



UNIVERZITET U NIŠU
MEDICINSKI FAKULTET



Aleksandar N. Nikolić

**UTICAJ *ERECTOR SPINAE PLANE* BLOKA
NA KLINIČKO-METABOLIČKE PARAMETRE
KOD PACIJENTKINJA PODVRGNUTIH RADIKALNOJ
HIRURŠKOJ INTERVENCIJI KARCINOMA DOJKE
DOKTORSKA DISERTACIJA**

Niš, 2024.



UNIVERSITY OF NIŠ
FACULTY OF MEDICINE



Aleksandar N. Nikolić

**THE IMPACT OF *ERECTOR SPINAE PLANE* BLOCK
ON CLINICAL-METABOLIC PARAMETERS IN PATIENTS
UNDERGOING RADICAL SURGICAL INTERVENTION
FOR BREAST CANCER**

DOCTORAL DISSERTATION

Niš, 2024.

Zahvalnica

Izražavam svoju najdublju zahvalnost i poštovanje prema svima koji su mi pružili podršku i pomoć tokom izrade ove doktorske disertacije.

Pre svega, želim da se zahvalim svojoj mentorki, prof. dr Biljani Stošić, na njenom neprocenjivom vođenju, podršci i ohrabrenju. Vaša stručnost i strpljenje bili su od ključnog značaja za uspešno završavanje ovog naučnog istraživanja.

Takođe, zahvaljujem se predsedniku komisije, prof. dr Radmilu Jankoviću, koji je bio na putu mog akademskog sazrevanja od samog početka, kao i članovima komisije, prof. dr Aleksandru Karanikoliću, doc. dr Miodragu Đorđeviću i doc. dr Dejanu Markoviću, koji su mi svojim sugestijama i komentarima pomogli da uspešno završim ovu disertaciju.

Hvala svim svojim kolegama iz Univerzitetskog kliničkog centra u Nišu, posebno svojim kolegama sa Klinike za anesteziju i intenzivnu terapiju. Vaše kolegijalnost i podrška su mi bili od velike važnosti.

Hvala svim svojim prijateljima i kumovima. Vaše prisustvo i reči ohrabrenja su mi mnogo značili.

Neizmerno sam zahvalan svojoj porodici, posebno svojim roditeljima, Nebojši i Dragani, za njihovu безусловnu ljubav, veru i podršku tokom svih ovih godina. Bez vašeg ohrabrenja i podrške, ne bih mogao postići sve ovo.

Na kraju, želim da izrazim najdublju zahvalnost svojoj supruzi Kristini, za njenu ljubav, razumevanje i strpljenje tokom svih izazova na ovom putu, kao i svojim sinovima, Alekseju i Tadeju, na njihovoj neiscrpoj energiji i radosti koju unose svakog dana. Hvala vam što me svaki dan činite ponosnim ocem.

Njegova milost me vodi u svakom trenutku, a u svakom delu prepoznajem dar Božiji. Kao što je rekao Patrijarh Pavle, „Budimo ljudi, nikada ne zaboravimo da je Božija volja ona koja nas vodi.”

Hvala svima od srca.

Podaci o doktorskoj disertaciji

Mentor:	Prof. dr Biljana Stošić , redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Nišu
Naslov:	UTICAJ <i>ERECTOR SPINAE PLANE</i> BLOKA NA KLINIČKO-METABOLIČKE PARAMETRE KOD PACIJENTKINJA PODVRGNUTIH RADIKALNOJ HIRURŠKOJ INTERVENCIJI KARCINOMA DOJKE
Rezime:	<p>Uvod: Karcinom dojke je najčešći maligni tumor kod žena, a hirurška intervencija je ključna komponenta lečenja. Postoperativni bol je čest problem, sa oko 60% pacijentkinja koje osećaju jak akutni bol. Novija dostignuća u regionalnoj anesteziji, kao što je <i>erector spinae plane</i> blok (ESPB), pokazala su potencijal u smanjenju postoperativnog bola i poboljšanju kliničkih ishoda. U ovom istraživanju ispitivan je uticaj ESPB na kliničko-metaboličke parametre kod pacijentkinja podvrgnutih modifikovanoj radikalnoj hirurškoj intervenciji karcinoma dojke.</p> <p>Cilj: Cilj ovog istraživanja je da utvrdi da li ESPB može smanjiti postoperativni bol, inflamatorni odgovor i uticati na metaboličke reakcije kod pacijentkinja sa karcinomom dojke. Specifični ciljevi uključuju procenu razlika u vitalnim kliničkim parametrima, nivou endokrinog stresa, stanju metaboličke homeostaze, supresiji inflamatornog odgovora, količini korišćenih lekova tokom operacije, kao i stepenu bola nakon operacije.</p> <p>Pacijentkinje, materijal i metode: U istraživanju je uključeno 48 pacijentkinja (50–65 godina) sa karcinomom dojke, podvrgnutih modifikovanoj radikalnoj hirurškoj intervenciji. Istraživanje je odobreno od strane Etičkog komiteta i sprovedeno na Univerzitetskom kliničkom centru Niš. Pacijentkinje su nasumično raspoređene u dve grupe: jedna sa opštom anestezijom (OETA), druga sa opštom anestezijom i <i>erector spinae plane</i> blokom (OETA+ESPB). Pratili su se klinički, inflamatorni, metabolički i endokrini parametri, kao i postoperativni bol. Statistička obrada podataka rađena je korišćenjem SPSS 16.0.</p> <p>Rezultati: Pacijentkinje u grupi OETA+ESPB imale su niži postoperativni bol prema VAS skali i manju potrošnju analgetika. Inflamatorni markeri (IL-6, CRP) i stres hormoni (kortizol, adrenalin) bili su značajno niži u OETA+ESPB grupi. Klinički parametri (broj srčanih otkucaja, krvni pritisak) bili su stabilniji tokom operacije u ovoj grupi. Statistička analiza pokazala je značajnu razliku u korist OETA+ESPB grupe u svim praćenim parametrima, što ukazuje na efikasnost <i>erector spinae plane</i> bloka u smanjenju postoperativnog bola i stresa.</p> <p>Zaključak: Na osnovu našeg istraživanja, može se zaključiti da kombinacija opšte anestezije i ESPB značajno smanjuje postoperativni bol, potrebu za analgeticima, i hirurški stres kod pacijentkinja sa karcinomom dojke. ESPB doprinosi boljoj kontroli metaboličkih parametara, hemodinamskoj stabilnosti, i smanjuje inflamatorni odgovor. Ovi rezultati sugerišu da ESPB može poboljšati postoperativni oporavak i kvalitet nege, te bi njegoa rutinska primena mogla unaprediti ishode</p>

lečenja pacijentkinja sa karcinomom dojke. Dalja istraživanja su potrebna za dugoročne efekte.

Naučna oblast:
Naučna
disciplina:

Medicina

Anesteziologija, reanimatologija i intenzivna terapija

Ključne reči:

erector spinae plane blok (ESPB), karcinom dojke, hirurški stres, postoperativni bol

UDK:

618.19:616-006.6-089.5(043.3)

CERIF
klasifikacija:

B590 Anesteziologija, intenzivna nega

Tip licence
Kreativne
zajednice:

CC BY-NC-ND

Data on Doctoral Dissertation

Doctoral
Supervisor:

Prof. Biljana Stošić, MD, PhD, Full Professor at the Faculty of
Medicine, University of Niš

Title:

**THE IMPACT OF *ERECTOR SPINAE PLANE* BLOCK ON
CLINICAL-METABOLIC PARAMETERS IN PATIENTS
UNDERGOING RADICAL SURGICAL INTERVENTION FOR
BREAST CANCER**

Abstract:

Introduction: Breast cancer is the most common malignant tumor in women, and surgical intervention is a key component of treatment. Postoperative pain is a common issue, with around 60% of patients experiencing severe acute pain. Recent advancements in regional anesthesia, such as the *erector spinae plane* block (ESPB), have shown potential in reducing postoperative pain and improving clinical outcomes. This study investigates the impact of ESPB on clinical-metabolic parameters in patients undergoing radical surgical intervention for breast cancer.

Objective: The aim of this study is to determine whether ESPB can reduce postoperative pain, inflammatory response, and influence metabolic reactions in patients with breast cancer. The specific objectives include assessing differences in vital clinical parameters, levels of endocrine stress, metabolic homeostasis, suppression of the inflammatory response, the amount of medication used during surgery, and the degree of pain after surgery.

Patients, Materials and Methods: The study included 48 patients (aged 50-65 years) with breast cancer, undergoing modified radical surgical intervention. The study was approved by the Ethics Committee and conducted at the University Clinical Center Niš. Patients were randomly assigned into two groups: one with general anesthesia (OETA), and the other with general anesthesia and *erector spinae plane* block (OETA+ESPB). Clinical, inflammatory, metabolic, and endocrine parameters, as well as postoperative pain, were monitored. Statistical data analysis was performed using SPSS 16.0.

Results: Patients in the OETA+ESPB group had lower postoperative pain according to the VAS scale and reduced analgesic consumption. Inflammatory markers (IL-6, CRP) and stress hormones (cortisol, adrenaline) were significantly lower in the OETA+ESPB group. Clinical parameters (heart rate, blood pressure) were more stable during surgery in this group. Statistical analysis showed a significant difference in favor of the OETA+ESPB group in all monitored parameters, indicating the effectiveness of the *erector spinae plane* block in reducing postoperative pain and stress.

Conclusion: Based on our research, it can be concluded that the combination of general anesthesia and ESPB significantly reduces postoperative pain, the need for analgesics, and surgical stress in patients with breast cancer. ESPB contributes to better control of metabolic parameters, hemodynamic stability, and reduces inflammatory response. These results suggest that ESPB can improve postoperative recovery

and care quality, and its routine application could enhance treatment outcomes for breast cancer patients. Further research is needed to assess long-term effects.

Scientific Field:

Medicine

Scientific
Discipline:

Anesthesiology, reanimatology, and intensive care

Key Words:

erector spinae plane block (ESPB), breast cancer, surgical stress, postoperative pain

UDC:

618.19:616-006.6-089.5(043.3)

CERIF
Classification:

B590 Anesthesiology, intensive care

Creative
Commons
License Type:

CC BY-NC-ND

SADRŽAJ

1. UVOD.....	11
1.1. ISTORIJAT	11
2. KARCINOM DOJKE.....	13
2.1. EPIDEMIOLOGIJA KARCINOMA DOJKE.....	13
2.2. ANATOMIJA DOJKE.....	13
2.3. LEČENJE KARCINOMA DOJKE.....	14
2.4. ISTORIJAT HIRURŠKOG LEČENJA KARCINOMA DOJKE	14
2.5. TIPOVI HIRURŠKIH INTERVENCIJA KARCINOMA DOJKE.....	16
2.6. PREOPERATIVNA PRIPREMA	17
2.7. IZVOĐENJE ANESTEZIJE I HIRURŠKE INTERVENCIJE	17
2.8. POSTOPERATIVNE KOMPLIKACIJE I REANIMACIJA	18
2.8.1. Bol kao postoperativna komplikacija.....	19
3. HIRURŠKA INTERVENCIJA I ANESTEZIJA KAO STRES	22
3.1. UTICAJ HIRURŠKOG STRESA NA CENTRALNI I AUTONOMNI NERVNI SISTEM.....	25
3.2. UTICAJ HIRURŠKOG STRESA NA ENDOKRINI I IMUNI SISTEM.....	26
3.3. HIRURŠKI STRES, TIREOSTIMULIŠUĆI HORMON (TSH) I SLOBODNI TIROKSIN HORMON (FT4)	27
3.4. HIRURŠKI STRES I KATEHOLAMINI	28
3.5. HIRURŠKI STRES I GLUKAGON.....	29
3.6. HIRURŠKI STRES I KORTIZOL.....	30
3.7. UTICAJ HIRURŠKOG STRESA NA IMUNI SISTEM	32
3.8. UTICAJ HIRURŠKOG STRESA NA OSTALE PROMENE	36
4. ISTORIJAT REGIONALNE ANESTEZIJE	37
5. <i>ERECTOR SPINAE PLANE</i> BLOK (ESPB).....	39
5.1. MEHANIZAM DELOVANJA.....	39
5.2. INDIKACIJE	40
5.3. KONTRAINDIKACIJE.....	40
5.4. TEHNIKA ULTRAZVUČNOG IZVOĐENJA ESPB	42
5.5. LOKALNI ANESTETICI.....	45
5.6. KOMPLIKACIJE.....	46
5.7. PREDNOSTI ESPB	47

6. NAUČNA HIPOTEZA	48
7. CILJEVI ISTRAŽIVANJA.....	49
8. MATERIJAL I METODE.....	51
8.1. PACIJENTKINJE.....	51
8.2. KRITERIJUMI ZA UKLJUČIVANJE U STUDIJU.....	51
8.3. KRITERIJUMI ZA NEUKLJUČIVANJE U STUDIJU	52
8.4. KRITERIJUMI ZA ISKLJUČIVANJE IZ STUDIJE	52
9. METODOLOGIJA ISTRAŽIVANJA I PRAĆENI PARAMETRI.....	53
9.1. ISPITIVANE GRUPE BOLESNIKA I PROGRAM ISTRAŽIVANJA.....	53
9.2. PRIKUPLJANJE I UZORKOVANJE MATERIJALA.....	58
10. STATISTIČKA OBRADA PODATAKA	60
11. REZULTATI.....	61
11.1. DEMOGRAFSKI PODACI ISPITANIKA	61
11.1.1. Prosečna starost.....	61
11.1.2. Kliničke karakteristike ispitivane populacije (indeks telesne težine – BMI, ASA skor i HTA).....	61
11.2. OSNOVNI PODACI O HIRURŠKIM INTERVENCIJAMA I ANESTEZIJI.....	62
11.2.1. Vrsta i dužina operacije	62
11.2.2. Dužina trajanja opšte anestezije	62
11.3. INTRAOPERATIVNA POTROŠNJA LEKOVA	63
11.4. ANALIZA KLINIČKOG MONITORINGA.....	63
11.4.1. Indeks za praćenje stepena dubine anestezije (PSi).....	64
11.4.2. Indeks rezervi kiseonika (ORI)	65
11.4.3. Pulsna oksimetrija – saturacija (SpO2).....	66
11.4.4. Indeks za neinvanzivno praćenje promena dinamike tečnosti tokom respiratornog ciklusa (PVi)	67
11.4.5. Neinvanzivno praćenje hemoglobina (SpHb)	68
11.4.6. Srčana frekvenca (SF).....	69
11.4.7. Sistolni arterijski krvni pritisak (SP).....	70
11.4.8. Dijastolni arterijski krvni pritisak (DP).....	71
11.4.9. Srednji arterijski krvni pritisak (MAP)	72

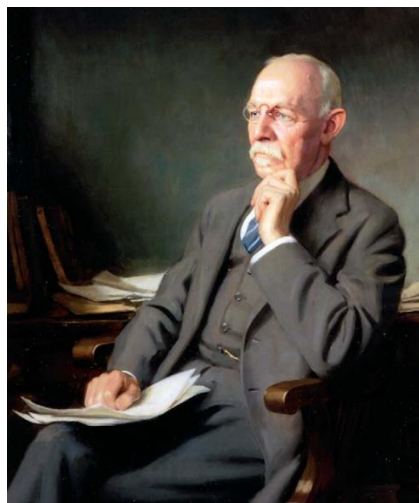
11.5. ANALIZA LABORATORIJSKIH PARAMETARA	73
11.5.1. Inflammatory odgovor	73
11.5.1.1. Vrednosti IL-6.....	73
11.5.1.2. Vrednosti broja leukocita.....	74
11.5.1.3. Vrednosti broja neutrofila	75
11.5.1.4. Vrednosti ONL	76
11.5.1.5. Vrednosti CRP	77
11.5.1.6. Vrednosti fibrinogena	78
11.5.1.7. Vrednosti MPV i PDW	79
11.5.2. Metabolički odgovor i acidobazna ravnoteža	80
11.5.2.1. Vrednosti glikemije.....	80
11.5.2.2. Vrednosti parametara acidobazne ravnoteže (pH, pCO ₂ , pO ₂ , laktati, bikarbonati).....	81
11.5.3. Endokrini odgovor	84
11.5.3.1. Vrednosti kortizola	84
11.5.3.2. Vrednosti FT4 i TSH	85
11.5.3.3. Vrednosti adrenalina, noradrenalina i dopamina	87
11.6. ANALIZA POSTOPERATIVNOG BOLA	89
11.7. ANALIZA POTROŠNJE ANALGETIKA NAKON OPERACIJE	90
12. DISKUSIJA	92
12.1. DEMOGRAFSKI PODACI ISPITANIKA I OSNOVNI PODACI O HIRURŠKIM INTERVENCIJAMA I ANESTEZIJI	92
12.2. INTRAOPERATIVNA POTROŠNJA LEKOVA	93
12.3. KLINIČKI MONITORING	94
12.4. ANALIZA LABORATORIJSKIH PARAMETARA	100
12.5. ANALIZA POSTOPERATIVNOG BOLA.....	111
12.6. ANALIZA POTROŠNJE ANALGETIKA NAKON OPERACIJE	112
13. ZAKLJUČAK	113
14. LITERATURA.....	115
BIOGRAFIJA AUTORA	136

1. UVOD

1.1. ISTORIJAT

Dojka, često nazivana i mlečna žlezda, jedinstvena je pojava u svetu sisara, služeći kao simbol majčinstva i hranjenja. Ova parna žlezda smeštena je na prednjoj strani grudnog koša, i može biti zahvaćena raznim patološkim procesima. Međutim, među njima, karcinom zauzima dominantno mesto i predstavlja najčešći uzrok smrti kod žena. Ova bolest je dugo proučavana, a tokom vremena, tretmani su se oslanjali na različite faktore, uključujući lična, kulturna i verska ubeđenja.

