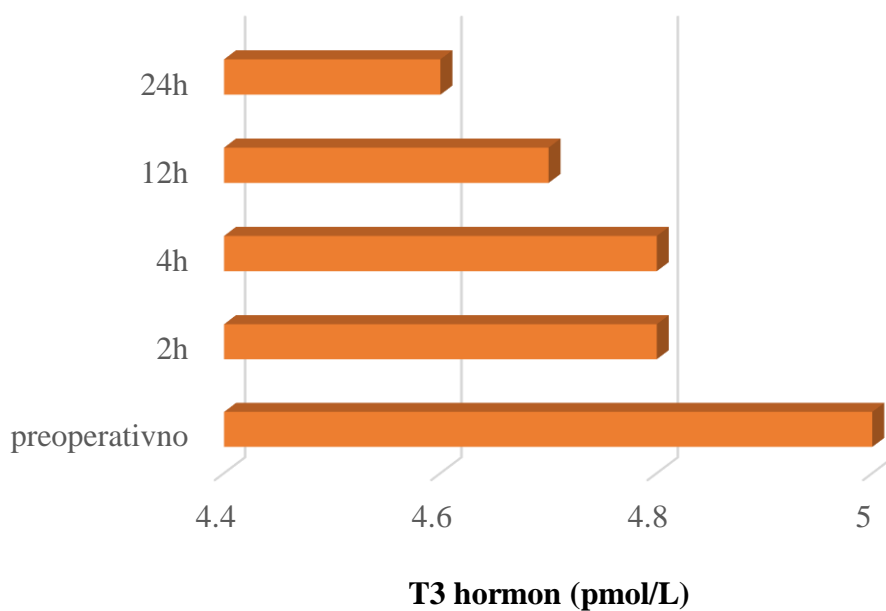
Grafikon 18 Vrednosti T3 hormona tokom preoeprativnog i postoperativnog perioda u ispitanike Grupe I

Analizom dobijenih vrednosti T3 hormona u ispitanike Grupe II, Grafikon 19, uočava se da nakon dva sata od hirurškog tretmana dolazi do pada vrednosti, ali nema statistički značajnih razlika između dobijenih vrednosti i preoperativnih ($F=0,88$; $p=0,35$).

Statistički značajne razlike ne opisuju se ni nakon četiri sata od operacije iako su vrednosti hormona u daljem padu ($F=1,87$; $p=0,17$).

Takođe, statistički značajnih razlika u dobijenim vrednostima u odnosu na preoperativne nema ni nakon dvanaest sati od hirurškog tretmana ($F=3,74$; $p=0,056$).

Nakon dvadeset i četiri sata od hirurškog tretmana uočava se da su dobijene vrednosti statistički značajno niže nego preoperativne vrednosti ($F=14,62$; $p<0,001$).



Grafikon 19 Prikaz promena vrednosti T3 hormona u ispitanike Grupe II

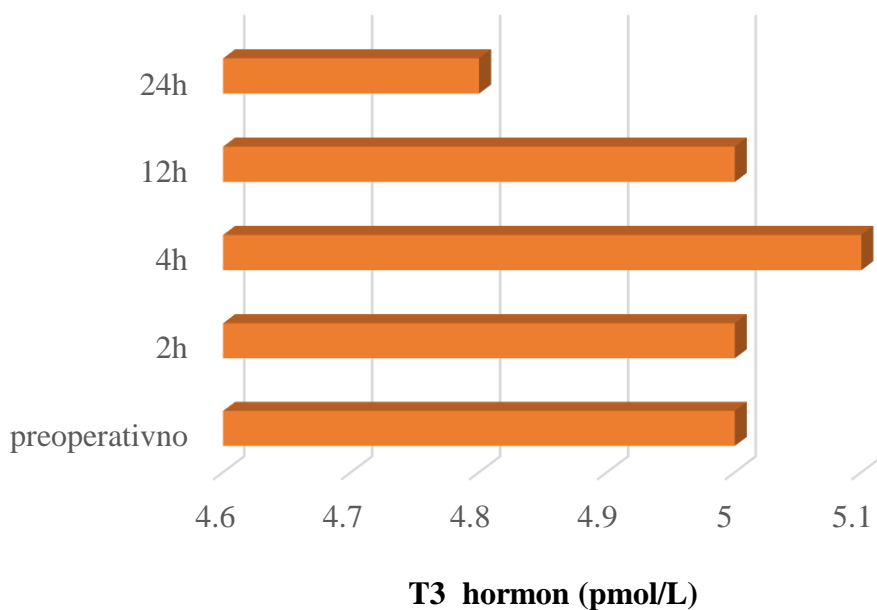
Grafikon 20 prikazuje promene vrednosti T3 hormona u ispitanike Grupe III.

Analizom dobijenih rezultata uočava se, da nakon dva sata od hirurškog tretmana nema statistički značajnih razlika u dobijenim vrednostima T3 hormona (pmol/L) u odnosu na preoperativne vrednosti ($F=1,69$; $p=0,99$).

Četiri sata od hirurškog tretmana izmerene vrednosti T3 hormona (pmol/L) su u blagom porastu ali i dalje ne pokazuju statistički značajnu razliku u odnosu na preoperativne vrednosti ($F=0,096$; $p=0,76$).

Takođe, statistički značajnih razlika nije bilo između izmerenih vrednosti i preoperativnih vrednosti T3 hormona (pmol/L) ni dvanaest sati nakon operacije ($F=0,002$, $p=0,96$).

Dvadeset i četiri sata od operacije, vrednosti su snižene ali bez statistički značajne razlike u vrednostima u poređenju sa preoperativnim vrednostima ($F=1,05$; $p=0,31$).



Grafikon 20 Vrednosti T3 hormona u bolesnike Grupe III

Tokom ove studije, radi utvrđivanja uticaja opioida na vrednosti T3 hormona (pmol/L) u krvi ispitanika, praćene su i upoređivane dobijene vrednosti intergrupno, Tabela 12.

Tabela 12 T3 hormon u ispitanike sve tri grupe

Vreme	Grupa I	Grupa II	Grupa III	p	Post Hoc
preoperativno	5,0±0,7	5,0±0,6	5,0±0,5	0,98	
2h	4,9±0,6	4,8±0,4	5,0±0,5	0,48	
4h	4,8±0,5	4,8±0,3	5,1±0,4	0,0068	c
12h	4,7±0,5	4,7±0,3	5,0±0,3	0,000052	b, c
24h	4,7±0,3	4,6±0,3	4,8±0,5	0,000401	b, c

F- ANOVA; Vrednosti u tabelama prikazane su kao srednja vrednost ± standardna devijacija; a (I vs II), b (I vs III), c (II vs III)

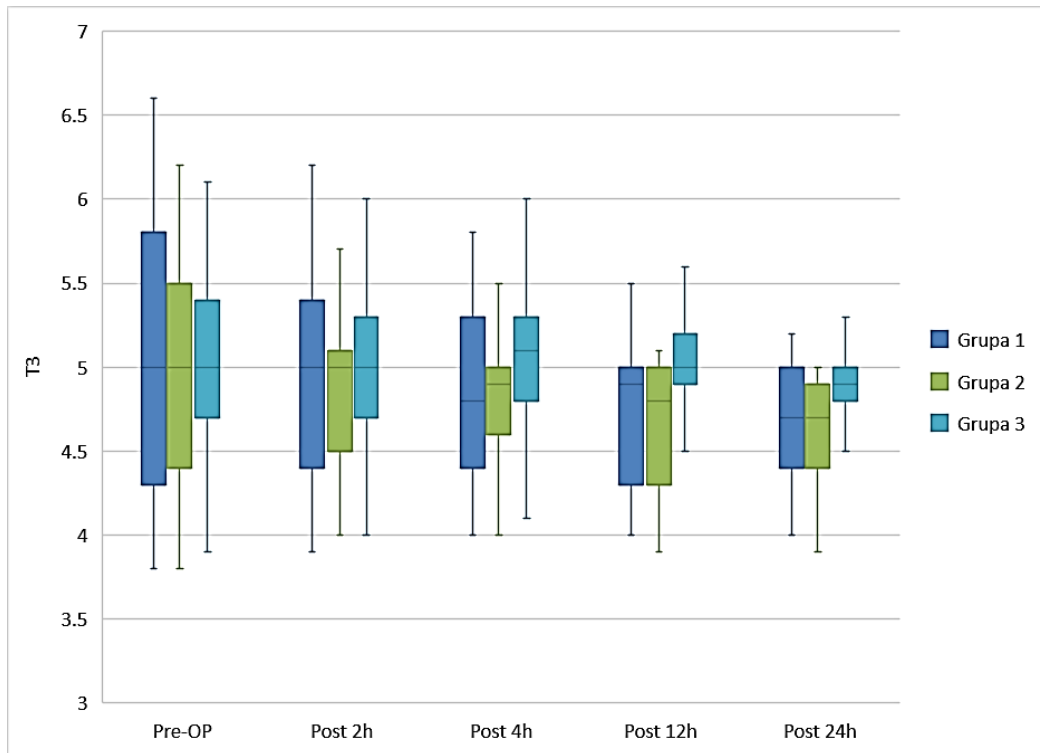
Analiza dobijenih rezultata tokom preoperativnog perioda nije pokazala statistički značajne razlike u nivou T3 hormona (pmol/L) ispitanika sve tri grupe (F=0,023; p=0,98). Prosečna vrednost hormona za sve grupe bila je 5,0 pmol/L.

Posle dva sata od operacije, prosečne vrednosti T3 hormona (pmol/L) u krvi ispitanika po grupama se statistički značajno ne razlikuju (F=0,74; p=0,48).

Međutim, četiri sata od operacije, prosečne vrednosti T3 hormona (pmol/L) u krvi po grupama se statistički značajno razlikuju (F=5,16; p=0,0068). Najviša vrednost dobijena je dobijena je u Grupi III, 6,3 pmol/L u kojoj je, takođe, opisana najniža vrednost 3,9 pmol/L. U Grupi I i Grupi II vrednosti su bile bliske.

Takođe, posle dvanaest sati od operacije prosečne vrednosti T3 hormona (pmol/L) po grupama se statistički značajno razlikuju (F=10,53; p<0,001). Najveća vrednost izmerena je u Grupi III, 5,9 pmol/L. Daljom analizom, opisuje se statistički značajna razlika u vrednostima Grupe III u poređenju sa vrednostima Grupe I (F=14,80; p<0,001) i Grupe II (F=19,79; p<0,001).

Nakon dvadeset i četiri sata od operacije dolazi do pada vrednosti hormona ali statistička razlika i dalje postoji (F=8,25; p<0,001). Najviša vrednost opisana je u Grupi III, 5,5 pmol/L, kao i najniža, 3,9 pmol/L, Grafikon 21. Takođe, daljom analizom utvrđena je statistički značajna razlika vrednosti Grupe III i Grupe I (F=11,04; p<0,001) kao i Grupe III i Grupe II (F=15,64; p<0,001).



Grafikon 21 Vrednosti T3 hormona u ispitanike sve tri grupe

4.7 Tiroksin

Tokom studije ispitivane su vrednosti hormona T4. Dobijene vrednosti (pmol/L) prikazane su u tabeli broj 8.

Tabela 13 Vrednosti T4 (pmol/ L) ispitanika sve tri grupe

Grupa	Vrednost tiroksina (pmol/L)	Prosečna vrednost \pm SD*	Minimalna vrednost†	Maksimalna vrednost††
I	preoperativno	16,0 \pm 2,6	11,2	21,6
	2h	16,7 \pm 2,8	11,9	22,5
	4h	17,3 \pm 3,0	12,3	23,9
	12h	16,6 \pm 2,3	12,5	22,1
	24h	15,7 \pm 2,2	11,3	20,9
II	preoperativno	16,4 \pm 2,5	11,8	21,5
	2h	16,6 \pm 2,3	13,8	19,9
	4h	17,0 \pm 2,0	12,9	21,0
	12h	16,3 \pm 1,8	12,2	20,3
	24h	15,7 \pm 2,4	12,7	19,2
III	preoperativno	16,5 \pm 2,4	11,1	22,6
	2h	16,8 \pm 2,6	11,4	21,8
	4h	17,3 \pm 2,1	12,0	20,7
	12h	16,8 \pm 1,9	12,9	19,7
	24h	16,2 \pm 1,9	12,2	19,7

*standardna devijacija; † Minimalna vrednost tiroksina (pmol/L) u grupi;

†† Maksimalna vrednost tiroksina (pmol/L) u grupi; I-Grupa I; II-Grupa II; III-Grupa III

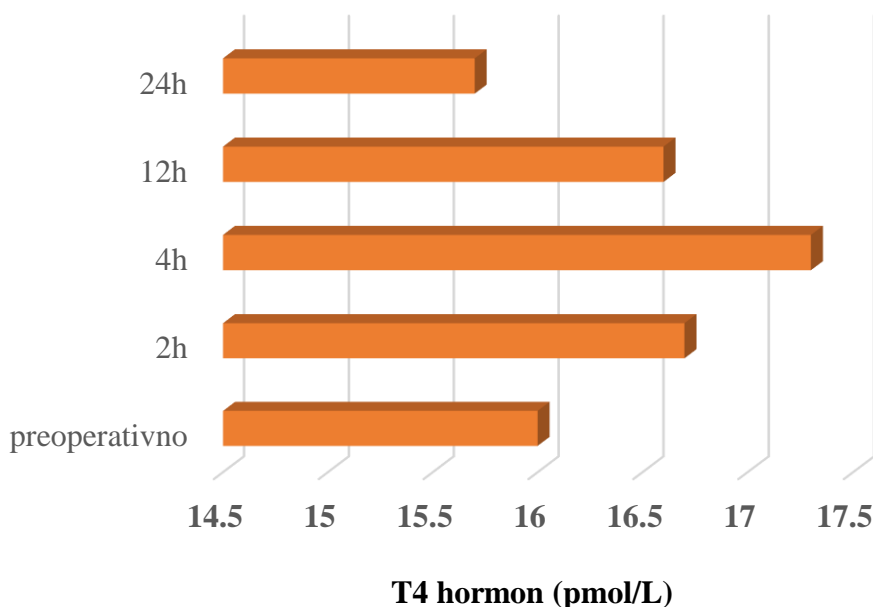
Tokom studije, dobijene vrednosti T4 hormona (pmol/L) tokom postoperativnog perioda upoređivane su sa preoprativnim u sve tri grupe ispitanika. Grafikon 22 prikazuje vrednosti T4 hormona (pmol/L) u krvi bolesnika Grupe I.

Analiza dobijenih rezultata pokazala je da rezultati dobijeni nakon dva sata od operacije ne pokazuju statistički značajnu razliku u odnosu na preoperativne vrednosti (F=2,42; p=0,12).

Nakon četiri sata od operacije vrednosti T4 hormona (pmol/L) u krvi rastu, ali bez statistički značajne razlike u odnosu na preoperativne vrednosti ($F=1,17$; $p=0,28$).

Dvanaest sati nakon operacije vrednosti padaju, ali i dalje nema statistički značajne razlike u odnosu na preoperativne vrednosti ($F=2,67$, $p=0,10$).

Rezultati merenja T4 hormona (pmol/L) u krvi bolesnika nakon dvadeset i četiri sata od hirurškog tretmana nisu pokazale sttsistički značajne razlike u odnosu na preoperativne vrednosti ($F=0,03$; $p=0,85$).



Grafikon 22 Izmerene vrednosti u Grupi I preoperativno i postoperativno

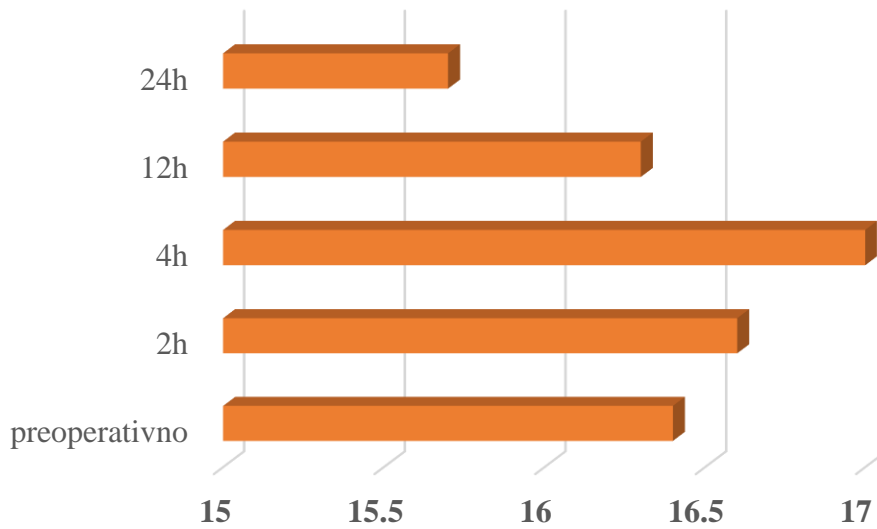
Grafikon 23 prikazuje vrednosti T4 hormona (pmol/L) u ispitanike Grupe II.

Dva sata nakon hirurškog tretmana upoređivanjem dobijenih vrednosti sa preoperativnim, nisu nađene statistički značajne razlike ($F=1,27$; $p=0,26$).

Četiri sata nakon operacije vrednosti T4 hormona u krvi bolesnika rastu, ali bez statistički značajne razlike u odnosu na preoperativne vrednosti ($F=0,48$; $p=0,49$).

Vrednosti hormona padaju dvanaest sati od hirurškog tretmana, ali i dalje bez statistički značajnijeg odstupanja u odnosu na preoperativnu vrednost ($F=0,014$; $p=0,91$).

Dvadeset i četiri sata nakon operacije izmerene vrednosti bile su bez statistički značajne razlike u odnosu na preoperativnu vrednost ($F=1,20$; $p=0,27$).



T4 hormon (pmol/L)

Grafikon 23 Izmerene preoperativna i postoperativne vrednosti u ispitanike Grupe II

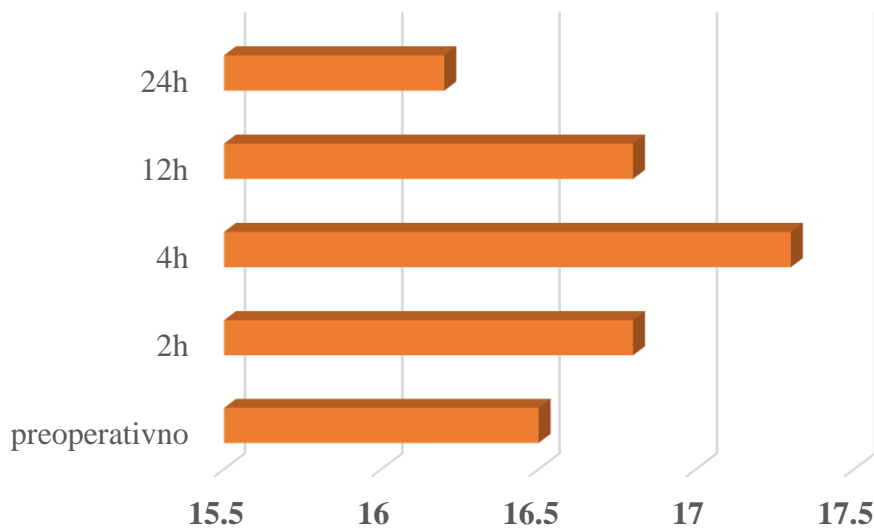
Prosečne vrednosti hormona T4 (pmol/L) Grupe III prikazane su Grafikonom 24.

Dva sata nakon hirurškog tretmana upređivanjem prosečnih vrednosti ovog i preoperativnog perioda, nisu nađene ststistički značajne razlike ($F=0,26$; $p=0,61$).

Nakon četiri sata od operacije, vrednosti T4 hormona (pmol/L) u krvi ispitanika rastu, ali bez statistički značajne razlike u odnosu na preoperativne vrednosti ($F=1,57$; $p=0,21$).

Dvanaest sati od operacije vrednosti hormona su u blagom padu, ali bez statistički značajnih razlika u odnosu na preoeprativne vrednosti ($F=0,30$; $p=0,58$).

Nakon dvavdeset i čitiri sata od operacije vrednosti hormona su i dalje bez statistički značajne razlike u odnosu na preoperativne ($F=0,68$; $p=0,41$).



T4 hormon (pmol/L)

Grafikon 24 Vrednosti T4 hormona u ispitanike Grupe III

Tokom studije pratile su se i upoređivale međusobno vrednosti T4 hormona ispitanika sve tri grupe, Tabela 14.

Tabela 14 Vrednosti T4 hormona merene preoperativno i nakon hirurškog tretmana

Vreme	Grupa I	Grupa II	Grupa III	F	p
preoperativno	16,0±2,6	16,4±2,5	16,5±2,4	0,71	0,49
2h	16,7±2,8	16,6±2,3	16,8±2,6	1,02	0,36
4h	17,3±3,0	17,0±2,0	17,3±2,1	0,43	0,65
12h	16,6±2,3	16,3±1,8	16,8±1,9	0,70	0,50
24h	15,7±2,2	15,7±2,4	16,2±1,9	1,01	0,36

F- ANOVA; Vrednosti u tabelama prikazane su kao srednja vrednost ± standardna devijacija; a (I vs II), b (I vs III), c (II vs III)

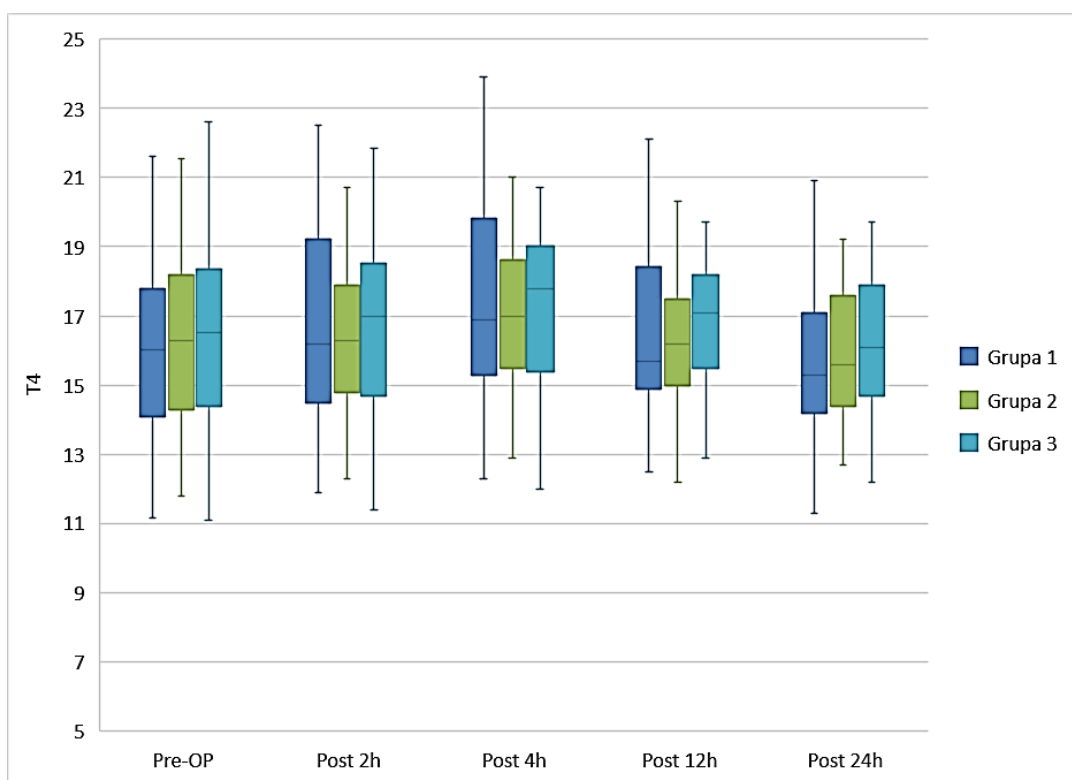
Analizom rezultata, tokom preoperativnog perioda nije bilo statistički značajnih razlika u dobijenim vrednostima T4 sve tri grupe (F=0,71; p=0,49). Prosečne vrednosti su bile približno jednake i iznosile su 16,3 pmol/L.

Dva sata od početka hirurškog tretmana dolazi do povećanja vrednosti tiroksina i dalje bez statistički značajnih međugrupnih razlika, ($F=1,02$; $p=0,36$). Najniža vrednost izmerena je u Grupi III, 11,4 pmol/L, a najviša u Grupi I, 22,5 pmol/L.

Statistički značajne razlike u vrednosti ovog parametra nisu opisane ni četiri sata nakon hirurškog tretmana ($F=0,43$; $p=0,65$).

Tokom narednih perioda vrednosti T4 u serumu ispitanika bile su u padu. Dvanaest sati postoperativno nisu opisane statistički značajne razlike ($F=0,70$; $p=0,50$).

Dvadeset i četiri sata nakon hirurškog tretmana vrednosti su bez statistički značajne razlike ($F=1,01$; $p=0,36$). Najniža vrednost, 11,3 pmol/L, opisana je u Grupi I, kao i najviša 20,9 pmol/L, Grafikon 25.



Grafikon 25 Preoperativnih i postoperativnih vrednosti T4 u sve tri grupe

4. 8 Leukociti

Tokom studije praćen je broj leukocita ispitanika, preoperativno, dva sata, četiri sata, dvanaest sati i dvadeset i četiri sata postoperativno. Dobijeni rezultati prikazani su u Tabeli 15.

Tabela 15 Broj leukocita ($10^9/L$) u ispitanike sve tri grupe

Grupa	Vreme	Prosečna vrednost \pm SD*	Minimalna vrednost†	Maksimalna vrednost††
I	preoperativno	5,4 \pm 1,5	4	7,3
	2h	6,8 \pm 1,7	4,3	9,7
	4h	6,8 \pm 1,2	5	9,1
	12h	6,3 \pm 1,0	4,7	8,5
	24h	6,0 \pm 0,9	4,1	8,1
II	preoperativno	6,6 \pm 1,5	3,8	9,6
	2h	6,9 \pm 1,6	3,5	9,6
	4h	7,0 \pm 1,2	4	9
	12h	6,7 \pm 1,0	4,5	8,5
	24h	6,3 \pm 1,0	4,1	7,9
III	preoperativno	6,4 \pm 1,5	3,3	9,7
	2h	6,7 \pm 1,2	4,2	8,9
	4h	6,9 \pm 0,9	5	8,3
	12h	6,5 \pm 0,7	4,9	7,9
	24h	6,1 \pm 0,7	4,5	7,5

*standardna devijacija; † Minimalna vrednost leukocita ($10^9/L$) u grupi; †† Maksimalna vrednost leukocita ($10^9/L$) u grupi; I - Grupa I; II - Grupa II; III – Grupa III

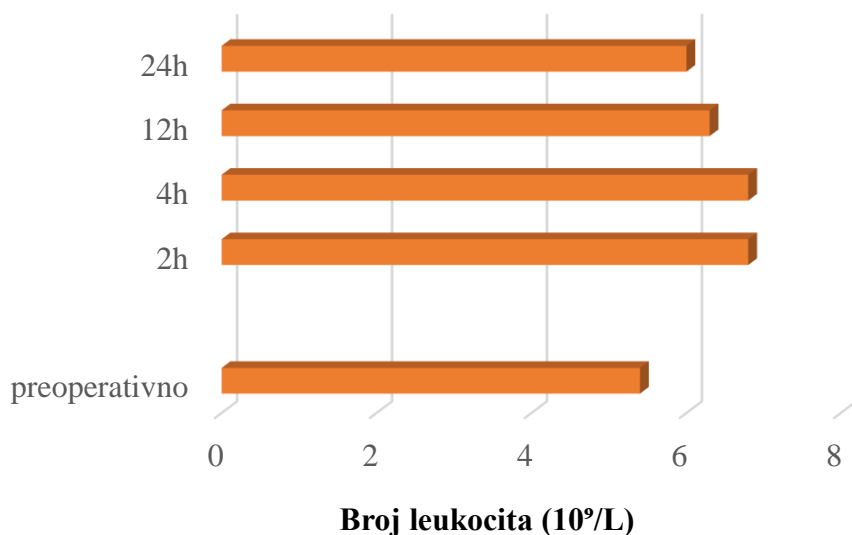
Dobijene vrednosti upoređivane su sa početnom, preoperativnom, u svakoj od tri grupa, Grafikon 26 prikazuje promenu ovog parametra u ispitanike Grupe I.

Dva sata nakon operacije nije bilo statistički značajne razlike između izmerenih i preoperativnih vrednosti ($F=2,99$; $p=0,09$).