U 19. veku, primena antiseptičkih metoda, razvoj anestezije i upotreba mikroskopa označili su početak modernog doba u hirurgiji. *William Halsted* (1852–1922) zaslužan je za razvoj savremene hirurgije raka dojke (Slika 1). U istom periodu kao *Meyer*, *Halsted* je 1894. godine predstavio svoj hirurški pristup u lečenju raka dojke i izneo prve rezultate tretmana (1).



Slika 1. William Stewart Halsted, pionir savremene hirurgije karcinoma dojke

Halstedova procedura uključivala je potpuno odstranjivanje tkiva dojke, uklanjanje oba pektoralna mišića i kompletnu disekciju aksilarnih limfnih čvorova. Njegov inovativni pristup imao je značajan uticaj na hirurško lečenje raka dojke i postavio je temelje za dalji razvoj terapijskih strategija u toj oblasti. Ovaj ključni period u istoriji hirurgije dojke obeležio je preokret u borbi protiv ove opake bolesti, otvarajući put ka daljim inovacijama i unapređenjima u tretmanu raka dojke (2,3).

Anesteziolozi su neizostavan deo multidisciplinarnog tima koji se posvećuje lečenju raznih oblika malignih bolesti dojke. Njihova ključna uloga je pre, tokom i nakon hirurške intervencije, a njihov doprinos i značaj su neizmerno važni za uspeh operativnih zahvata. U onkološkoj hirurgiji, uloga anesteziologa postaje još važnija, jer uspeh i kvalitet celokupnog tretmana često zavise od njihove sposobnosti održavanja stabilnosti pacijentkinje tokom operacije. Njihova stručnost omogućava pravilno prilagođavanje anestezije specifičnim potrebama pacijentkinje, uz smanjenje mogućih komplikacija, što je od ključne važnosti za postizanje uspešnih rezultata (4).

Razvoj anestezije imao je značajan uticaj na hirurško lečenje karcinoma dojke kroz istoriju. Napredak u efikasnijim i sigurnijim tehnikama anestezije omogućio je hirurzima izvođenje kompleksnijih i obimnijih hirurških intervencija na dojkama. Ovo je omogućilo izvođenje radikalnijih postupaka uklanjanja tumora i rekonstrukcije dojki. Anestezija je značajno smanjila bol i odgovor na stres kod pacijentkinja koje su podvrgnute hirurškim zahvatima, olakšavajući celokupan proces lečenja, poboljšavajući iskustvo pacijentkinja i umanjujući psihološki uticaj bolesti. Efikasnija anestezija je doprinela smanjenju postoperativnog bola i nelagodnosti, omogućavajući brži oporavak pacijentkinja nakon hirurškog zahvata. Ovo je dovelo do skraćanja boravka u bolnici i ubrzanog povratka pacijentkinja u normalne svakodnevne aktivnosti. Napredak u anesteziji je doveo do unapređenja bezbednosti hirurških procedura, smanjenja rizika od komplikacija i poboljšanja opšteg ishoda lečenja (5,6). Ovo je omogućilo efikasniju primenu agresivnijih terapijskih pristupa u borbi protiv karcinoma dojke. Pored toga, oblast rekonstruktivne hirurgije doživela je značajan razvoj, posebno u kontekstu postoperativnog oporavka pacijentkinja, koje su podvrgnute uklanjanju dojke.

2. KARCINOM DOJKE

Karcinom dojke je zloćudni tumor koji se razvija u tkivu dojke, a karakteriše ga nekontrolisani rast ćelija koje mogu infiltrirati okolno tkivo dojke.

2.1. EPIDEMIOLOGIJA KARCINOMA DOJKE

Karcinom dojke je jedno od najučestalijih malignih oboljenja širom sveta, često dijagnostikovano kod žena. Statistički podaci pokazuju da svaka osma osoba sa dijagnozom maligne bolesti ima upravo karcinom dojke. Ovo oboljenje predstavlja vodeći uzrok smrti među ženskom populacijom širom sveta, nalazeći se na petom mestu po učestalosti među svim malignim bolestima kod oba pola. Karcinom dojke ima značajan uticaj na globalno zdravstveno stanje, te njegova prevencija, rana dijagnostika i adekvatan tretman predstavljaju ključne faktore u borbi protiv ove opake bolesti (7).

U svetu živi 7,8 miliona žena kojima je dijagnostikovano karcinom dojke u poslednjih pet godina. Očekuje se dalji porast broja žena sa karcinomom dojke do 2040. godine, sa prognoziranih tri miliona novih slučajeva i preko jednog miliona smrtnih ishoda usled ove bolesti (8,9).

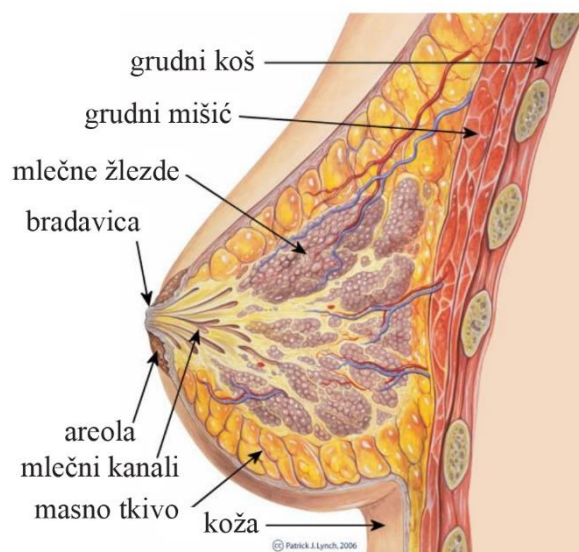
U Evropi se registruje više od 500.000 novoobolelih žena od karcinoma dojke sa smrtnim ishodom kod 142.000 žena (10).

Karcinom dojke je i u Srbiji najčešći maligni tumor kod žena. U prethodnom petogodišnjem periodu, u proseku svake godine se registruje oko 4500 novoobolelih žena. U istom periodu, u proseku je od karcinoma dojke umrlo 1700 žena (11).

2.2. ANATOMIJA DOJKE

Dojka je parna žlezda koja se nalazi na prednjoj strani grudnog koša i često je sastavni deo ženskog reproduktivnog sistema. Sastoji se od masnog i vezivnog tkiva, kao i lobula, alveola i mlečnih kanalića. Takođe uključuje bradavice i areole, Cooperove ligamente i aksilarni rep (rep Spensa) (Slika 2). Vaskularizacija dojke se uglavnom ostvaruje preko grana unutrašnje grudne arterije i lateralne grudne arterije. Limfna drenaža pretežno se odvija do aksilarnih limfnih čvorova, kao i do parasternalnih i supraklavikularnih limfnih čvorova. Inervaciju kože i žlezdanog tkiva dojke uglavnom obezbeđuju kičmeni nervi T2–T6. Pored toga, grane brahijalnog plexusa, uključujući dugi torakalni nerv, torakodorzalni nerv, medijalni pektoralni nerv

i lateralni pektoralni nerv, takođe su uključeni u prenošenje osećaja do dojki i aksilarnog regiona (12,13).



Slika 2. Anatomija dojke.

Preuzeto iz Khan YS, Sajjad H. Anatomy, Thorax, Mammary Gland.

Treasure Island (FL): StatPearls; 2023.

2.3. LEČENJE KARCINOMA DOJKE

Lečenje karcinoma dojke je složen proces koji zahteva multidisciplinarni pristup. Odluka o odabiru optimalnog tretmana se donosi nakon pažljive procene od strane tima lekara koji čine hirurrg, onkolog, patolog i radioterapeut na Konzilijumizmu za karcinom dojke. Osnovni pristupi lečenju karcinoma dojke uključuju četiri glavna oblika terapije: hiruršku terapiju, radioterapiju, hemioterapiju i hormonoterapiju. U početnoj fazi, hirurška terapija se obično smatra primarnim oblikom lečenja karcinoma dojke.

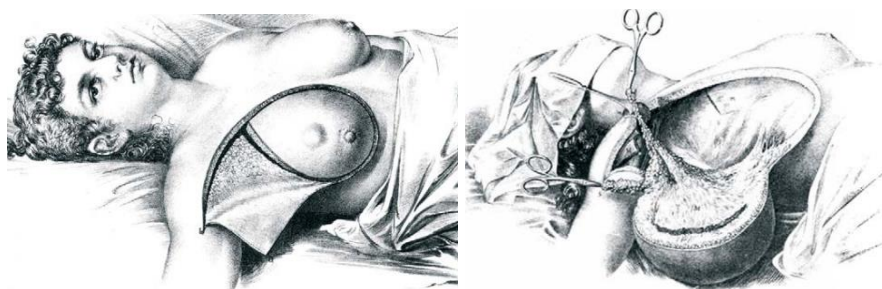
2.4. ISTORIJAT HIRURŠKOG LEČENJA KARCINOMA DOJKE

U drevnom Egiptu, oko 1600. godine pre nove ere, rak dojke je tretiran užarenim gvožđem, što je nalikovalo današnjoj kauterizaciji (Slika 3). To je zapravo bio nalaz Edwina Smita, a pretpostavlja se da ga je napisao Imhotep, što predstavlja prvi pisani dokument karcinoma dojke (14). U 17. i 18. veku, Jean Louis Petit, Predsednik Francuske hirurške akademije, prvi je opisao koncept metastaziranja raka dojke u limfne čvorove i razvio tehniku amputacije dojke sa uklanjanjem pektoralnog mišića i limfnih nodusa (15).



Slika 3. Mastektomija u 16. i 17. veku

Pionir modernog pristupa hirurgiji raka dojke je dr. William Stewart Halsted, koji je 1894. godine izveo prvu radikalnu mastektomiju (Slika 4) u bolnici John Hopkins (Slika 4, Slika 5), čije rezultate je objavio u *Annals of Surgery*. Ova tehnika je dugo bila jedina metoda sve do 1970-ih godina (16).



Slika 4. Halstedova operacija. Rez za radikalnu mastektomiju (A) i obim seciranja grudi, pektoralni mišići i aksilarni limfni čvorovi u radikalnu mastektomiju (B)

Kasnije su usledile modifikovane mastektomije, kao i poštedne operacije dojke, podržane brojnim naučnim studijama. Koncept stražarskih limfnih nodusa, koji danas predstavlja standard u stadijumu raka dojke, takođe je rezultat ovog istraživanja (17–19).



Slika 5. Halsted sa Harvijem Kušingom i Džonom Finijem, Bolnica John Hopkins

2.5. TIPOVI HIRURŠKIH INTERVENCIJA KARCINOMA DOJKE

Današnje tehnike hirurgije raka dojke mogu se podeliti na radikalne i poštredne operacije, koje se koriste u skladu sa stadijumima bolesti i biologijom tumora, unutar multidisciplinarnog terapijskog pristupa.

Poštredne operacije karcinoma dojke podrazumevaju uklanjanje tumora sa zonom okolnog zdravog tkiva dojke. U poštredne operacije karcinoma dojke ubrajamo:

1. Tumorektomija (lumpektomija), podrazumeva uklanjanje samo dela dojke koji je zahvaćen tumorom, sa ciljem da se očuva što više zdravog tkiva.
2. Parcijalna resekcija (segmentektomija), podrazumeva odstranjenje tumora sa minimum 2 cm okolnog zdravog tkiva dojke.
3. Kvadrantektomija podrazumeva odstranjenje celog kvadranta u kome se nalazi tumor.

Mastektomija – uključuje potpuno uklanjanje dojke i izvodi u slučajevima difuznog i multicentričnog karcinoma dojke, kada postoji kontraindikacija za primenu radioterapije, kada pacijent ne reaguje adekvatno na prethodno primenjenu radioterapiju, u slučaju trudnoće, kada se očekuje loš estetski rezultat postupka očuvanja dojke, kao i u drugim specifičnim situacijama koje zahtevaju ovu vrstu hirurške intervencije (20,21).

Postoje nekoliko tipova mastektomije:

1. Prosta mastektomija (*Mastectomy simplex*) – hirurška procedura kada se odstranjuje samo dojka sa bradavicom i areolom.
2. Radikalna mastektomija (*Mastectomy radicalis*) – hirurška procedura kojom se odstranjuje dojka sa delom kože, oba pektoralna mišića i disekcija limfnih nodusa sa te strane.
3. Modifikovana radikalna mastektomija po Madenu – hirurška procedura kojom se odstranjuje dojka sa delom kože, bradavicom i areolom, kao i disekcija limfnih nodusa pazušne jame.
4. Subkutana ili mastektomija sa očuvanjem kože dojke – hirurška procedura kojom se odstranjuje tkivo dojke, dok se koža i bradavica sa areolom sačuvaju.
5. Profilaktička mastektomija – hirurška procedura kojom se odstranjuje tkivo dojke pre nego što dođe do pojave karcinoma dojke, a radi se kada postoji jaka porodična anamneza karcinoma dojke ili kada postoji mutacija gena BRCA (22).

Ovi tipovi hirurških intervencija se često kombinuju sa drugim terapijama poput hemioterapije, radioterapije i hormonoterapije radi boljih terapijskih ishoda (2).

2.6. PREOPERATIVNA PRIPREMA

Anestezija za hirurško lečenje karcinoma dojke predstavlja specifičan izazov jer zahteva obezbeđenje adekvatne kontrole bola i pažljivu kontrolu imunodepresije nakon operacije, s obzirom na moguće komplikacije. Prilagođavanje anesteziološkog pristupa je od suštinskog značaja, uzimajući u obzir biološku prirodu same bolesti i primenjenih terapija, kako bi se minimizirao uticaj postoperativne imunosupresije (23,24). Anesteziolog ima ključnu ulogu u obezbeđivanju optimalnih uslova za izvođenje operacije, uz istovremenu adekvatnu pripremu pacijenta za sam zahvat, olakšavajući oporavak nakon operacije.

Preoperativna priprema za hirurški zahvat karcinoma dojke ima za cilj da pruži pacijentu potpunu informaciju o svim koracima procedure, kako bi se ohrabrilo njegovo ili njeno samopouzdanje i smanjio stres. Uključuje detaljan pregled medicinske istorije pacijenta, laboratorijske analize, radiografske preglede, i sve ostale dijagnostičke procedure koje su neophodne za donošenje odluke o operaciji. Osim toga, pacijent se obično upućuje na edukativne sesije ili savetovanja koja imaju za cilj da pruže detaljne informacije o samom postupku, očekivanom oporavku, mogućim rizicima i komplikacijama, kao i alternativnim terapijama. Cilj je osloboditi pacijenta od svih nedoumica i straha, omogućiti mu ili njoj da se oseća sigurno i spremno za operaciju, istovremeno minimizirajući nepotrebno odugovlačenje ili odlaganje same intervencije.

2.7. IZVOĐENJE ANESTEZIJE I HIRURŠKE INTERVENCIJE

Odluka o odabiru tipa hirurške intervencije donosi se nakon pažljive procene od strane hirurga, a nakon donete odluke na Konzilijumu za karcinom dojke. Nakon adekvatne pripreme pristupa se izvođenju hirurške intervencije. Anesteziolog treba da odabere metodu kojom će da obezbedi najoptimalnije uslove hirurgu i komforost pacijentu kako bi intervencija prošla uredno i bez komplikacija. Izbor se svodi najčešće na opštu endotrahealnu anesteziju uz dobro kontrolisanu ventilaciju jer obezbeđuje hipnozu pacijenta i dobru mišićnu relaksaciju, perioperativnu oksigenaciju i redukciju perioperativnog stresa koja se postiže adekvatnom dubinom anestezije.

Kada se radi o anesteziji za operacije karcinoma dojke, osnovni monitoring obuhvata nekoliko ključnih aspekata. To uključuje praćenje elektrokardiograma radi praćenja srčane aktivnosti, neinvazivno merenje krvnog pritiska kako bi se pratila stabilnost kardiovaskularnog sistema, kao i pulsna oksimetrija koja omogućava praćenje nivoa zasićenosti kiseonikom u krvi. Pored toga, prati se i broj respiracija, telesna temperatura, kao i diureza i gubitak krvi tokom operacije. Kako bi se osigurao bezbedan tok anestezije i operacije, preporučuje se korišćenje

dodatnih metoda nadzora, poput praćenja dubine anestezije kako bi se održala adekvatna anestezija tokom čitavog postupka. Takođe se preporučuje praćenje neuromuskularnog bloka kako bi se osigurala adekvatna mišićna relaksacija. S obzirom na složenost same procedure, detaljan i sveobuhvatan monitoring tokom anestezije, ključan je faktor koji doprinosi sigurnosti i uspešnom ishodu hirurškog zahvata (25).

Kod pacijenata koji su razvili leukopeniju kao nuspojavu radioterapije, neophodna je primena antibiotske profilakse zajedno sa premedikacijom kako bi se smanjio rizik od infekcija. Prema smernicama, odgovarajući antibiotici treba da se primenjuju unutar sat vremena pre operacije kako bi se osigurala adekvatna zaštita od potencijalnih infekcija tokom i nakon operacije (26).

Održavanje optimalne temperature vazduha u operacionoj sali je ključno za sprečavanje intraoperativne hipotermije. To se postiže upotrebom specijalnih pokrivača i infuzijom toplih intravenskih rastvora. Istraživanja su pokazala da upotreba toplih infuzionih rastvora može pomoći u održavanju telesne temperature pacijenta, smanjujući rizik od hipotermije i povezanih komplikacija kao što su drhtavica i produženi oporavak. Za održavanje cirkulatornog volumena i prevenciju hipotenzije, koriste se izotonični rastvori kao što su 0,9% NaCl ili Ringer-laktat. Ringer-laktat ima dodatni imunostimulacioni efekat, pojačavajući fagocitnu aktivnost i oksidativnu reaktivnost granulocita, što može biti korisno kod pacijenata sa oslabljenim imunološkim sistemom. U slučaju krvarenja do 1000 ml, prednost se daje kristaloidnim rastvorima u odnosu na krv (27).

2.8. POSTOPERATIVNE KOMPLIKACIJE I REANIMACIJA

Postoperativne reanimacijske mere obuhvataju niz postupaka i metoda koji se primenjuju s ciljem da se funkcija limfocita oporavi i imunitet zaštiti, kako bi se smanjila ozbiljnost postoperativne imunosupresije, koja je, pored postoperativnog bola, jedna od najvažnijih komplikacija koje se javljaju nakon operacije (28).

Preporučene postoperativne mere:

- unos antioksidanasa, poput vitamina C, koji pomaže u oporavku funkcije limfocita i poboljšanju imunološkog odgovora nakon operacije. Vitamin C deluje kao antioksidans, smanjujući oksidativni stres i podržavajući regeneraciju limfocita, što je ključno za bolji imunološki odgovor nakon operacije (29),
- izbegavanje imunodepresivnih lekova: kortikosteroida, naloksona, neuroleptičkih antiemetika i dijazepama mogu imati imunodepresivno dejstvo. Preporučuje se izbe-

gavanje ovih lekova kako bi se smanjila postoperativna imunosupresija i poboljšao ukupni imunološki odgovor pacijenata (30).

- psihološka podrška i motivacija su od ključnog značaja za postoperativni oporavak. Pružanje psihičke podrške može pomoći pacijentima da se nose sa stresom i anksioznošću nakon operacije. Takođe, fizička aktivnost ima stimulatívno dejstvo na imunitet, pomažući u bržem oporavku i jačanju imunog sistema (31).

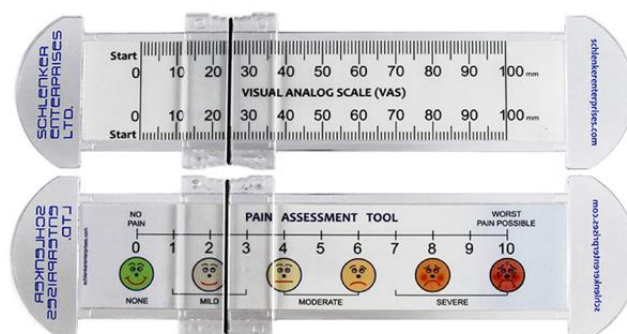
2.8.1. Bol kao postoperativna komplikacija

Oko 60% žena nakon operacije karcinoma dojke doživljava snažan akutni bol. Ukoliko se ovaj akutni postoperativni bol ne leči adekvatno, postoji rizik da preraste u hronični bol koji može trajati godinama. Hronični posthirurški bol javlja se kod značajnog broja pacijentkinja i može ozbiljno uticati na kvalitet života, uzrokujući funkcionalne poremećaje i smanjenje opšteg blagostanja (32,33).

Neadekvatna kontrola bola tokom i nakon operacije predstavlja značajan negativni faktor koji direktno korelira sa povećanim postoperativnim komplikacijama i smrtnošću. Akutni bol je prepoznat kao nezavisni faktor rizika za razvoj hroničnog bola nakon operacije. Stoga je odgovarajuće upravljanje akutnim bolom od ključne važnosti za prevenciju dugoročnih komplikacija (34,35).

Za postoperativni monitoring bola koriste se skale za merenje bola. Skale za merenje bola su ključni momenti u medicinskoj praksi, posebno u oblasti anesteziologije. Njihova uloga je da se pacijentima omogući da subjektivno izraze intenzitet bola koji doživljavaju, što pruža osnov za procenu i efikasno upravljanje analgezijom nakon završetka hirurške intervencije. Postoje različite vrste skala, ali se najčešće koriste vizuelno-analoga, numerička i verbalna skala (36).

Vizuelano analoga skala (VAS) je metod subjektivnog procenjivanja bola i predstavlja horizontalnu liniju dužine od 10 centimetara, kada se od pacijenta traži da na toj liniji koja je podeljena u podeoke od po 1 cm, označi mesto koje pokazuje svoj intenzitet bola, nakon čega se s druge strane milimetarske skale očita VAS skor (Slika 6). Pritom VAS skor 0 označava da je pacijent bez bola, a VAS skor 10 da pacijent ima maksimalni bol (Slika 6). Na osnovu VAS skora možemo zaključiti kakva je kontrola bola nakon operacije, gde > 50 mm označava nekontrolisan bol, 20–50mm delimično kontrolisan, < 20 mm dobro kontrolisan bol (37,38).



Slika 6. Vizuelno analogna skala bola

Ova skala pruža vizuelni prikaz intenziteta bola, što je korisno za pacijente koji preferiraju vizuelno izražavanje (39).

Veliki broj studija je potvrdio pouzdanost monitoringa postoperativnog bola pomoću vizuelno analogne skale (41–43).

Numerička skala omogućava pacijentima da ocene intenzitet bola numerički, obično od 0 do 10, gde je 0 bez bola, a 10 najjači mogući bol, sa svojom preciznom numeričkom ocenom omogućava lako praćenje promena u intenzitetu bola (44,45). Verbalna skala koristi reči „nema bola”, „blag bol”, „umeren bol”, „jak bol”, i „nepodnošljiv bol” kao sredstvo izražavanja, što olakšava pacijentima da verbalizuju svoje bolno iskustvo. Ova skala je korisna kod pacijenata koji se teže izražavaju numerički, pružajući im reči koje opisuju njihovo iskustvo bola (46,47).

Ova trojka skala pruža fleksibilnost u pristupu, uzimajući u obzir različite načine izražavanja bola. Korišćenje vizuelno-analogne i numeričke skale, zajedno sa verbalnom skalom, često se praktikuje zbog svoje široke primenljivosti i jednostavnosti u kliničkom okruženju. Njihovo redovno praćenje doprinosi efikasnom analgetskom upravljanju, poboljšavajući ukupno iskustvo pacijenata tokom medicinskih intervencija (36).

Značajna poboljšanja u tehnikama anestezije, kao i napredak u primeni regionalne anestezije, doprineli su značajnom smanjenju bola tokom i nakon operacije. Regionalna anestezija, kao što su nervni blokovi, omogućava ciljano ublažavanje bola i smanjuje potrebu za opštom anestezijom, što pozitivno utiče na oporavak pacijenata (48,49).

U lečenju postoperativnog bola, nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL) se često preferiraju zbog svoje efikasnosti i sposobnosti očuvanja ćelijskog imuniteta (50). Lekovi kao što su ibuprofen i diklofenak deluju smanjujući upalu i bol inhibicijom ciklooksigenaze (COX) enzima, čime se smanjuje sinteza prostaglandina, ključnih medijatora bola i upale (51,52).

Međutim, upotreba morfina i drugih opioida treba da se izbegava zbog njihovog imunosupresivnog dejstva, koje može negativno uticati na oporavak pacijenata posle operacije (53,54).

Efikasna terapija bola i adekvatno suzbijanje bola značajno smanjuju postoperativnu imunosupresiju i pomažu u brzom oporavku pacijenata (55,56).

Pored toga, preporučuje se korišćenje gastroprotektivnih lekova kako bi se zaštitila želudačna sluzokoža od dejstva NSAIL, kao i da bi se blokiralo histaminsko citotoksično dejstvo na T limfocite, čime se dodatno podržava imunološki sistem pacijenata (57,58).

3. HIRURŠKA INTERVENCIJA I ANESTEZIJA KAO STRES

Savremen koncept „stresa” u svojoj definiciji datira od 1936. godine, kada ga je prvi put upotrebio Hans Selye, kanadsko-mađarski naučnik. Selye je stres definisao kao „nespecifičan odgovor tela na bilo koji zahtev za promenom” (59). Reakcija organizma na stres je izuzetno složen mehanizam, koji uključuje delovanje različitih inflamatornih medijatora i promene u funkciji hormonskih sistema u telu, posebno hormona hipotalamo-hipofizno-adrenalne osovine. Iako svi detalji ovog mehanizma još uvek nisu u potpunosti razjašnjeni, poznato je da stres može izazvati promene u lučenju kortizola i drugih hormona, što utiče na različite fiziološke procese u telu (60,61).

Mnogi istraživači ističu negativan uticaj stresa na ljudski organizam. Odgovor organizma na stres prvi put je detaljno opisao Cuthbertson 1932. godine, istražujući četiri pacijenta sa povredama donjih ekstremiteta (62). Tokom pedesetih godina razmatrano je postojanje „hormona rane” koji se oslobađaju kao odgovor na povredu tkiva, aktivirajući hormone hipofizno-adrenalne (PA) osovine. Hans Selye je 1974. godine definisao stres kao nespecifičan odgovor organizma na stimulans (63). Ovu definiciju su 1992. godine modifikovali Chrousos i Gold, naglašavajući da su intenzitet i vrsta stresora koji deluju na organizam ključni za razvoj „stres sindroma” (64). Kasnije je opisana uloga centralnog nervnog sistema u aktivaciji stresa tokom povrede kuka (62).

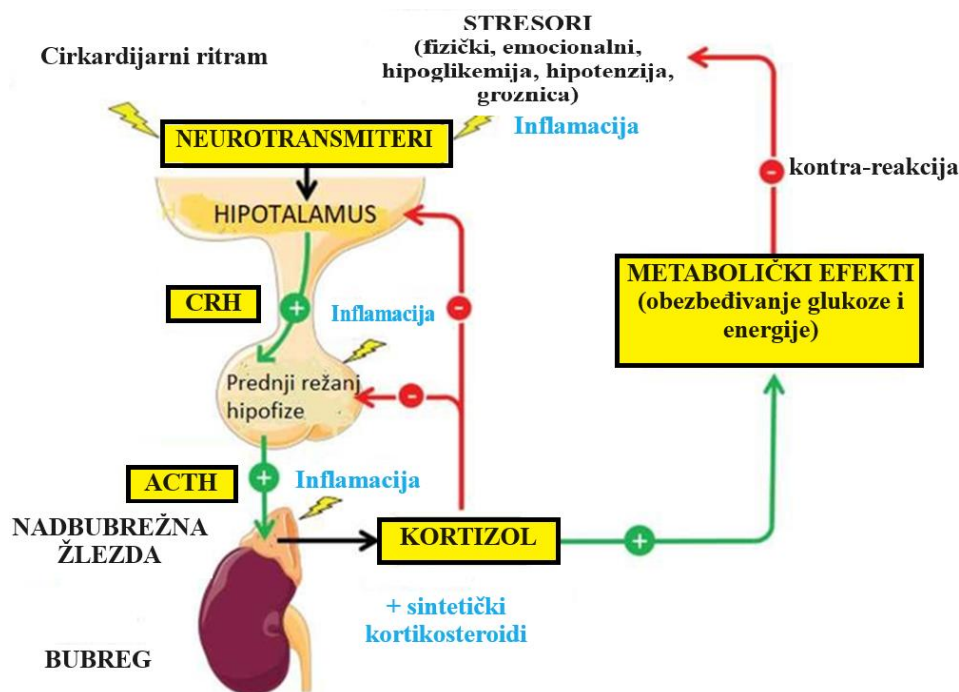
Hirurška intervencija karcinoma dojke nosi sa sobom određeni stepen stresa, koji se može povezati sa različitim fiziološkim promenama u organizmu. Svaka operacija, uključujući i ovu, može izazvati strah, bol i nelagodu (65). Oštećenje tkiva tokom hirurškog zahvata pokreće složene neuroendokrine reflekse i aktivira inflamatorne i odbrambene sisteme organizma. Ovi procesi mogu dovesti do promena u metaboličkim i endokrinim funkcijama organizma, što može narušiti normalno fiziološko funkcionisanje. Važno je razumeti da opsežnost hirurške rane i nivo aktivacije inflamatornih medijatora, poput prostaglandina i citokina, direktno utiču na jačinu aktivacije određenih neuroendokrinih refleksa, što dodatno doprinosi stresogenom odgovoru organizma tokom operacije (66,67). Može imati uticaj na tkivnu hipoksemiju i pH vrednosti krvi jer sam proces operacije često dovodi do oštećenja tkiva i uzrokuje reakcije koje mogu dovesti do poremećaja u dotoku kiseonika u tkiva, što rezultira tkivnom hipoksemijom.

Ovo može biti posledica oštećenja krvnih sudova tokom operacije, kao i reakcije organizma na stres (68).

Anestezija, iako je korisna u smanjenju bola i olakšavanju hirurškog procesa, ona takođe predstavlja stres za organizam. Njen glavni cilj jeste da omogućiti bezbolnu proceduru, ali i sama upotreba anestezije može izazvati fiziološki odgovor koji može uticati na različite sisteme u telu. Ovo može obuhvatati promene u krvnom pritisku, puls, disanje i funkciju organa. Dodatno, individualne reakcije na anesteziju mogu varirati, što zahteva pažljivo praćenje i upravljanje tokom i nakon operacije. Ako lekovi nisu adekvatno dozirani tokom anestezije, može doći do „plitke“ anestezije, što rezultira budnošću tokom operacije, osećajem bola, gubitkom pamćenja posle operacije, slabošću mišića i konfuzijom. Ovi efekti mogu aktivirati hipotalamo-hipofizno-adrenalnu (HPA) osovinu i izazvati snažan stresogeni odgovor organizma (69,70). Takođe, prilikom laringoskopije i endotrahealne intubacije radi obezbeđivanja disajnog puta tokom opšte anestezije, može doći do različitih nivoa mehaničke stimulacije gornjih disajnih puteva, što može aktivirati HPA osovinu putem nervnih signala koji se šalju do hipotalamusa (71,72).