Uočava se da nema statistički značajane razlike u prosečnim vrednostima leukocita ($10^9/L$) četiri sata od operacije u odnosu na preoperativne vrednosti ($F=4,02$; $p=0,05$).

Kasnije, dvanaest sati postoperativno, nisu nađene statistički značajne razlike u vrednostima leukocita u poređenju sa preoperativnim ($F=0,01$; $p=0,92$).

Takođe, razlika u izmerenim vrednostima preoperativno i dvadeset i četiri sata nakon operacije nije bilo ($F=0,04$; $p=0,84$).



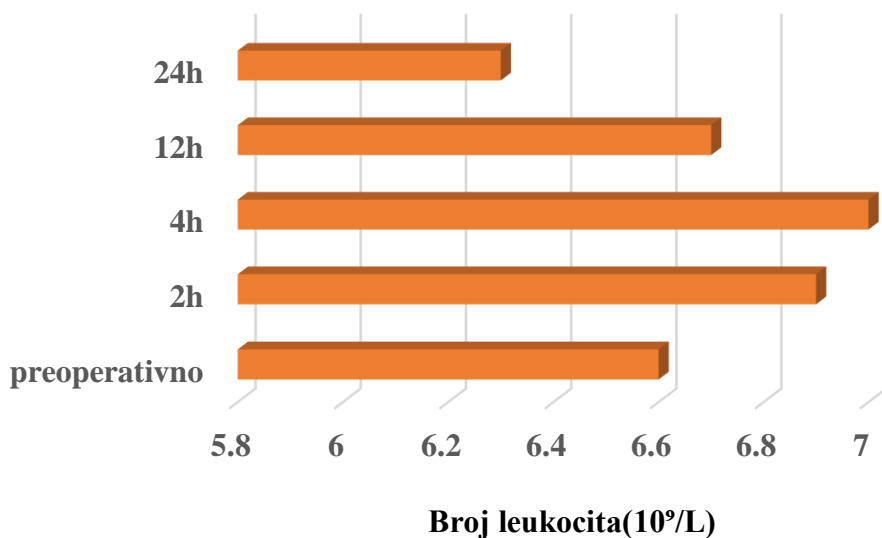
Grafikon 26 Vrednosti leukocita ($10^9/L$) preoperativno i postoperativno u ispitanike Grupe I

Dobijene prosečne vrednosti leukocita merene tokom preoperativnog i postoperativnog perioda u ispitanike Grupe II prikazane su Grafikonom 27. Ne opisuje se statistički značajna razlika dva sata postoperativno, $F=1,06$; $p=0,31$, u odnosu na početnu, preoperativnu vrednost.

Upoređivanjem dobijenih vrednosti četiri sata nakon hirurškog tretmana nisu nađene statistički značajne razlike između grupa, $F=2,70$; $p=0,10$.

Nije bilo statistički značajnijih razlika ni tokom kasnijih merenja dvanaest sati od operacije, $F=0,50$; $p=0,48$.

Takođe, statistički značajne razlike se ne opisuju ni nakon dvadeset i četiri sata od hirurškog tretmana, $F=1,04$; $p=0,31$.



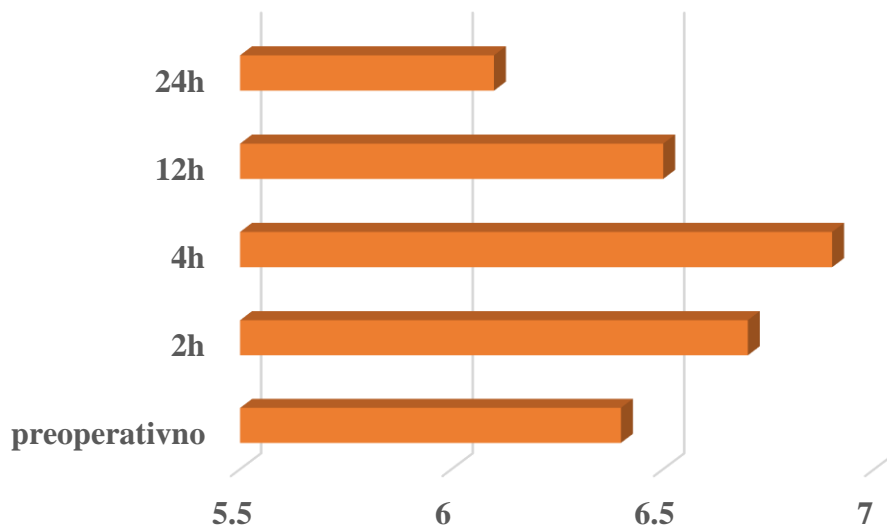
Grafikon 27 Promene vrednosti leukocita ($10^9/L$) u ispitanike Grupe II

Prateći vrednosti ispitanika Grupe III, uočava se da je bilo statistički značajnih razlika između preoperativnih vrednosti ovog parametra i vrednosti izmerenim dva sata postoperativno ($F=1,80$; $p=0,28$).

Vrednosti izmerene četiri sata nakon hirurškog tretmana, pokazuju značajnu razliku u odnosu na početnu vrednost ($F=4,31$; $p=0,04$).

Rezultati dobijeni merenjem dvanaest sati od operacije ne pokazuju statistički značajnu razliku u odnosu na preoperativne vrednosti ($F=0,80$; $p=0,37$).

Dvadeset i četiri sata postoperativno vrednosti leukocita nisu bile sttistički značajno različite u odnosu na početne, preoperativne vrednosti, ($F=1,46$; $p=0,23$), Grafikon 28.



Broj leukocita (10⁹/L)

Grafikon 28 Vrednosti leukocita (10⁹/L) tokom preoperativnog i postoperativnog perioda u Grupi III

Vrednosti leukocita merene tokom preoperativnog perioda, dva, četiri, dvanaest i dvadeset i četiri sata nakon hirurškog tretmana, upoređivane su između grupa, Tabela 16.

Tabela 16 Vrednosti leukocita preoperativno, dva sata, četiri sata, dvanaest sati i dvadeset i četiri sata postoperativno

Vreme	I	II	III	p
	Prosečna vrednost± SD*			
preoperativno	5,4±1,5	6,6±1,5	6,4±1,5	0,63
2h	6,8±1,7	6,9±1,6	6,7±1,2	0,82
4h	6,8±1,2	7,0±1,2	6,9±0,9	0,78
12h	6,3±1,0	6,7±1,0	6,5±0,7	0,41
24h	6,0±0,9	6,3±1,0	6,1±0,7	0,34

F/ANOVA; *standardna devijacija; I - Grupa I; II - Grupa II; III – Grupa III

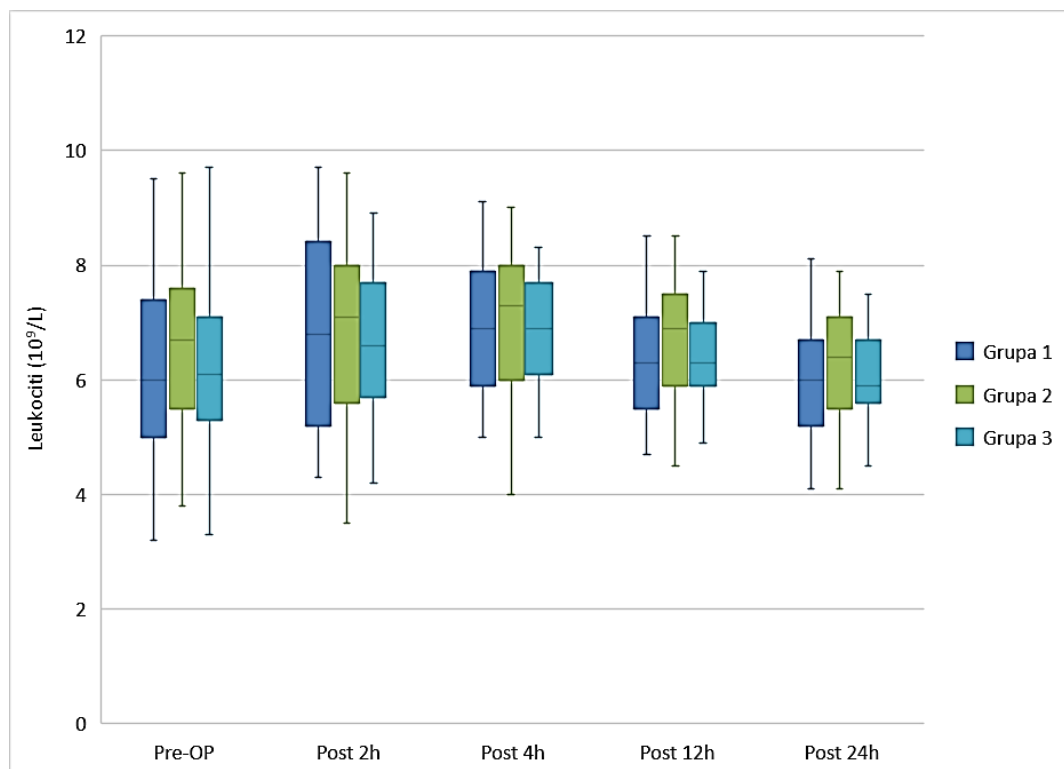
Analiza dobijenih vrednosti pokazala je da tokom preoperativnog perioda nije bilo statistički značajnih razlika u vrednostima leukocita ($10^9/L$) u krvi ispitanika ($F=0,46$, $p=0,63$). Za sve tri grupe prosečna vrednost iznosila je $6,13 \times 10^9/L$.

Dva sata od početka operacije ne opisuju se statistički značajne razlike u dobijenim vrednostima između grupa ($F=0,20$; $p=0,82$). Najveća prosečna vrednost, $9,2 \times 10^9/L$ izmerena je u Grupi II, najniža $3,5 \times 10^9/L$ u Grupi I.

Takođe, statistički značajne razlike nema ni nakon četiri sata od hirurškog tretmana ($F=0,25$; $p=0,78$) iako dolazi do pada vrednosti leukocita.

Dvanaest sati od operacije, vrednosti su i dalje u padu, ali bez statistički značajnih razlika između grupa ($F=89$; $p=0,41$). Najniža vrednost bila je u Grupi II, $4,5 \times 10^9/L$.

Konačno, ni nakon dvadeset i četiri sata od operacije nije bilo statistički značajnih razlika u dobijenim vrednostima između grupa ($F=1,10$; $p=0,34$). Najviša izmerena vrednost bila je u Grupi I, $8,1 \times 10^9/L$, Grafikon 29.



Grafikon 29 Broj leukocita ($10^9/L$) tokom perioda ispitivanja bolesnika sve tri grupe

4.9 Spinalni blok

U Tabeli 17 prikazano je prosečno vreme potrebno za postizanje adekvatne senzitivne i motorne blokade i njeno trajanje u sve tri grupe ispitanika.

Tabela 17 Karakteristike motornog bloka

	I	II	III	p		
				a vs b	a vs c	b vs c
Vreme postizanja potpune motorne blokade (min)	7,2±2,4	7,4±3,3	7,7±2,7	0,99	0,77	0,99
Trajanje stepen 3 motornog bloka (min)	85,1±18,8	112,2±22,3	118,0±18,5	0,18	0,09	0,73
Trajanje stepen 2 motornog bloka (min)	97,2±20,1	120,4±30,6	123,7±25,3	0,31	0,25	0,89
Trajanje stepen 1 motornog bloka (min)	103,8±22,4	126,1±30,5	132,4±25,2	0,34	0,26	0,77
Trajanje motornog bloka (min)	113,8±22,4	133,9±30,5	136,3±25,2	<0,001	<0,001	0,99

F/ANOVA; Multipni Post Hoc test Boneferonni; Vrednosti u tabelama prikazane su kao srednja vrednost ± standardna devijacija; a (I vs II), b (I vs III), c (II vs III); I - Grupa I; II - Grupa II; III – Grupa III

Upoređujući dobijene rezultate, uočava se da između grupa nema statistički značajnih razlika u vremenu postizanja potpune motorne blokade (F=0,24; p=0,98). Takođe, statistički značajnih razlika nije bilo u vremenu trajanja stepena 3 (F=2,33; p=0,18), stepena 2 (F=0,95; p=0,44) i

stepena 1 ($F=0,66$; $p=0,55$) motornog bloka. Vreme trajanja motornog bloka u Grupi I statistički se značajno razlikovalo nego u Grupi II i Grupi III ($p<0,001$).

Tabela 18 Karakteristike senzitivne bloka

	I	II	III	p		
				a vs b	a vs c	b vs c
Najviši nivo senzitivne blokade (T segmenat)	T7	T8	T8			
Vreme postizanja potpune senzitivne blokade (min)	4,8±2,9	4,8±1,9	5,3±2,4	0,99	0,82	0,86
Vreme dvosegmentne regresije (min)	74,3±18,4	89,8±10,9	93,8±12,1	0,20	0,18	0,94
Trajanje senzitivne blokade (min)	113,9±29,9	138,0±33,9	145,7±28,4	<0,001	<0,001	0,35

F/ANOVA; Multiple Post Hoc test Boneferonni; Vrednosti u tabelama prikazane su kao srednja vrednost ± standardna devijacija; a (I vs II), b (I vs III), c (II vs III); I - Grupa I; II - Grupa II; III – Grupa III

Analizom dobijenih rezultata ne uočava se značajna razlika između grupa u pogledu vremena potrebnog za postizanje potpune senzitivne blokade ($F=0,18$; $p=0,84$) i u vremenu za dvosegmentnu regresiju ($F=1,58$; $p=0,28$). U pogledu trajanja senzitivne blokade Grupa I statistički je imala značajno kraće vreme ($p<0,001$).

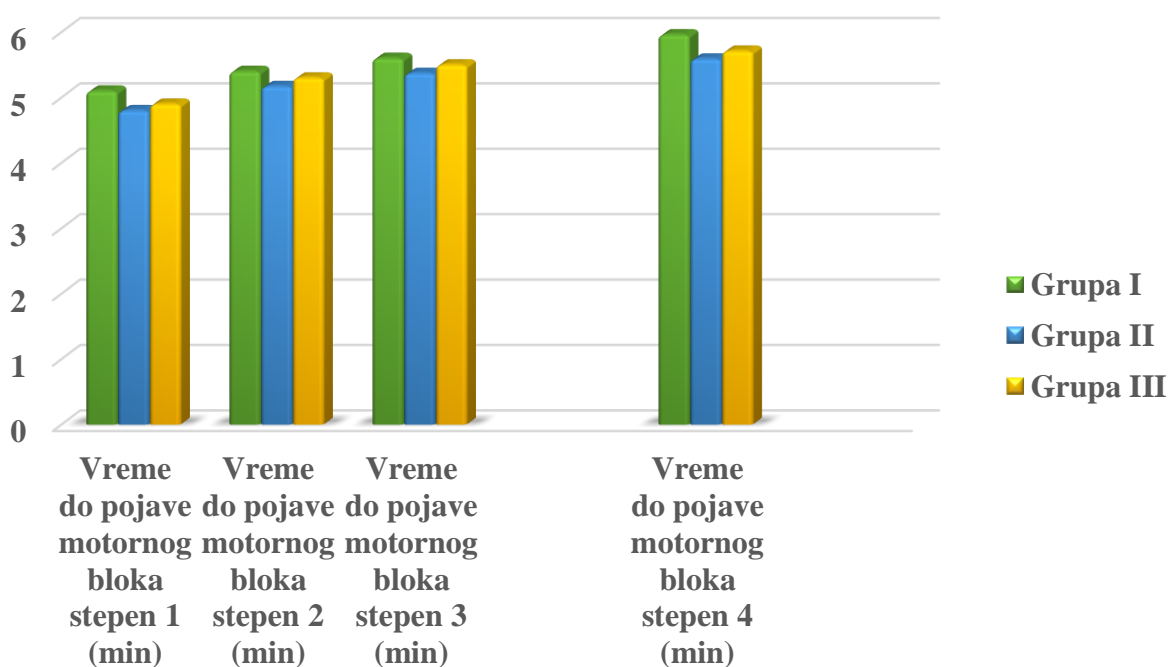
Tokom studije pratilo se i upoređivalo vreme postizanja motornog bloka odgovarajućeg stepena u ispitanike sve tri grupe, Grafikon 30.

Analizom dobijenih rezultata uočava se da statistički značajne razlike nije bilo u vremenu potrebnom za postizanje motorne blokade stepena 1 ($F=0,76$; $p=0,51$). Prosečno vreme za sve tri grupe iznosilo je $4,93 \pm 0,12$ minuta.

Takođe, nema statistički značajne razlike u vremenu potrebnom za postizanje motornog bloka stepena 2 ($F=0,06$; $p=0,94$).

Upoređujući dobijene vrednosti vremena potrebnog za postizanje motornog bloka stepena 3 u sve tri grupe, nije se uočila statistički značajna razlika ($F=0,06$; $p=0,94$). Prosečno vreme do blokade ovog stepena iznosilo je $5,49 \pm 0,09$ minuta za sve tri grupe.

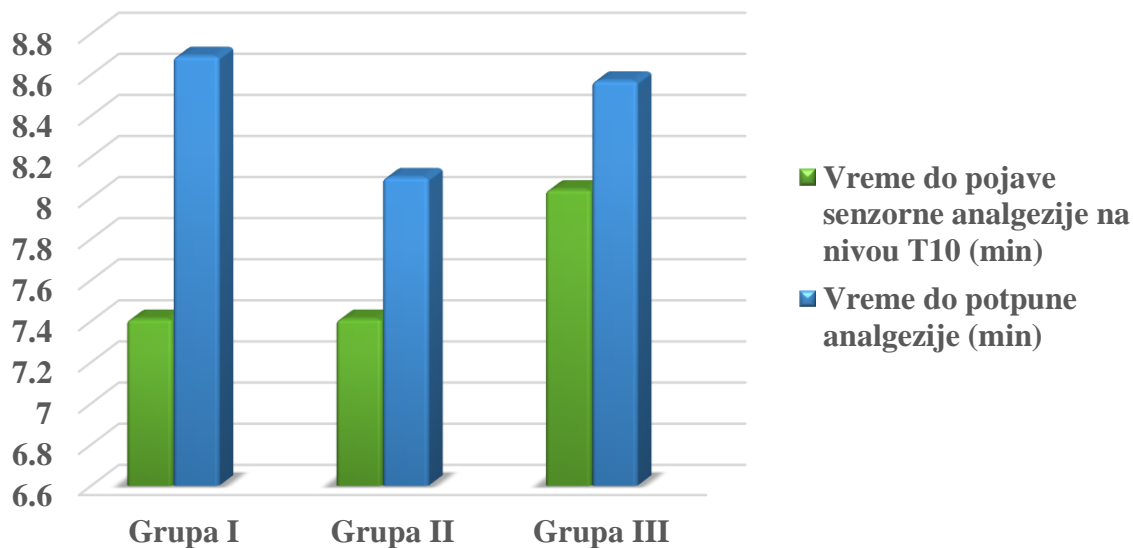
Konačno, statistički značajne razlike nije bilo ni u vremenu potrebnom za postizanje bloka stepena 4 u ispitanike sve tri grupe ($F=0,10$; $p=0,91$). Prosečno vreme u sve tri ispitane grupe iznosilo je $5,75 \pm 0,15$ minuta.



Grafikon 30 Karakteristike motornog bloka

Vreme trajanja motornog bloka nije se statistički značajno razlikovalo između grupa ($F=2,56$; $p=0,16$).

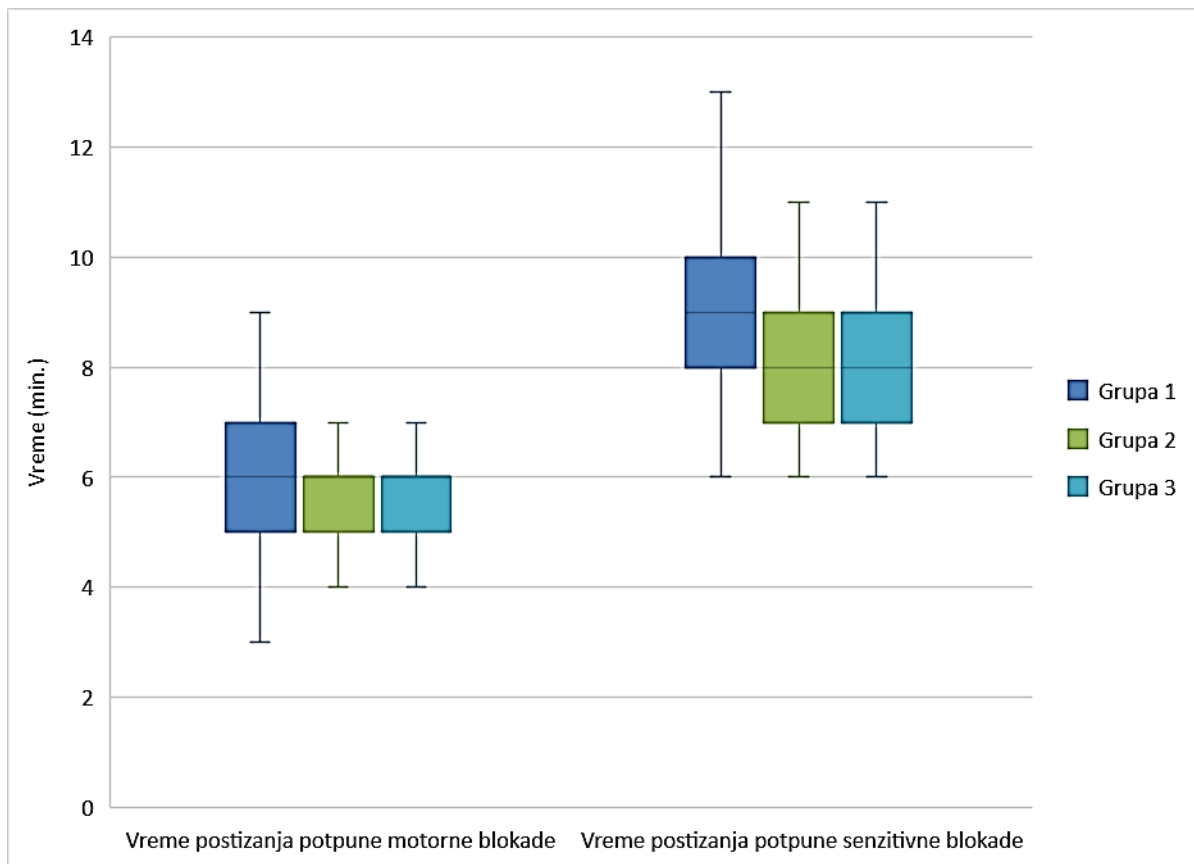
Vreme do pojave senzorne analgezije na nivou T10 kao i vreme do potpune senzitivne blokade među ispitanim grupama nije pokazalo statistički značajnu razliku: ($F=0,40$; $p=0,68$), ($F=0,18$; $p=0,84$), Grafikon 31.



Grafikon 31 Karakteristike senzitivne blokade

Grafikon 32 prikazuje vremena postizanja potpune motorne i senzitivne blokade u ispitanike sve tri grupe. Upoređivanjem dobijenih rezultat nije nađena statistički značajna razlika između grupa u pogledu vremena potrebnog za postizanje potpune motorne blokade ($F=0,10$; $p=0,91$).

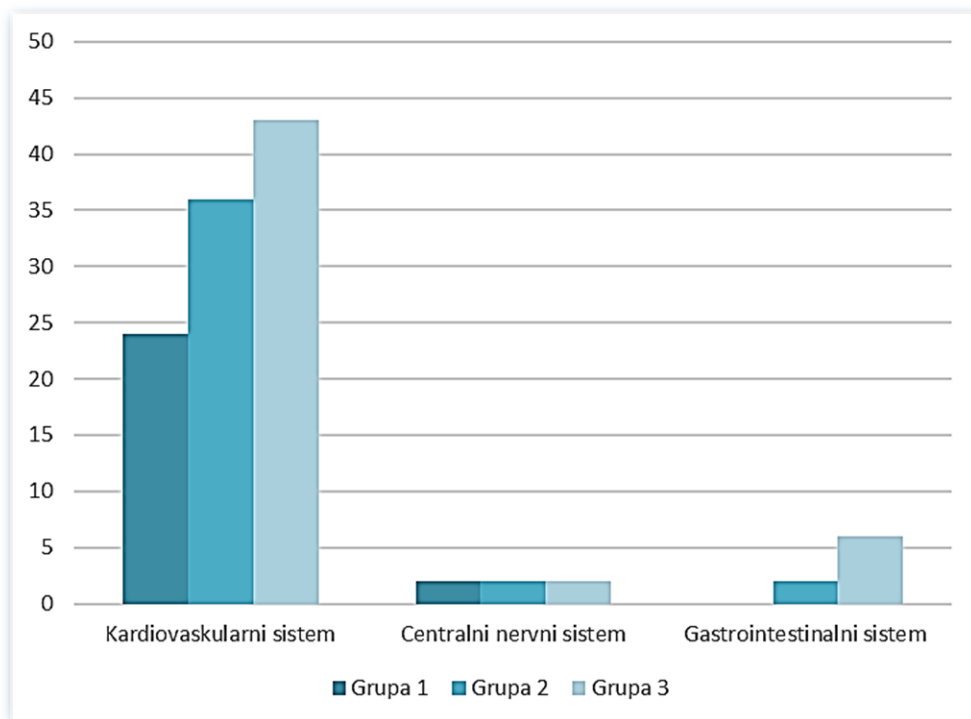
Vreme do potpune senzitivne blokade nije bilo statistički različito među grupama ($F=0,18$; $p=0,84$).



Grafikon 32 Vreme do postizanja potpune blokade u ispitanike sve tri grupe

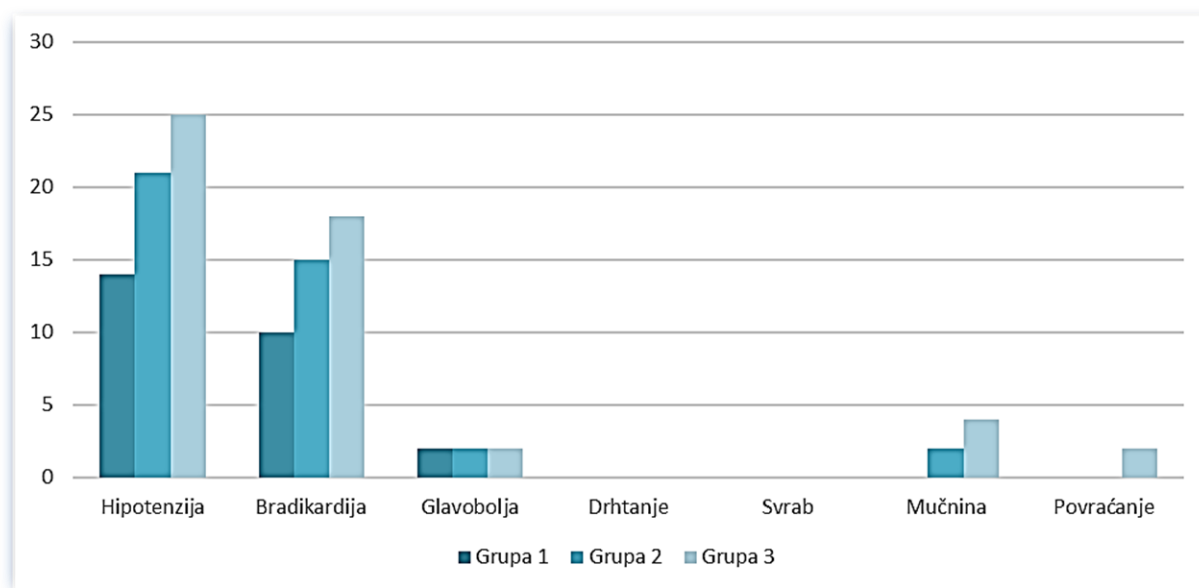
4.10 Distribucija neželjenih efekata

Na Grafikonu 33 prikazana je distribucija stanja promenama po sistemima u odnosu na intratekalnu dozu fentanila u kombinaciji sa standardnom dozom lokalnog anestetika. Neželjeni efekti CNS nisu pokazali značajnu statističku razliku između grupa po svojoj incidence ($\chi^2=1,5$). Statistički značajna razlika uočava se u pogledu incidence neželjenih efekata gastrointestinalnog sistema ($\chi^2=8,0$). Statistički najveća razlika opisuje se među ispitanicima Grupe III ($\chi^2=1,0$).