Pokretanje odgovora neuroendokrinog i autonomnog nervnog sistema, zajedno sa aktivacijom supstanci osovine hipotalamus-pituitarna žlezda (HP) usled spoljašnje stimulacije, naziva se „odgovor na stres” ili „reakcija uzbune”. Reakcije organizma na različite draži mogu varirati od minimalnog do maksimalnog intenziteta, kako na lokalnom, tako i na opštem nivou. Na opštem nivou dolazi do značajnih neuroendokrinih, metaboličkih i inflamatornih reakcija. Intenzitet promena zavisi od jačine i trajanja stimulusa. Ove promene su rezultat kompenzatorne aktivnosti simpatičkog nervnog sistema (SNS) i izmenjene funkcije imunološkog i hemato-loškog sistema. Dolazi do mobilizacije supstanci, ograničavanja oštećenja tkiva, uništavanja stranih infektivnih organizama i aktivacije reparativnih procesa. Tokom ovih promena uključuju se različiti medijatori, produkti vaskularnih endotelih ćelija i intracelularni produkti. Stres odgovor vodi do sekrecije brojnih anaboličkih i kataboličkih hormona, što rezultira stanjem hipermetabolizma organizma i ubrzanjem mnogih biohemijskih reakcija. Ovaj odgovor služi kao kompenzatorni mehanizam, pružajući maksimalnu šansu za preživljavanje kroz poboljšanu kardiovaskularnu funkciju i zadržavanje tečnosti, čime se zadovoljavaju povećane energetske potrebe. Ako je stanje stresa produženo, produžava se i hipermetaboličko stanje, što može dovesti do iscrpljenosti osnovnih rezervi organizma, uključujući glukozu, masti, proteine i minerale, te do gubitka težine, masnog tkiva, smanjenja otpornosti organizma, i povećanja morbiditeta i mortaliteta. Kod ovih pacijenata dolazi do gubitka mišićnih proteina, retencije natrijuma i vode, i supresije sekrecije anaboličkih hormona. Ova stanja su često praćena psihičkim

promenama i promenama u ponašanju. Intenzitet metaboličkog odgovora je direktno proporcionalan intenzitetu hirurške traume. Lokalni odgovor je ključan za odbranu i zarastanje rana nakon infekcije (Slika 7) (73).



Slika 7. Neuroendokrini, metabolički i inflamatorni odgovor organizma na stres

Dobijanje informacija od hirurga, poput vrste planirane intervencije i očekivanog trajanja operacije, omogućava anesteziologu da adekvatno pripremi plan anestezije koji je prilagođen potrebama pacijenta tokom hirurške intervencije karcinoma dojke. Sa preciznim saznanjima o vrsti zahvata i vremenskom okviru, anesteziolog može prilagoditi dozu anestetika i drugih lekova kako bi osigurao optimalnu anesteziju i smanjio rizik od neželjenih efekata anestezije.

Ova povezanost između informacija od hirurga i uloge anesteziologa, doprinosi stvaranju koordinisanog timskog pristupa, što može rezultirati manjim nivoom stresogenog odgovora za pacijenta tokom celog procesa operacije. Kroz ovu saradnju, pacijent može dobiti personalizovanu i pažljivo prilagođenu anesteziju, smanjujući potencijalne rizike i stvarajući povoljnije okruženje za uspešan ishod hirurške intervencije karcinoma dojke.

3.1. UTICAJ HIRURŠKOG STRESA NA CENTRALNI I AUTONOMNI NERVNI SISTEM

Centralni nervni sistem (CNS) predstavlja kompleksnu mrežu nervnih puteva koja igra ključnu ulogu u očuvanju unutrašnje ravnoteže organizma. Kada se telo suoči sa stresom, CNS reaguje aktiviranjem različitih mehanizama kako bi organizam mogao da se prilagodi zahtevima stresnih situacija (64).

U okruženju CNS kompleksan neurohemijski krug povezuje različite delove mozga poput hipotalamusa, amigdale, hipokampusa, nukleusa arkuatusa, medule, lokusa ceruleusa, ponsa i drugih. Ovi delovi uključuju stimulativne i inhibicijske puteve koji su odgovorni za regulisanje odgovora na stres. U isto vreme, periferne komponente stresnog sistema obuhvataju periferne grane hipotalamo-hipofizno-adrenalne (HPA) osovine, eferentni simpatičko-adrenomedularni sistem, kao i komponente parasimpatičkog sistema (74).

Glavni efektori sistema, koji igraju ključnu ulogu u adaptaciji organizma na stresne situacije, uključuju više važnih supstanci. Kortikotropin-oslobađajući hormon (CRH) je jedan od tih efektora, koji inicira lanac neurohormonalnih reakcija i predstavlja ključni regulator na nivou HPA osovine. Njegova uloga je da stimuliše sekreciju adrenokortikotropnog hormona (ACTH) iz prednjeg dela hipofize (75,76). Ovaj proces je od suštinskog značaja za odgovor organizma na različite stresne situacije, uključujući i hirurške intervencije za tretman karcinoma dojke.

Arginin vazopresin (AVP) je još jedan važan regulator koji reguliše funkcije poput krvnog pritiska i osmoregulacije, a on se izlučuje iz paraventrikularnog jedra i ulazi u portalni sistem hipofize. Propiomelanokortin, peptid koji nastaje kao produkt alfa-melanocitnog stimulatorajućeg hormona i beta-endorfina, takođe je bitan efektor, odgovoran za regulaciju brojnih fizioloških funkcija, uključujući osećaj bola i odbrambeni odgovor organizma (77). Glukokortikoidi, poput kortizola, igraju značajnu ulogu u modulaciji imunskog odgovora i metabolizma, dok su kateholamini, kao što su norepinefrin i epinefrin, odgovorni za pripremu organizma za „bori se ili beži” reakciju, povećavajući nivo energije i aktivirajući odgovor na stres. Simpatički nervni sistem nadbubrežnih žlezda reguliše proizvodnju i oslobađanje epinefrina (adrenalina) u cirkulaciju, kao i značajan deo norepinefrina (noradrenalina). Ovi hormoni igraju ključnu ulogu u pripremi tela za „bori se ili beži” odgovor, povećavajući srčanu frekvenciju, proširujući disajne puteve i povećavajući protok krvi ka mišićima (78–80).

Tokom normalnog dnevnog ciklusa, ACTH i kortizol pokazuju uobičajen cirkadijalni ritam lučenja, sa visokim koncentracijama ujutru i niskim nivoima uveče. Međutim, tokom peri-

oda akutnog stresa, amplitude i sinhronizacija između CRH-a i AVP-a se povećavaju, što doводи do aktivacije simpatičkog nervnog sistema. Ove promene uzrokuju povećano oslobađanje ACTH-a iz hipofize. U zavisnosti od vrste stresa, različiti faktori kao što su angiotenzin II i komponente imunog sistema poput citokina i lipidnih medijatora inflamacije poput tumor nekroza faktora (TNF), interleukina 1 α (IL-1 α), interleukina 1 β (IL-1 β), interleukina 2 (IL-2) i interleukina 6 (IL-6) takođe se izlučuju i doprinose aktivaciji HPA osovine (81–83).

Na različite stresne okidače, autonomni nervni sistem (ANS) reaguje munjevitom brzinom, preuzimajući kontrolu nad širokim spektrom funkcija u organizmu kao što su kardiovaskularne, respiratorne, gastrointestinalne, bubrežne, endokrine, i metaboličke. Ovaj brzi odgovor omogućava organizmu da se adaptira na izazove okoline. Parasimpatički nervni sistem može imati dvostruko delovanje, što znači da može podržavati ili suprotstavljati se funkcijama simpatičkog nervnog sistema, što može rezultirati smanjenjem ili povećanjem njegove aktivnosti. Ova sposobnost pruža mogućnost za finu kontrolu i balansiranje telesnih funkcija u skladu sa zahtevima okoline i unutrašnjim potrebama organizma. Simpatički sistem nadbubrežnih žlezda reguliše proizvodnju i oslobađanje epinefrina u cirkulaciju, kao i značajan deo norepinefrina (84–87).

3.2. UTICAJ HIRURŠKOG STRESA NA ENDOKRINI I IMUNI SISTEM

Kada se organizam suoči sa stresom, aktivira se kompleksan sistem sastavljen od hipotalamusa, hipofize i nadbubrežnih žlezda. Hipotalamus reaguje na stres oslobađanjem CRH, koji potom stimuliše hipofizu da luči ACTH. ACTH putuje do nadbubrežnih žlezda, gde pokreće oslobađanje hormona stresa, uključujući kortizol i adrenalin (88,89).

Promene koje prate oštećenje tkiva tokom hirurške intervencije aktiviraju se aferentnim nervnim impulsima sa mesta hirurškog reza. Lokalni tkivni aktivatori se oslobađaju zbog traume i povećavaju senzitivnost nociceptora. Tankim, nemijelinizovanim C vlaknima i mijelinizovanim A δ nervnim vlaknima, bolni nadražaj se 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 (90).

Postoje dva glavna neuroendokrini puta kojima organizam odgovara na stres (90):

- Aktivacija simpatičkog nervnog sistema (SNS): Oslobađaju se kateholamini, epinefrin (adrenalin) i norepinefrin (noradrenalin).

- Aktivacija hipotalamus-pituitararno-adrenalne (HPA) osovine: CNS preko aferentnih impulsa aktivira HPA osovinu, što dovodi do lučenja hormona stresa kao što su adrenokortikotropni hormon (Adrenocorticotropic hormone, ACTH), kortizol i kateholamini (73,90).

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

Aktivacija SNS tokom stresa dovodi do sekrecije acetilholina iz preganglijskih simpatičkih vlakana medule nadbubrežne žlezde (73,90). Ovo rezultira povećanom sekrecijom epinefrina i njegovim povećanjem u sistemske cirkulaciji. Norepinefrin se oslobađa iz nervnih završetaka u blizini imunskih ćelija i ima brojne imunomodulatorne efekte.

Kateholamini, kao što su epinefrin i norepinefrin, vezuju se za β 2-adrenergične receptore. Aktiviranjem G-proteina povećava se sinteza intracelularnog cAMP, što vodi ka različitim imunomodulatornim reakcijama.

Tokom stresa, HPA osovina može inhibirati funkciju rasta na različitim nivoima. Dugotrajna aktivacija HPA osovine sa povišenim nivoom glukokortikoida može dovesti do smanjenja sekrecije hormona rasta (GH), inhibicije insulina-sličnog faktora rasta I (IGF-I) i drugih faktora rasta u ciljnim tkivima. Ovo se dešava na nivou hipotalamusa, hipofize i samih ciljnih tkiva, što rezultira smanjenom produkcijom i delovanjem faktora rasta, što može imati negativne efekte na rast i regeneraciju tkiva tokom perioda stresa (91–93).

3.3. HIRURŠKI STRES, TIREOSTIMULIŠUĆI HORMON (TSH) I SLOBODNI TIROKSIN HORMON (FT4)

Hirurški stres može značajno uticati na funkciju štitaste žlezde, koja igra ključnu ulogu u regulaciji metabolizma i održavanju hormonske ravnoteže u organizmu.

Tiroksin (T4) i trijodtironin (T3) proizvode se u štitastoj žlezdi kao odgovor na sekreciju tiroidstimulišućeg hormona (TSH). Ovi hormoni se u cirkulaciji vezuju za proteine kao što su albumin, tiroksin-vezujući prealbumin i tiroid-vezujući globulin. Oni stimulišu preuzimanje kiseonika u mnogim organima, povećavaju nivo metabolizma i oslobađanje toplote. Tiroidni hormoni takođe povećavaju apsorpciju ugljenih hidrata iz creva, čime se stimuliše CNS. Povećavaju broj i afinitet β -adrenergičnih receptora u srcu, povećavajući osetljivost srčanog mišića na kateholamine (90).

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 nekoliko sati, ali se kasnije vraća na preoperativne vrednosti. Ova pojava može biti objašnjena bliskom vezom između tiroidnih hormona, kateholamina i kortizola. Egzogeni steroidi i povišeni nivoi kortizola nakon operacije suprimiraju T3 hormon. Koncentracija tiroidnih hormona u cirkulaciji je obrnuto proporcionalna intenzitetu aktivnosti SNS (19). Pod uticajem stresa, hipotalamus, deo mozga odgovoran za regulaciju hormonalnog sistema, može povećati proizvodnju tirootropin-oslobađajući hormon (TRH). Ovo je hormon koji šalje signal hipofizi da luči tireostimulišući hormon (TSH). Povećanje nivoa TSH zatim stimuliše štitastu žlezdu da proizvodi i oslobađa više hormona štitaste žlezde, poput tiroksina (T4) i trijodtironina (T3) (89).

Ovi hormoni štitaste žlezde su ključni za kontrolu energetskog metabolizma, rasta, razvoja i funkcije mnogih organa u telu. Dugotrajan ili intenzivan stres kao što je recimo bol u postoperativnom periodu, može poremetiti ovu osovinu, dovodeći do smanjenja proizvodnje ili delovanja hormona štitaste žlezde, odnosno inhibicijom periferne konverzije relativno neaktivnog tiroksina u biološki aktivni trijodtironin. Ove promene mogu imati različite efekte na organizam, uključujući promene u telesnoj težini, nivou energije, raspoloženju i drugim funkcijama. Tokom inflamatornog stresa, citokini poput tumor nekroza faktora alfa (TNF-a), interleukina 1 (IL-1) i interleukina 6 (IL-6) takođe utiču na regulaciju štitne žlezde. Oni povećavaju izlučivanje CRH-a i istovremeno inhibiraju aktivnost 5-deiodinaze. Ova kompleksna interakcija faktora doprinosi promenama u nivou hormona štitne žlezde tokom stresnih situacija (94,95).

Važno je napomenuti da je odgovor štitne žlezde na stres deo kompleksnog sistema prilagođavanja organizma i da su individualne varijacije moguće u zavisnosti od genetike, zdravstvenog stanja i drugih faktora (96,97).

3.4. HIRURŠKI STRES I KATEHOLAMINI

Nakon izgalanja organizma bilo kojoj stresnoj situaciji, njegov odgovor će značajno uticati na nivoe adrenalina (epinefrina), noradrenalina (norepinefrina) i dopamina u organizmu.

Adrenalin (epinefrin) i noradrenalin (norepinefrin) su neurotransmiteri i hormoni hormoni koji se oslobađaju kao odgovor na stresne situacije. Kada se organizam suoči sa hirurškim stresom, simpatički nervni sistem se aktivira, signalizira nadbubrežnim žlezdama da oslobode adrenalin i noradrenalin u krvotok. Povećano lučenje adrenalina i noradrenalina dovodi brojnih promena u organizmu (98).

Povećan nivo dopamina u određenim delovima mozga takođe indukuje stresna situacija po organizam. Dopamin je neurotransmitter povezan sa osećajem nagrade i zadovoljstva. Međutim, dugotrajni ili hronični stres može uzrokovati disbalans u regulaciji dopamina. Ovaj disbalans može imati negativne posledice po mentalni status pacijenata (75,98).

3.5. HIRURŠKI STRES I GLUKAGON

Stres može imati značajan uticaj na nivo glukagona, hormona koji podstiče povećanje nivoa glukoze u krvi. Pod dejstvom hirurškog stresa, aktivira se ANS, posebno simpatički deo, što dovodi do oslobađanja adrenalina i noradrenalina. Ovi hormoni, koji su poznati kao kateholamini, deluju na pankreas, organ gde se proizvodi glukagon.

Kateholamini stimulišu izlučivanje glukagona iz alfa-ćelija pankreasa. Glukagon zatim deluje na jetru, podstičući je da razgradi glikogen (rezervu glukoze) u glukozu i otpusti je u krvotok. Ovaj proces doprinosi povećanju nivoa šećera u krvi kako bi organizam imao dodatni izvor energije u stresnim situacijama (99,100).

Insulin je ključni anabolički hormon koji povećava preuzimanje glukoze u mišićnom i masnom tkivu te pretvaranje glukoze u glikogen i trigliceride. On inhibira katabolizam proteina i lipolizu. Tokom uvoda u anesteziju i hirurške intervencije, koncentracije insulina opadaju zbog kataboličkih procesa i hiperglikemijskog odgovora, što može biti posledica α -adrenergične inhibicije sekrecije β -ćelija pankreasa. U ovim uslovima dolazi do smanjenja plazma koncentracije insulina zbog predominacije kataboličkih hormona poput kortizola, glukagona i kateholamina. Ovaj pad je bifazičan, sa inicijalnom supresijom sekrecije insulina koja se vremenom normalizuje. Klinički gledano, tokom perioperativnog perioda može doći do insulinske rezistencije, zbog defekta insulinskih receptora (101–103). Ovo rezultira povećanim oslobađanjem glukoze iz jetre i smanjenim preuzimanjem glukoze u perifernim tkivima, pre svega skeletnim mišićima, što dovodi do hiperglikemije. Postoperativno, pacijenti mogu imati poremećenu sintezu glikogena do mesec dana nakon operacije. Hirurške intervencije poput operacija ingvinalne kile i laparoskopske holecistektomije smanjuju ćelijsku osetljivost na insulin za oko 15–20%, otvorena holecistektomija za oko 50%, a velike kolorektalne operacije za oko 75% u odnosu na početne vrednosti (104).

Hiperglikemiji doprinose i intravenska primena lekova u rastvorima glukoze, krvni produkti sa visokim sadržajem glukoze, kao i nutritivni rastvori (103). Vrsta hirurške tehnike takođe utiče na metabolizam glukoze, pri čemu laparoskopske operacije imaju manji uticaj. Izbor anestezika je važan faktor; nasuprot propofolu, visoke doze opioida i neuroaksijalni blokovi smanjuju hiperglikemijski odgovor na hiruršku traumu (103,104).

Stresom indukovana hiperglikemija (SIH) prvi je put opisao Claude Bernard 1878. godine (105). SIH predstavlja pojavu hiperglikemije, insulinske rezistencije i intolerancije na glukozu kod akutnih bolesti i povreda (106). Hiperglikemija i insulinska rezistencija su adaptivni odgovori organizma na akutnu bolest i povredu, čija je uloga očuvana kroz evoluciju radi povećanja šanse za preživljavanje domaćina. Podaci ukazuju da SIH predstavlja „izvor goriva za imuni sistem i za mozak u stresnim stanjima” i da ometanje ovog adaptivnog mehanizma može biti štetno po organizam domaćina (66,107). SIH je česta kod pacijenata koji su pretrpeli veliku traumu poput hirurškog stresa kod velikih operacija, a povezana je s lošim ishodom, većom učestalošću komplikacija, produženim lečenjem i većom smrtnošću (108). Stresom izazvana hiperglikemija je česta kod pacijenata sa teškim traumama, kao što su veliki hirurški zahvati, i povezana je sa lošim ishodom, većom učestalošću komplikacija, produženim lečenjem i većom smrtnošću. Akutna hiperglikemija može imati zaštitnu ulogu povećanjem otpornosti ćelija na ishemiju i hipoksiju. Međutim, kada nivo glukoze u krvi postane previše visok, to može dovesti do osmotske diureze i smanjenja volumena tečnosti u cirkulaciji, što može biti štetno (66,106).

Sve ove promene deo su složenog odgovora organizma na stres, koji uključuje hormonalne, nervne i metaboličke mehanizme kako bi se obezbedila dodatna energija za suočavanje sa stresnim situacijama (89,99). Jedna od hipoteza našeg istraživanja je da SIH može poslužiti kao prediktor velikog hirurškog stresa koji se javlja tokom operacije. Ovo istraživanje ističe važnost prepoznavanja hiperglikemije kao mogućeg pokazatelja intenziteta stresa tokom hirurških zahvata. Nadalje, pretpostavka je da svaki vid multidisciplinarnog pristupa dobroj analgeziji može smanjiti hirurški stres. Ovo uključuje primenu različitih strategija za kontrolu bola pre, tokom i nakon operacije, kao i integraciju različitih metoda i terapija za postoperativno upravljanje stresom. Uključivanje analgetičkih protokola, nervnih blokada, farmakoloških intervencija i alternativnih terapija može doprineti smanjenju stresa, što bi trebalo da se odrazi na smanjenje incidencije hiperglikemije i poboljšanje ishoda pacijenata nakon hirurških procedura (66,99).

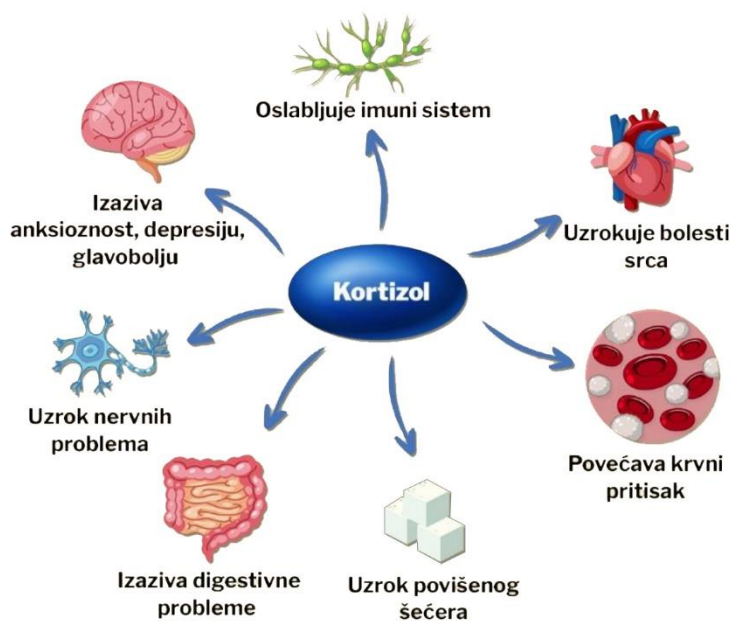
3.6. HIRURŠKI STRES I KORTIZOL

Kada se suočimo sa hirurškim stresom, hipotalamus oslobađa CRH, što stimuliše hipofizu da luči ACTH. ACTH zauzvrat podstiče nadbubrežne žlezde da proizvode glukokortikoide. Glukokortikoidi, s kortizolom kao ključnim predstavnikom, predstavljaju krajnje efekte HPA osovine. Ovi steroidni hormoni, karakteristične strukture, ostvaruju svoje efekte interagovanjem s intraćelijskim receptorima širom organizma (109,110). U krvnoj plazmi, postoji pro-

tein transkortin, koji vezuje oko 80% cirkulišućeg kortizola, dok se preostalih 15% može vezati za albumine (98,111).

Kortizol, reguliše osnovnu aktivnost HPA osovine i tako što završava odgovor na stres putem negativne povratne sprege. Deluje na moždane centre, uključujući hipotalamus, hipofizu i hipokampus (100). Ova negativna povratna sprega ograničava izloženost organizma kortizolu, smanjujući njegove kataboličke, lipogene, antireproduktivne i imunosupresivne efekte (112,113).

Pokazalo se da sekrecija kortizola iz adrenalnog korteksa rapidno raste od početka hirurške intervencije. Normalne početne vrednosti kortizola (oko 400 nmol/l) mogu porasti iznad 1500 nmol/l tokom prvih 4 do 6 sati, zavisno od intenziteta hirurške traume (101). Kortizol ima široki efekat na metabolizam ugljenih hidrata, masti i proteina. Na ćelijskom nivou, kortizol uzrokuje brzu mobilizaciju amino kiselina i masnih kiselina, čineći ih dostupnim za energiju i sintezu metaboličkih materija. Olakšava utilizaciju glukoze, amino kiselina i masnih kiselina u jetri i drugim tkivima (Slika 8). Takođe, stimuliše razgradnju proteina i glukoneogenezu u jetri, povećava rezervu glikogena u ćelijama jetre, što je primarni izvor glukoze. Kortizol takođe stimuliše mobilizaciju masnih kiselina iz masnog tkiva i povećava oksidaciju masnih kiselina u ćelijama (114).



Slika 8. Dejstvo kortizola na ostale organe

Tokom stresa, preuzimanje glukoze od strane ćelija organizma je inhibirano, što rezultira povećanjem koncentracije glukoze u krvi. Ranije studije pokazale su da fiziološki nivoi gluko-

kortikoida deluju kao imunomodulatori, dok je stres imunosupresor (114). Kortikosteroidi inhibiraju akumulaciju makrofaga i neutrofila u zonama inflamacije i utiču na sintezu medijatora zapaljenja, pre svega prostaglandina (114).

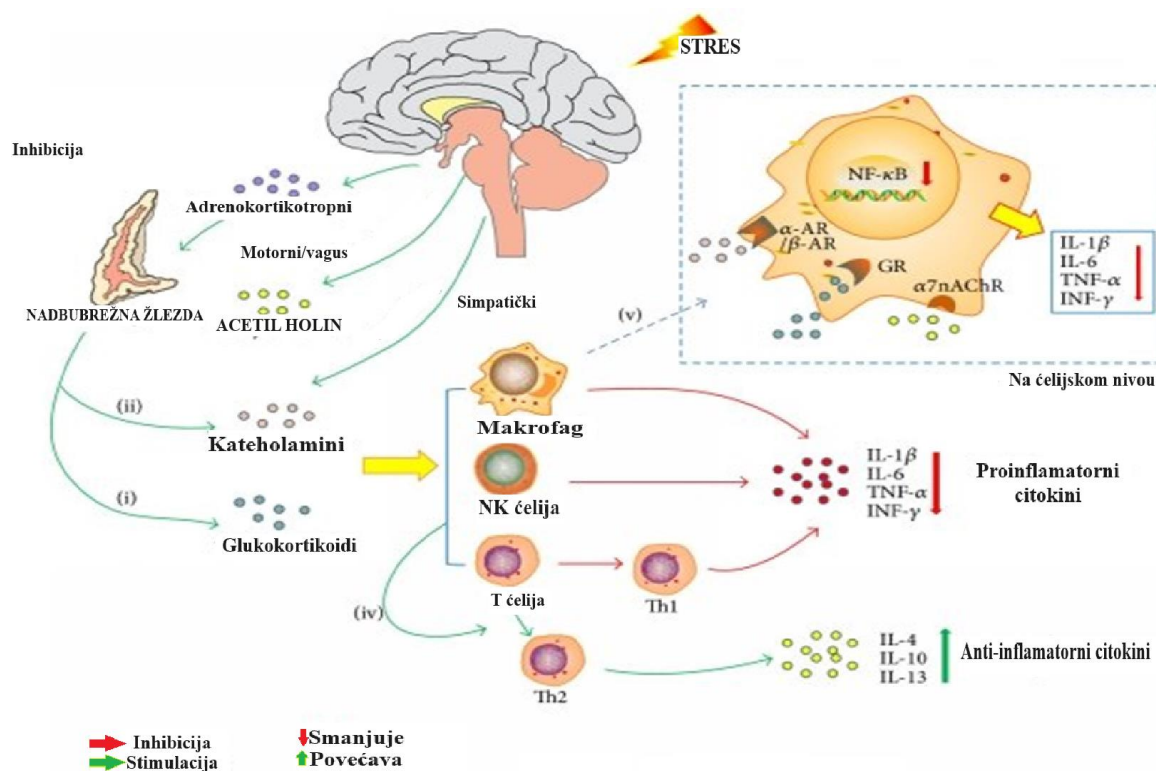
3.7. UTICAJ HIRURŠKOG STRESA NA IMUNI SISTEM

Promene u organizmu koje nastaju nakon hirurškog reza poznate su kao „faza akutnog odgovora.” Ovaj odgovor se klinički manifestuje porastom koncentracije proteina akutne faze u krvi, uključujući c-reaktivni protein (CRP), komplement faktor C3, fibrinogen i serumske albumine. To je dalje praćeno aktivacijom određenih sistema medijatora kao što su kinin sistem, komplement sistem, lipidni medijatori i citokini. Nakon povrede tkiva, citokini (IL-6, IL-1, IFN γ , TNF- α) iniciraju sintezu CRP-a, i već nakon četiri sata od povrede mogu se detektovati povišene vrednosti CRP-a u plazmi (104). Tokom prvih 24 do 48 sati od povrede tkiva, vrednosti koncentracije CRP-a u plazmi povećavaju se nekoliko stotina puta u odnosu na početne vrednosti (< 0,5 mg/dl). Značajan porast vrednosti CRP-a primećen je nakon većih hirurških intervencija, dostižući vrhunac drugog postoperativnog dana, u zavisnosti od mesta povrede (103,104).

U situacijama hirurškog stresa, organizam oslobađa stresne hormone, kao što su kortizol, adrenalin, noradrenalin i dopamin koji mogu imati supresivni efekat na imunološki sistem. Ovi hormoni mogu uticati na bela krvna zrnca, smanjujući broj i aktivnost T limfocita, ključnih za odbranu od infekcija (115). Inflammatorni citokini, posebno IL-6, stimulišu HPA osovinu i direktno podstiču lučenje kortikotropin-oslobađajućeg hormona (CRH) u hipotalamusu. Aktivacija HPA osovine ima snažne inhibicione efekte na imunološki i inflamatorni odgovor, budući da glukokortikoidi, koje luče nadbubrežne žlezde pod uticajem HPA osovine, inhibiraju skoro sve komponente imunološkog odgovora (116–118).

Inflamacija je lokalni odgovor organizma sa sistemskim znacima različitog intenziteta usled oštećenja tkiva. Njena svrha je eliminacija štetnog faktora, ograničavanje oštećenja tkiva i započinjanje reparacije (119). Ako organizam ne može lokalizovati infekciju, razvija se sistemski inflamatorni odgovor koji reflektuje aktivnost medijatora akutne faze zapaljenja.

Poremećaj imunološke ravnoteže aktivacijom inflamatornog i neinflamatornog sistema nakon hirurške intervencije sve više dobija na značaju. Sistemsku reakciju organizma karakteriše kaskada humoralnih i celularnih odgovora, oslobađanje citokina i inflamatornih medijatora, što pokreće sistem komplemenata i proces koagulacije krvi, dovodeći do oštećenja organa (Slika 9).



Slika 9. Inflamacija kao odgovor organizma na stres

Organizam prepoznaje patogene molekule (PAMP, DAMP) i aktivira odbrambene signale putem specifičnih receptora (*toll-like* receptore, TLR) na površini antigenskih ćelija (APC) i monocita. Aktivacija oba puta može dovesti do progresivnog oštećenja tkiva i multiorganske disfunkcije. Imunosupresija zbog oslabljenih ćelijskih molekula i povećane apoptoze imunih ćelija dovodi do "imunoparalize," čineći pacijente podložnim nozokomijalnim infekcijama i oportunističkim patogenima (119).

Takođe aktivacija autonomnog nervnog sistema tokom stresa deluje sistemski na imune organe, izazivajući oslobađanje interleukina-6 (IL-6) u sistemsku cirkulaciju. Iako IL-6 ima prirodno inflamatorno dejstvo, ključna mu je uloga u celokupnoj kontroli upalnih procesa. On podstiče lučenje glukokortikoida, istovremeno inhibirajući izlučivanje drugih inflamatornih citokina poput TNF-a i IL-1. Katecholamini, koji se oslobađaju tokom stresa, suzbijaju IL-12, dok podstiču lučenje IL-10 putem beta-adrenergičkih receptora. Dugotrajna aktivacija odgovora na stres povezana je s ponovljenim izlaganjem imunskih ćelija visokim nivoima kateholamina, što može uticati na redistribuciju i funkciju ovih ćelija u imunološkom sistemu (120). Ova kompleksna regulacija rezultira supresijom urođenog i ćelijskog imunološkog odgovora, dok istovremeno stimuliše humoralni imunitet (115,116,121).

Neutrofili, kao deo urođenog imunog sistema, od velike su važnosti u prvoj liniji odbrane. Tokom infekcija, ubrzano sazrevaju granulociti smanjenog kapaciteta fagocitoze, a u cirkula-

ciju se oslobađaju zrele i nezrele forme neutrofila iz koštane srži (119). Broj nezrelih neutrofila u vanćelijskom prostoru (NET) intenzivno raste. NET su strukture koje imobilizuju patogene organizme (bakterije, viruse, protozoe, parazite) koji nisu podložni fagocitozi. Oslobađanje NET-a može biti pokrenuto povećanom koncentracijom citokina, hemokina, antagonista trombocita i antitela (24). NET-ovi uništavaju patogene, ali mogu oštetiti i ćelije domaćina, izlažući subendotelijalne strukture koagulaciji. Povećanje NET-a povezano je sa hiperkoagulacijom i oštećenjem endotela, Slika 10. Različite komponente NET-a mogu direktno aktivirati trombocite, započeti proces tromboze i inhibirati fibrinolizu (119).