Grafikon 33 Distribucija neželjenih efekata po sistemima pri različitim dozama fentanila

Grafikon 34 prikazuje učestalost neželjenih efekata među ispitanicima sve tri grupe. Povraćanje se javilo u 2 (3,70%) bolesnika Grupe III. Mučnina je opisana u 2 (3,70%) bolesnika Grupe II i 4 (7,41%) bolesnika Grupe III. Incidenca glavobolje bila je bez statistički značajnih razlika među grupama, po 2 (3,70%) bolesnika u sve tri grupe.



Grafikon 34 Distribucija neželjenih efekata pri različitim dozama fentanila

Primenjena doza fentanila kao adjuvanta značajno utiče na pojavu hipotenzije. Najveću incidencu hipotenzija je imala u Grupi III, 25 (46,3%) bolesnika, a najmanju u Grupi I 14 (25,9%) bolesnika. Upoređujući dobijene vrednosti među grupama opisuje se statistički značajna razlika ($\chi^2=23,08$).

Incidenca bradikardije bila je najveća u Grupi III, 18 (33,3%) bolesnika, a najmanja u Grupi I 10 (18,5%) bolesnika. Upoređujući dobijene vrednosti opisuje se statistički značajna razlika učestalosti ovog neželjenog efekta između grupa ispitanika, ($\chi^2=16,6$).

4.11 Saturacija arterijske krvi kiseonikom tokom anestezije

Tokom ove studije, kod svih bolesnika beležene su vrednosti saturacije arterijske krvi kiseonikom (SPO₂) pre i tokom hirurškog tretmana u spinalnoj anesteziji, Tabela 19.

Tabela 19 Vrednosti SPO₂ u bolesnika sve tri grupe

	Grupa I	Grupa II	Grupa III	χ_{kw}^2	p	Post Hoc
SPO ₂ 0	98,9±1,7	97,1±3,0	97,9±1,5	11,68	0,003	a, c
SPO ₂ 1	99,0±1,1	97,9±1,4	97,6±0,9	7,70	0,021	a
SPO ₂ 2	99,2±1,1	98,2±1,1	98,0±0,7	9,40	0,009	a
SPO ₂ 3	99,2±1,2	98,2±1,6	98,9±1,2	13,06	0,001	a, b, c
SPO ₂ 4	99,4±1,0	98,9±1,4	99,1±1,2	3,29	0,190	a, c

χ_{kw}^2 - Kruskal-Wallis test; SPO₂-%; Vrednosti u tabelama prikazane su kao srednja vrednost ± standardna devijacija; a (I vs II), b (I vs III), c (II vs III)

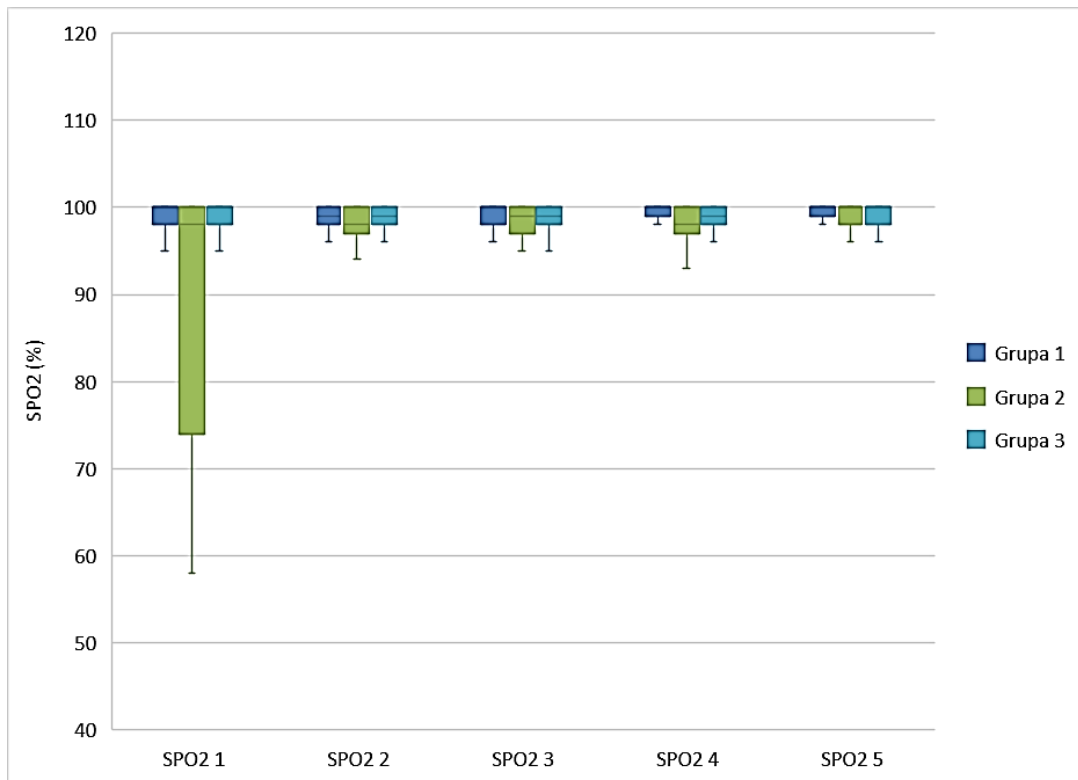
Analizom dobijenih rezultata vrednosti SPO₂ 1 intervala (15 minuta od početka anestezije) nađene su statistički značajne razlike između grupa ($\chi_{kw}^2=11,68$, $p=0,003$). Daljim upoređivanjem, utvrđeno je da se vrednosti Grupe II statistički značajno razlikuje od Grupe I ($p=0,001$) i od Grupe III ($p=0,004$).

Tokom 2. intervala (30 minuta od početka anestezije) merenja SPO₂, opisana je statistički značajna razlika vrednosti između svih grupa ($\chi_{kw}^2=7,70$, $p=0,021$). Statistički značajna razlika između vrednosti daljom analizom opisuje se između grupe I i Grupe II ($p=0,03$).

Statistički značajna razlika opisuje se među grupama tokom 3. intervala (45 minuta od početka anestezije) merenja SPO₂ ($\chi_{kw}^2=9,40$, $p=0,009$). Vrednosti dobijene merenje u Grupi II statistički su značajno različite u odnosu na Grupu I ($p=0,008$).

Tokom 4. intervala (60 minuta od početka anestezije) SPO₂ merenja između svih grupa ispitanika opisuje se statistički značajna razlika ($\chi_{kw}^2=13,06$, $p=0,001$).

Iako su vrednosti Grupe I i Grupe II ($p=0,04$) i Grupe II i Grupe III ($p=0,02$), statistički značajna različite, upoređivanjem dobijenih rezultata sve tri grupe ispitanika tokom 5. intervala merenja SPO₂ (75 minuta od početka anestezije) nije opisana statistički značajna razlika ($\chi_{kw}^2=3,29$, $p=0,190$).



Grafikon 35 Vrednosti SPO₂ u ispitanike Grupe I, Grupe II, Grupe III

4.12 Stanje kardiovaskularnog sistema

Vrednosti hemodinamskih parametara tokom hirurškog tretmana deskriptivno su opisani u Tabeli 20.

Tabela 20 Stanja KVS-a tokom anestezije-poređenje različitih intratekalnih doza fentanila u kombinaciji sa standardnom dozom bupivakaina

	Intervali merenja	Grupa I	Grupa II	Grupa III
SAP	SAP0	139,1±34,2	155,7±20,0	153,5±18,3
	SAP1	123,8±16,9	134,4±16,6	129,2±16,0
	SAP2	116,9±17,2	123,0±17,6	117,2±17,3
	SAP3	119,0±15,1	121,1±13,9	120,0±14,2
	SAP4	110,0±24,0	121,8±12,7	116,9±12,8
DAP	DAP0	86,7±11,2	86,0±10,3	102,5±17,8
	DAP1	74,2±11,3	71,5±11,5	75,2±12,1
	DAP2	70,0±9,1	66,4±10,1	69,4±9,7
	DAP3	71,6±10,7	67,6±10,8	71,5±12,1
	DAP4	68,7±9,4	67,0±9,5	68,5±8,7
MAP	MAP0	102,0±8,0	90,0±10,3	90,0±9,1
	MAP1	91,2±14,8	95,8±11,6	92,5±25,9
	MAP2	88,0±13,2	88,1,0±12,2	91,1±8,9
	MAP3	93,4±8,8	95,3±11,3	94,6±7,9
	MAP4	90,6±7,0	89,8±12,4	88,9±12,3
SF	SF0	70,8±10,9	76,5±13,3	72,4±15,9
	SF1	70,5±11,1	70,4±10,6	75,0±13,2
	SF2	68,7±10,4	67,9±11,9	71,6±12,1
	SF3	73,6±16,3	68,0±10,8	71,6±16,0
	SF4	77,3±18,0	68,5±10,4	72,2±13,9

F-ANOVA; a (I vs II), b (I vs III), c (II vs III); SAP, MAP, DAP- mmHG; SF- udari/ min

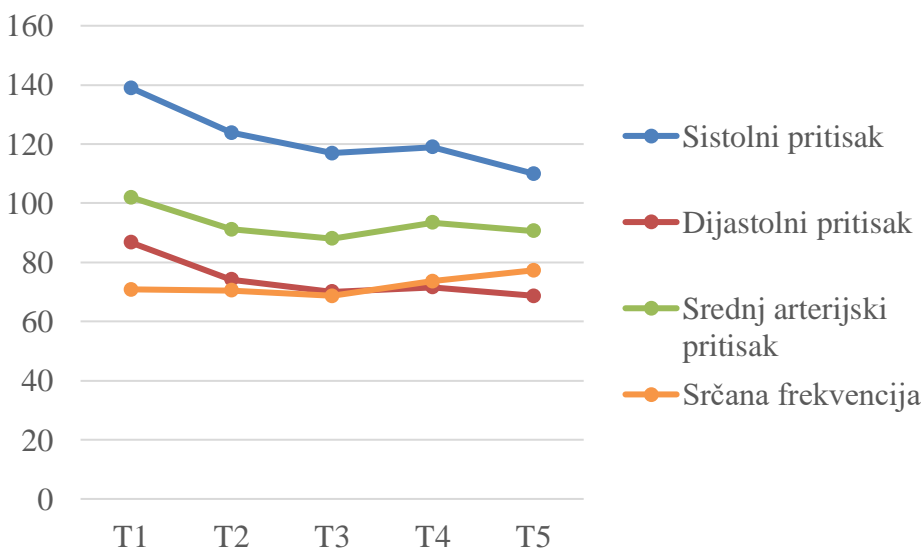
Tokom studije praćeni su hemodinamski parametri preoperativno i posle operacije. Grafikon 36 prikazuje promene vrednosti parametra u Grupi I. Analizom dobijenih rezultata uočava se da su vrednosti sistolnog arterijskog pritiska (*Systolic arterial pressure*, SAP), dijastolnog arterijskog pritiska (*Dyastolic arterial pressure*, DAP), srednjeg arterijskog pritiska (*Mean arterial pressure*, MAP), izmerene u vremenu T1 (15 minuta nakon spinalnog bloka) pokazale statistički veoma značajnu razliku u odnosu na početnu vrednost T0: SAP (F=31,98; p<0,001), DAP (F=32,13; p<0,001), MAP (F=23,29; p<0,001). Vrednosti srčane frekvencije, SF, nisu se statistički razlikovale u odnosu na početne (F=0,08; p=0,32).

Razlika SAP2- SAP0, tokom T2 intervala (30 minuta od spinalnog bloka), pokazala je visoku statističku značajnost među ispitanicima Grupe I (F=54,05; p<0,001). Razlika DAP2-DAP0 nije bila visoko statistički značajna među ispitanicima ove grupe (F=0,76; P=0,39). Razlika između MAP2- MAP0 je bila visoko statistički značajna (F=15,55; p<0,001). Razlike u porastu SF nije bilo (F=1,01; p=0,32).

Pri merenju nakon 45 minuta od spinalnog bloka (T3), krvni pritisci su pokazali razliku visoke statističke značajnosti unutar Grupe I: SAP (F=51,01; p<0,001), DAP (F=47,8; p<0,001) i MAP (F=8,95; p<0,001). Statistički značajne razlike u SF nije bilo (F=1,23; p=0,27).

Razlika SAP4-SAP0 je pokazala statistički visoku značajnu statističku razliku (F=77,08; p<0,001). Opisuje se visoka statistička razlika DAP4-DAP0 (F=75,3; p<0,001).

Razlike nije bilo u pogledu vrednsoti SF (F=1,16; p=0,28).



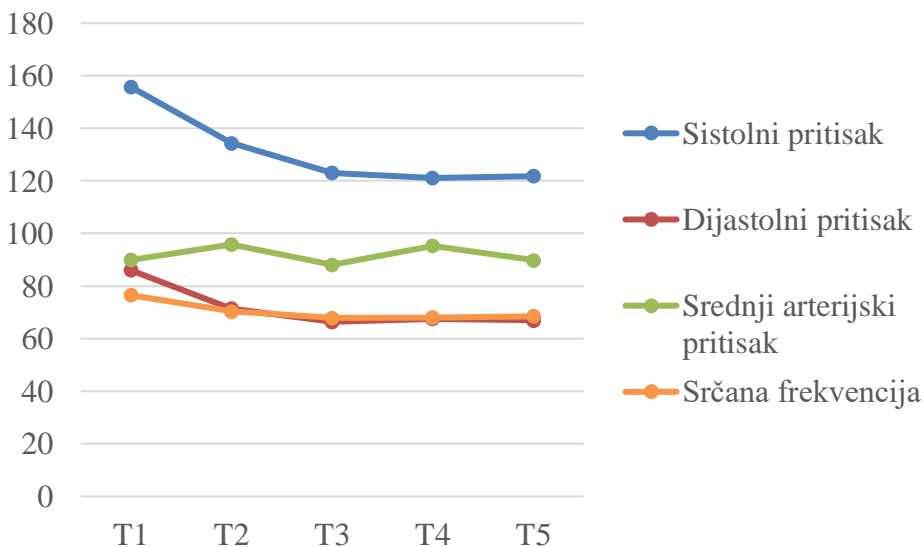
Grafikon 36 Hemodinamski parametri u Grupi I

Grafikonom 37 prikazane su vrednosti sistolnog, dijastolnog pritiska, srednjeg arterijskog pritiska i srčane frekvence u ispitanike Grupe II. Analizom dobijenih rezultata uočava se da su vrednosti SAP-a, DAP-a, MAP-a i SF izmerene u vremenu T1 (15 minuta nakon spinalnog bloka) pokazale statistički visoko značajnu razliku u odnosu na početnu vrednost T0: SAP (F=34,14; p<0,001), DAP (F=44,65; p<0,001), MAP (F= 23,29; p<0,001) i SF (F=7,57; p 0,007).

Razlika SAP2-SAP0 je pokazala visoku statističku značajnost među ispitanicima Grupe II (F=76,85; p<0,001). Razlika DAP2-DAP0 je bila visoko statistički značajna među ispitanicima ove grupe (F=93,44; P<0,001). Razlika između MAP2-MAP0 je bila visoko statistički značajna (F=15,55; p<0,001). Takođe, bilo je razlike u rastu izmerenih vrednosti SF (F=11,91; p<0,001).

Pri merenju nakon 45 minuta od spinalnog bloka (T3), krvni pritisci i srčana frekvencija su pokazali razliku visoke statističke značajnosti unutar Grupe II: SAP (F=77,23; p<0,001), DAP (F=12,78; p<0,001) i MAP (F=8,95; p<0,001), SF (F=12,78; p<0,001).

Razlika SAP4-SAP0 je pokazala statistički veoma visoko značajnu statističku razliku (F=104,01; p<0,001). Opisuje se visoka statistička razlika DAP4-DAP0 (F=93,18; p<0,001) i MAP4-MAP0 (F=23,29; p<0,001). Razlike je bilo u pogledu vrednsoti SF (F=11,71; p<0,001).



Grafikon 37 Hemodinamske karakteristike Grupe II

Statistički značajne promene vrednosti hemodinamskih parametara nisu opisane pri upoređivanju ispitanika Grupe III, Grafikon 38.

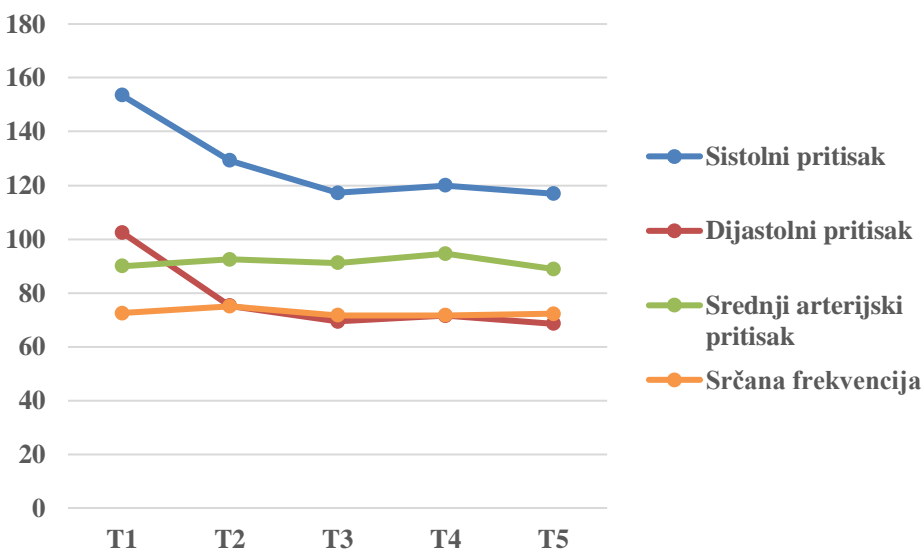
Analizom dobijenih rezultata uočava se da su vrednosti SAP-a, DAP-a, MAP-a izmerene u vremenu T1 (15 minuta nakon spinalnog bloka) pokazale statistički visoko značajnu razliku u odnosu na početnu vrednost T0: SAP ($F=49,00$; $p<0,001$), DAP ($F=40,30$; $p<0,001$), MAP ($F=23,29$; $p<0,001$). Razlike u vrednosti SF nije bilo ($F=2,13$; $p=0,15$).

Razlika SAP2-SAP0 je pokazala visoku statističku značajnost među ispitanicima Grupe II ($F=102,40$; $p<0,001$). Razlika DAP2-DAP0 je bila visoko statistički značajna među ispitanicima ove grupe ($F=106,90$; $P<0,001$). Razlika između MAP2-MAP0 je bila visoko statistički značajna ($F=15,55$; $p<0,001$). Nije bilo je razlike u porastu SF ($F=3,81$; $p=0,053$).

Pri merenju nakon 45 minuta od spinalnog bloka (T3), krvni pritisci su pokazali razliku visoke statističke značajnosti unutar Grupe II: SAP ($F=100,50$; $p<0,001$), DAP ($F=66,70$; $p<0,001$) i MAP ($F=8,95$; $p<0,001$).

Statistički značajne razlike nije bilo u vrednostima SF ($F=2,92$; $p=0,09$).

Razlika SAP4-SAP0 je pokazala statistički veoma visoko značajnu statističku razliku ($F=130,60$; $p<0,001$). Opisuje se visoka statistička razlika DAP4-DAP0 ($F=130,70$; $p<0,001$) i MAP4-MAP0 ($F=23,29$; $p<0,001$). Razlike nije bilo u pogledu vrednosti SF ($F=2,66$; $p=0,11$).



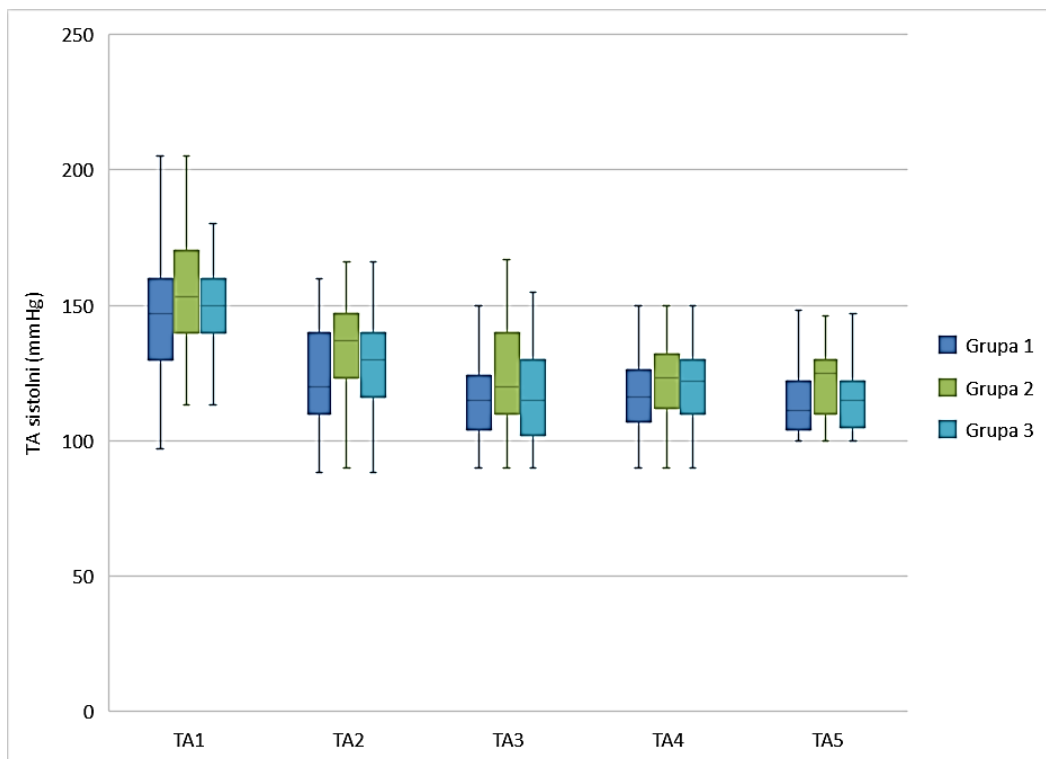
Grafikon 38 Hemodinamske promene u Grupi III

Tabelom 21 prikazani su rezultati upoređivanja vrednosti hemodinamskih parametra između grupa.

Tabela 21 Hemodinamski parametri

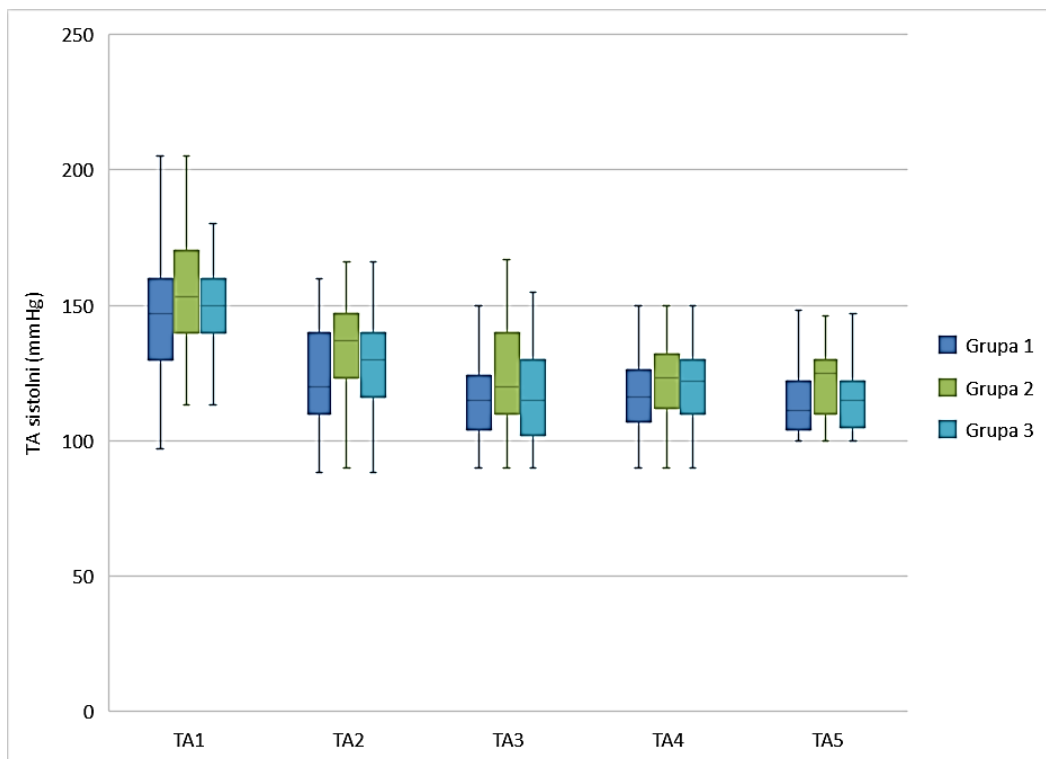
	Intervali merenja	Grupe			F	p
		I	II	III		
SAP	T0	139,1±34,2	155,7±20,0	153,5±18,3	0,38	0,70
	T1	123,8±16,9	134,4±16,6	129,2±16,0	0,31	0,74
	T2	116,9±17,2	123,0±17,6	117,2±17,3	0,12	0,89
	T3	119,0±15,1	121,1±13,9	120,0±14,2	0,02	0,98
	T4	110,0±24,0	121,8±12,7	116,9±12,8	0,37	0,71
DAP	T0	86,7±11,2	86,0±10,3	102,5±17,8	1,43	0,31
	T1	74,2±11,3	71,5±11,5	75,2±12,1	0,08	0,92
	T2	70,0±9,1	66,4±10,1	69,4±9,7	0,09	0,91
	T3	71,6±10,7	67,6±10,8	71,5±12,1	0,12	0,89
	T4	68,7±9,4	67,0±9,5	68,5±8,7	0,03	0,97
MAP	T0	102,0±8,0	90,0±10,3	90,0±9,1	1,71	0,26
	T1	91,2±14,8	95,8±11,6	92,5±25,9	0,05	0,95
	T2	88,0±13,2	88,1±12,2	91,1±8,9	0,07	0,93
	T3	93,4±8,8	95,3±11,3	94,6±7,9	0,03	0,97
	T4	90,6±7,0	89,8±12,4	88,9±12,3	0,02	0,98
SF	T0	70,8±10,9	76,5±13,3	72,4±15,9	0,14	0,87
	T1	70,5±11,1	70,4±10,6	75,0±13,2	0,15	0,86
	T2	68,7±10,4	67,9±11,9	71,6±12,1	0,09	0,92
	T3	73,6±16,3	68,0±10,8	71,6±16,0	0,15	0,86
	T4	77,3±18,0	68,5±10,4	72,2±13,9	0,24	0,79

Vrednost sistolnog pritiska ispitanika sve tri grupe merena usvim intervalima nije pokazivala statistički značajne razlike ($p>0,05$), Grafikon 35.



Grafikon 39 Vrednosti sistolnog krvnog pritiska u sve tri grupe ispitanika

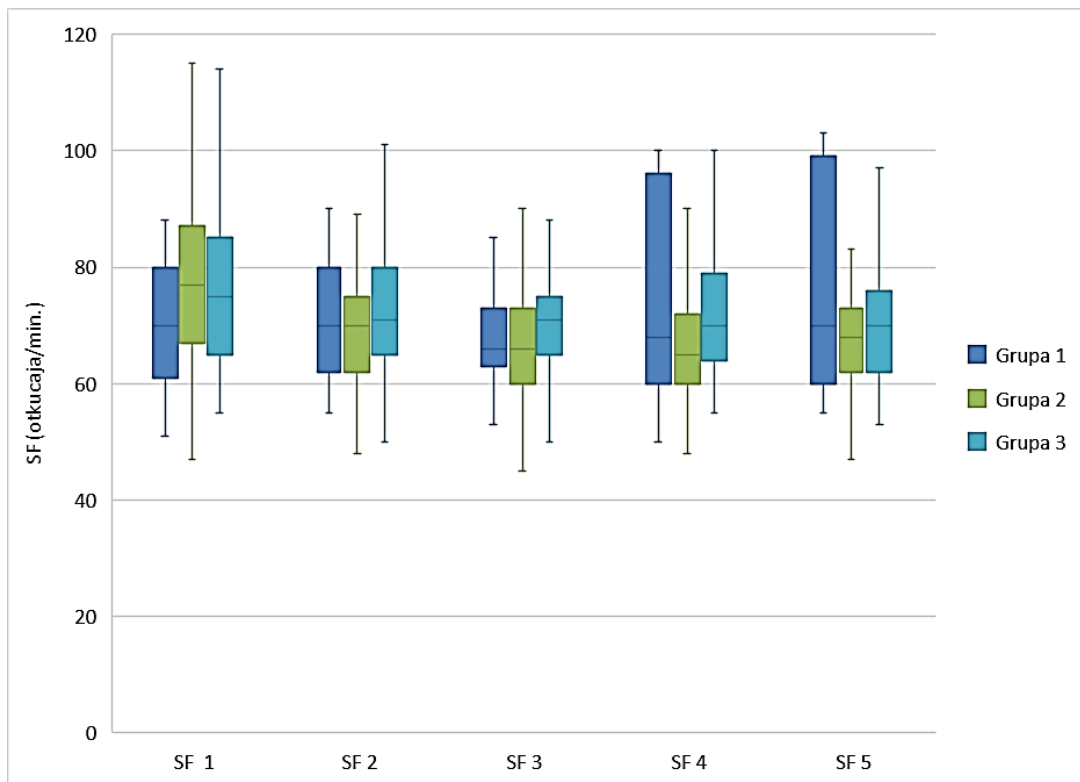
Dijastolni pritisak je nije imao statistički značajnih razlika pri upoređivanju vrednosti sve tri grupe ispitanika, ($p > 0,05$), Grafikon 39.