Odnos neutrofila i limfocita (ONL) odražava inflamatorni, imunološki status u akutnom oboljenju (122). Neutrofilija i limfopenija predstavljaju tipičnu reakciju urođenog imuniteta na različite vrste stresa (123). Određivanje ONL u toku sistemskog inflamatornog odgovora organizma predstavlja jednostavan, objektivan, brz i pouzdan indikator obima stresa i inflamacije kod operisanih pacijenata (124). Ovaj odnos može biti koristan u proceni težine stanja pacijenta i praćenju njihovog odgovora na terapiju. Upravljanje ovim odnosom može pomoći u optimizaciji terapije i poboljšanju ishoda kod pacijenata sa akutnim oboljenjem. Povišene vrednosti ONL u prvih 48 h nakon traume su prediktor razvoja insuficijencije organa. Ova pojava ukazuje na intenzivan inflamatorni odgovor organizma koji može dovesti do disfunkcije vitalnih organa. Praćenje ovog parametra može biti korisno u identifikaciji pacijenata sa povećanim rizikom od komplikacija i pravovremenom intervencijom radi sprečavanja razvoja ozbiljnih stanja (125).

Ne samo da infekcija i inflamacija mogu aktivirati proces koagulacije krvi, već koagulacija povratno može dovesti do razvoja inflamacije (126). Različiti patogeni i njihovi produkti deluju na endotel različitim mehanizmima. Proinflamatorni odgovor ćelija na stimulaciju dopunjuje se aktivacijom endotelnih ćelija usled odgovora domaćina (DAMP-a). Oštećeni endotel olakšava širenje inflamacije oslobađanjem proinflamatornih supstanci, regrutovanjem inflamatornih ćelija, pojačanom prokoagulantnom aktivnošću i hiperpermeabilnošću. Trombociti se vezuju za oštećeni endotel i započinju hemostazu (126). Sistemska infekcija i inflamacija mogu direktno pokrenuti agregaciju i adheziju ćelija u mikrovaskulaturi. Trombociti reaguju sa leukocitima, menjajući njihovu aktivnost putem različitih imunih receptora na svojoj površini. TLR prepoznaju patogene oblike molekula (PAMP), omogućavajući njihovo dalje vezivanje sa imunim ćelijama i utičući na aktivnost leukocita, pojačavajući njihovu vezujuću sposobnost, aktivirajući degranulaciju neutrofila i fagocitozu. Trombociti su bogati izvor rastvorljivog CD40L (sCD40L), koji igra značajnu ulogu u stvaranju reaktivnih kiseoničnih vrsta (ROS),

aktivaciji makrofaga i citotoksičnoj aktivnosti T-ćelija i B-ćelija. Vezivanje i agregacija aktiviranih trombocita na površini neutrofila ključni je okidač oslobađanja NET-a (119,126).

Proinflamatorna stimulacija dovodi do gubitka antikoagulacione aktivnosti endotelnih ćelija. Padom ekspresije trombomodulina i heparin sulfata na površini ćelija i pojačanom aktivnošću tkivnog faktora (Tissue factor, TF) olakšava se koagulacija krvi (126). Pojačano dejstvo TF na patogen-aktiviranom endotelu, vezivanje tkivnog faktora na monocite i leukocite može aktivirati koagulacionu kaskadu. Proinflamatorna serin proteaza trombin aktivira G-protein zajedno sa proteazom aktiviranim receptorom-1 (PAR-1) na endotelijalnim ćelijama, stimulišući hiperpermeabilnost, vezivanje molekula i produkciju citokina (126).

Fibrinogen je protein akutne faze koji se sintetise u jetri i oslobađa u cirkulaciju. Kao DAMP molekul, nalazi se u ekstracelularnom matriksu i oslobađa se nakon oštećenja tkiva izazvanog traumom, uključujući hirurški stres. Koncentracija fibrinogena raste tokom inflamatornog odgovora organizma (127). Fibrinogen ima više uloga, uključujući koagulaciju krvi, fibrinolizu, interakcije sa ćelijama i ekstracelularnim matriksom, zapaljenski odgovor, zarastanje rana i neoplastične procese (128). Kataboliše se normalnom degradacijom proteina, koagulacijom krvi i drugim još neotkrivenim putevima (129).

Fibrinogen se nalazi u plazmi u koncentraciji od 2–5 g/l, a tokom akutne faze zapaljenja može biti preko 7 g/l (130).

Povreda tkiva i šok („smrtonosna trijada” – koagulopatija, hipotermija i acidoza) aktiviraju endotel, imuni sistem, trombocite i koagulaciju. Koagulopatija indukovana hirurškim stresom podrazumeva hipokoagulabilno stanje nakon hirurške traume sa krvarenjem, a kasnije hiperkoagulabilnost, venski tromboembolizam i multiplu organsku insuficijenciju (131).

Prosečan volumen trombocita (Mean Platelet Volume – MPV) i raspon distribucije trombocita (Platelet Distribution Width – PDW) su jednostavni indeksi trombocita koji se često koriste u kliničkoj praksi za procenu funkcije i aktivnosti trombocita. Ovi parametri su deo rutinske kompletne krvne slike i mogu pružiti važne informacije o stanju hemostaze i potencijalnim patološkim procesima u organizmu (132,133).

Tokom aktivacije trombocita, što se može dogoditi usled različitih patoloških stanja kao što su upale, infekcije, kardiovaskularne bolesti i maligniteti, dolazi do promena u veličini i distribuciji trombocita. MPV se povećava jer aktivirani trombociti postaju veći. Povećan MPV može biti indikativan za povećan rizik od tromboze, jer veći trombociti sadrže više granula sa prokoagulantnim faktorima (134).

PDW je još specifičniji marker aktivacije trombocita, jer meri varijaciju u veličini trombocita. Za razliku od MPV-a, PDW se ne povećava tokom jednostavnog oticanja trombocita, što ga čini pouzdanijim pokazateljem stvarne aktivacije trombocita. Povećan PDW ukazuje na heterogenost trombocita u krvi, što se obično vidi kod različitih patoloških stanja gde dolazi do stimulacije trombocitopoeze i povećane destrukcije trombocita (135).

3.8. UTICAJ HIRURŠKOG STRESA NA OSTALE PROMENE

Organizam efikasno odgovara na stres kroz koordinaciju adaptivnog odgovora. Ovaj sistem ima ključnu ulogu u održavanju ravnoteže u bazalnim i stresnim uslovima, prilagođavajući organizam promenljivim okolnostima radi poboljšanja šansi za opstanak.

U situacijama stresa, organizam prolazi kroz hipermetabolizam, povećanu potrošnju kiseonika i promene u metabolizmu ugljenih hidrata, masti i proteina. To rezultira biohemijskim promenama u krvi, uključujući povećanje nivoa šećera, triglicerida i azota. Sve ovo dovodi do hiperglikemije, ketoze i ketoacidoze (136–138).

Hormoni stresa, poput kortizola i kateholamina, ključni su faktori u ovim promenama. Oni podstiču različite metaboličke procese, utiču na srčanu funkciju i regulišu vaskularni tonus. Kada se poveća nivo kateholamina nakon stresne situacije, dolazi do tahikardije, hipertenzije, povećane kontraktilnosti miokarda, povećane potreba za kiseonikom. Hirurški stres aktivira antidiurezni hormon i renin-angiotenzin-aldosteron osovinu, što dovodi do zadržavanja natrijuma i vode u bubrezima, očuvanja cirkulišućeg volumena i prilagođavanja krvnog pritiska. Ove promene rezultiraju povećanoj sklonosti ka zgrušavanju krvi (hiperkoagulabilnost) i rastvaranju ugrušaka (fibrinoliza) (138,139).

Na imunološkom planu, hirurški stres uzrokuje leukocitozu i modulaciju imunološkog sistema. Povećava se sinteza zapaljenskih medijatora, dok se inhibira formiranje određenih supstanci, sve ovo dovodi do povećane sklonosti ka infekcijama (136,140).

Dugotrajni ili hronični stres može dovesti do disbalansa u sistemima regulacije dopamina, što može doprineti mentalnim zdravstvenim problemima poput anksioznosti i depresije (141).

4. ISTORIJAT REGIONALNE ANESTEZIJE

U svetu anesteziologije, putovanje kroz istoriju regionalne anestezije otkriva fascinantnu evoluciju ove ključne medicinske prakse. Početak svega datira iz 19. veka kada je oftalmolog Karl Koller prvi put koristio kokain za lokalnu anesteziju očiju. Njegovo otkriće postavilo je temelje za ono što danas znamo kao regionalnu anesteziju. Avgust Bier, nemački lekar, odlučio je da razvije bolju anesteziološku tehniku još 1898. godine. Smatrao je da se nakon davanja kokaina u prostor oko kičmene moždine može izazvati spinalnu anesteziju (142). Iako je Bier testirao svoju spinalnu anesteziju na nekoliko pacijenata, odlučio je da jedini način da sazna da li funkcioniše davanje kokaina za postizanje spinalne anestezije jeste da je isproba na sebi. Tako je Bier zamolio svog asistenta da ubrizga tečni kokain u njegovu kičmu (Slika 10). Međutim, kada je asistent upao u nepriliku tokom postupka, Bier je preuzeo stvar u svoje ruke. On je dao asistentu kokain u kičmeni prostor i time izazvao anesteziju za donje ekstremitete. Kako bi se u to uverio nastavio je da ga udara po nozi samo da bi proverio da li oseća bol. Ne govorimo o laganim štipcima i šamarima, već o opekotinama cigaretom i udarcima gvođenog čekića po potkolenicama. Na kraju, Bier je možda izgubio jednog asistenta, ali je stekao svetsko priznanje kao pomalo sadistički otac spinalne anestezije (143).



Slika 10. August Bier, izvodi spinalnu anesteziju rastvorom kokaina

Heinrich Braun je 1901. godine usavršio tehniku zamjenjujući kokain novokainom. Gaston Labat je zatim 1921. godine unapredio tehniku spinalne anestezije i razvio tehniku lumbalne epiduralne anestezije.

S druge strane, istorijski kontekst tog perioda, obeleženog napretkom u medicinskoj nauci i hirurgiji, jasno je uticao na brz razvoj regionalne anestezije.

Druga polovina 20. veka donela je značajne korake u praksi regionalne anestezije. L.G. Onley i H.H. Collins su 1942. godine primenili blokadu brahijalnog pleksusa, a razvoj ultrazvučne tehnologije od 1960. do 1970. godinama poboljšao je vizualizaciju tokom izvođenja regionalnih blokova (142).

U modernom dobu, epiduralna anestezija postala je široko prihvaćena od 1980-ih i 1990-ih, dok su blokade perifernih nerava postale standardne za operacije ekstremiteta. Napredak tehnologije omogućio je primenu katetera za produženo dejstvo i kontinuiranu analgeziju, postavljajući regionalnu anesteziju kao ključni aspekt savremene anesteziologije (144–147).

Danas, u svetu moderne anestezije, praćenje najnovijih trendova ukazuje na ubrzan razvoj regionalne anestezije, posebno fokusiran na periferne blokove kao što je *erector spinae plane* blok (ESPB). Ovaj blok, koji je relativno nov u anesteziologiji, doživljava veliku popularnost. Poslednjih godina, istraživanja su pokazala efikasnost i bezbednost ESPB-a u raznim hirurškim kontekstima. Njegova primena pruža adekvatnu analgeziju uz minimalne sistemske efekte. Dodatno, tehnološki napredak, uključujući ultrazvučnu navigaciju, pruža preciznost i pouzdanost tokom izvođenja ovog bloka (148,149).

Periferne blokade postaju ključni deo strategija za kontrolu bola u postoperativnom periodu, smanjujući potrebu za opioidima i poboljšavajući opšte ishode pacijenata. Ovaj razvoj odražava se i na koncept "Enhanced Recovery After Surgery" (ERAS), gde regionalna anestezija igra važnu ulogu u optimizaciji postoperativne rehabilitacije (150).

U svetlu ovih novih saznanja, ESPB je postao neizostavan deo savremene anesteziološke prakse. Njegova primena omogućava dalje unapređenje kontrole bola i postoperativne nege, reflektujući dinamičnost i kontinuirani razvoj u oblasti regionalne anestezije.

5. ERECTOR SPINAE PLANE BLOK (ESPB)

Prvi opis ESPB tehnike datira od strane Forera i njegovih saradnika, predstavljajući noviju metodu interfascijalnog bloka koja se pažljivo izvodi pod kontrolom ultrazvuka. Ovaj blok obuhvata preciznu aplikaciju lokalnog anestetika između transverzalnih nastavaka pršljena i mišića *musculi erectores spinae* (MES) (149).

5.1. MEHANIZAM DELOVANJA

ESPB tehnika može se izvesti na različitim nivoima, pokrivajući opseg od vratnog do lumbalnog segmenta kičmenog stuba. Mehanizam putem kojeg ESPB pruža analgeziju za somatske i visceralne regione još uvek nije u potpunosti razjašnjen (151). Neki rezultati istraživanja ukazuju na to da dolazi do širenja lokalnog anestetika ka paravertebralnom prostoru (PVP) i epiduralnom prostoru (152–154). Ovi nalazi doprinose razumevanju efekata ESPB tehnike na smanjenje bolova, posebno, pružajući uvid u puteve distribucije lokalnog anestetika u anatomskim prostorima oko kičme.

Da bi se razumeo klinički efekat bloka, ključno je poznavati anatomske strukture na mestu primene lokalnog anestetika. MES predstavljaju grupe mišića longitudinalnog pružanja, koje povezuju susedne koštane elemente (pršljenove i rebra), pružajući se duž kičmenog stuba od vrata do karlične kosti u smeru od glave ka stopalima. Ovi mišići naležu na pršljenove preko spinoznih procesusa medijalno, preko transverzalnih procesusa do rebara i ilijskog grebena lateralno, grupisani u tri velika snopa (od unutra prema spolja: *m. spinalis*, *m. longissimus*, *m. iliocostalis*). Oko njih se nalazi torakolumbalna fascija (TLF), koja olakšava širenje lokalnog anestetika u smeru od glave ka stopalima i do paravertebralnog prostora (PVP). TLF ima dvostruku ulogu u mehanizmu analgezije: omogućava širenje lokalnog anestetika do PVP i sadrži mehanoreceptore i slobodne nervne završetke koji doprinose analgetskom procesu (151,155). PVP nije striktno definisan anatomski kompartman, s obzirom da su njegove fascije i ligamenti porozni, fenestrirani i septirani. Ovo znači da superiorni kostotransverzalni ligament nije prepreka lokalnom anestetiku na putu do PVP (156). Zbog ovih anatomskih karakteristika, lokalni anestetik može jednostavno da difunduje u PVP, omogućavajući da vrh igle bude udaljen na bezbednoj distanci od pleure (151).

5.2. INDIKACIJE

ESPB može se primeniti na visini bilo kog pršljena, pružajući analgeziju od vrata do nogu u regiji željenog dermatoma. Ova tehnika bloka može se bezbedno koristiti kod pacijenata svih uzrasta, a širok spektar indikacija doprinosi njenom raznovrsnom medicinskom korišćenju (157,158).

ESPB ima brojne indikacije u kojima se primenjuje kako bi se ublažili različiti tipovi bolova. Ova tehnika se koristi za kontrolu bolova u periodu pre, tokom i posle operacija, traumatski bol, kao i za dugotrajne bolove uzrokovane nervnim oštećenjima (159).

Delokrug primene obuhvata i hirurške intervencije na grudnom košu poput otvorene torakotomije, video-asistirane torakotomije, operacije dojke, abdomena, male karlice, kuka, femura i kolena (150, 151,157,160–167).

Pored toga, ESPB se koristi i u hitnim situacijama, kao što su opekotine, i kod bolova koji ne reaguju na standardne terapijske metode, kao što je renalna kolika (168,169).

ESPB se efikasno primenjuje u širokom spektru hirurških procedura. U oblasti abdomena, ova tehnika se koristi kako u otvorenim tako i u laparoskopskim operacijama, uključujući ventralnu i ingvinalnu hernioplastiku, barijatrijsku hirurgiju, gastrektomiju, kolektomiju, holecistektomiju, kao i operacije na jetri i pankreasu. Takođe, ESPB se primenjuje u urološkim procedurama poput nefrektomije, pijeloplastike, cistektomije, prostatektomije (172), kao i u ginekološkim intervencijama i carskom rezu (150,170–172).

U zavisnosti od indikacije i u skladu sa lokalizacijom hirurškog zahvata ESPB se daje u određeni nivo od vratnog do lumbalnog segmenta kičmenog stuba. Nivo izvođenja ESPB je prikazan za akutni (Tabela 1) i hronični bol (151) (Tabela 2).