Grafikon 40 Vrednosti dijastolnog pritiska u ispitanike

Srednji arterijski pritisak nije pokazao statistički značajne razlike pri upoređivanju dobijenih vrednosti ispitanika Grupe I, Grupe II i Grupe III, $p > 0,05$, Grafikon 40.

Srčana frekvenca je bila bez statistički značajnih razlika vrednosti svih grupa ispitanika, $p > 0,05$, Grafikon 41.



Grafikon 41 Vrednost srčane frekvencije

4.13 Količina date tečnosti i vazopresornih lekova

U toku studije pratila se količina date tečnosti, koloida i kristaloida, kao i lekova, vazokonstriktora i simpatikomimetika. Tabelom 22 deskriptivno su prikazane dobijene vrednosti.

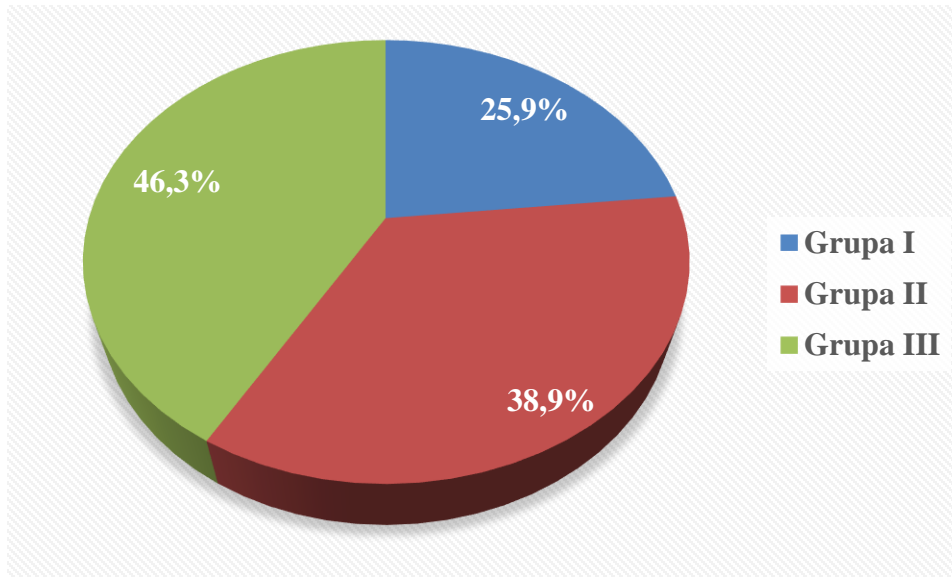
Tabela 22 Količina date tečnosti i lekova- poređenje bolesnika Grupe I, Grupe II i Grupe III

		Grupa I	Grupa II	Grupa III	F/χ^2	p
Kristaloidi (ml)		1291,7±97,3	1233,7±115,5	1266,7±162,8	0,15	0,86
Koloidi (ml)		/	/	/		
Ukupna potrošnja vazokonstriktora	Fenilefrin (µg)	160,0±49,0	156,8±43,7	192,7±77,4	0,62*	0,73
	Efedrin (mg)	17,5±2,5	10,0±5,0	17,5±7,5	3,37*	0,19
Ukupna potrošnja simpatikomimetika	Atropin (mg)	0,67±0,23	0,78±0,2	0,78±0,2	0,61*	0,73

F/ANOVA; χ^2 - Kruskal-Wallis test; Vrednosti u tabelama prikazane su kao srednja vrednost ± standardna devijacija;

Rezultati studije pokazali su da između grupa nije bilo statistički značajnih razlika u pogledu količine kristaloida koji su dobili (F=0,15; p=0,86). Prosečna količina tečnosti iznosila je 1264,03 ml za sve tri grupe. Niko od bolesnika nije dobio koloidni rastvor.

Grafikonom 42 prikazan je procentualni odnos broja ispitanika sve tri grupe, koji su u terapiji hipertenzije primili vazokonstriktore.

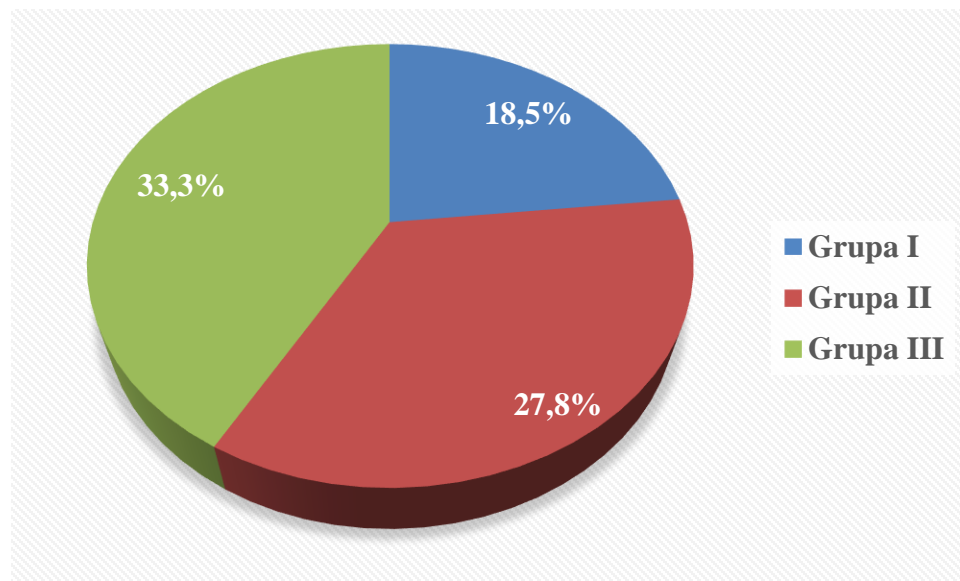


Grafikon 42 Prikaz bolesnika kojih su vazokonstriktori primenjeni u terapiji

Najveći broj bolesnika bio je u Grupi III (46,3%), a najmanji (25,9%) bio je u Grupi I. Potrošnja Fenilefrina nije se značajno razlikovala između grupa ($\chi^2=0,62$; $p=0,73$). Najveća ukupna potrošnja zabeležena je u Grupi III, 192,7 μ g, a najniža u Grupi II, 156,8 μ g.

Upoređivanjem dobijenih vrednosti ukupne potrošnje Efedrina u ispitanike sve tri grupe nije opisana statistički značajna razlika ($\chi^2=3,37$; $p=0,19$). Najniža ukupna potrošnja zabeležena je u Grupi II, 10,0mg, dok su Grupa I i Grupa III imale jednake vrednosti, 17,5mg.

Analizom dobijenih rezultata o primeni simpatikomimetika, uočava se da je najveći broj bolesnika primio Atropin u Grupi III (33,3%), Grafikon 43. Najmanji broj bolesnika bio je u Grupi I (18,5%). Najmanja prosečna utrošena količina zabeležena je u Grupi I, 0,67mg. Grupa II i Grupa III imale su iste vrednosti 0,78mg.



Grafikon 43 Prikaz bolesnika koji su primili simpatikomimetike u terapiji

Upoređujući ukupnu potrošnju atropina između grupa ne uočava se statistički značajna razlika ($\chi^2_{kw}=0,61$; $p=0,73$).

4.14 Postoperativna analgezija

Intenzitet postoperativnog bola u ispitanike prikazan je u Tabeli 23.

Tabela 23. Skala bola kod bolesnika sve tri ispitivane grupe

Vreme merenja	Stadijum bola	Grupa I		Grupa II		Grupa III		χ^2	p
		n	(%)	n	(%)	n	(%)		
30.min	bez bola	49	90,7	51	94,5	54	100	41,2*	0,00*
	slabiji bol	5	9,3	3	5,5	0	0	1,0	1,00
	bol umerene jačine	0	0	0	0	0	0		
	jak bol	0	0	0	0	0	0		
	izrazito jak bol	0	0	0	0	0	0		
60.min	bez bola	39	72,3	42	77,8	46	85,2	35,6*	0,00
	slabiji bol	3	5,5	2	3,7	3	5,5	1,6	0,38
	bol umerene jačine	12	22,2	10	18,5	5	9,3	3,3	0,08
	jak bol	0	0	0	0	0	0		
	izrazito jak bol	0	0	0	0	0	0		
90.min	bez bola	31	57,4	37	68,5	42	77,8	34,4*	0,00*
	slabiji bol	7	13,0	5	9,3	4	7,4	2,4	0,18
	bol umerene jačine	12	22,2	10	18,5	8	14,8	5,4*	0,02*
	jak bol	4	7,4	2	3,7	0	0	1,0	1,00
	izrazito jak bol	0	0	0	0	0	0		

Vreme merenja	Stadijum bola	Grupa I		Grupa II		Grupa III		χ^2	p
		n	(%)	n	(%)	n	(%)		
2.sat	bez bola	24	44,3	36	66,7	42	77,8	38,9*	0,00*
	slabiji bol	9	16,7	5	9,3	5	9,3	2,4	0,17
	bol umerene jačine	10	18,5	8	14,8	4	7,4	2,8	0,14
	jak bol	6	11,1	4	7,4	3	5,5	1,7	0,3
	izrazito jak bol	4	7,4	1	1,8	0	0	1,0	1,0
3.sat	bez bola	20	37,0	29	53,7	34	63,0	30,9*	0,0*
	slabiji bol	12	22,2	11	20,4	13	24,1	8,9*	0,0*
	bol umerene jačine	9	16,7	3	5,5	1	1,8	0,3	0,8
	jak bol	8	14,8	7	13,0	4	7,4	2,9	0,1
	izrazito jak bol	5	9,3	4	7,4	2	3,7	1,4	0,4
4.sat	bez bola	10	18,5	21	38,9	34	63,0	34,0*	0,0*
	slabiji bol	12	22,2	10	18,5	8	14,8	5,4*	0,0*
	bol umerene jačine	18	33,4	12	22,2	6	11,1	3,6*	0,0*
	jak bol	8	14,8	7	13,0	4	7,4	2,9	0,1
	izrazito jak bol	6	11,1	4	7,4	2	3,7	1,2	0,4

Vreme merenja	Stadijum bola	Grupa I		Grupa II		Grupa III		χ^2	p
		n	(%)	n	(%)	n	(%)		
5.sat	bez bola	8	14,8	15	27,8	29	53,7	26,5*	0,0*
	slabiji bol	20	37,0	17	31,2	9	16,7	6,6*	0,0*
	bol umerene jačine	11	20,4	9	16,7	8	14,8	5,3*	0,0*
	jak bol	7	13,0	6	11,1	5	9,3	3,5	0,1
	izrazito jak bol	8	14,8	7	13,0	3	5,5	2,3	0,2
6.sat	bez bola	6	11,1	10	18,5	20	37,0	17,3*	0,0*
	slabiji bol	17	31,5	15	27,8	13	24,1	9,1*	0,0*
	bol umerene jačine	14	25,9	10	18,5	8	14,8	4,8*	0,0*
	jak bol	12	22,2	15	27,8	10	18,5	9,3*	0,0*
	izrazito jak bol	5	9,3	4	7,4	2	3,7	1,4	0,4

χ^2 Hi kvadrat test ; *statistički značajna razlika

Tokom tridesetog postoperativnog minuta opisuje se statistički značajna razlika između grupa u broju bolesnika koja je bez bola ($p < 0,05$).

Takođe, broj bolesnika bez bola statistički se značajno razlikovao među ispitanim grupama i tokom 60.-og postoperativnog minuta ($p < 0,05$).

U 90.-om postoperativnom minutu opisuje se statistički značajna razlika u broju bolesnika bez bola ($p > 0,05$) i broja bolesnika koji oseća slabiju bol ($p = 0,02$).

Dva sata nakon operacije između grupa postoji statistički značajna razlika u broju bolesnika koji nema bolove ($p < 0,05$).

Tri sata nakon operacije između grupa postoji statistički značajna razlika u broju bolesnika koji nema bolove ili oseća slabiju bol ($p < 0,05$).

Međutim, četiri sata nakon hirurškog tretmana opisuje se statistički značajna razlika između grupa u broju bolesnika koji ima slabiju bol, bol umerene jačine ili uopšte nema bolove ($p<0,05$).

Četiri sata nakon operacije, i dalje postoji statistički značajna razlika između grupa u pogledu broja ispitanika koji nema bolove ili oseća slabiju bol i bol umerene jačine ($p<0,05$).

Pet sati od operacije broj bolesnika koji nema bolove, ili oseća bol slabijeg i umerenog intenziteta, statistički se značajno razlikuje između grupa, ($p<0,05$).

Nakon šest sati od hirurškog tretmana grupe se međusobno statistički značajno razlikuju po broju bolesnika koji nema bolove, ili oseća slabiju bol, bol umerene jačine ili jaku bol ($p<0,05$).

U tabeli 24 je opisan intenzitet bola po VAS numeričkoj skali bola među pacijentima sve tri grupe.

Tabela 24 VAS numerička skala bola u ispitanike sve tri grupe

	Grupa I	Grupa II	Grupa III	F	p	Post Hoc
30.min	1,20±0,50	1,00±0,30	0,90±0,10	0,60	0,58	
60.min	2,75±0,45	1,83±0,39	1,30±0,00	13,6	0,01*	b
90.min	4,83±0,94	3,55±0,45	3,17±0,38	5,53	0,04*	b
2.sat	5,23±1,53	4,55±1,62	3,48±1,16	1,11	0,39	
3.sat	6,08±0,99	5,17±0,99	5,05±0,90	1,03	0,41	
4.sat	7,67±0,49	5,58±0,67	5,37±0,88	9,94	0,01*	a, b
5.sat	8,08±0,67	6,47±0,78	5,62±1,24	5,41	0,04*	a, b
6.sat	8,75±0,75	7,50±0,78	6,33±0,95	6,35	0,03*	a, b

F/ANOVA; Vrednosti u tabelama prikazane su kao srednja vrednost ± standardna devijacija;

*statistički značajna razlika; a (I vs II), b (I vs III), c (II vs III)

Analizom dobijenih rezultata uočava se da tokom tridesetog postoperativnog minuta nema statistički značajnih razlika među ispitanicima u pogledu vrednosti

VAS skora ($F=0,60$; $p=0,58$).

Statistički značajne razlike intenziteta postoperativnog bola opisuju se između grupa u šezdesetom minutu nakon hirurškog tretmana ($F=13,6$; $p=0,01$).

Daljom analizom uočava se da je statistički značajna razlika u vrednostima skora bila između Grupe I i Grupe III ($F=31,14$; $p=0,005$).

Takođe, u devedesetom postoperativnom minutu postoji statistički značajna razlika između grupa ($F=5,53$; $p=0,04$). Statistički značajna razlika intenziteta bola u bolesnike opisuje se između Grupe I i Grupe III ($F=8,04$; $p=0,047$).

Statistički značajnih razlika nije bilo između grupa dva sata nakon operacije ($F=1,11$; $p=0,39$).

Tri sata nakon operacije statistički značajnih razlika nije bilo ($F=1,03$; $p=0,41$).

Četiri sata od operacije između ispitanika postoji statistički značajna razlika u pogledu intenziteta postoperativnog bola merenim VAS-a skorom ($F=9,94$; $p=0,01$). Daljom analizom uočava se statistički značajna razlika između ispitanika Grupe I i Grupe II ($F=19,02$; $p=0,01$), kao i između ispitanika Grupe I i Grupe III ($F=15,64$; $p=0,02$). Intenzitet bola po VAS skoru bio je bliskih vrednosti između ispitanika Grupe II i Grupe III ($F=0,12$; $p=0,76$).

Pet sati postoperativno statistički značajna razlika postoji između grupa u pogledu intenziteta bola merenim VAS skorom ($F=5,41$; $p=0,04$). Statistički značajne razlike utvrđene su između Grupe I i Grupe III ($F=9,14$; $p=0,04$).

Intenzitet bola po VAS skorostatistički je značajno različit između ispitanih grupa šest sati nakon hirurškog tretmana ($F=6,35$; $p=0,03$). Daljom analizom uočava se statistički značajna razlika između Grupe I i Grupe III ($F=11,99$; $p=0,03$).

Radi procene kvaliteta analgezije tokom postoperativnog perioda praćeni su hemodinamski parametri trideset minuta, šezdeset minuta, devedeset minuta, dva sata, tri sata, četiri sata, pet sati, šest sati nakon operacije. Tabelom 25 prikazuje se hemodinamski status bolesnika sve tri grupe tokom ovog perioda praćenja bolesnika.

Tabela 25 Stanje KVS-a posle operacije kod bolesnika sve tri grupe

		Grupa I	Grupa II	Grupa III	F	p
SAP	SAP 1	116,1±4,7	120,8±5,9	116,5±4,8	0,76	0,51
	SAP 2	123,8±6,3	125,9±6,2	122,5±3,7	0,29	0,76
	SAP 3	133,2±10,7	128,1±7,6	128,4±7,3	0,33	0,73
	SAP 4	141,6±13,9	136,3±8,3	138,5±9,8	0,18	0,84
	SAP 5	142,7±7,5	140,8±9,2	147,4±9,8	0,44	0,66
	SAP 6	148,3±10,9	150,2±10,8	145,2±11,1	0,30	0,75
	SAP 7	143,9±11,9	148,9±15,6	138,7±8,9	0,48	0,64
	SAP 8	139,8±18,2	141,6±16,7	132,5±8,6	0,43	0,67
DAP	DAP 1	72,7±7,3	73,8±6,4	74,6±7,3	0,05	0,95
	DAP 2	77,9± 8,2	76,8±7,8	79,8±7,0	0,36	0,71
	DAP 3	84,3±5,6	83,0±6,9	83,0±4,4	0,05	0,95
	DAP 4	83,9±9,3	85,8±7,1	87,8±4,4	0,24	0,79
	DAP 5	88,4±9,7	88,7±6,9	93,5±8,4	0,35	0,72
	DAP 6	89,8±7,5	89,3±6,7	90,8±7,8	0,03	0,97
	DAP 7	88,2±7,3	88,2±8,2	83,7±4,9	0,42	0,67
	DAP 8	81,3± 8,9	83,7±7,3	79,1±4,9	0,30	0,75
MAP	MAP 1	86,9±6,2	89,4±4,9	88,3±5,7	0,15	0,86
	MAP 2	93,2±6,1	92,2±5,6	93,6±4,7	0,05	0,95
	MAP 3	100,4±6,7	98,5±7,9	98,1±4,7	0,10	0,91
	MAP 4	103,5±8,8	103,2±6,2	104,4±7,6	0,02	0,98
	MAP 5	108,0±7,1	107,9±6,4	111,6±8,4	0,25	0,79
	MAP 6	108,8±8,3	109,9±8,9	108,7±7,8	0,02	0,98
	MAP 7	105,4±8,8	106,9±8,7	99,7±10,0	0,51	0,62
	MAP 8	100,9±11,5	103,0±10,0	94,7±7,8	0,57	0,59

		Grupa I	Grupa II	Grupa III	F	p
SF	SF 1	69,3±5,1	70,7±6,1	70,3±4,4	0,05	0,95
	SF 2	72,5±6,7	73,4±7,5	76,4±6,0	0,27	0,77
	SF 3	79,4±6,9	78,2±8,3	81,2±7,5	0,12	0,89
	SF 4	84,9±12,0	81,3±8,0	88,3±9,4	0,25	0,79
	SF 5	89,8±5,7	89,3±6,3	91,9±5,6	0,13	0,88
	SF 6	89,3±10,9	91,2±13,2	89,2±7,0	0,03	0,97
	SF 7	84,9±12,9	87,4±13,1	89,3±10,9	0,10	0,91
	SF 8	78,9±8,9	78,8±8,9	81,6±6,3	0,11	0,89

F-ANOVA; Vrednosti u tabelama prikazane su kao srednja vrednost ± standardna devijacija;

*statistički značajna razlika; SAP, MAP, DAP- mmHG; SF- udari/ min;

Upoređivanjem dobijenih vrednosti SAP-a između grupa zapaža se trideset minuta da nema statistički značajna razlika između grupa (F=0,76; p=0,51).

Tokom sledećeg perioda praćenja, šezdeset minuta od operacije, nisu nađene statistički značajne razlike između grupa (F=0,29; p=0,76).

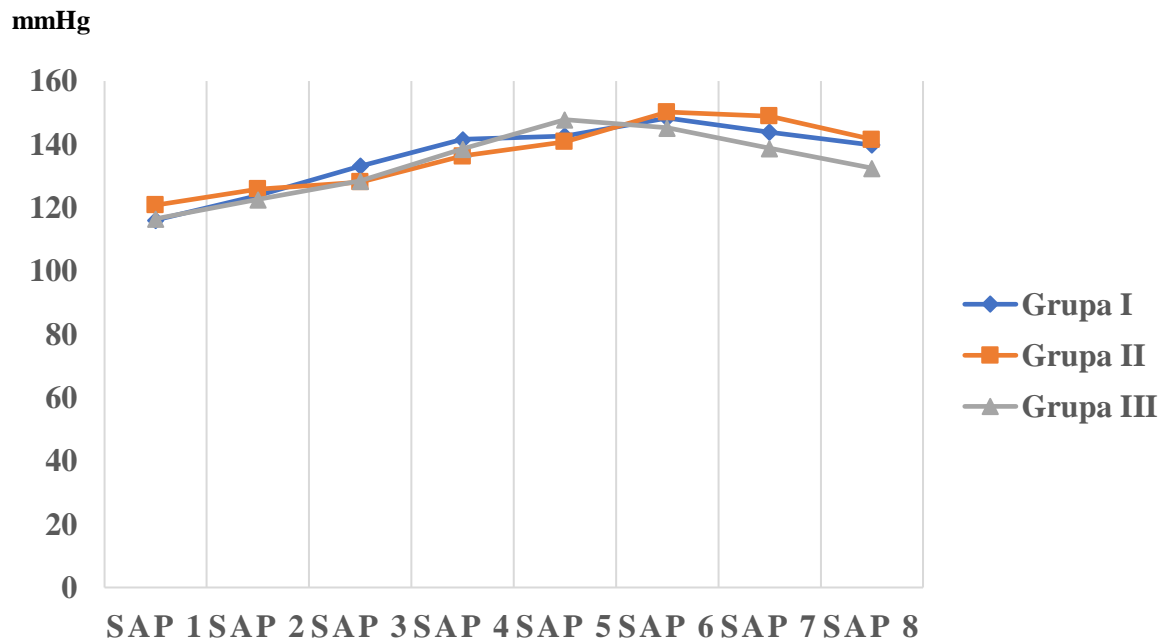
Devedeset minuta nakon operacije nisu opisane statistički značajne razlike između grupa u vrednostima sistolnog pritiska, (F=0,33; p=0,73).

Nakon dva sata od operacije ne uočavaju se statistički značajne razlike u vrednostima ispitanika (F=0,18; p=0,84).

Tri sata postoperativno, takođe nema ststistički značajnu razlika među grupama (F=0,35; p=0,72).

Takođe, statistički značajnih odstupanja vrednosti nije bilo niti četiri sata postoperativno (F=0,30; p=0,75) niti nakon petog sata (F=0,48; p=0,64).

Konačno, šest sati nakon operacije nije bilo statistički značajnih razlika u vrednostima između grupa (F=0,43; p=0,67), Grafikon 44.



Grafikon 44 Vrednosti sistolnog pritiska tokom postoperativnog perioda

Vrednosti DAP-a, Grafikon 45, trideset minuta postoperativno, nisu imale statistički značajne razlike ($F=0,05$; $p=0,95$).

Šezdeset minuta po završetku hirurškog tretmana, vrednosti DAP između grupa nisu imale statistički značajne razlike, ($F=0,36$; $p=0,71$).

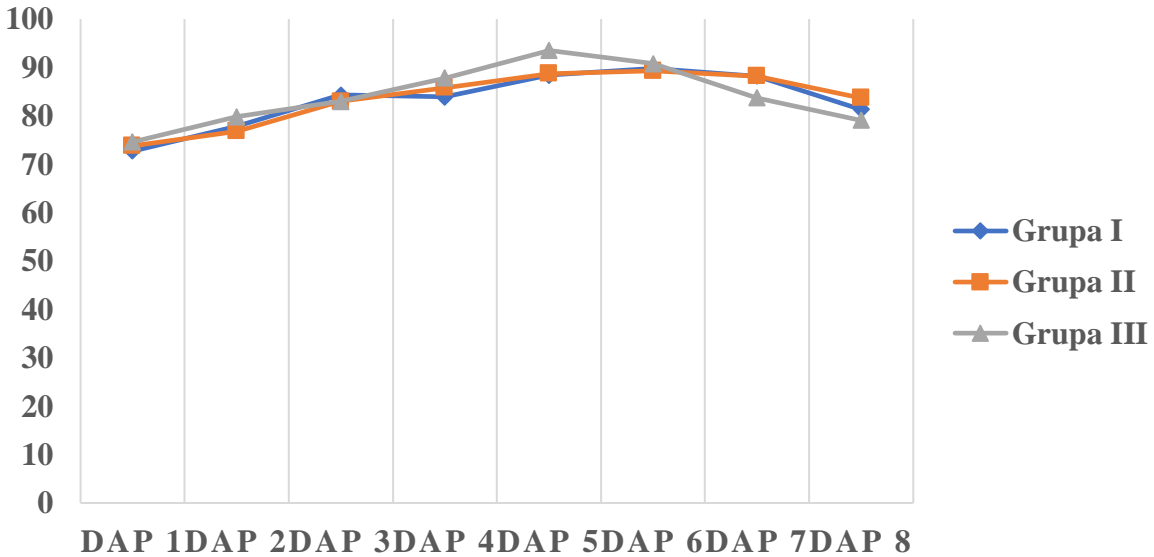
Vrednosti DAP izmerene devedeset minute od operacije među grupama nisu imale statistički značajne razlike ($F=0,05$; $p=0,95$).

Vrednosti izmerene dva sata nakon hirurškog tretmana, statistički se značajno ne razlikuju ($F=0,24$; $p=0,79$).

Takođe statistički značajne razlike nema ni nakon tri sata ($F=0,35$; $p=0,72$) odnosno četiri sata ($F=0,03$; $p=0,97$) nakon operacije.

Izmerene vrednosti DAP-a nisu pokazale statistički veće razlike između grupa ni nakon pet sati od operacije ($F=0,51$; $p=0,62$).

Na kraju, statističke razlike nije bilo ni šest sati nakon hirurškog tretmana ($F=0,30$; $p=0,75$).

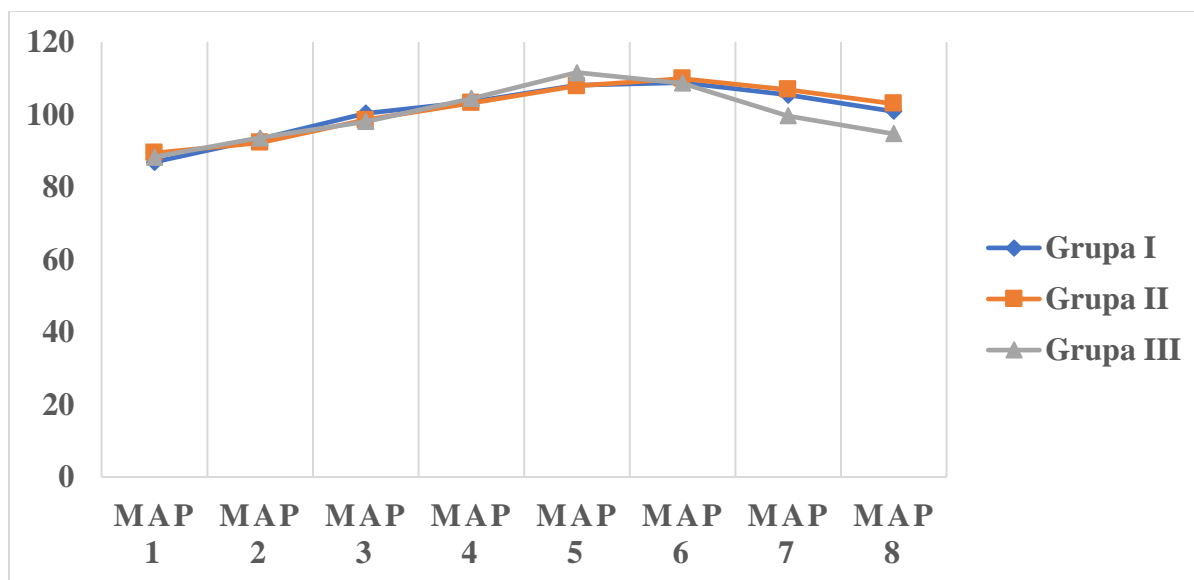


Grafikon 45 Vrednosti dijastolnog pritiska tokom postoperativnog perioda

Vrednosti MAP-a nisu bile statistički različite između grupa trideset minuta nakon operacije ($F=0,15$; $p=0,86$), Grafikon 46.

Tokom merenja šezdeset, devedeset minuta i dva sata nakon operacije nije bilo statističkih razlika u dobijenim vrednostima između ispitanika: MAP 2 ($F=0,05$; $p=0,95$); MAP 3 ($F=0,10$; $p=0,91$); MAP 4 ($F=0,02$; $p=0,98$).

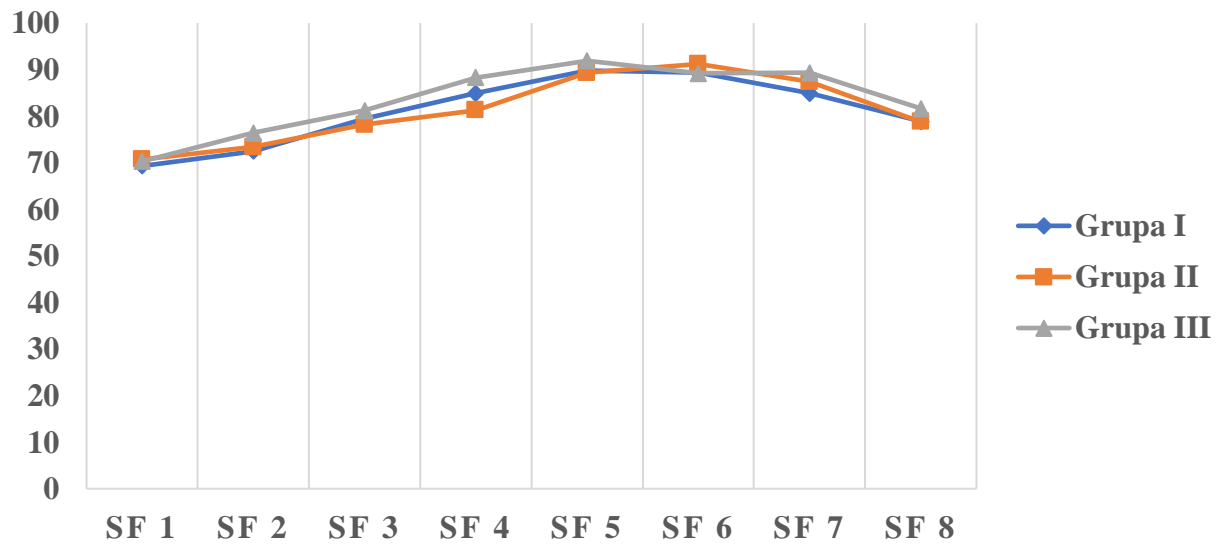
Trećeg postoperativnog sata takođe nema statistički značajnih razlika ($F=0,25$; $p=0,79$). Razlika nije bilo ni tokom kasnijih perioda merenja, četiri, pet i šest sati nakon hirurškog tretmana: MAP 6 ($F=0,02$; $p=0,98$); MAP 7 ($F=0,51$; $p=0,62$); MAP 8 ($F=0,57$; $p=0,59$).



Grafikon 46 Vrednosti srednjeg arterijskog pritiska tokom postoperativnog perioda

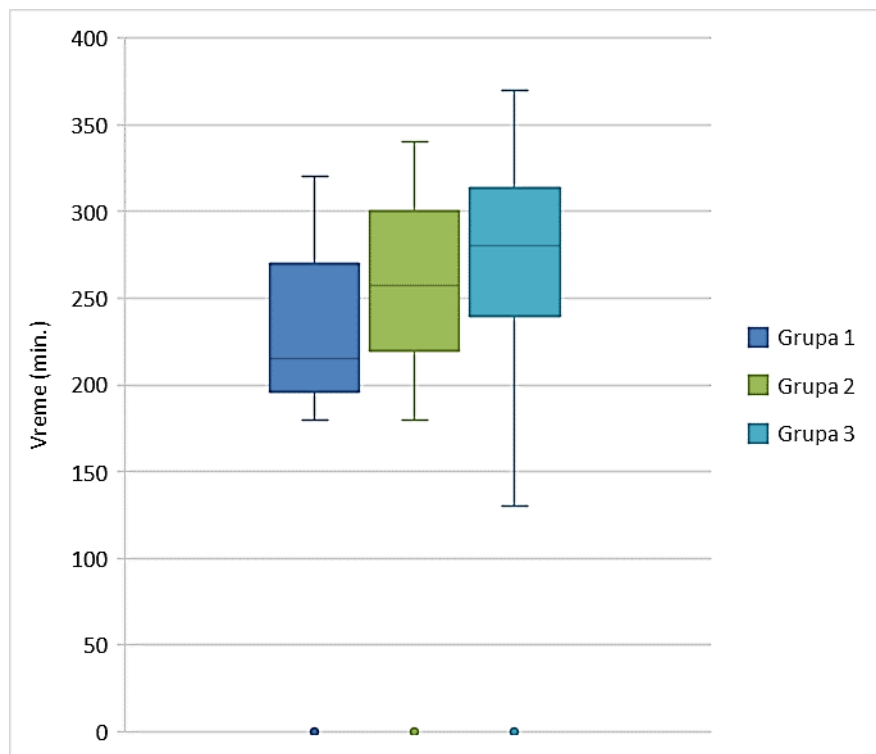
Analiza dobijenih rezultata vrednosti SF postoperativno uočava se da trideset, šezdeset i devedeset minuta nakon operacije nije bilo statistički značajnih razlika: SF 1 ($F=0,05$; $p=0,95$); SF 2 ($F=0,27$; $p=0,77$); SF 3 ($F=0,12$; $p=0,89$).

Takođe, vrednosti dobijene dva sata, tri sata četiri sata, pet i šest sati postoperativno, nisu bile ststistički značajno različite između grupa: SF 4 ($F=0,25$; $p=0,79$); SF 5 ($F=0,13$; $p=0,88$); SF 6 ($F=0,03$; $p=0,97$); SF 7 ($F=0,10$; $p=0,81$); SF 8 ($F=0,11$; $p=0,89$), Grafikon 47.



Grafikon 47 Vrednost srčane frekvencije tokom postoperativnog perioda

U toku ove studije pratilo se vreme do prve potrebe bolesnika za analgetikom što je prikazano Grafikonom 48.



Grafikon 48 Postoperativno vreme potrebno za analgeziju pri različitim dozama intratekalno datog fentanila

Upoređujući dobijene vrednosti između grupa, uočava se statistički značajna razlika ($F=13,46$; $p=0,000004$).

Daljim upoređivanjem rezultata između Grupe I i Grupe II, utvrđena je statistički značajna razlika ($F=12,90$; $p=0,0005$) u pogledu vremena trajanja analgezije.

Upoređujući vremena do prvog analgetika u Grupe I i grupe III, takođe je utvrđena statistički značajna razlika ($F=25,25$; $p=0,000002$) u pogledu trajanja analgezije. Statistički značajna razlika nije nađena pri upoređivanju rezultata Grupe II i Grupe III ($F=2,58$; $p=0,11$).

5. DISKUSIJA

Veće hirurške intervencije i već postojeći komorbiditeti povećavaju rizik za nastanak i razvoj neželjenih promena tokom hirurškog lečenja bolesnika. Hirurška intervencija, kao vid izazvane traume, dovodi do porast nivoa: hormona stresa, različitih humoralnih medijatora i proteina akutne faze zapaljenja. Operacija kuka, naročito ugradnja totalne endoproteze, velika je trauma za organizam koju prati inflamatorni odgovor. Ovo za posledicu ima promene KVS, metabolizma tečnosti i elektrolita što direktno utiče na stanje bolesnika i povećava rizik od neželjenih efekata. Larsson i saradnici ističu da nakon veće hirurške intervencije zapaljenska reakcija može trajati duže od šest nedelja (27). Po Hall-u postoji tesna veza između funkcionalnog oporavka organizma, inflamatornog odgovora i postoperativnog bola nakon ugradnje endoproteze kuka (28). On se slaže da ugradnja biomaterijala, iako netoksičnih, može izazvati različite reakcije organizma koje se mogu klinički manifestovati zapaljenskim, fibroznim, koagulacionim procesima i procesima infekcije. Poslednjih godina sve više se teži ka razumevanju niza mogućih fizioloških promena organizma (tzv. odgovor organizma na stres) nastalih primenom anesteziološkom tehnikom i hirurškim tretmanom (29).

5. 1 Osobine operisanih bolesnika

5. 1. 1 Sociodemografske karakteristike

Ovom studijom obuhvaćeno je 162 bolesnika koji su bili podvrgnuti elektivnoj hirurškoj intervenciji ugradnje veštačkog kuka. Starosna struktura bolesnika u vreme vršenja operacije nije imala statistički značajne razlike.

Prosečna starost bolesnika bila je $66,3 \pm 6,8$ godina. Najstariji bolesnik u vreme hirurške intervencije imao je 80 godina, a najmlađi 48 godina.

Norouzi je sa svojim saradnicima studijom obuhvatio 35 bolesnika prosečne starosti od 55 do 65 godina, 30 bolesnika između 66 i 75 godina, 54 između 76 i 85 godina a 45 bolesnika u trenutku hirurškog tretmana imalo je između 86 i 95 godina (30).

U odnosu na polnu strukturu, ispitivane grupe bile su homogene. Među operisanim bilo je 76 (46,9%) muškaraca i 86 (53,1%) žena.

5. 1. 2 Indeks telesne mase

Faktori rizika za nastanak komplikacija kod operisanih bolesnika su produženo vreme hirurške intervencije i BMI bolesnika.

Tokom ove studije nije bilo značajnih razlika u vremenu trajanja hirurške intervencije između grupa. Prosečno vreme trajanja operacije bilo je $106 \pm 7,0$ minuta za sve tri grupe.

Uticaj BMI na tok anesteziološkog i hirurškog tretmana bolesnika podvrgnutih ugradnji endoproteze kuka opisana je tokom nekih studija čiji rezultati bili slični (29). Manje statistički značajan uticaj opisan je u bolesnika u kojih je $BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$ u odnosu na one u kojih je $BMI < 25 \text{ kg/m}^2$. Upoređivanjem vrednosti BMI tretiranih bolesnika $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ i $< 30 \text{ kg/m}^2$, $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ i $< 35 \text{ kg/m}^2$, $\geq 40 \text{ kg/m}^2$ i $< 40 \text{ kg/m}^2$, nađene su statistički manje značajne razlike postoperativnog toka oporavka bolesnika. U ovoj studiji prosečna vrednost BMI ispitanika sve tri grupe bila je $> 40 \text{ kg/m}^2$, 79 kg/m^2 . Među ispitanim grupama nisu nađene statistički značajne razlike u vrednostima BMI ($p > 0,05$).

Veći broj bolesnika 75 (61%) bio je podvrgnut elektivnoj hirurškoj intervenciji ugradnje veštačke proteze desnog kuka.

5. 2 C-reaktivni protein

Kao marker infekcije i/ili inflamacije CRP koristi se više od 70 godina (31).

Neke studije, proučavale su vrednosti CRP-a tokom različitih ortopedskih intervencija (30).

Pokazalo se da nakon artroplastike, nivo CRP- a odražava intenzitet oštećenja tkiva. Porast njegovih serumskih vrednosti zavisi ne samo od veličine povređenog tkiva već i od vrste tkiva (kost, masno tkivo, mišićno tkivo) (30). To otežava njegovu primenu kao diferencijalno dijagnostičkog markera sepse ili drugih stanja u postoperativnom periodu. Nivo CRP-a u plazmi ortopedskih bolesnika nakon ugradnje endoproteze kuka ili proteze kolena rapidno raste postoperativno dostižući svoje maksimalne vrednosti drugog ili trećeg postoperativnog dana. Nakon toga vrednosti naglo padaju (32). Slične rezultate dobili su Neumainer i saradnici (23). Po njima najvišu vrednost (16mg/dl) CRP dostiže drugog postoperativnog dana

Studija Fulong i saradnika ističe da u poređenju sa preoperativnim vrednostima, nivo CRP-a je značajno povišen prvih sedam dana postoperativnog perioda (33). Pik dostiže trećeg dana nakon hirurške intervencije a zatim do sedmog postoperativnog dana opada. Kao zaključak iznose stav da plazma koncentracija može rasti i tokom narednih 24 do 48 sati, ali da se pik dostiže drugog postoperativnog dana.

Tokom ove studije pokazalo se da je doza intratekalno datog fentanila kao adjuvanta lokalnom anestetiku, imala statistički značajan uticaj na postoperativnu vrednosti serumskog CRP-a. U ispitanika Grupe III dobijene postoperativne vrednosti CRP-a nisu se značajno razlikovale u odnosu na preoperativne. U Grupi I i Grupi II vrednosti dostižu pik četiri sata nakon hirurškog tretmana nakon čega dolazi do njihovog pada i normalizacije. Dvadeset i četiri sata od operacije vrednosti se ne razlikuju od početnih, preoperativnih. Upoređujući vrednosti CRP-a između grupa, opisuju se veće razlike dvanaest sati od operacije, ponovo u skladu sa dozom opioida koji je kao adjuvant dat lokalnom anestetiku tokom spinalne anestezije. Dvadeset i četiri sata nakon hirurškog tretmana vrednosti su slične početnim, a prosečna vrednost u sve tri grupe bila je 3,7mg/L.

5.3 Glukoza

Hiperglikemija može biti posledica lekova, stresa, poremećene intolerancije na glukozu, nekontrolisanog dijabetesa, ali u operisanih bolesnika često se javlja stres hiperglikemija. Ona je manifestacija hormonskog odgovora organizma na stres i proinflamatorne medijatore. Stresom izazvana hiperglikemija uopšteno se odnosi na povišeni nivo glukoze u krvi tokom perioda oporavka (34). Definiše se kao jednom izmerena vrednost šećera u krvi ≥ 126 mg/dl, ili više od jednom izmerena vrednost ≥ 11.1 mmol/L.

Akutna hiperglikemija nakon trauma česta je pojava. Vrednost glikemije zavisi od težine hirurške trauma tkiva. U bolesnika koji nisu dijabetičari a podvrgnuti su elektivnom hirurškom zahvatu, nivo glukoze u krvi obično poraste na 7 do 10 mmol/L (35). Studije su pokazale da 20 do 30% povređenih bolesnika ima vrednost šećera u krvi $> 11,1$ mmol/L, a da većina bolesnika ima vrednosti veće od 8,3 mmol/L. U nekardioloških, nevascularnih operisanih bolesnika, preoperativni nivo glukoze bio je veći od 11.1 mmol/L što ide sa visokim rizikom za mortalitet tokom prvih 30 dana nakon hirurškog tretmana (34). Yandamuri i saradnici (36) ističu da je nekontrolisanje glukoze u krvi prediktorni faktor mortaliteta i infekcije u traumatizovanih bolesnika. Laird i saradnici opisuju da više od polovine povređenih bolesnika ima nivo glukoze veći od 8,3 mmol/L, a da je vrednost od 11,1 mmol/L i preko bila povezana sa infekcijama, dužom hospitalizacijom i mortalitetom (37). Scalea i saradnici opisuju da postizanje normoglikemije rano tokom postoperativnog perioda smanjuje učestalost neželjenih efekata (38). Optimalni nivo glukoze u ortopedskih bolesnika još uvek je nepoznat. Smatra se da je za ortopedске operacije ciljna vrednost preoperativne glikemije ispod 11,1 mmol/L. Iako se vrednost 7,8 mmol/L smatra hiperglikemijom, noviji vodiči Američkog Društva za Dijabetes ukazuju da održavanje nivoa glukoze u krvi od 7,8 mmol/L do 8,1 mmol/L pa čak i do 10 mmol/L mogu biti zadovoljavajuće vrednosti (39).

Slično ovome, prosečna preoperativna vrednost ispitanika ove studije u sve tri grupe iznosila je $5,1 \pm 0,05$ mmol/L. Najviša vrednost bila je 5,9 mmol/L, a najniža 5,5 mmol/L.

Visoke vrednosti glukoze preoperativno nakon razvoja stresom izazvane insulinske rezistencije dovode vrednost glikemije na nivo dijabetičara, čak i u bolesnika koji preoperativno nisu dali takav podatak. Oko 1/3 bolesnika koji nisu pre hospitalizacije imali dijabetes razvijaju hiperglikemiju tokom prvih dva sata od početka većih ortopedskih intervencija. Slično tome su

rezultati ove studije. Dva sata nakon operacije povišene vrednosti glukoze u krvi zabeležene su u ispitanika sve tri grupe. Najviša vrednost iznosila je 10,8 mmol/L.

Rezultati studije Karunakara potvrđuje razvoj hiperglikemije u ortopedskih bolesnika bez dijabetesne bolesti (40). U bolesnika koji preoperativno nisu imali šećernu bolest opisano je 3% bolesnika sa vrednostima glikemije 7,8mmol/L i manje, a 9% sa vrednostima glikemije u krvi preko 7,8mmol/L. U bolesnika sa već poznatom hiperglikemijom početna vrednost se povećava za oko 1mmol/L. Preoperativna vrednost glikemije od 7.0 mmol/L i više, u poređenju sa vrednostima od 5,5 mmol/L i niže, značajno povećava rizik za nastanak hiperglikemije.

20% bolesnika sa početnom glikemijom manjom od 5,6 mmol/L razvilo je hiperglikemiju.

Hiperglikemiju je razvilo 37% bolesnika sa početnim vrednostima glikemije od 5,6 do 6,9 mmol/L, a čak 80% bolesnika ukoliko je vrednost bila veća od 6,9 mmol/L. Pacijenti koji pre operacije nisu imali dijabetes imali su sledeće vrednosti glikemije: 67% ispod 5,6mmol/L, 83% od 5,6 mmol/L do 6,9 mmol/L, a 94% preko 6,9mmol/L. Nakon elektivnih operacija kuka ili kolena trećina bolesnika razvila je hiperglikemiju. U četvrtini ispitanika glikemija je bila većih vrednosti od 10mmol/L.

Rezultati ove studije ne pokazuju značajnije odstupanje od rezultata prethodnih studije, bez obzira na datu dozu opioida kao adjuvanta lokalnom anestetiku tokom spinalne anestezije.

Vrednosti dobijene postoperativnim merenjem u sve tri grupe bile su značajno različite u odnosu na preoperativne. Ipak, upoređujući vrednosti između grupa uočava se razlika vrednosti zavisno od doze intratekalno datog fentanila dvanaest sati nakon hirurškog tretmana. Vrednosti ispitanika Grupe I bile su statistički značajno veće u odnosu na Grupu II i Grupu III, čije su vrednosti bile slične. Najviša vrednost iznosila je 6,4mmol/L, a najniža 5,8mmol/L. Nakon dvadeset i četiri sata od operacije vrednosti glikemije se i dalje statistički značajno razlikuju između grupa. Najviša vrednost beleži se u Grupi I, 7,3mmol/L. Sagledavanjem ovih rezulta uočava se da data doza fentanila kao adjuvanta lokalnom anestetiku smanjuje nivo stresom izazvane hiperglikemije u operisanih bolesnika.

Rezultati studije Bochicchio i saradnika ističu vrednost glikemije $\geq 11,1$ mmol/L kao važan prediktorni faktor postoperativne infekcije u povređenih bolesnika (41). Nasuprot ovome, rezultati studije Jämsen i saradnika pokazali su da preoperativna vrednost glikemije natašte ne ide sa rizikom od hiperglikemije u bolesnika sa ili bez prethodne dijagnoze dijabetesa (42).

Hwang i saradnici tokom svoje studije nisu odredili jasnu granicu vrednosti glikemije u

bolesnika sa šećernom bolešću koja bi trebalo biti postignuta pre hirurške intervencije. Pozitivna preoperativna regulacija glikemije efikasnija je nego postoperativno praćenje vrednosti markera glikemije i korelacijenjihovih markera. Ovo se može objasniti hirurški izazvanim stresom i dijetalnom ishranom nakon hirurške intervencije, što dalje dovodi do varijacija vrednosti glikemije (43).

Mraovic i saradnici ističu višestruki uticaj hiperglikemije na razvoj infekcije u bolesnika kojima preoperativno nije dijagnostikovana šećerna bolest (44).

5. 4 Kortizol

Nivo kortizola ima dnevni cirkardijalni ritam. Najveća sekrecija kortizola je u jutarnjim satima (8 časova ujutru), a zatim znatno opada dostižući minimalne vrednosti u ponoć (44). Nivo kortizola značajno raste nakon stresa, traume ili infekcije.

Poznato je da se serumska koncentracija kortizola udvostručuje dva sata nakon hirurške incizije, a da se maksimalni nivo kortizola (oko 35 μ g/dl) dostiže osam sati nakon operacije. Nakon toga, ove vrednosti počinju da opadaju, dostižući nivo od 22 μ g/dl dvadeset i četiri sata postoperativno, i ostaju nepromenjene narednih sedam dana (45). Zhoing je u svojoj studiji proučavao razlike vrednosti perioperativno kortizola tokom ortopedskih intervencijau bolesnike srednjeg i starijeg životnog doba (46). Među ispitanim grupama nisu nađene statistički značajne razlike. U starijih bolesnika 6 sati postoperativno, vrednosti kortizola bile su znatno niže (701,85 \pm 156,32 nmol/l i 807,12 \pm 161,34 nmol/l). To se objašnjava smanjenom fiziološkom funkcijom organizma starijih bolesnika koju prate promene mišića i skeletnog sistema. Otuda se u ovih bolesnika javlja poremećaj suprahijazmatičnog nukleusa koji utiče na hipokampus i smanjuje njegov uticaj na adrenokortikalni cirkardijalni ritam i stres odgovor (46). Suprotno tome, Seo je, zavisno od vrste hirurške intervencije, podelio bolesnike u tri grupe, a nivo kortizola beležen je pre i postoperativno (47). Tokom lakših i kraćih hirurških intervencija nije bilo intraoperativnih pikova vrednosti kortizola. Vrednosti tokom postoperativnog perioda bile su gotovo jednake početnim. U odnosu na pojedince koji nisu bili izloženi hirurškom stresu, vrednosti kortizola u operisanih ispitanika bile su dvostruko veće. Bolesnici podvrgnuti dužim i težim hirurškim intervencijama, imali su nivo kortizola 3,5 do 4 puta veći nego neoperisani ispitanici, a vrednosti tokom postoperativnog perioda bile su više sve do sedmog postoperativnog dana (47, 48). Khoo i saradnici pratili su nivo serumskog kortizola zavisno od vrste hirurške intervencije (49). Njihovi rezultati bili su slični prethodnim. Što je hirurška intervencija bila veća i duža, nivo kortizola je rastao. Tako je tokom većih intervencija nivo bio oko 680 nmol/L (375 nmol/L - 1452 nmol/L), tokom srednjih oko 581 nmol/L (270 nmol/L–1009 nmol/L) i manjih oko 574 nmol/L (262 nmol/L - 1066 nmol/L). Tokom svoje studije Selimuzzaman i saradnici pratili su nivo serumskog kortizola u bolesnike podvrgnute elektivnoj i hitnoj hirurškoj intervenciji (48). Preoperativne vrednosti bolesnika podvrgnutih elektivnoj hirurškoj intervenciji bile su gotovo

iste kao i u zdravih ($403 \pm 28 \text{ nmol/L}$). Visoke vrednosti opisane su u grupi koja je podvrgnuta hitnoj hirurškoj intervenciji ($573 \pm 77 \text{ nmol/L}$). Po završetku hirurške intervencije, obe grupe imale su visoke vrednosti kortizola u serumu, (695 ± 33 i $847 \pm 63 \text{ nmol/L}$).

Analiza dobijenih rezultata tokom ove studije nije pokazala veća odstupanja vrednosti serumskog kortizola tokom postoperativnog perioda u odnosu na preoperativne vrednosti. To se objašnjava intratekalanom dozom opioida datoj kao adjuvans lokalnom anestetiku. Značajan porast vrednosti u odnosu na preoperativne beleži se četiri sata nakon hirurškog tretmana u svim grupama. Trend rasta vrednosti u grupama zadržao se dvanaest sati od operacije, nakon čega u Grupama I i II vrednosti padaju. Nakon dvadeset i četiri sata od operacije one su bez značajnih razlika u odnosu na početne. Izuzetak je Grupa III gde i pored pada, vrednosti se i dalje razlikuju od preoperativnih.

Upoređujući nivo serumskog kortizola između grupa, najveće oscilacije beleže se u grupi koja je dobila najveću dozu intratekalnog fentanila. Dva sata nakon operacije prosečna vrednost serumskog kortizola iznosila je $426,97 \pm 30,23 \text{ nmol/L}$ ($124,1 \text{ nmol/L} - 689,8 \text{ nmol/L}$). Najviša vrednost zabeležena je u Grupi III.

Razlike se opisuju četiri ($150,7 \text{ nmol/L} - 730,8 \text{ nmol/L}$) i dvanaest sati nakon operacije ($365,5 \text{ nmol/L} - 670,7 \text{ nmol/L}$). Dvadeset i četiri sata od operacije nema razlika u vrednostima serumskog kortizola između grupa.

Prosečna vrednost iznosila je $442,5 \pm 11,03 \text{ nmol/L}$ ($189,9 \text{ nmol/L} - 579,1 \text{ nmol/L}$). Najniža vrednost zabeležena je u Grupi II.

Nasuprot ovome, studija Kwona i saradnika nije dala rezultate u smislu promena početnih postoperativnih vrednosti kortizola u odnosu na početak hirurške intervencije (45). Oni su veće razlike opisali tek tokom dvadesetčetvoročasovnog postoperativnog perioda.

5. 5 Hormoni tiroidne žlezde

Tiroksin i tri-jod tironin se pod uticajem TSH oslobađaju u cirkulaciju iz tiroidne žlezde (50)

Tesna je veza između ovih hormona i kateholamina. Tiroidni hormoni povećavaju broj i afinitet β -adrenoreceptora u srcu, čime se povećava senzitivnost srca na dejstvo kateholamina.

Inflamatorni i oksidativni stres odgovor organizma tesno su povezani procesi, sa izraženim efektima na organizam naročito u gojaznih bolesnika i onih sa kardiovaskularnim oboljenjima.

Oksidativni stres, takođe, menja vrednosti hormona u serumu dovodeći do njihovog pada (50).

Koncentracija TSH u serumu opada tokom prvih dva sata, vraćajući se ubrzo na početnu, preoperativnu vrednost. To je posledica uzajamne veze tiroidnih hormona, kateholamina i kortizola. Naime, egzogeni steroidi suprimiraju T3 hormon, tako da hiperkortizolemija nakon hirurškog tretmana može smanjiti koncentraciju hormona T3 u krvi. Nasuprot ovome, vrednosti TSH tokom studije Junuzovica i saradnika bile su na početku povećane, a zatim opadaju i 24 sata nakon operacije, bile su iste kao i pre početka intervencije (51). T3 hormon menjao je svoje vrednosti dostižući vremenom svoj minimum. Slični ovome su i rezultati ove studije. Analizom dobijenih vrednosti uočava se blagi porast TSH hormona u krvi ispitanika sve tri grupe. Nije bilo većeg odstupanja u odnosu na početnu, preoperativnu vrednost. Rast vrednosti se nastavlja i nakon četiri sata od operacije, ali i dalje bez većih razlika u odnosu na preoperativne vrednosti. Nakon dvanaest sati od hirurškog tretmana vrednosti padaju, a dvadeset i četiri sata nakon operacije približno su jednake preoperativnim vrednostima.