5.3. KONTRAINDIKACIJE

Kao i kod drugih regionalnih tehnika, postoje apsolutne kontraindikacije za izvođenje ESPB. Te kontraindikacije uključuju infekciju kože na mestu punkcije, alergiju na lokalni anestetik i odbijanje pacijenta da pristane na postupak izvođenja ESPB. Za izvođenje ESPB blokade, obavezna je pisana saglasnost pacijenta, što je standardna praksa koja obezbeđuje informisani pristanak pacijenta, kao i kod drugih anestezioloških procedura.

Tabela 1. Nivo izvođenja ESPB za akutni bol zavisnosti od indikacije
i u skladu sa lokalizacijom hirurškog zahvata

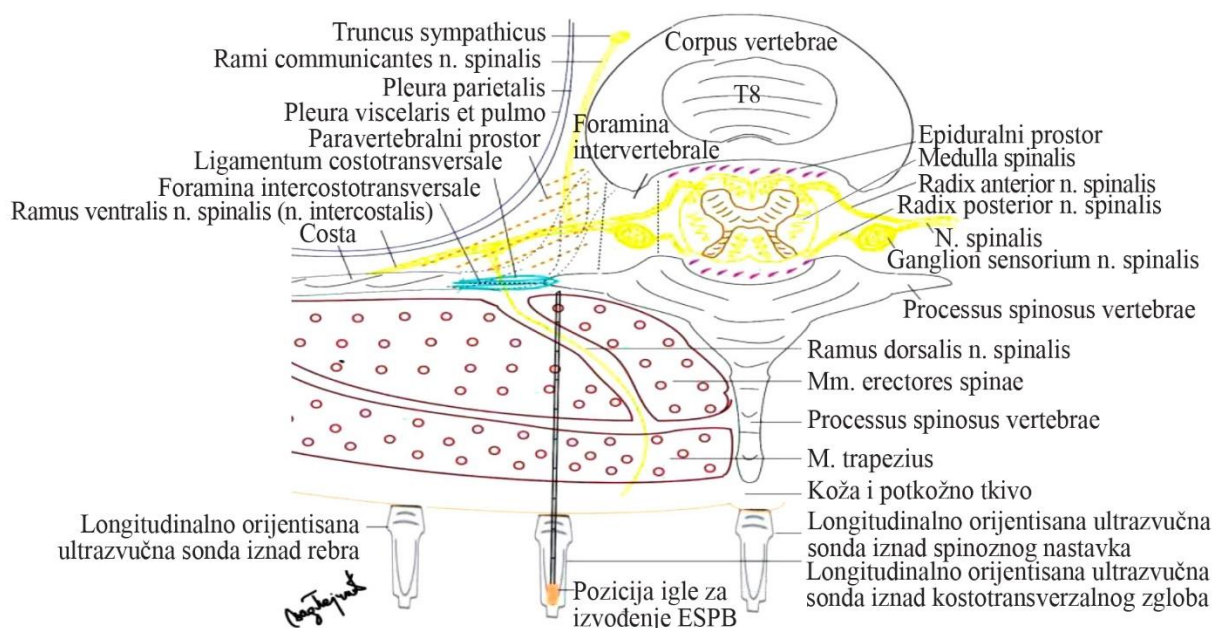
Indikacija	Nivo izvođenja ESPB
Operacije na vratu	T2–T3
Karotidna endarterektomija	T2–T3
Rame i ruka	T2–T3
Operacija dojke	T4–T5
Torakotomija	T4–T5
Video-asistirana torakotomija	T5
Prelom rebra T	T x
Hirurgija pršljenova	T–L x
Kardiohirurške intervencije	T6
Ventralna hernioplastika	T8–T10
Ingvinalna hernioplastika	T10–T12
Ezofagektomija	T6
Gastrektomija	T6
Barijatrijska hirurgija	T7
Kolektomija	T10
Operacije na jetri i pankreasu	T6–T8
Holecistektomija	T8–T9
Nefrektomija	T12–L1
Pijeloplastika	T12–L1
Transplantacija bubrega	T12–L1
Prostatektomija	T12–L1
Cistektomija	T12–L1
Intervencije na jajniku i materici	T9–T11
Carski rez	T9–T11
Operacije na kuku, femuru i kolenu	L3–L4

Tabela 2. Nivo izvođenja ESPB za hronični bol
u zavisnosti od indikacije i u skladu sa lokalizacijom hirurškog zahvata

Indikacija	Nivo izvođenja ESPB
Tenziona glavobolja	T4
Miofascijalni bolni sindromi vrata	T3–T4
Lumbalni regionalni bolni sindrom	T10–T12
Hronični bol u ramenu	T2–T3
Neuralgije spinalnih živaca sa zahvatanjem ramena i ruku	L3–L4
Hronični postoperativni bol zida grudnog koša	T4–T6
Hronični postoperativni bol zida trbuha	T8–L1

5.4. TEHNIKA ULTRAZVUČNOG IZVOĐENJA ESPB

ESPB može uspešno da se izvede dok pacijent sedi, leži na bok ili je u položaju pronacije. Različito anatomsko grupisanje mišića u različitim delovima kičmenog stuba čini izvođenje bloka tehnički jednostavnijim u torakalnim segmentima u poređenju s lumbalnim.



Slika 11. Poprečni presek zadnjeg zida grudnog koša u nivou torakalnih pršljenja –
shematski prikaz.

Preuzeto iz Pejčić N, Mitić R, Veličković I. *Erector spinae plane block*. Serbian J Anesth

Intensive Ther. 2020;42(3-4):69-81

Blok se primenjuje na nivou transverzalnog nastavka pršljenja, otprilike 3–4 cm bočno od spinoznog procesusa odabranog pršljenja, posebno kod modifikovanih radikalnih operacija karcinoma dojke gde se blok izvodi na nivou T4-T5 (Slika 12, Slika 13) (170).



Slika 12. Modifikovana radikalna hirurška intervencija karcinoma dojke

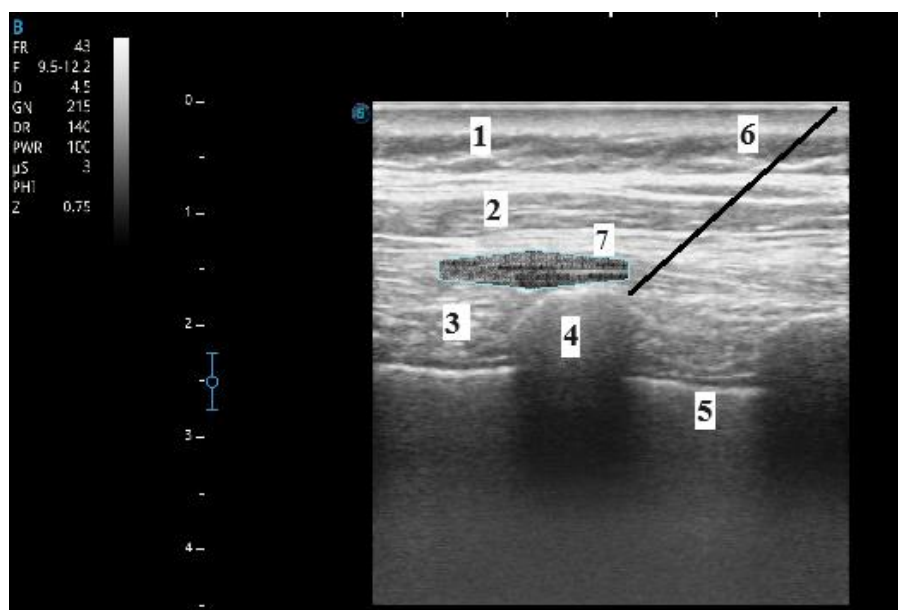


Slika 13. Tehnika izvođenja ESPB na nivou T4–T5. **A – Ultrazvučna orijentacija:** Prikazuje se ultrazvučni prikaz anatomske strukture na nivou T4–T5 kako bi se omogućila precizna lokalizacija tačke uboda za ESPB. Ultrazvuk pomaže u identifikaciji relevantnih struktura, uključujući poprečne nastavke pršljenova i MES, čime se povećava sigurnost i efikasnost postupka. **B – Ubadanje igle:** Prikazuje postupak ubadanja igle pod ultrazvučnom kontrolom. Iгла se ubacuje do planiranog mesta injekcije lokalnog anestetika, što omogućava adekvatnu blokadu i postizanje analgezije na ciljanom nivou.

Polazna tačka može biti srednja linija i spinozni greben, odakle se sprovodi skeniranje u bočnom smeru do zgloba transverzalnog nastavka pršljena i rebra. Pomeranjem sonde prema kičmenom stubu, kružna senka rebra postaje ovalna, što ukazuje da smo na odgovarajućem mestu, iznad kostotransverzalnog zgloba. Pored kostotransverzalnog zgloba, nalazi se mišić ekstenzora kičme. U različitim delovima kičmenog stuba, između ovog zgloba i kože, smeštaju se mišići. U cervikalnom i gornjem delu torakalnog segmenta postoje tri sloja mišića.

Superficialno od MES nalazi se romboidni mišić, a površno od njega je trapezius mišić. Za anatomsku orijentaciju važno je napomenuti da romboidni mišić obično završava kaudalno na nivou T6 pršljena. Pri izvođenju bloka nije ključno poznavati površinske mišiće, jer se blok sprovodi primenom lokalnog anestetika između kosti i mišića.

Lokalni anestetik se primenjuje između transverzalnog nastavka i MES. Mišić na ultrazvuku stvara hipohogenu senku. Torako-lumbalna fascija (TLF) se pojavljuje kao složena struktura s više slojeva, prepoznatljiva kao hiperehogenska linija na ultrazvuku. Pravilna primena lokalnog anestetika manifestuje se kao linearno širenje hipohogene senke lokalnog anestetika između dva tanka sloja TLF, pri čemu se uočava odizanje MES od kosti. Tokom primene lokalnog anestetika, važno je postići širenje hipohogene senke kako prema glavi, tako i prema repu (Slika 14). Ovo potvrđuje da je anestetik ubrizgan na pravom mestu, ispunjavajući preduslove za efikasnu analgeziju.



Slika 14. Torakalni ESPB nivo T4–T5 – ultrazvučni prikaz kada je longitudinalno orijentisana sonda za izvođenje torakalnog ESPB

1. *m. trapezius*; 2. *m. rhomboid*; 3. *m. erector spinae*; 4. *processus transversus vertebrae*
- mm. intercostales*; 5. pleura; 6. položaj igle za izvođenje ESPB; 7. lokalni anestetik (hipohogena senka) između MES i kostotransverzalnog nastavka;

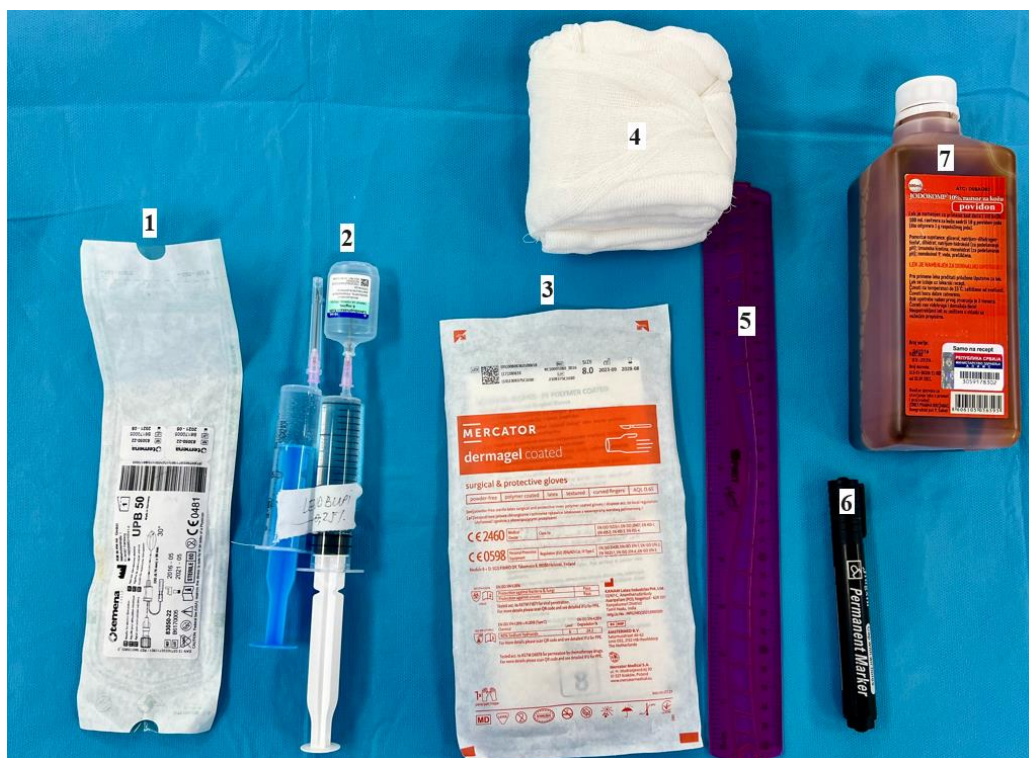
5.5. LOKALNI ANESTETICI

Još uvek nema jasne preporuke niti je postignut konsenzus koju koncentraciju lokalnog anestetika treba primeniti. U kliničkoj praksi se najčešće koriste 1–2% Lidokain, Bupivakain, Levobupivakain, Ropivakain u koncentracijama od 0,125%, 0,25%, 0,375%, i 0,5%. Kada govorimo o kombinaciji lokalnog anestetika sa drugim lekovima, kao i za periferne blokove rastvor lokalnog anestetika se može kombinovati dodavanjem deksametazona i adrenalina (5 µg/ml). U Univerzitetskom kliničkom centru u Nišu, unilateralni ESPB izvodimo primenom 30 ml 0.25% Levobupivakaina. Ova doza je daleko manja od maskimalno dozvoljenje ukupne doze za prosečnog pacijenta koja iznosi 2,5mg/kg.

Na slikamai 15 i 16 su prikazana sredstva potrebna za izvođenje *erector spinae plane* bloka (ESPB). Ova sredstva su neophodna za izvođenje ESPB procedure kako bi se osigurala sterilnost, preciznost, bezbednost i efikasnost blokade.



Slika 15. Ultrazvučni aparat – SonoScape P10



Slika 16. Sredstva potrebna za izvođenje erector spinae plane bloka (ESPB):

1 – ultrazvučna igla za izvođenje bloka, 2 – špric napunjen lokalnim anestetikom 30ml 0,25% levobupivakaina, 3 – sterilne rukavice, 4 – sterilne gaze, 5 – lenjir, 6 – marker za označavanje tačnog mesta punkcije na koži, 7 – antiseptik za dezinfekciju kože

5.6. KOMPLIKACIJE

ESPB je vrlo jednostavan i bezbedan za izvođenje, komplikacije prilikom njegovog izvođenja su moguće ali su jako retke (173–175).

U području primene lokalnog anestetika ne zahvataju se nervne strukture, uključujući kičmenu moždinu i velike nerve, što eliminiše rizik od neuroloških oštećenja. Dodatni nivo sigurnosti, posebno kod izvođenja u torakalnim segmentima, pruža činjenica da je igla, tokom postupka, usmerena prema poprečnom nastavku pršljena, gde kost istovremeno predstavlja cilj i štit (151).

Ueshima je publikovao rad da je nakon izvođenja ESPB nastala komplikacija pneumotoraksa, ali vrlo brzo je rad i povučen (176). Bez obzira na to što je izvođenje ESPB jednostavno i bezbedno, moguće su komplikacije poput pneumotoraksa, te se treba pridržavati osnovnih principa prilikom izvođenja bloka pod kontrolom ultrazvuka. Za njegovo bezbedno izvođenje ključno je da vrh igle bude vidljiv, aplikacija lokalnog anestetika se obavlja pod pažljivom kontrolom ultrazvuka, a intralipid mora biti dostupan u ustanovi gde se blok izvodi u slučaju pojave intoksikacije lokalnim anestetikom. Maksimalna dozvoljena količina lokalnog anestetika pro-

računava se prema suvoj telesnoj masi. Dodatak adrenalina rastvoru lokalnog anestetika može usporiti resorpciju lokalnog anestetika i usporiti povećanje koncentracije u plazmi. Ukupna količina rastvora se primenjuje postepeno, uz redovne aspiracione provere (177). Iako su brojne studije urađene, vezane za razvoj toksičnosti nakon davanja ESPB, trenutno nema objavljenih podataka o pojavi toksičnosti, koje bi bile izazvane lokalnim anestheticima nakon izvođenja ESPB (178–181).