Upoređujući, dalje, dobijene rezultate između grupa preoperativno i dva sata nakon tretmana, ne uočava se razlika. Četiri sata postoperativnog lečenja vrednosti u Grupi I se razlikuju, dok su vrednosti TSH hormona ispitanika Grupe II i Grupe III slične. Veće razlike u vrednostima između Grupe I i Grupe III opisuju se dvanaest sati i dvadeset i četiri sata nakon hirurškog tretmana. Razlike u vrednostima hormona u krvi srazmerne su razlikama u dozi intratekalno datog opioida tokom spinalnog bloka.

Po nekim autorima, koncentracija ukupnog i slobodnog T3 hormona opada nakon operacije, ali se normalne vrednosti beleže nekoliko dana postoperativno (52). Traynor i saradnici opisuju pad plazma koncentracije T3 tokom hirurške intervencije, pri čemu vrednosti ostaju niske i tokom postoperativnog perioda, dok koncentracija plazma T4 ostaje nepromenjena (53). Ovaj fenomen se objašnjava promenom periferne dejodinizacije T4 sa povećanom sintezom inaktivnog

reverznog T3 (rT3) (53). Po Khaleel-u i saradnicima, nivoi T3 i T4 hormona rastu perioperativno (54). Zatim opadaju nakon prvog postoperativnog dana, sa još većim padom vrednosti drugog postoperativnog dana. Hideo i saradnici opisali su da T3 nivo u serumu konstantno tokom operacije opada, dok T4 perioperativno raste (55). Nasuprot ovome, rezultati ove studije ne pokazuju odstupanja postoperativnih vrednosti T3 hormona u krvi ispitanika u odnosu na preoperativnu vrednost. Daljim upoređivanjem vrednosti između grupa, razlika se opisuje četiri sata od operacije. Tada se veće razlike opisuju u Grupi III u kojoj se istovremeno beleži najviša (6,3pmol/L) i najniža vrednost (3,9pmol/L) hormona. Razlika između grupa zadržava se dvadeset i četiri sata nakon tretmana. Prosečna vrednost za sve tri grupe iznosila je tada $4,7 \pm 0,08$ pmol/L.

T4 hormon u bolesnika koji su bili podvrgnuti blok anesteziji ima značajan pad intraoperativnih vrednosti sa postoperativnim porastom. Postoperativno u prva dvadeset i četiri časa vrednosti T4 hormona se ne normalizuju (52). Nasuprot ovome, prateći vrednosti T4 hormona preoperativno i postoperativno, tokom ove studije nisu nađene značajne razlike dobijenih vrednosti za svaku od grupa. Četiri sata nakon operacije beleži se porast vrednosti hormona u krvi ispitanika sve tri grupe, ali bez većih odstupanja u odnosu na preoperativne vrednosti. Dvanaest sati nakon hirurškog tretmana u sve tri grupe beleži se pad vrednosti ali bez većih razlika u odnosu na početne. Slični rezultati dobijeni su upoređivanjem vrednosti hormona između grupa preoperativno i postoperativno. Razlika pritom nije bilo. Prosečna vrednost nakon dvadeset i četiri sata iznosila je $15,87 \pm 0,24$ pmol/L. Ovo se može objasniti sinergističkim dejstvom opioida koji je kao adjuvant dat lokalnom anestetiku tokom spinalne anestezije.

5. 6 Leukociti

Tokom ranog postoperativnog perioda mogu se javiti nespecifični znaci infekcije. Leukocitoza može označiti početak infekcije u ranom postoperativnom periodu, a takođe može biti znak normalnog odgovora na hiruršku traumu (54). Derigmengian opisuje viši nivo leukocita u žena ($7,42 \times 10^6$ ćelija/ μL) nego u muškaraca ($7,31 \times 10^6$ ćelija/ μL), dok je prosečna vrednost u operisanih bila $7,39 \times 10^6$ ćelija/ μL (56). Porast markera inflamacije u serumu često se koristi kao dijagnostički parametar postoperativne infekcije nakon ortopedskih operacija. Njihova primena predmet je brojnih nesuglasica (47).

Tokom ranog postoperativnog perioda razvoja infekcije, vrednosti CRP-a i broja leukocita primarno kontinuirano rastu ili imaju sekundarni rast (56). Slični su rezultati studije Sedlářa i saradnika (57). Po njima, bolesnici sa frakturom zgloba kuka imaju markere inflamacije povišene preoperativno. Bolesnici koji su razvijali postoperativnu leukocitozu bili su starije dobi (64,7 godina), uglavnom žene (60%) i imali su visoke preoperativne vrednosti leukocita ($8,49 \times 10^6/\mu\text{L}$). 41% ispitanika bilo je podvrgnuto operaciji kuka. Takođe ističu da je niža početna vrednost leukocita u krvi bila u bolesnika koji su bili podvrgnuti elektivnoj operaciji kuka. Postoperativno broj leukocita je rastao. Prateći vrednosti leukocita u ortopedskih bolesnika koji su bili podvrgnuti operaciji kuka i kolena, Hughes sa saradnicima opisuje njihov porast u odnosu na početne vrednosti, od $8,24 \pm 2,11 \times 10^6/\mu\text{L}$ do $11,48 \pm 2,17 \times 10^6/\mu\text{L}$, tokom prvog postoperativnog dana (58). Sayit je pratio vrednosti leukocita na prijemu ($9,55 \pm 3,14 \times 10^6/\mu\text{L}$), nakon operacije ($10,35 \pm 3,09 \times 10^6/\mu\text{L}$) i pri otpustu ($8,40 \pm 3,26 \times 10^6/\mu\text{L}$) (59). Neki autori stava su da ukoliko broj leukocita postoperativno ne raste, postoji rizik za razvoj konfuznog stanja pacijenta tokom ovog perioda (59, 60). Prateći vrednosti leukocita među grupama koje su imale i koje nisu imale postoperativnu infekciju, Yu i saradnici su dobili sledeće vrednosti $8,2 \times 10^9/\text{L}$ i $6,1 \times 10^9/\text{L}$ (61). Tokom ove studije, nisu nađene statistički značajne razlike vrednosti izmerene postoperativno u poređenju sa preoprativnim u sve tri grupe. Upoređujući međusobno dobijene vrednosti grupa, nije opisana statistički značajna razlika. Prosečna vrednost ovog parametra za sve tri grupe iznosila je $6,13 \times 10^9/\text{L}$.

Rana leukocitoza javlja se usled hirurškog stresa. Povećani nivoi serumskog kortizola i adrenalina tokom većih hirurških intervencija takođe utiču na rast ukupnog broja leukocita (61, 62, 63). Ovi autori su, u grupi bolesnika podvrgnuti neelektivnoj hirurškoj

intervenciji, opisali porast broja leukocita tokom početne, T0 faze, a u grupi elektivnih hirurških intervencija broj je rastao i tokom T1 faze, a vrednosti su rasle i dalje, iznad gornje granice. U grupi podvrgnutoj elektivnoj hirurgiji, iako povećan, broj leukocita bio je nižih vrednosti nego ukupan broj u grupi podvrgnutoj neelektivnoj hirurškoj intervenciji, ali bez statistički značajnih razlika. U neelektivnoj grupi inflamatorna reakcija bila je izazvana stanjem koje je dovelo do hirurške intervencije, To je povećalo brojleukocita, koji je zatim opao tokom faze oporavka usled eliminacije glavnog uzroka stanja. Broj leukocita menja se srazmerno promeni broja neutrofila. Tokom ove studije nisu uočene veće promene vrednosti broja leukocita postoperativno u odnosu na preoperativnu vrednost u sve tri grupe ispitanika. Razlika nije bilo ni u vrednostima upoređenim između grupa. Prosečna preoperativna vrednost za sve tri grupe iznosila je $6,13 \times 10^9/L$. Dva sata nakon operacije vrednosti su bile u rasponu od $3,5 \times 10^9/L$ (u Grupi I) do $9,2 \times 10^9$ (u Grupi II). Nakon dvadeset i četiri sata prosečna vrednost leukocita u sve tri grupe iznosila je $6,1 \pm 0,12 \times 10^9/L$.

5.7 Regionalna anestezija i hirurški stres

Rasmussen je upoređivao rezultate nakon hirurškog tretmana starijih bolesnika u SA i OETA i opisao je jednaku stopu smrtnosti u obe grupe (64). Ipak, pokazalo se da neuroaksijalna anestezija minimalizuje nivo hirurškog stresa, incidencu tahikardije i hipertenzije, smanjuje incidencu respiratornih komplikacija (atelektaze, pneumonije, prolongirano vreme mehaničke ventilacije), pruža bolju postoperativnu kontrolu bola, smanjuje primenu perioperativnih opioida, samim tim smanjena je incidenca neželjenih efekata opioida. Neuroaksijalna anestezija rezultira boljom perifernom vaskularnom cirkulacijom i smanjenim krvnim gubitkom, redukovana je incidenca postoperativne mučnine u prvoj postoperativnoj nedelji (64). Segmentalna blokada nociceptivnih signala u kičmenoj moždini najbolje omogućava oslobađanje od bola nakon intraoperativnih procedura. Nezavisno od prosečne kontrole bola, neuroaksijalna blokada ima antikatabolički efekat koji doprinosi boljem oporavku organizma. Smanjen intenzitet neuroendokrinog stresa, dovodi do bolje osetljivosti na insulin sa pozitivnim uticajem na katabolizam glukoze i proteina. Ublažavajući insulinsku rezistenciju i utičući na egzogenu utilizaciju glukoze, neuroaksijalna blokada smanjuje količinu energije potrebne za održavanje balansa proteina. Ukoliko se energetska manjak nadomesti parenteralnom ishranom, može se izbeći hiperglikemija (64).

Studija Eroğlu i saradnika obuhvatila je 40 bolesnika podvrgnutih ili opštoj endotrahealnoj anesteziji ili spinalnoj anesteziji (65). Pratili su markere inflamacije neposredno nakon reza (T1), po zatvaranju rane (T2) i 24 sata nakon hirurške intervencije (T3). U obe grupe vrednosti CRP-a bile su značajno visoke u T3 u odnosu na T1 fazu. Time se izvodi zaključak da su vrednosti markera inflamacije iste bez obzira na anesteziološku tehniku.

RA može uticati na sistemski inflamatorni odgovor organizma različitim mehanizmima na različitim nivoima nakon povrede tkiva. Høgevoid i saradnici proučavali su promene vrednosti IL-6 i TNF-alfa nakon artroplastike kuka i došli do zaključka da nema statistički značajnih razlika ovih vrednosti u odnosu na tehniku anestezije (66).

5. 7. 1 Karakteristike spinalnog bloka

Sve je češća intratekalna primena opioda tokom spinalne anestezije. Ben–David i saradnici među prvima su upoređivali primenu opioda (20µg fentanila) u kombinaciji sa LA u nižoj dozi od standardne (4mg bupivakaina) i LA datog bez opioda (10mg bupivakaina) (67). Kvalitet spinalnog bloka kod svih ispitanika bio je zadovoljavajući. Kombinacija 10µg fentanila datog kao adjuvant LA, 5mg bupivakaina, dalo je bolji kvalitet senzornog bloka, duži period postoperativne analgezije, a razlike u kvalitetu motorne blokade nije bilo (68). Slične rezultate dobio je Tighe primenom istih doza. On ističe da veće doze lokalnog anestetika treba koristiti jedino kod dužih operacija ili mlađih pacijenata (69). Primenom 6mg LA, Hoda i saradnici dobili su slične rezultate (70). Szucs smatra da je minimalna efektivna doza 0,5% bupivakaina 1,2 mg (0,24 ml) (71). Suprotno ovome, Shrestha ističe da intratekalna primena kombinacije 25µg fentanila kao adjuvanta 10mg bupivakainu tokom SA daje adekvatnu motornu i senzitivnu blokadu, zadovoljavajuće trajanje motornog bloka, produžen period postoperativne analgezije dok niža doza LA (5mg bupivakaina) u kombinaciji sa istom dozom fentanila rezultira kratkotrajnom motornom blokadom (72). Rezultati ove studije slični su prethodnim. Primenom 10mg LA 0,5% bupivakaina u kombinaciji sa tri različite doze fentanila (20µg, 25µg, 30µg), dobijena je adekvatna senzitivna i motorna blokada. Unal je sa saradnicima upoređivao konstantnu dozu fentanila (25µg) sa različitim dozama bupivakaina. Tokom prvih 15 minuta praćenja zapaža se da je vreme za postizanje adekvatne motorne i senzitivne blokade obrnuto srazmerno dozi LA. Duži vremenski period za postizanje potpune senzitivne blokade u grupama sa nižom dozom LA, objasnili su smanjenom koncentracijom i gustinom rastvora koji se intratekalno aplicirao. Visina postignute senzitivne blokade na strani na kojoj je bila hirurška intervencija bio je isti u svim grupama (T10) (73). Slične rezultate dobili su Hoda i saradnici (70). Usled primene manje doze LA, bez menjanja doze intratekalno datog fentanila, duže vreme za pojavu adekvatnog bloka bilo je potrebno u grupi gde je doza LA bila najniža (6mg). Manja doza opioda (7,5µg fentanila) tokom studije Chu i saradnika imala je znatno veći broj nepotpunih spinalnih blokova u odnosu na one koji su primili veću intratekalnu dozu (12,5µg i 15µg) fentanila u kombinaciji sa bupivakainom (74). Goel potvrđuje da je veliki broj spinalnih blokova pri ovoj dozi fentanila u kombinaciji sa nižom dozom bupivakaina od standardne, bio neuspeo (oko 27%) nego kod ispitanika koji su primili 10 ili 12,5µg intratekalnog fentanila (75). Otuda stav većine autora da adekvatna doza intratekalnog fentanila treba da je veća od 10µg.

Mišljenje nekih autora je da doza intratekalno datog fentanila važna i zbog dužine trajanja bloka. Pokazalo se da doza fentanila od 10 μ g do 30 μ g daje rapidan početak bloka (10 do 20 minuta) ali je blok kratkog trajanja (4 do 6 sati) sa minimalnim cefaličnim širenjem (76).

Upoređujući različite doze opioida, fentanila, sa standardnom dozom LA, tokom ove studije nije opisana statistički značajna razlika između grupa u pogledu vremena potrebnog za postizanje potpune motorne blokade. Prosečno vreme za sve tri grupe iznosilo je 7,43 \pm 0,21 minuta.

Prosečno vreme trajanja motornog bloka stepena 3 iznosilo je 105,1 \pm 14,3 minuta za sve grupe ispitanika. Iako bez značajnijih razlika, vreme trjanja bloka stepena 2 bilo je najkraće u Grupi I, 97,2 \pm 20,1 minut. Prosečno vreme za sve tri grupe iznosilo je 113,8 \pm 11,8 minuta. Vreme trajanja motornog bloka stepena 1 za sve grupe bilo je 120,8 \pm 12,3 minuta. Vreme trajanje motornog bloka bilo je najkraće kod ispitanika Grupe I, 113,8 \pm 22,4 minuta. Prosečno vreme iznosilo je 128,0 \pm 10,1 minut.

Slično ovoj studiji, Ali i saradnici su tokom svoje studije pratili efekte tri različite doze intratekalno datog fentanila (10 μ g, 15 μ g ili 25 μ g) kao adjuvant LA, 10mg bupivakaina (77). Doze opioida od 10 μ g i 15 μ g u kombinaciji sa 10mg LA omogućile su adekvatnu anesteziju tokom hirurške intervencije i postoperativnu analgeziju uz minimalne neželjene efekte. Veća doza intratekalno datog fentanila (25 μ g) prolongirala je trajanje senzitivne i motorne blokade. U pogledu vremena početka bloka i kvaliteta anestezije nije bilo statistički značajnih razlika. Nasuprot ovome, Parpaglioni i saradnici opisali su brže ispoljavanje i dužu regresiju bloka u bolesnike koji su u kombinaciji sa LA dobili malu dozu intratekalnog opioida (78). Po Ali i saradnicima, nije bilo statistički značajnih razlika među grupama u vremenu pojave motornog (7,4 \pm 3,3 min) i senzitivnog bloka (5,3 \pm 2,3 min) (77). Vreme trajanja motorne blokade bilo je duže što je doza intratekalnog fentanila bila veća (136,3 \pm 25,2 min). Senzitivna blokada bila je najduža u grupi koja je tokom SA dobila 25 μ g fentanila (145,7 \pm 28,4 min). Rezultati studije Akanmu i sradnika ističu duži period potpune (239,97 \pm 28,58 minuta) i efektivne (276,23 \pm 26,21 minuta) analgezije (83). Najviši nivo senzitivnog bloka postignut je na nivou T4 (7,37 \pm 0,83 minuta), a pojava III stepena motornog bloka postignuta je za 5,42 \pm 0,51 minuta. Tokom ove studije visina bloka bila je Th7-Th8. Vreme do potpune senzitivne blokade između grupa tokom ove studije bilo je bez statistički značajnih razlika. U proseku za sve tri grupe iznosilo je 4,97 \pm 0,23 minuta. Razlika nije bilo u pogledu regresije bloka. Prosečno vreme dvosegmentne regresije iznosilo je 85,97 \pm 8,4 minuta. Najkraće vreme zabeleženo je u

Grupi I, $74,3 \pm 18,4$ minuta. Trajanje senzitivne blokade, iako bez značajnih razlika između grupa, bilo je srazmerno dozi fentanila datog intratekalno tokom spinalne anestezije. Najkraće vreme opisano je u Grupi I, $113,9 \pm 29,9$ minuta, a najduže u Grupi III, $145,7 \pm 28,4$ minuta.

Biswas ističe da je u grupi bolesnika koji su intratekalno tokom SA dobili $0,25\text{ml}$ ($12,5\mu\text{g}$) fentanila u kombinaciji sa 2ml (10mg) bupivakaina, period analgezije bio duži (183 ± 9 min) nego u onih koji su primili samo čist LA ($129 \pm 9,5$ min) (80). Po njima dužina analgezije zavisna je direktno od doze intratekalno datog fentanila. Slične rezultate dobili su Bijaya i saradnici (81). Grupa koja je dobila $10\mu\text{g}$ fentanila imala je period analgezije $146,06 \pm 8,75$ minuta, a grupa koja je dobila $20\mu\text{g}$ $289,60 \pm 11,75$ minuta. Pojava i trajanje motorne blokade bilo je približno isto za obe grupe. Upoređivanjem karakteristika motorne blokade Bromage skalom i vremena njenog trajanja dobilo se da je u jednoj grupi bilo $1,12 \pm 0,32$ minuta naspram $1,1 \pm 0,30$ minuta u drugoj grupi. Prosečno vreme dostizanja najviše senzitivne blokade (Th4 nivo) bilo je $8.92 \pm 0,94$ minuta za grupu sa $10\mu\text{g}$ fentanila, a $9,20 \pm 0,59$ minuta u grupi sa $20\mu\text{g}$ fentanila, što nije imalo statističkog značaja.

Meetei i saradnici su, primenom nižih doza bupivakaina od standardne ($7,5\text{mg}$ i 5mg) u kombinaciji sa $12,5\mu\text{g}$ fentanila dobili slične rezultate (82). Vreme do postizanja potpunog senzitivnog bloka bilo je najbrže u grupi koja je primila $7,5\text{mg}$ LA, $218,16 \pm 49,20$ minuta. Time su potvrdili stav Himabindu i saradnika da se primenom $25\mu\text{g}$ fentanila u kombinaciji sa $7,5\text{mg}$ bupivakaina može značajno skratiti vreme nastanka potpune senzitivne blokade. Slične rezultate dobili su Jovic i Dhumal (83, 84).

Bogra i saradnici upoređujući intratekalno date različite doze fentanila, opisali su da veća doza opioida produžava analgetski period bolesnika, ali ujedno povećava incidence neželjenih efekata (85).

5.8 Neželjeni efekti

Najčešće opisani neželjeni efekti tokom SA su: drhtavica ($23,33\%$), mučnina ($13,24\%$), svrab ($6,67\%$), ređe respiratorna depresija (85). Po nekim autorima, stariji bolesnici podvrgnuti neuroaksijalnom bloku imaju povećani rizik od nastanka hipotermije i drhtavice, što za posledicu ima povećanu potrošnju kiseonika na nivou organizma, ventilacioni i srčani zastoje. Sadegh i saradnici (86) su primenom $12,5\text{mg}$ ($2,5\text{ml}$) bupivakaina u kombinaciji sa $25\mu\text{g}$ ($0,5\text{ml}$)

fentanila pokazali da je incidenca drhtavice redukovana (10%) u odnosu na bolesnike koji su dobili samo LA (75%).

Mučnina i povraćanje česte su neželjene pojave u bolesnika nakon spinalnog bloka. Rezultati ove studije to su potvrdili. Sa povećanjem doze intratekalnog fentanila povećavala se incidenca mučnine i povraćanja. U Grupi III povraćanje je opisano u 2 (3,70%) bolesnika. U ostalim grupama ove tegobe nije bilo. Mučnina se javila u 2 (3,70%) bolesnika Grupe II i 4 (7,41%) bolesnika Grupe III. Dovode se u vezu sa postduralnom hipotenzijom, hipoksemijom centra za povraćanje i sa izrazitim porastom krvnog pritiska nakon davanja vazopresora (87,88). Regmi i saradnici (88) su to i potvrdili. Povećanjem doze LA sa 8mg na 12mg u kombinaciji sa 25 μ g fentanila, mučninu i povraćanje su opisali u 6 bolesnika (16,2%), odnosno u 10 (27,01%) bolesnika. Nasuprot ovome, tokom studije Duhmala i saradnika, mučnina i povraćanje imalisu najveću incidencu pri većim dozama fentanila (84). Grupa bez opioida imala je statistički značajno veći broj bolesnika sa mučninom i povraćanjem, 22 (19,8%), a grupa sa fentanilom samo 4 bolesnika. Suprotni ovome su rezultati Devcic i saradnika koji uprkos intratekalnoj primeni opioida nisu imali smanjenu incidencu ovog neželjenog efekta (89). Ali je tokom studije menjao doze intratekalno datog fentanila (10 μ g, 15 μ g i 25 μ g) kombinujući ih sa standardnom dozom bupivakaina (10mg). Pokazalo se da su bolesnici koji su primili veću dozu fentanila imali značajno veću incidencu svraba, mučnine i vrtoglavice (90). Hunt i saradnici među prvima su opisali pojavu svraba u bolesnika koji su tokom SA dobili 25 i 50 μ g intratekalnog fentanila (91). Khanna opisuje veću incidencu svraba i nižu stopu saturacije kiseonikom u grupi bolesnika kojima je intratekalno aplikovan fentanil (25 μ g), dok je incidenca ostalih neželjenih pojava bila bez statistički značajnih razlika između grupama (92). Slične rezultate imali su Ali i saradnici (90). Oni su pojavu svraba nakon spinalne anestezije opisali u 40 bolesnika (36,7%) koji su intratekalno primili 25 μ g fentanila u kombinaciji sa LA. Belzarena i saradnici su ove tegobe opisali kod bolesnika pri dozi fentanila od 20 μ g (93). Tokom svoje studije Seewal ističe da primenom doze opioida veća od 10 μ g incidenca svraba raste (94). Nasuprot ovome, postoje studije koje nisu opisale pojavu svraba ni pri dozama fentanila od 25 μ g i manje pojavu svraba nisu opisali (94, 95). Tokom ove studije svrab nije opisan među ispitanicima.

Brojne studije ispitivale su uticaj neuroaksijalno datih opioida u redukciji incidence postpunkcione glavobolje nakon SA. Tako su Johnson i saradnici uradili retrospektivnu analizu porodilja u SA, opisujući smanjenu učestalost postpunkcione glavobolje na 50% nakon

dodavanja fentanila LA (95). Martlew i saradnici su incidencu postpunkcione glavobolje u bolesnika koji su intratekalno primili fentanil opisali u 0,88% bolesnika (96). Incidenca je bila veća u grupi bolesnika koji su spinalno dobili čist LA (1,4%). Iako su intenzitet i trajanje postpunkcione glavobolje bili izraženiji u grupi bolesnika koja je intratekalno primila čist LA, Ali i saradnici ističu da nije nađena statistički značajna razlika pri upoređivanju incidence postpunkcione glavobolje u ovoj grupi sa grupom koja je primila bupivakain u kombinaciji sa fentanila (90). Otuda je po njima doza od 10 μ g ili 15 μ g fentanila u kombinaciji sa 10mg bupivakaina najpogodnija intratekalna doza. Tokom ove studije incidenca glavobolje bila je u svim grupama ista. Opisana je u 2 (3,70%) bolesnika.

Incidenca bradikardije i hipotenzije rasla je sa povećanjem intratekalno date doze fentanila.

Najveći broj bolesnika bio je u Grupi III, 25 (46,3%), a najmanji u Grupi I, 14 (25,9%).

Bradikardija se opisuje u 18 bolesnika (33,3%) Grupe III, dok je u Grupi I bilo u 10 (18,5%) bolesnika.

5. 9 Saturacija arterijske krvi kiseonikom kod bolesnika tokom anestezije

U svojoj studiji, Herman i saradnici primenom različitih doza intratekalnog fentanila (5 μ g, 7,5 μ g, 10 μ g, 15 μ g, 20 μ g, 25 μ g) beleže adekvatnu blokadu u svih bolesnika, ali i dozno zavisni pad ventilacije (97). Slično ovome, Varrassi i saradnici, zaključuju da 50 μ g fentanila datog intratekalno može izazvati respiratornu depresiju tokom prvih 90 do 150 minuta te da njegovu primenu kao postoperativnog analgetika u starijih osobatreba izbegavati (98). Po njima bezbedna doza fentanila je 25 μ g. Fernandez-Galinski sa saradnicima ističe da 25 μ g spinalno datog fentanila može dovesti do pada SpO₂ ukoliko se kombinuje sa preoperativno ili intraoperativno datim benzodiazepinom (99). Predlog je da se 20 μ g intratelano datog fentanila može kombinovati sa malim dozama midazolama datim intravenskim putem, čak i u starije bolesnike, uz kiseoničnu potporu i stalni nadzor (99). Većina autora danas koristi intratekalno opioide u dozama manjim od 25 μ g kako bi izbegli nastanak respiratorne depresije (100). Slični su rezultati ove studije. Nije bilo značajnijih promena SpO₂ kod bolesnika. Razlika nije opisana ni među grupama.

Rezultati ove studije slični su rezultatima prethodnih studija. Iako se između grupa pokazuju značajne razlike u ventilaciji, Grupa II imala je najmanji pad vrednosti SPO₂.

5. 10 Stanje kardiovaskularnog sistema

Kardiološki efekti spinalnog bloka dobro su poznati. Naime, SA blokadom simpatičkih nervnih vlakana usporava srčani rad i smanjuje perifernu perfuziju (101). Stariji bolesnici imaju veću učestalost pratećih komorbiditeta, naročito kardiovaskularnih i respiratornih bolesti (102).

Perioperativna ishemija češća je u starijih bolesnika koji sa intraoperativnom hipotenzijom imaju povišeni rizik za nastanak srčanih promena.

Malcolmson je upoređivao različite doze bupivakaina u kombinaciji sa istom dozom fentanila tokom spinalnog bloka. Nije bilo statistički značajnih razlika između ove dve grupe u pogledu hemodinamske stabilnosti tokom prvih 30 minuta (102). Vremenom se bolja hemodinamska stabilnost pokazala u bolesnika koji su primili manju dozu LA. Chavan i saradnici među svojim ispitanicima bradikardiju su opisali u 5% bolesnika koji su tokom SA primili intratekalno 25 μ g fentanila, dok je nije bilo u grupi koja je dobila čist LA (103). Slične ovim rezultatima dobili su Agrawal i Bogra. Nisu opisali statistički značajne razlike između ispitanika u pogledu minimalnih vrednosti SAP i SF (104, 105). Sa povećanjem doze LA Chandra i saradnici uočavaju porast incidence hipotenzije. Po njihovim preporukama adekvatna doza za SA tokom carskog reza je kombinacija 5mg bupivakaina u kombinaciji sa 25 μ g fentanila. Ona se pokazala hemodinamski stabilnijom i sa manje neželjenih efekata nego 7,5mg bupivakaina sa istom dozom opioida kao adjuvanta (106). Ovi rezultati se poklapaju sa rezultatima Qui i saradnika (107).

Tokom ove studije menjana je doza intratekalnog opioida dok je doza LA bila ista. Analizom dobijenih rezultata opisane su statistički značajne razlike u pogledu vrednosti SAP-a, DAP-a i MAP-a u odnosu na početnu vrednost u sve tri grupe. One su srazmerne dozi opioida. Promena nije bilo u odnosu na vrednost SF u grupama u kojima su ispitanici dobili 20 μ g i 30 μ g fentanila u kombinaciji sa LA. Grupa koja je intratekalno dobila 25 μ g pokazala je značajne promene SF. Između grupa nisu uočene značajne razlike hemodinamskih parametra.

Neki autori, stava su da intratekalno dat opioid kao adjuvant LA nema značajnijih uticaja na hemodinamsku stabilnost bolesnika (108). Tokom studije Sivarama i saradnika dobijene prosečne vrednosti SAP bile su 126 \pm 4,76 (sa niskom dozom LA) i 121 \pm 5,30 (pri primeni visokih doza LA), a DAP-a 76 \pm 4,21 i 79 \pm 6,54mmHg (109). Pratili su i izmerene vrednosti SF. Prosečna vrednost pulsa bila je 89 \pm 3,96 otkucaja/min (pri niskim dozama LA) i 89 \pm 4,12 otkucaja /min (pri većim dozama LA). Ahmed za intratekalnu dozu kombinuje 8mg bupivakaina i 20 μ g fentanila

ističući dobar hemodinamski efekat ove kombinacije. Najniža vrednost pulsa bila je $84,26 \pm 2,88$ / min, dok je najniža vrednost SAP-a i MAP-a bila $102,50 \pm 10,60$ mmHg i $62,80 \pm 3,11$ mmHg (110). Obsa i saradnici su primenom 10mg bupivakaina i 25 μ g fentanila imali bolju hemodinamsku stabilnost. Tokom studije dobijene vrednosti SF su u proseku $73,22 \pm 5,22$ /min tokom prvih 15 minuta. Veći pad SAP-a opisan je tokom prvih 30 minuta $95,94 \pm 1,78$ mmHg (111). Hofhuizen je tokom svoje studije opisao pad SAP-a za više od 25% u 6 od 31 (19%) ispitanika koji je kao intratekalnu dozu dobilo kombinaciju 10mg bupivakaina i 5 μ g sufentanila, a isti procenat odnosio se i na pad vrednosti SAP-a za više od 25% (112). Pad tenzije nije bio kompenzovan porastom SF. Kao moguće objašnjenje naveli su da većina starijih bolesnika zbog komorbiditeta često u terapiji ima β -blokatore. Prosečni pad ukupne srčane funkcije opisan je u 11% bolesnika 40 minuta nakon davanja SA. To je u skladu sa rezultatima drugih studija u kojima se ovaj pad rangirao od 8% do 14% u sličnoj populaciji bolesnika (113, 114).

5. 11 Primena vazopresora i tečnosti

Tokom SA česta je primena vazopresora, a kao preventivna mera hipotenzije predlaže se veća količina intravenskih tečnosti (kristaloida) tokom preoperativnog i postoperativnog perioda. Po nekim autorima ovakav pristup je neefikasan i može da ima neželjene efekte u starijih bolesnika, naročito u onih sa srčanom disfunkcijom. Nadoknada tečnosti ima za cilj da poveća srčanu aktivnost, što u starijih bolesnika sa smanjenom fiziološkom rezervom nije uvek poželjno. Takođe, može doći do razvoja plućnog edema i urinarne retencije. Martyr i saradnici koristili su infuziju 8ml/kg kristaloidnog rastvora preoperativno (108). Ova količina kristaloida nije dala efektívne rezultate u prevenciji hipotenzije.

Tokom ove studije između grupa nije bilo razlika u pogledu ukupne količine kristaloida koji su ispitanici dobili. Prosečna količina tečnosti iznosila je 1264,03ml za sve tri grupe. Niko od bolesnika nije dobio koloidni rastvor.

Sivaram je zaključio da se sa niskom dozom kontinuirane infuzije fenilefrina smanjuje incidenca hipotenzije i ostvaruje se bolja hemodinamska stabilnost (109). Jovic i saradnici tokom svoje studije pratili su faktore rizika za nastanak hipotenzije nakon spinalnog bloka (115). Po njima preoperativna nadoknada tečnosti kristaloidima i primena niskih doza LA može smanjiti incidencu hipotenzije. Ferré je opisivao različite pristupe u prevenciji i tretmanu SA izazvane hipotenzije. Nadoknadu tečnosti vršio je čistim rastvorom (44%) ili zajedno sa vazopresorima

(53%). Tokom studije primenjivao je različite vrste tečnosti. Kao zaključak ističe da preventivna primena kristaloida nije dala značajnije rezultate trudnice koje su bile podvrgnute SA, za razliku od koloida (116). Slične rezultate dobio je Gousheh sa saradnicima. Oni kao preporuku daju primenu koloida u prevenciji hemodinamske nestabilnosti nakon SA (117).

Od medikamenata u terapiji hipotenzije, Martyr i saradnici koristili su 0,25mg intravenske bolus doze metaraminola, koji se činio efektivnijim od efedrina i za razliku od njega ne izaziva tahikardiju (108). Fitzgerald i saradnici su pratili efikasnost mera prevencije hipotenzije nastale nakon SA (118). Rangirali su primenjivane postupke od najefikasnijeg do najmanje efikasnog pristupa sledećim redom: primena metaraminola, norepinefrina, fenilefrina, kompresije nogu, efedrina, infuzija koloida pre anestezije, angiotensin 2, infuzija koloida nakon anestezije, mefertermina, infuzija kristaloida nakon anestezije, infuzija kristaloida pre davanja anestezije. Svi vazopresori, sem mefertermina, smanjivali su stopu intra-operativne hipotenzije, dok kristaloidi dati pre davanja anestezije nisu. Vazopresori su, takođe, redukovali učestalost intra-operativne hipotenzije više nego infuzije tečnosti pre ili nakon davanja spinalnog bloka. Nisu opisane statistički značajne razlike u stopi nastale hipotenzije usled primene fenilefrina, norepinefrina ili metaraminola, ali je najmanji odgovor na tretman hipotenzije bio usled primene efedrina. Upoređujući primenu koloidnih i kristaloidnih rastvora zapazili su bolju efikasnost i nakon infuzije koloidnim tečnostima.

Učestalost bradikardije bila je veća nakon primene fenilefrina nego nakon primene efedrina, mefertermina, norefedrina i tečnosti. Pojava tahikardije bila je češća nakon infuzije tečnosti pre spinalnog bloka i nakon davanja efedrina, u odnosu na datu dozu metaraminola i fenilefrina. Slične rezultate dobili su Singh i saradnici (119). Njihovo rangiranje bilo je sledeće: norepinefrin> mefertermin> metaraminol> fenilefrin> efedrin. Incidenca bradikardije bila je najmanja pri primeni efedrina, 59,6%. Fenilefrin je najčešće dovodio do pojave bradikardije. Redosled medikamenata koji su tokom tretmana dovodili do bradikardije, po njima, bio je sledeći: efedrin> norefedrin> mefertermine> metaraminol> fenilefrin.

Lim i saradnici nisu premedicirali svoje ispitanika. Svaki bolesnik dobio je infuziju 10ml/kg 0,9 % fiziološkog rastvora 10 minuta pre početka davanja spinalnog bloka (120). Ispitujući efikasnost dve različite doze intravenski datog atropine (5 µg/kg i 10 µg/kg) u prevenciji spinalnom anestezijom izazvane hipotenzije, zaključili su da veća doza atropina povećava srčanu frekvencu i redukuje primenu vazopresora u tretmanu hipotenzije. Primena

atropina preventivno pre davanja spinalnog bloka nije preporučljiva čak ni u malim dozama sem u stanjima niske početne SF ili relativne bradikardije nastale neposredno nakon davanja SA. Tokom nekoliko svojih studija Lee i saradnici demonstrirali su efikasnost agresivne primene vazopresora u održavanju arterijskog pritiska majke tokom carskog reza u SA. Preoperativna priprema kristaloidnim rastvorima imala je manji uticaj na hemodinamsku stabilnost kod ovih pacijenata (121). Langesæter i saradnici govore o primeni malih doza fenilefrina u lečenju hipotenzije nakon spinalnog bloka. Tokom prvih deset minuta (2,8 µg/kg, do ukupno 3,5µg/kg) (122). Ngan Kee i saradnici koristili su veće doze (18,8 µg/kg, 22,4 µg/kg i 17,1 µg/kg) tokom njihove studije (123). Neki autori proučavali su različite modove aplikacije fenilefrina (128). Upoređivanjem primene većih doza fenilefrina (npr. bolus 100µg svaki put kada SAP bude niži za 80% od početnog, zatim profilaktička primena fenilefrina (neposredno nakon davanja SA) dalo je za rezultat češću primenu fenilefrina i bolju prevencija arterijske hipotenzije u trudnica i starijih bolesnika (123,124,125). Nasuprot tome kontinuirana infuzija fenilefrina nije postala benefit (126). Različite doze fenilefrina date tokom intervencije imaju hemodinamsku stabilnost, manju incidence mučnine i povraćanja. Kao najprihvatljivija metoda uzeta je doza od 50 µg/min sa bolus dozom 100µg ukoliko sistolni pritisak bude ispod 80% od početne vrednosti. Rezultati ove studije pokazali su veću primenu simpatikomimetika, fenilefrina, u grupi koja je intratekalno dobila najveću dozu opioida kao adjuvant LA (46,3%). Najveća ukupna potrošnja zabeležena je u Grupi III, 192,7µg, a najniža u Grupi II, 156,8µg. Upoređivanjem dobijenih vrednosti ukupne potrošnje efedrina u ispitanike sve tri grupe najniža ukupna potrošnja zabeležena je u Grupi II, 10,0mg, dok su Grupa I i Grupa III imale jednake vrednosti, 17,5mg. Analizom dobijenih rezultata o primeni simpatikomimetika, uočava se da je najveći broj bolesnika primio Atropin u Grupi III (33,3%). Najmanji broj bolesnika bio je u Grupi I (18,5%). Najmanja prosečna utrošena količina zabeležena je u Grupi I, 0,67mg. Grupa II i Grupa III imale su iste vrednosti 0,78mg.

5. 12 Postoperativna analgezija

Postoperativna analgezija u ortopedskih bolesnika zavisi od vrste anesteziološke tehnike koja se koristi perioperativno. U savremenoj kliničkoj praksi sve veću primenu ima SA. Park opisuje duži period hospitalizacije (duže od 2,5 dana) nakon opšte endotrahealne anestezije (127).

Kombinacija opioida sa LA tokom spinalnog bloka produžava period analgezije.

Grupa autora pratila je analgetski efekat spinalne doze sa 25 μ g fentanila i opisala smanjenu potrebu za analgeticima tokom postoperativnog perioda, a analgetski efekat trajao je 6 sati (128, 129). Upoređujući grupe bolesnika koje su tokom SA dobile 12,5mg bupivakaina i 12,5mg bupivakaina u kombinaciji sa 25 μ g fentanila kao adjuvanta, Endale opisuje vreme do potrebe za prvim analgetikom (301,00 \pm 46,55 min) dužim kada je korišćen fentanil, nego bez opioida (200,20 \pm 44,19 min). Takođe, nisu nađene statistički značajne razlike u VAS skoru tokom prvih sat vremena nakon operacije. Značajni pad VAS prosečne vrednosti opisan je tokom narednog perioda (2h, 3h, 4h, 5h, 6h) u grupi bolesnika koja je intratekalno dobila 25 μ g fentanila. Naročito je veća i statistički značajnija razlika bila tokom prvih 5h do 6h postoperativno (130). Bhavana je opisao vreme analgezije sa intratekalnim fentanilom u trajanju od 220,91 \pm 24,36 minuta (131). Kombinacijom 12,5mg bupivakaina sa 25 μ g fentanila dobija se kraća analgezija koja je trajala 314,5 \pm 42,95 minuta, što je bilo duže vreme nego vreme proteklo nakon davanja sufentanila intratekalno sa istom dozom LA 312,5 \pm 34,44 min (130). Suprotno ovome, Kim je opisao 7 sati postoperativne analgezije što je bilo kraće vreme nego nakon davanja sufentanila intratekalno, 10,6 sati (132). Kraće vreme trajanja postoperativne analgezije pri intratekalnoj primeni fentanila ranije je opisano kao period od 2 sata do 4 sata (133).

Kombinacijom 25 μ g fentanila sa nižom dozom LA period analgezije je kraći (177 minuta) (134).

Tokom svoje studije Sarawat je opisao period analgezije u trajanju od 322 minuta (135). Sharan je u svojoj studiji opisao period trajanja efektivne analgezije kao kraći u grupi koja je spinalno dobila manju dozu LA (136). Dodavanjem 25 μ g prolongiralo je trajanje postoperativne analgezije. Sa ovim su u skladu i rezultati studije Singh i saradnika (137).

Slični su rezultati ove studije. Najduži period postoperativne analgezije opisan je u Grupi III.

Primena opioida tokom SA imala je negodovanje od nekih autora. Mckayla smatra da dodavanje fentanila intratekalno u kombinaciji sa lokalnim anestetikom nije imalo značajnog efekta na ranu postoperativnu potrebu za analgeticima i dužinu bolničkog lečenja. Intratekalno dat fentanil nije

poboljšao rezultate lečenja i zato ga ne treba uključiti u standardne protokole lečenja ortopedskih bolesnika nakon operacije kuka (138).

Rezultati ove studije pokazuju duži period analgezije sa primenom većih intratekalnih doza opioida. Tome u prilog idu rezultati Numeričke skale bola gde tokom prvih trideset minuta nakon operacije postoji značajna razlika u broju bolesnika koji nemaju bolove. To se zadržalo tokom narednih intervala.

Analizom rezultata VAS skora, razlika između grupa je veća srazmerno dozi intratekalno datog fentanila. U ispitanika Grupe III vrednosti skora bile su najniže.

Galinski je tokom postoperativnog perioda dobio da je vrednost VAS skora $58,5 \pm 9,3$ mm, u grupi koja nije dobila opioid, naspram $32,1 \pm 8,1$ mm, u grupi koja je dobila $25 \mu\text{g}$ fentanila kao adjuvanta lokalnom anestetiku tokom spinalne anestezije (139). U vreme kada je tokom postoperativnog perioda bilo indikacije za prvim analgetikom vrednosti su bile $68,1 \pm 6,7$ mm, u grupi bez opioida, a u grupi koja je dobila fentanil spinalno $34,4 \pm 7,0$ mm. Ovo su objasnili kao rezidualni analgetski efekat fentanila koji traje i kada senzitivni blok nastao usled dejstva bupivakaina prođe. Zode je kombinacijom 15mg bupivakaina sa $25 \mu\text{g}$ fentanila tokom SA produžio postoperativni period analgezije. U grupi koja nije dobila opioid, ovo vreme bilo je kraće, $195,12 \pm 5,36$ minuta, u odnosu na grupu koja je dobila, $221,25 \pm 8,82$ minuta. U tom vremenskom periodu vrednosti VAS skora bile su veće u grupi bez opioida, $6,02 \pm 0,69$ cm, nego u grupi koja je opioid dobila $3,2 \pm 0,68$ cm (140). Slične rezultate dobio je Akanmu koji je efektivno vreme analgezije opisao duže u grupi koja je dobila $25 \mu\text{g}$ fentanila za SA, $276, 23 \pm 26,21$ min, u poređenju sa kontrolnom grupom, $150,80 \pm 10,33$ minuta. Intenzitet bola po VAS skor se takođe razlikovao, $33,00 \pm 4,35\text{mm}$, u odnosu na kontrolnu grupu $66,50 \pm 4,01$ mm (141). Parmar i saradnici su sa istom dozom fentanila dobili slične rezultate. Postoperativna analgezija je trajala $267,75 \pm 9,04$ minuta u grupi koja je za spinalni blok dobila kombinaciju LA i opioida u odnosu na kontrolnu grupu koja nije, $225,5 \pm 12,56$ minuta. Takođe su se vrednosti VAS skora razlikovale. U vremenu kada se javila potreba za prvim analgetikom postoperativno, u kontrolnoj grupi vrednosti su bile $3,50 \pm 0,61$ cm, u odnosu na $6,13 \pm 0,67\text{cm}$ u grupi koja je dobila opioid (142). Slične rezultate dobili su Khanna i saradnici. Upoređivanjem istih intratekalno datih doza LA i fentanila kao prethodni autori, dobili su kao rezultat niži VAS skor u grupi koja je za SA dobila i fentanil ($34,00 \pm 4,47$ mm) u odnosu na kontrolnu ($66,5 \pm 4,01$ mm) koja nije (143). Palmer (144) je tokom svoje studije intratekalno

davao različite doze fentanila (od 5 μ g do 45 μ g). Efektivna analgezija definisana je kao vrednost VAS skora manje od 20mm, praćene tokom perioda od 10 minuta i 40 minuta nakon davanja leka. Dobijene vrednosti bile su ispod 10mm 10 minuta nakon davanja leka u svim grupama sem u onim koje su dobile niže doze fentanila, 5 μ g-10 μ g. Prosečna vrednost VAS skora u grupi koja je intratekalno dobila kombinaciju 5 μ g fentanil i bupivakain, bila je oko 86mm, a u grupi kojoj je tokom spinalne anestezije data kombinacija 25 μ g fentanila i bupivakain, bila je 68mm (145). Sličnu studiju izveli su Herman i saradnici, proučavajući efekte različitih doza fentanila, 5 μ g, 7 μ g, 5 μ g, 10 μ g, 15 μ g, 20 μ g ili 25 μ g datih intratekalno sa standardnom dozom bupivakaina. Analgetski odgovor (VAS skor) bio je zavisno od doze opioida različit. Nakon perioda od 10 minuta vrednost VAS skora bila je najniža u grupi koja je dobila 25 μ g fentanila (12,3 \pm 14,9 mm), a najveća u grupi koja je dobila 5 μ g (43,1 \pm 29,1mm). Nakon 30 minuta rezultati su bili isti. Pri dozi od 5 μ g opioida vrednosti su bile, 42,5 \pm 32,9 mm, a pri dozi od 25 μ g, 17,3 \pm 26,2mm. Takođe, ističu veću brzinu analgetskog odgovora već nakon 5 minuta od davanja spinalnog bloka (146). Upoređivanjem 10 μ g i 20 μ g fentanila datog kao SA u kombinaciji sa 1,8ml bupivakaina, Shende je dobio sledeće rezultate (151). Nakon 30 minuta postoperativno vrednosti VAS skora bile su 8,22 \pm 0,84cm i 8,68 \pm 0,78cm. Dva do četiri sata nakon operacije vrednosti su bile 8,9 \pm 1,09cm u grupi sa 20 μ g fentanila, a u grupi sa 10 μ g fentanila 39,04 \pm 4,70cm. Nakon 3 sata od operacije prva grupa je dobila analgetika VAS skor je do sedmog sata bio oko 20,06 \pm 0,86cm. U drugoj grupi nakon četvrtog sata VAS skor je bio 26,50 \pm 5,08cm. Vreme do prvog analgetika postoperativno bilo je duže u grupi koja je dobila fentanil, 289,60 \pm 11,75 minuta, u odnosu na drugu 146,06 \pm 8,75 minuta. Shende je dobio slične rezultate skora postoperativne analgezije. Vrednosti VAS skora bile su veće u grupi sa opioidom, 8,2 \pm 2,5cm (147).

Potreba za analgetikom smanjivale se ukoliko su doze opioida bile veće. Upoređujući dobijene vrednosti, najduži period opisuje se u ispitanika Grupe III.

6. ZAKLJUČAK

Analizom dobijenih rezultata mogu se izvesti sledeći zaključci:

1. Primena niske doze bupivakaina u kombinaciji sa različitim dozama fentanila kao adjuvanta, neposredno nakon davanja spinalne anestezije i 30, 60, 90, 120, 180, 240 i 300 minuta postoperativno ima značajan analgetski efekat.
2. Intraoperativna primena niske doze bupivakaina u kombinaciji sa različitim dozama fentanila kao adjuvanta, značajno ublažava hormonski i metabolički odgovor na hirurški stres tokom elektivne operacije ugradnje veštačke proteze kuka.
3. Učestalost neželjenih efekata na kardiovaskularni sistem je veća ukoliko je doza fentanila datog kao adjuvant lokalnom anestetiku tokom spinalne anestezije veća.
4. Pojava neželjenih efekata na funkciju centralnog nervnog sistema je veća, ukoliko je doza fentanila datog kao adjuvanta lokalnom anestetiku tokom spinalne anestezije veća.
5. Učestalost neželjenih efekata na funkciju gastrointestinalnog sistema je veća ukoliko je doza fentanila datog kao adjuvanta lokalnom anestetiku tokom spinalne anestezije veća.
6. Kvalitet motornog i senzitivnog bloka ne menja se bez obzira na datu dozu opioida kao adjuvanta lokalnom anestetiku, ali je dužina trajanja senzitivnog bloka veća ukoliko je količina datog opioida viša.
7. Period do prvog davanja analgetika je duži ukoliko je doza fetanila datog kao adjuvanta lokalnom anestetiku veća.

7. LITERATURA:

1. SD Cianni, M Rossi, A Casati, C Cocco, G Fanelli: Spinal anesthesia: an evergreen technique. *Acta Biomed.* 2008; 79:9-17.
2. H Kehlet, EK Aqsvag: Regional or general anesthesia for fast – track hip and knee replacement- what is the evidence?. *F1000Research.* 2015; 4:1449-1455.
3. MA Helwani, MS Avidan, AB Abdallah, DJ Kaiser, JCC Iohisy, BL Hall et al. Effects of regional versus general anesthesia on outcomes after total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2015; 97:186-193.
4. SS Lin, PD Ware, HW Allen, JM Neal, JE Pollock. Dose-response characteristics of spinal bupivacaine in volunteers. *Anesthesiol.* 1996; 85(4):729-736.
5. Zdravcevic SK, Subarahnoidalna epiduralna i kaudalna anestezija. U: Jukic M, Husedzinovic I, Kvolik S, Kogler V, Peric M, Zuic J, autori. *Klinicka anesteziologija Zagreb: Medicinska naklada; 2013. str. 643-659.*
6. Jankovic D, Neuroaksijalna anestezija. U: Jankovic D, Zundert V A, Borghi B, Heaver J, Racz G, autori. *Regionalna nervna blokada i infiltraciona blokada bola. Beograd: I P Obelezja; 2004. str. 263-304.*
7. Zdravčević ŠK, Škvarč KN, Farmakologija lokalnih anestetika. U: Jukic M, Husedzinovic I, Kvolik S, Kogler V, Peric M, Zuic J, autori. *Klinicka anesteziologija Zagreb: Medicinska naklada; 2013. str.148-161.*
8. J Cassuto, R Sinclair, M.Bonderovic. Anti-inflammatory properties of local anesthetics and their present and potential clinical implications. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2006; 50:265-282.
9. Seena P. The membrane actions and tranquilizers. *Pharmacol Rev.* 1973; 24(4): 583-655.
10. Rang PH, Ritter MJ, Flower JK; Lokalni anestetici i ostali lekovi koji utiču na natrijumove kanale. U: Rang PH, Ritter MJ, Flower JK, autori. *Farmakologija Beograd: Datastatus; 2019.str. 536-544.*
11. Local Anesthetics In: Butterworth FJ, Mackey CD, Wasnick DJ, editors. *Morgan & Mikhail's Clinical Anesthesiology: Mc Graw- Hill Education; 2013; p.263-276.*

12. Jukić M. Opioidni analgetici. U: Jukic M, Husedzinovic I, Kvolik S, Kogler V, Peric M, Zuic J, autori. Klinicka anesteziologija Zagreb: Medicinska naklada; 2013. str. 109-123.
13. Wilore DW. From Curtberson to fast-tracking surgery; 70years of progress in reduceing stress in surgical patients.Am Surg. 2002; 236: 643-648.
14. Seley H. Stress without distress. McClelland and Steward Ltd, Toronto, 1974.
15. Chronsos PG, Gold WP. The concepts of stress and stress system disorders. Overview of physical and behevorial homeostasis. JAMA. 1992; 267:1244-1252.
16. Manorama S. Stress response and anaesthesia.Indiana JAnaesth.2003; 47(6): 427-434.
17. Kendrešić M,Šurbatović M,Đorđević D,Jevđić J. Surgical stress response following hip arthroplasty regarding choice of anesthesia and postoperative analgesia.Vojnosanit Pregl. 2017; 74(12): 1162-1169.
18. Marketon WIJ, Glaser R. Stress hormones and immune function. Cell Imm. 2008; 252: 16-26.
19. Schricker T,Lattermann R. Perioperativni catabolism.Can J Anaesth/Can Anesth. 2015; 62:182-193.
20. Hahn GR Ljunggren S. Preoperative insulin resistance reduces complications after hip replacement surgery in on diabetic patients. BMC Anesthesiol 2013; 13(39): 1-7.
21. Ljungqvist O, Soop M, Hedström M. Why metabolism matters in elective orthopedic surgery: a review. Acta Orthop. 2007; 78(5): 610-615.
22. Neumaler M, Braun KF, Sandmann G, Siebenlist S. C- reactive protein in orthopedic surgery. Acta Chir Ortop Traumatol Cech. 2015; 82(5): 327-331.
23. Neumainer M, Metak G, Scherer AM.C-reactive protein as a parameter of surgical trauma.CRP response after different types of surgery in 349 hip fracture.Acta Orthop. 2006; 77(5): 788-790.
24. Jarczak D, Kluge S, Nierhaus A. Sepsis- Pathophysiology and therapeutic concepts. Font Med. 2021; 8: 1-22.

25. Tripković B. Osobitosti anestezije u ortopedskih bolesnika U: Jukic M, Husedzinovic I, Kvolik S, Kogler V, Peric M, Zuic J, autori. Klinicka anesteziologija Zagreb: Medicinska naklada; 2013. str.832- 851.
26. Chen X, Bai C, Xie L, Zhang Y, Wang K. Inflammatory response to orthopedic biomaterials after hip replacement. *J Orthop Sci.* 2012; 17: 407-412.
27. Larsson S, Thelander U, Friberg S. C- reactive protein (CRP) levels after elective orthopedic surgery. *Clin Ortop Relat Res.* 1992; 275: 237-242.
28. Hall H, Perelman D, Breschi A, Limcaoco R, Kelogg R, Mclaughlin T et al. Glucotyptyp reveal new patients of glucosae dysregulation. *Plot biology.* 2018;1-23.
29. Marketon WIJ, Glaser R. Stress hormones and immune function. *Cell Imm* 2008; 252: 16-26.
30. Norouzi A, Behrouzibakhsh F, Kamali A, Yazdi B, Ghaffari B. Short-time complications of anesthetic technique used in hip fracture surgery in elderly people. *Eur J Transl Myol.* 2018; 28(3): 280-287.
31. Kunutsor KS, Whitehouse RM, Blom RM, Beswick DA. Patient- related risk factors for periprosthetic joint infection after total joint arthroplasty: A systematic review and meta-analysis. *PLOS- one.* 2016:1-18.
32. Yombi CJ, Schwab EP, Shwab EP, Thienpont E. Serum C-reactive protein distribution in minimally invansive total knee arthroplasty do not differ with distribution in conventional total knee arthroplasty.*PLOS –One.* 2015: 1-8.
33. Fulong Z, Guo L, Yakui Z. Clinical Significance of CRP and IL-6 levels during the perioperative period of hip arthroplasty for aged patients with femoral neck fractures. *ResearSqu.* 2020; 1-8.
34. Richards EJ, Kauffmann MR, Zuckerman LS, Obremskey TW, May KA. Relationship of hyperglycemia and surgical site infection in orthopaedic surgery. *J Bone Joint Surg Am.* 2012; 212; 94:1181-6.
35. Richards EJ, Kauffmann MR, Obremskey TW, May KA. Stress induced hyperglycemia as a risk factor for surgical - site infection in non-diabetic orthopaedic trauma patients admitted to the intensive care unit. *J Orthop trauma.* 2013; 27(1):16-21.

36. Yandamuri S, Fulda GJ, Tinkoff GH. Admission hyperglycemia as a prognostic indicator in trauma. *J Trauma*. 2003;55:33-38.
37. Laird AM, Miller PR, Kilgo PD. Relationship of early hyperglycemia to mortality in trauma patients. *J Trauma*. 2004;56: 1056-1062.
38. Scalea TM, BochicchioGV, Bochicchio KM. Tight glycemic control in critically injured trauma patients. *Ann Surg*. 2007;246:605-610.
39. Raju AT, Torjman CM, Goldberg EM. Preoperative blood glucosae monitoring in the general surgical population. *J Diabetes Sci Technol*. 2009; 3(6): 1282-1287.
40. Karanakara MA, Staples KS. Does stress-induced hyperglycemia increased the risk of perioperative infections complications in orthopedic trauma patients?. *J Orthop Trauma*. 2010; 24; 752-756.
41. Bochicchio GV, Salzana L, Joshi M. Admission preoperative glucose is predictive of morbidity and mortality in trauma patientswho require immediate operative intervention. *Am Surg*. 2005;71:171-74.
42. James E, Nevalainen IP, Esklinen A, Kalliovalkama J, Moilanen T. *Acta Orthop*. 2015; 86(2): 175-182.
43. Hwang SJ, Kim JS, Bamne BA, Na GY, Kim KT. *Clin Orthop Relat Res*. 2015; 473:1726-1731.
44. Mraovic B, Suh D, Jacovides C, Parvizi JJ. Perioperative hyperglycemia and postoperative infection after lower limb arthroplasty. *Diabet Sci Technol*. 2011; 5(2):412-418.
45. Kwon SY, Jang SJ, Hwang MS, Tark H, Kim HJ, Lee JJ. Effects of surgery start time on postoperative cortisol, inflammatory cytokines, and postoperative hospital day in hip surgery. *Medici*. 2019; 98 (24): 1-8.
46. Zhong J, Si HB, Zeng Y, Yana J, Zhong ZK, Kang P et al. Comparison of cortisol and inflammatory response between aged and middle-aged patients undergoing total hip arthroplasty: a prospective observational study. *BMC Musculoscel Disor*. 2017; 18: 541-551.
47. Selimuzzaman SM, Begum N, Islam N, Begum S. Effects of surgical stress on serum cortisol level: A comparative study between elective and emergency surgery. *J Bangladesh Soc Physiolo*. 2007; 2: 28-33.

48. Seo HK. Perioperative glucocorticoid management based on current evidence. *Anesth Pain Med.* 2021; 1-8.
49. Khoo B, Boshier RP, Freethy A. Redefining the stress cortisol response to surgery. *Clin Endocrinol.* 2017; 87: 451-458.
50. Desborough PJ. Stress response to trauma and surgery. *Br J Anaesth.* 2000; 85: 109-17.
51. Junuzovic Dž, Spuzic CE, Hasanbegović M. The correlation between type of anaesthesia and the hormones levels during and after transvesical prostatectomy. *Acta Inform Med.* 2011; 19(49): 216-219.
52. Ediba CS. Effect of anesthesia on the changes in the hormones levels during and after transvesical prostatectomy. *Med Arh.* 2011; 65(6): 348-353.
53. Treynor C, Hall MG. Endocrine and metabolic changes during surgery: anaesthetic implications. *Br J Anaesth.* 1981; 53: 153-160.
54. Khaleel MF, Ihsan AS, Noop NO. Study the changes of thyroid hormones levels following major urological surgery. *Baghdad Sci J.* 2014; 11(4): 1541-1548.
55. Hideo IW, Kuniko O, Kazuo T, Natsuo H. Effects of enflurane and epidural anesthesia on thyroid hormone changes with or without liver dysfunction. *Acta Med Nagasakiensia.* 1992; 37 (1-4): 40-43.
56. Derigmengian KG, Zmitowski B, Jacovides C, Neil O, Parvizi JP. Leukocytosis is common after total hip and knee arthroplasty. *Clin Ortop Relat Res.* 2011; 469(11): 3031-3036.
57. Sedlár M, Kudrnová Z, Triča S, Mazoch J, Maliková I, Kvasnička J et al. Inflammatory response in patients undergoing hip surgery due to osteoarthritis or different types of hip fractures. *Osteoarthr and Cartilag.* 2008; 16: 26-33.
58. Hughes FS, Hendricks DB, Edwards RD, Maclean MK, Bastawrous SS, Middleton FJ. Total hip and knee replacement surgery results in changes in leukocyte and endothelial markers. *J Inflamm.* 2010; 7(2): 1-12.
59. Sayit E, Terzi Y. The effects of partial hip replacement surgery after hip fractures on complete blood count parameters in elderly. *Int J Clin Exp Med.* 2017; 10(4): 7157-7162.

60. Zakriya KJ, Christmas C, Wenz JF, Franckowiak S, Anderson R, Sieber FE. Preoperative factors associated with postoperative change in confusion assessment method score in hip fracture patients. *Anesth Analg.* 2002; 94: 1628-1632.
61. Yu BZ, Fu J, Chai W, Hao BL, Chen YJ. Neutrophil to lymphocyte ratio as a predictor for diagnosis of early periprosthetic joint infection. *BMC Musculoskel Disord.* 2020; 21; 706-714.
62. Smajić J, Tupković RL, Sijercić SA, Hodžić S, Imamović S. Sistemski inflamatorni odgovor u operisane bolesnike. *Med Arch.* 2018; 72(2): 116-119.
63. Sivevski GA, Karadjova D, Ivanov E, Kartalov A. Neuroaxial anesthesia in the geriatric patient. *Frontiers Med.* 2018; 5: 1-4.
64. Rasmussen LS. Postoperative cognitive dysfunction: incidence and prevention. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2006; 20: 315-30.
65. Eroğlu M, Kokulu S, Koca BH, Demirboğan EM, Baki DE, Özcan Ö. Differences in the suppression of immune response between general anaesthesia and spinal anaesthesia in femoral bone surgery. *Bali J Anesthesiol.* 2020; 4(1): 14-17.
66. Høgevoid HE, Lyberg T, Kähler H, Hang E, Reikerås O. Changes in plasma IL-1 beta, TNF-alpha and IL-6 after total hip replacement surgery in general or regional anaesthesia. *Cytokine.* 2000; 12: 1156-9.
67. Ben-David B, Frankel R, Arzumov T, Marchevsky Y. Minidose bupivacaine-fentanyl spinal anesthesia for surgical repair of hip fracture in the aged. *Anaesthesiol.* 2000; 92(6): 6-10.
68. Ben-David B, Solomon E, Levin H, Admoni H, Goldik Z. Intrathecal fentanyl with small – dose diluted bupivacaine: better anesthesia without prolonging recovery. *Anaesth Analg.* 1997; 85: 560-566.
69. Tighe SQ. A systems solution for preventing incorrect intrathecal injection. *Anaesth.* 2014; 69: 1292.
70. Hoda MQ, Saeed S, Afshan G, et al. Haemodynamic effects of intrathecal bupivacaine for surgical repair of hip fracture. *J Pakistan Medica Associat* 2007; 57: 245-248.

71. Szucs S, Rauf J, Iohom G, et al. Determination of the minimum initial intrathecal dose of isobaric 0,5% bupivacaine for the surgical repair of a proximal femoral fracture: a prospective, observational trial. *Eur J Anaesthesiol.* 2015; 32: 759-763.
72. Shrestha B, Acharya PS, Roshana A. Comparison of intrathecal bupivacaine with or without fentanyl for urosurgeries. *J Soc Anesth Nep.* 2014;1: 18-21.
73. Unal D, Ozdogan L, Ornek DH, Sonmez KH, Ayderen T, Arslan M, Dikmen B. Selective spinal anaesthesia with low-dose bupivacaine and bupivacaine+fentanyl in ambulatory arthroscopic knee surgery. *J Pak Med Assoc.* 2012; 4(62):313-318.
74. Chu CC, Shu SS, Lin SM, Chu NW, Leu YK, Tsai SK et al. The effect of intrathecal bupivacaine with combined fentanyl in caesarean section. *Acta Anaesthesiol Sin.* 1995; 33: 149-154.
75. Goel S, Bhardwaj N, Grover VK. Intrathecal fentanyl added to intrathecal bupivacaine for day case surgery: A randomized study. *Eur J Anaesthesiol.* 2003; 20: 294-297.
76. Sivevski GA, Karadjova D, Ivanov E, Kartalov A. Neuroaxial anesthesia in the geriatric patient. *Front Med.* 2018; 5: 1-4.
77. Ali AM, Ismail S, Sohaib M, Aman A. A doubled –blind randomized control trial to compare the effect of varying doses of intrathecal fentanyl on clinical efficacy and side effects in parturients undergoing cesarean section. *J Anaesth Clin Pharmacol.* 2018; 1-10.
78. Parpaglioni R, Baldassini B, Barbati G, Celleno D. Adding sufentanil to levobupivacaine or ropivacaine intrathecal anaesthesia affects the minimum local anaesthetic dose required. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2009; 53: 1214-1220.
79. Akanmu ON, Soyannwo OA, Sotunbi PT, Lawani Osunde AS, Desalu I, Adekola OO, et al. Analgetic effects of intrathecally administered fentanyl in spinal anaesthesia for lower limb surgery. *Maced J Med Sci.* 2013; 6(3):255-260.
80. Biswas NB, Rudra A, Bose KB, Nath S, Chakrabarty S, Bhattacharjee S. Intrathecal fentanyl with hyperbaric bupivacaine improves analgesia during caesarean delivery and in early post-operative period. *Indian J Anaesth.* 2002; 46(6): 469-472.

81. Bijaya H, Nameirakpam C, Chandak VA. Comparative study of effect of low dose intrathecal bupivacaine with fentanyl for caesarean delivery. *IOSR-JDMS*. 2019; 18(8): 20-26.
82. Meetei SK, Meitei JA, Ningombam T, Ksanieng M, Singh MK, Devi AN. Comparative study of low doses of intrathecal bupivacaine admixed with fentanyl citrate in caesarean section deliveries. *J Dent Med Sci*. 2017; 16(4): 46-51.
83. Jovic M, Jankovic R, Videnovic N, Stosic M, Veselinovic I, Stosic B. Comparative analysis of effects of three different doses of fentanyl and standard dose of bupivacaine on spinal block in patients with hip endoprosthesis surgery. *Srp Arch Celok Lek*. 2021; 149(5-6): 301-305.
84. Dhumal PR, Kohle EP, Gunjal VB, Kurhekar VA. Synergistic effect of intrathecal fentanyl and bupivacaine combination for caesarean section. *Int J Pharm Biomed Res*. 2013; 4(1): 50-56.
85. Bogra J, Arora N, Srivastava P. Synergistic effect of intrathecal fentanyl and bupivacaine in spinal anesthesia for cesarean section. *BMC Anesthesiol*. 2005; 5(5): 1-6.
86. Sadegh A, Tazeh-kand FN, Eslami B. Intrathecal fentanyl for prevention of shivering in spinal anesthesia in cesarean section. *Med J Islam Repub Iran*. 2012; 26(2): 85-89.
87. Caballero-Lozada FA, Gómes MJ, Torres- Mosquera A, González- Carvajal A, Marín- Prado A, Zorilla- Vaca A et al. Impact of intrathecal fentanyl on the incidence of postoperative nausea / vomiting: Systematic review and meta-analysis of randomized studies. *J Anesthesiol Clin Pharmacol*. 2022; 38(3): 391-398.
88. Regmi SDB, Deo PG, Shrestha S, Shrestha S, Mishra TR. Low dose hyperbaric bupivacaine with fentanyl in spinal anesthesia in elective cesarean section. *JCMC*. 2019; 9(28): 79-82.
89. Devcic A, Sprung J, Patel S, Kettler R, Maitra- D'Cruze A. PDPH in obstetric anaesthesia: Comparison of 24-gauge Spotte and 25-gauge Quinke needles and effect of subarachnoid administration of fentanyl. *Reg Anaesth*. 1993; 18: 222-225.

90. Ali AW, Mohammed M, Abdelraheim RA. Effect of intrathecal fentanyl on the incidence, severity, and duration of postdural puncture headache in parturients undergoing caesarean section: A randomised controlled trial. *Indi J Anaesth.* 2020; 64(11): 965-970.
91. Hunt CO, Naulty JS, Bader AM, Hauch MA, Vartikar JV, Datta S et al. Perioperative analgesia with subarachnoid fentanyl-bupivacaine for cesarean delivery. *Anesthesiol.* 1989; 71: 535-540.
92. Khanna SM, Singh KJPI. Comparative evaluation of bupivacaine plain versus bupivacaine with fentanyl in spinal anaesthesia in geriatric patients. *Indian J Anaesth.* 2002; 46(3): 199-203.
93. Belazarena SD. Clinical effects of intrathecally administered fentanyl in patients undergoing caesarean section. *Anesth Analg.* 1999; 89: 378-383.
94. Seewal R, Shende D, Kashyap L, Mohan V. Effect of addition of various doses of fentanyl intrathecally to 0,5% hyperbaric bupivacaine on perioperative analgesia and subarachnoid-block characteristics in lower abdominal surgery:A dose-response study. *Reg Anesth Pain Med.* 2007; 32: 20-26.
95. Johnson M, Hertwing R, Vehring P, Datta S. Intrathecal fentanyl may reduced the incidence of spinal headache (Abstract). *Anaesthesiol.* 1989; 71: 9-11.
96. Martlew RA. Spinal opioids and the prevention of post dural puncture headache. *Anaesth.* 2009; 64: 97.
97. Herman LN, Choi CK, Affleck JP, Calicott R, Brackin R, Singhal A, Andreasen A, Gadalla F et al. Analgesia, pruritus, and ventilation exhibit a dose-response relationship in parturients reciving intrathecal fentanyl during labor. *Anesth Analg.* 1999; 89: 378-383.
98. Varrassi G, Celleno D, Capogna G, Constatino P, Emanuelli M, Sebastiani M, Pesce FA, Niv D. Ventilatory effects of subarachoid fentanyl in the elderly. *Anaesth.* 1992; 47: 558-562.
99. Fernandez-Galinski D, Rue M, Moral V, Castells C, Puig MM. Spinal anesthesia with bupivacaine and fentanyl in geriatric patients. *Anesth Analg.* 1996; 83: 537-541.

100. Sheikh F, Ahmed M, Ommid M, Gurcoo S, Shakoor N, Nazir S et al.
Comparative evaluation of low dose hyperbaric bupivacaine with or without fentanyl in spinal anaesthesia for caesarean section in patients with pregnancy induced hypertension. *Internet J Anesthesiol.* 2013;31.
101. Jettner SC, Willschke H, Marhofer P. Does regional anaesthesia really improve outcome?. *Brit J Anaesth.* 2011; 107:90-95.
102. Malcolmson ES, Freebairn R. Haemodynamic stability and vasopressor use during low-dose spinal anaesthesia in the high risk elderly with fractured neck of femur. *Crit Care & Shock.* 2009;12(4): 144-156.
103. Chavan G, Chavan A, Ghosh A. Effect of intrathecal fentanyl on subarachnoid block with 0,5% hyperbaric bupivacaine. *Internation J Healthcare Biomed Res.* 2014; 2(4): 67-76.
104. Agrawal A, Agrawal S, Asthana V, Payal YS. Comparison of intrathecal fentanyl and sufentanyl in addition to bupivacaine for cesarean section under spinal anesthesia. *J Anaesth Clin Pharmacol.* 2009; 25(2): 154-156.
105. Bogra J, Arora N, Srivastava P. Synergistic effects of intrathecal fentanyl and bupivacaine in spinal anesthesia for cesarean section. *BMC Anesthesiol.* 2005 ;5: 5.
106. Chandra S, Nugroho MA, Agus H, Susilo PA. How low can we go? A double – blinded randomized controlled trial to compare bupivacaine 5mg and bupivacaine 7,5mg for spinal anesthesia in cesarean delivery in Indonesian population. *Anesth Pain Med.* 2019; 9(2): 1-6.
107. Qui MT, Lin FQ, Fu SK, Zhang HB, Li HH, Zhang LM et al. Combination of low dose bupivacaine and opioids provides satisfactory analgesia with less intraoperative hypotension for spinal anesthesia in cesarean section. *CNS Neurosci Ther.* 2012;18(5):426-432.
108. Martyr WJ, Clark XM. Hypotension in elderly patients undergoing spinal anaesthesia for repair of fractured neck of femur. A comparison of two different spinal solutions. *Anaesth Inten Care.* 2001; 29(5): 501-505.

109. Sivaram A, Govardhani Y, Varaprasad USSA. A comparative study of low dose bupivacaine vs high dose bupivacaine along fentanyl and phenilephrine on pregnant women undergoing elective caesarean section under spinal anesthesia. *Int J Med Res Rev.* 2014; 2(2): 124-129.
110. Ahmed UN, Khan IM, Khan IA, Akhtaruzzaman MKA. Low dose bupivacaine plus fentanyl in subarachnoid block for caesarean section. *Delta Med Col J.* 2016; 4(1): 24-30.
111. Obsa SM, Negash AB, Kassa AA, Muzeyan JS, Helill ES. Effect of low dose bupivacaine with fentanyl on hemodynamic response: A prospective cohort study. *Research Square.* 2020; 1-14.
112. Hofhuizen C, Lemson J, Snoeck M, Scheffer JG. Spinal anesthesia – induced hypotension is caused by a decrease in stroke volume in elderly patients. *Loc Reg Anesth.* 2019; 12: 19-26.
113. Rooke GA, Freund PR, Jacobson AF. Hemodynamic response and change in organ blood volume during spinal anesthesia in elderly men with cardiac disease. *Anesth Analg.* 1997; 85(1): 99-105.
114. Meyhoff CS, Hesselbjerg L, Koscielniak-Nielsen Z, Rasmussen LS. Biphasic cardiac output changes during onset of spinal anaesthesia in elderly patients. *Eur J Anaesthesiol.* 2007; 24(9): 770-775.
115. Jovic M, Stosic B, Videnovic N, Mitic R, Stankovic D. Risk factors for hypotension after spinal anesthesia. *Act Med Medi.* 2018; 56(2): 105-110.
116. Ferré F, Martin C, Bosch L, Kurrek M, Lairez O, Minville V. Control of spinal anesthesia-induced hypotension in adults. *Loc Reg Anesth.* 2020; 13: 39-46.
117. Gousheh RM, Akhondzade R, Aghahoseini AH, Olapour A, Rashidi M. The effects of pre-spinal anesthesia administration of crystalloid and colloid solutions on hypotension in elective cesarean section. *Anesth Pain Med.* 2018; 8(4): 1-5.
118. Fitzgerald PJ, Fedoruk AK, Jadin MS, Carvalho B, Halpern HS. Prevention of hypotension after spinal anaesthesia for caesarean section: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *Anaesth.* 2020; 75: 109-121.

119. Singh MP, Singh PN, Reschke M, Kee NDW, Palanisamy A, Monks TD. Vasopressor drugs for the prevention and treatment of hypotension during neuraxial anaesthesia for caesarean delivery: a Bayesian network meta-analysis of fetal and maternal outcomes. *Br J Anaesth.* 2020; 124(3): 95-107.
120. Lim HH, Ho MK, Choi YW, Teoh SG, Chiu YK. The use of intravenous atropine after a saline infusion in the prevention of spinal anaesthesia-induced hypotension in elderly patients. *Anesth Analg.* 2000; 91: 1203-1206.
121. Lee YWS, Kaw SK, Kee NDW, Leung YT. Management of hypotension in obstetric spinal anaesthesia. *Brith J Anaesth.* 2009; 103(3): 457-458.
122. Langesæter E, Rosseland LA, Stubhaug A: Continuous invansive blood pressure and cardiac output monitoring during cesarean delivery: A randomized double-blind comparison of low-dose versus high-dose spinal anesthesia with intravenous phenylephrine or placebo infusion. *Anesthesiol.* 2008; 109: 856-63.
123. Ngan Kee WI, Khaw KS, Ng FF. Comparison of phenylephrine infusion regimens for maintaining maternal blood pressure during spinal anaesthesia for caesarean section. *Br J Anaesth.* 2004; 92: 469-474.
124. Ferré F, Marty P, Bruneteau L. Prophylactic phenylephrine infusion for the prevention of hypotension after spinal anesthesia in the elderly: a randomized controlled clinical trial. *J Clin Anesth.* 2016; 35: 99-106.
125. Mercier FJ, Diemunsch P, Ducloy-Bouthors AS. 6% hydroxyethyl starch (130/0,4) vs Ringer's lactate preloading before spinal anaesthesia for caesarean delivery: the randomized, double- blind, multicentre CAESAR trial. *Br J Anaesth.* 2014; 113(3): 459-467.
126. Li JW, Ma YS, Xiao KL. Postoperative pain management in total knee arthroplasty. *Orthop Sur.* 2019; 11: 755-761.
127. Park YB, Chae SH, Yu JS, Lee SG, Yim SJ. Comparison of short-term complications of general and spinal anesthesia for primary unilateral total knee arthroplasty. *Knee Surg Relat Res.* 2017; 29: 96-103.
128. Rauch E. Intrathecal hydromorphone for postoperative analgesia after cesarean delivery. A retrospective study. *AANA J.* 2012; 80(4); 25-32.

129. Cowan CM, Kendall JB, Barclay PM, Wilkes RG. Comparison of intrathecal fentanyl and diamorphine in addition to bupivacaine for caesarean section under spinal anaesthesia. *BJA*. 2002; 89(3): 452-458.
130. Endale G, Belayneh T. Analgesic effect of intrathecal fentanyl as an adjuvant to spinal anaesthesia in comparison with spinal anaesthesia with bupivacaine only for mothers delivered by emergency cesarean section. *J Anesth Crit Care*. 2017; 7(5): 1-9.
131. Bhavana BG, Madhusudhana R. Postoperative analgesic efficacy of intrathecal fentanyl compared to nalbuphine with bupivacaine in spinal anesthesia for lower abdominal surgeries. *Anaesth*. 2018; 12(2): 535-538.
132. Kim SY, Cho JY, Koo NB, Kim MJ, Kil KH Comparison of intrathecal fentanyl and sufentanyl in low-dose dilute bupivacaine spinal anaesthesia for transurethral prostatectomy. *BJA*. 2009; 103(5): 750-754.
133. Hamber EA, Viscomi CM. Intrathecal lipophilic opioids as adjuncts to surgical spinal anesthesia. *Reg Anesth Pain Med*. 1999; 24: 255-263.
134. Braga AF, Braga FS, Hirata ES, Pereira RI, Frias JA, Antunes IF. Association of lipophilic opioids and hyperbaric bupivacaine in spinal anesthesia for elective cesarean section. Randomized controlled study. *Acta Cir Bras*. 2014; 29(11): 752-758.
135. Sarawat N, Mishra A, Chand T, Saxena S, Khan I, Saurabh G. Comparative evaluation between intrathecal sufentanyl with bupivacaine to fentanyl with bupivacaine and bupivacaine alone for intraoperative and postoperative analgesia in infraumbilical surgeries. *Internet J Anesth*. 2008; 19(2): 1-6.
136. Sharan R, Jarewal V, Singh H, Attri JP. Comparative evaluation of intrathecal fentanyl with different doses of bupivacaine on lower limb surgery. *Intern J Med Res and Rev*. 2018; 6(1): 3-9.
137. Singh C, Trikha A, Saxena A. Spinal anaesthesia with bupivacaine and fentanyl. *Anaesth and Clin Pharmacol*. 1999; 15: 291-294.
138. McKayla K, Turcotte J, Aja J, McDonald J, King P. Impact of intrathecal fentanyl on hospital outcomes for patients undergoing primary total hip arthroplasty with neuraxial anesthesia. *Arthropl*. 2021; (8): 200-203.

139. Galinski FD, Rué M, Moral V, Castells C, Puig MM. Spinal anesthesia with bupivacaine and fentanyl in geriatric patients. *Anesth Analg.* 1996; 83:537-541.
140. Zode A, Dhumane P. Comparative evaluation of intrathecal bupivacaine plain versus intrathecal fentanyl plus bupivacaine in geriatric patients undergoing lower limb orthopaedic surgery. *Res Chron Health.* 2015; 1(3): 183-192.
141. Akanmu ON , Soyannwo OA, Sotunmbi PT et al. Analgesic effects of intrathecally administered fentanyl in spinal anaesthesia for lower limb surgery. *Maced J Med Sci.* 2013; 20(4): 913-920.
142. Parmar SV, Chhaya VA, Varshney V. Comparative evaluation of bupivacaine plain versus bupivacaine with fentanyl in spinal anaesthesia in geriatric patients undergoing orthopaedic surgery. *Indian J PAIN.* 2010; 24: 46-50.
143. Khanna SM, Singh KJPI. Comparative evaluation of bupivacaine plain versus bupivacaine with fentanyl in spinal anaesthesia in geriatric patients. *Indian J Anaesth.* 2002; 46(3): 199-203.
144. Palmer MC, Cork CR, Hays R, Van Maren G. The dose-response relation of intrathecal fentanyl for labor analgesia. *Anesthesiol.* 1998; 88: 355-361.
145. Stock MG, Hallworth PS, Fernando R, England JA, Columb OM, Lyons G. Minimum local analgesic dose of intrathecal bupivacaine in labor and the effect of intrathecal fentanyl. *Anesthesiol.* 2001; 94: 593-598.
146. Herman N, Choi CK, Affleck JP, Calicott R, Brackin R, Singhal A, Andreasen A, et al. Analgesia, pruritus, and ventilation exhibit a dose- response relationship in parturients receiving intrathecal fentanyl during labor. *Anesth Analg.* 1999; 89: 378-383.
147. Shende D, Cooper GM, Bowden MI. The influence of intrathecal fentanyl on the characteristics of subarachnoid block for caesarean section. *Anaesth.* 1998; 53: 702-710.

BIOGRAFIJA

Dr Marija Jović rođena je 1980. godine u Leskovcu. Osnovnu školu i gimnaziju završila je u Leskovcu kao nosilac diploma Vuk Karadžić. Medicinski fakultetu u Nišu, odsek medicina , upisala je 1999.godine a završila 2005.godine sa prosečnom ocenom 8,30. Od 2008.godine stalno je zaposlena u Službi Anestezije i reanimatologije, Opšte bolnice Leskovac. Magistarski rad pod nazivom „Procena funkcije testisa nakon hirurškog tretmana testikularne torzije u dečjem uzrastu“, Opšta hirurgija, odbranila je 2010.godine na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Nišu. Tokom izrade magistarske teze, volonterski je učestvovala na projektu Klinike za dečju hirurgiju i ortopediju Niš.

Specialistički ispit iz Anesteziologije sa reanimatologijom i intezivnom terapijom položila je sa odličnom ocenom 2016. godine u Nišu. Autor je i koautor više radova objavljenih u stručnim domaćim i međunarodnim časopisima.

Изјава 1.

ИЗЈАВА О АУТОРСТВУ

Изјављујем да је докторска дисертација, под насловом:

Компаративна анализа ефеката ниске дозе бупивакаина у комбинацији са различитим дозама фентанила на спинални блок код болесника током уградње вештачког кука

која је одбрањена на Медицинском факултету Универзитета у Нишу:

- резултат сопственог истраживачког рада;
- да ову дисертацију, ни у целини, нити у деловима, нисам пријављивао/ла на другим факултетима, нити универзитетима;
- да нисам повредио/ла ауторска права, нити злоупотребио/ла интелектуалну својину других лица.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци, који су у вези са ауторством и добијањем академског звања доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада, и то у каталогу Библиотеке, Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Нишу, као и у публикацијама Универзитета у Нишу.

У Нишу, _____

Потпис аутора дисертације:

М. Јовић

Марија М. Јовић
(Име, средње слово и презиме)

Изјава 2.

**ИЗЈАВА О ИСТОВЕТНОСТИ ЕЛЕКТРОНСКОГ И ШТАМПАНОГ ОБЛИКА
ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ**

Наслов дисертације:

**Компаративна анализа ефеката ниске дозе бупивакаина у комбинацији са
различитим дозама фентанила на спинални блок код болесника током уградње
вештачког кука**

Изјављујем да је електронски облик моје докторске дисертације, коју сам
предао/ла за уношење у **Дигитални репозиторијум Универзитета у Нишу**, истоветан
штампаном облику.

У Нишу, _____

Потпис аутора дисертације:

M. Jović

Марија М. Јовић
(Име, средње слово и презиме)

Изјава 3.

ИЗЈАВА О КОРИШЋЕЊУ

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Никола Тесла“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Нишу унесе моју докторску дисертацију, под насловом:

Компаративна анализа ефеката ниске дозе бупиваканна у комбинацији са различитим дозама фентанила на спинални блок код болесника током уградње вештачког кука

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском облику, погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију, унету у Дигитални репозиторијум Универзитета у Нишу, могу користити сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons), за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство (CC BY)
2. Ауторство – некомерцијално (CC BY-NC)
3. Ауторство – некомерцијално – без прераде (CC BY-NC-ND) ✓
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима (CC BY-NC-SA)
5. Ауторство – без прераде (CC BY-ND)
6. Ауторство – делити под истим условима (CC BY-SA)¹

У Нишу, _____

Потпис аутора дисертације:

M. Jović

Марија М. Јовић

(Име, средње слово и презиме)

¹ Аутор дисертације обавезан је да изабере и означи (заокружи) само једну од шест понуђених лиценци; опис лиценци дат је у наставку текста