U oblasti izvođenja ESPB, nema prisustva velikih krvnih sudova, što čini primenu ovog bloka sigurnijom kod pacijenata koji su na antikoagulantnoj terapiji u poređenju sa spinalnim, epiduralnim i paravertebralnim blokovima (182). Trenutno nema dostupnih podataka o pojavi hematoma nakon izvođenja ESPB.

Teoretski postoji rizik od hemodinamske nestabilnosti, izazvan mogućim zahvatanjem simpatičkih vlakana komunikantnih grana spinalnih živaca, ali je značajno manji u poređenju s rizicima koji prate spinalnu i epiduralnu anesteziju. Postoji i jedan slučaj priapizma zabeležen nakon primene ESPB (183). Da bi se omogućila rana mobilizacija pacijenata, važno je da ne postoji motorni blok u donjim ekstremitetima nakon izvođenja ESPB. Oprez se posebno preporučuje pri podizanju pacijenata iz postelje nakon ESPB u nižim torakalnim i lumbalnim segmentima. Iako postoji potencijalna komplikacija paralize freničnog živca kod ESPB izvedenog u visokim torakalnim segmentima, takav slučaj nije zabeležen do sada (155).

5.7. PREDNOSTI ESPB

Kada je reč o prednostima ESPB nad ostalim njemu sličnim blokovima, ili drugim tehnikama regionalne anestezije one su mnogobrojne (173–175).

Neke od njih su:

- jednostavna edukacija i izvođenje
- nizak rizik za razvoj komplikacija
- obezbeđivanje anaglezije u trajanju i do 24h
- može se primeniti kod pacijenata koji su na antikoagulantnoj terapiji.

Kada se koristi za analgeziju tokom nekih hirurških intervencija koje se izvode u opštoj anesteziji, neki od benefita su:

- brži oporavak pacijenta,
- brža ekstubacija i mobilizacija,
- raniji unos tečnosti,
- kraći boravak u jedinici intenzivnog lečenja, a samim tim i brži otpust iz bolnice (184).

6. NAUČNA HIPOTEZA

Značajan napredak tehnike i razvijanje novih interfascijalnih blokova u anesteziji usloveli su smanjenje akutnog i hroničnog bola, čime se poboljšava kvalitet života kod pacijentkinja koje se podvrgavaju radikalnoj hirurškoj intervenciji karcinoma dojke. Ipak, nasuprot ovim favorizujućim faktorima, radikalne hirurške intervencije karcinoma dojke izazivaju veliki stepen povrede tkiva i nervnih struktura, što može pogoršati kvalitet života i uticati na mobilnost i mortalitet. Stoga, primena interfascijalnih blokova radi supresije bola, inflamacije i hormonskog odgovora na stres danas predstavlja veoma aktuelni predmet interesovanja mnogih istraživača i njihova precizna uloga i značaj još nisu u potpunosti razjašnjeni. Na osnovu dosadašnjih saznanja i dostupnih literaturnih podataka o značaju primene ESPB kao multimodalne analgezije kod pacijentkinja koje se podvrgavaju hirurškoj intervenciji karcinomna dojke postavljena je sledeća radna hipoteza:

- Manji stepen postoperativnog bola i smanjena potrošnja analgetika u poređenju sa pacijentkinjama koje su podvrgnute samo opštoj anesteziji
- Stabilniji klinički parametri vitalnih funkcija, blaži stepen endokrinog odgovora na hirurški stres i manje promene u metaboličkoj homeostazi tokom perioperativnog perioda u poređenju sa pacijentkinjama koje su podvrgnute samo opštoj anesteziji
- Bolja supresija inflamatornog odgovora tokom perioperativnog perioda u poređenju sa pacijentkinjama koje su podvrgnute samo opštoj anesteziji
- Smanjenje ukupne potrošnje lekova tokom perioperativnog perioda kod pacijentkinja koje su podvrgnute kombinaciji opšte anestezije i ESPB u odnosu na one koje su podvrgnute samo opštoj anesteziji.

7. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Imajući u vidu podatke iz literature koji ukazuju da se približno 60% žena nakon operacije karcinoma dojke žali na jak akutni bol, kao i to da anestezija i multimodalna analgezija mogu uticati na napredak hirurškog lečenja, smanjujući jak stresogeni odgovor i njegove štetne posledice po organizam, što može uticati na tok i ishod lečenja bolesnika u smislu produžene hospitalizacije, povećanog morbiditeta i mortaliteta, postavljeni su sledeći ciljevi:

1. Ispitati da li postoji razlika u stepenu bola i potrošnji analgetika nakon operacije kod pacijentkinja podvrgnutih modifikovanoj radikalnoj hirurškoj intervenciji karcinoma dojke u opštoj anesteziji i u kombinaciji opšte anestezije sa ESPB.
2. Ispitati i da li postoji razlika u stepenu održavanja endokrinog odgovora na hirurški stres (kortizol, adrenalin, noradrenalin, dopamin, tireostimulišući hormon – TSH, slobodni tiroksin – FT4) kod pacijentkinja podvrgnutih modifikovanoj radikalnoj hirurškoj intervenciji karcinoma dojke u opštoj anesteziji i u kombinaciji opšte anestezije sa ESPB u perioperativnom periodu.
3. Ispitati i da li postoji razlika u stepenu održavanja stanja metaboličke homeostaze (glikemija, ORI – indeks rezervi kiseonika, procena gasnih analiza krvi – acidobazni status: pCO₂, pO₂, laktati, bikarbonati, pH vrednost) kod pacijentkinja podvrgnutih modifikovanoj radikalnoj hirurškoj intervenciji karcinoma dojke u opštoj anesteziji i u kombinaciji opšte anestezije sa ESPB u perioperativnom periodu.
4. Ispitati i da li postoji razlika u stepenu održavanja vitalnih kliničkih parametara (PSi – indeks za praćenje stepena dubine anestezije, PV_i – indeks za neinvazivno praćenje promena dinamike tečnosti tokom respiratornog ciklusa, SpHb – neinvazivno praćenje hemoglobina, elektrokardiogram – broj srčanih otkucaja u minuti, neinvazivno merenje krvnog pritiska, saturacija krvi kiseonikom) kod pacijentkinja podvrgnutih modifikovanoj radikalnoj hirurškoj intervenciji karcinoma dojke u opštoj anesteziji i u kombinaciji opšte anestezije sa ESPB u perioperativnom periodu.

5. Utvrditi koja od dve anesteziološke tehnike, opšta anestezija i opšta anestezija u kombinaciji sa ESPB, vrši bolju supresiju inflamatornog odgovora (IL-6, Le, odnos Neutrofila/Limfocita, CRP, fibrinogen, PDW – širina distribucije trombocita i MPV – srednja zapremina trombocita), kod pacijentkinja podvrgnutih modifikovanoj radikalnoj hirurškoj intervenciji karcinoma dojke u opštoj anesteziji i u kombinaciji opšte anestezije sa ESPB u perioperativnom periodu.
6. Utvrditi u kojoj se od dve anesteziološke tehnike, opšta anestezija i opšta anestezija sa ESPB, koristi manja količina lekova tokom operacije.

8. MATERIJAL I METODE

8.1. PACIJENTKINJE

U našem prospektivnom, uporednom istraživanju, uključeno je 48 pacijentkinja starosti 50-65 godina kod kojih je urađena modifikovana radikalna hirurška intervencija karcinoma dojke zbog tumorskog procesa na dojci. Istraživanje je sprovedeno na Klinici za anesteziju i intenzivnu terapiju, i Klinici za endokrinu hirurgiju u Univerzitetском kliničkom centru u Nišu. Izvođenje studije odobreno od strane Etičkog komiteta Univerzitetског kliničkog centra Niš (broj. 35797/4). Uzorci krvi u sklopu preoperativnog i postoperativnog praćenja analizirani su u Centru za medicinsku i kliničku biohemiju Univerzitetског kliničkog centra Niš, laboratoriji za medicinsku genetiku Medicinskog fakulteta Univerziteta u Nišu, kao i u laboratoriji Centra za nuklearnu medicinu Univerzitetског kliničkog centra Niš.

Bazu podataka, koji su obuhvaćeni ovim istraživanjem, činile su istorija bolesti ovih pacijentkinja, karta anestezije, laboratorijske i biohemijske analize kao i medicinska dokumentacija sa konzilijarnim odlukama Klinike za onkologiju Kliničkog centra u Nišu.

Uzastopna serija pacijentkinja operisanih u periodu od januara 2023. do oktobra 2023, a nakon potpisivanja informisanog pristanka, pacijentkinje su uključene u istraživanje, a zatim metodom slučajnog izbora raspoređene u dve grupe, naizmenično redosledom 1, 2.

Prva grupa pacijentkinja je tokom hirurške intervencije bila u opštoj anesteziji, a druga grupa je pored opšte anestezije koja je inače standardna procedura za ovu hiruršku intervenciju dobila pod kontrolom ultrazvuka interfascijalni ESPB pre samog uvoda u anesteziju.

8.2. KRITERIJUMI ZA UKLJUČIVANJE U STUDIJU

Kriterijumi za uključ enje u studiju su bili:

- pacijentkinje sa dokazanim karcinomom dojke starosti od 50 do 65 godina,
- postavljena indikacija za modifikovanu radikalnu hiruršku intervenciju karcinoma dojke,
- pacijentkinja sa ASA – American Society of Anesthesiologists – skorom od 1 do 2.

8.3. KRITERIJUMI ZA NEUKLJUČIVANJE U STUDIJU

Kriterijumi za neuključivanje u studiju su bili:

- odbijanje pacijentkinje za učešće u studiju,
- poznata alergija na korišćene lekove,
- postojanje akutne infekcije i leukocitoze,
- pacijentkinje sa dijabetes melitusom,
- pacijentkinje koje imaju oboljenje štitne žlezde,
- morbidna gojaznost ($BMI > 40 \text{ kg/m}^2$).

8.4. KRITERIJUMI ZA ISKLJUČIVANJE IZ STUDIJE

Kriterijumi za isključenje iz studije su bili:

- neuspelo davanje ESPB,
- operacije koje traju duže od 3 sata,
- intraoperativno krvarenje veće od 200 ml.

9. METODOLOGIJA ISTRAŽIVANJA I PRAĆENI PARAMETRI

9.1. ISPITIVANE GRUPE BOLESNIKA I PROGRAM ISTRAŽIVANJA

- **Preoperativno** – Pacijentkinje koje su ispunile sve propisane kriterijume za istraživanje, odabrane su dan ranije, te su prema protokolu Klinike za anesteziju i intenzivnu terapiju, dan pre operacije pregledane od strane anesteziologa. Za svaku pacijentkinju nakon razgovora i pročitano istraživačkog protokola je dobijen pristanak za učestvovanje u istraživanju. Sproveden je uobičajeni režim gladovanja po protokolu preoperativnog gladovanja. Svim pacijentkinjama su 30 minuta pre početka operacije, po dolasku u salu uzeti demografski podaci koji su uključivali starost, pol i ASA skor. Nakon uzimanja demografskih podataka, obezbeđen je intravenski put, a zatim uzorkovana venska i arterijska krv.
- **Intraoperativno** – Pre uvoda u opštu anesteziju pacijentkinjama je postavljena kiseonična maska a zatim sprovedena preoksigenacija 100% kiseonikom u trajanju od 180 sekundi. Tokom hirurške intervencije koju je izvodio isti hirurški tim, praćeno je i beleženo vreme hirurške intervencije, intraoperativni gubitak krvi, intraoperativno davanje svih medikamenata, klinički parametri u 10 vremenskih merenja i to: inicijalne vrednosti pre uvoda, vrednosti neposredno nakon uvoda, vrednosti pre incizije, 5', 15', 25', 30' i 35' nakon hirurškog reza, neposredno pre završetka hirurške intervencije i vrednosti na buđenju. Od kliničkih parametara praćen je monitoring: Indeks rezervi kiseonika (Oxygen Reserve Index – ORI) pomoću RD rainbow set – 2 Adt i aparata Massimo Root Radical 7 (Root® Platform, Irvine, California, USA), stepen dubine anestezije (Patient state index – PSi) pomoću RD Sedline™ EEG i aparata Massimo Root Radical 7 (Root® Platform, Irvine, California, USA), neinvazivno praćenje promena dinamike tečnosti tokom respiratornog ciklusa (Pleth variability index – PVi) pomoću RD rainbow set – 2 Adt i aparata Massimo Root Radical 7 (Root® Platform, Irvine, California, USA), neinvazivno praćenje hemoglobina – SpHb pomoću RD rainbow set – 2 Adt i aparata Massimo Root Radical 7 (Root® Platform, Irvine, California, USA), broj srčanih otkucaja u minuti, neinvazivno merenje krvnog pritiska,

saturacija – pulsnom oksimetrijom pomoću monitora Mindray iPM 12 (Mindray Bio Medical Electronics Co, Shenzhen, Guangdong, China). U obe grupe, za izvođenje opšte anestezije, korišćena je ciljano kontrolisana infuzija (TCI) intravenskim hipnotikom – TCI Propofol (Propofol® 1%, Fresenius, 10mg/ml), zajedno sa ciljano kontrolisanom infuzijom intravenskim analgetikom – TCI Remifentanil (Remifentanil B. Braun 2 mg). Korišćen je Šniderov model režim efekta za TCI Propofol, sa koncentracijom od 5 µg/ml tokom indukcije, 2–3 µg/ml tokom održavanja, i smanjenjem na 0,5 µg/ml tokom buđenja iz anestezije. Za TCI Remifentanil, korišćen je Minto model režim efekta, sa koncentracijom od 6ng/ml tokom indukcije i 3–5ng/ml tokom održavanja anestezije. TCI je izvršen korišćenjem infuzione pumpe Alaris™ PK Plus MK4 (CareFusion, Basingstoke, Hampshire, UK). Dvadeset pet minuta pre završetka operacije za karcinom dojke i buđenja iz anestezije, pacijentkinje su primile 1 g Paracetamola (Paracetamol® Actavis 10 mg/ml) i 30 mg Ketorolaka (Zodol® 30 mg/ml, Hemofarm AD). Pet minuta pre buđenja, prekinuta je TCI infuzija remifentanila. U obe grupe, koristili smo isti nedepolarizujući neuromišićni relaksant, Rokuronijum bromid (ESMERON® 50 mg/ml, MSD), za intubaciju u dozi od 0,6 mg/kg TT i održavanje doze od 0,15 mg/kg TT. Nakon završetka radikalne hirurške intervencije za karcinom dojke, primenjeno je 0,035 mg/kg Neostigmina (Neostigmin-metilsulfat®, COOPER S.A. 2.5 mg/mL) i 0,015 mg/kg Atropina (Atropin®, Sopharma, 1 mg/ml) radi antagonizacije eventualnog preostalog neuromišićnog bloka. Pacijenti iz obe grupe su intraoperativno dobijali jednaku količinu infuzije Hartmanovog rastvora (Hartmanov rastvor B Braun, B Braun, 500 ml), po kilogramu telesne težine, prema protokolu za nadoknadu tečnosti kod modifikovanih radikalnih operacija karcinoma, rastvori 5% glukoze nisu korišćeni kako ne bi došlo do uticaja na rezultate glikemije. RD Sedline™ EEG senzor za odrasle i platforma Massimo Root Radical 7 (Root® Platform, Irvine, California, USA) korišćeni su u tu svrhu. Mehanička ventilacija je izvođena pomoću anesteziološke mašine Drager Perseus® (Dragerwerk AG&Co, Lübeck, Nemačka) za sve pacijente.

- **Postoperativno** – Nakon buđenja na operacionom stolu, izvršeno je uzorkovanje venske i arterijske krvi, a zatim su pacijentkinje još 30 minuta boravile u sobi za postanestezijski nadzor, nakon čega su vraćene na odeljenje Klinike za endokrinu hirurgiju.

Pacijentkinje su metodom slučajnog izbora raspoređena u dve jednake grupe od po 24 pacijentkinje, naizmenično redosledom 1, 2.

Kontrolna grupa OETA, je grupa pacijentkinja koja je tokom hirurške intervencije bila u opštoj anesteziji.

Eksperimentalna grupa OETA+ESPB, pored opšte anestezije koja je inače standardna procedura za ovu hiruršku intervenciju dobila pod kontrolom ultrazvuka interfascijalni ESPB pre samog uvoda u anesteziju.

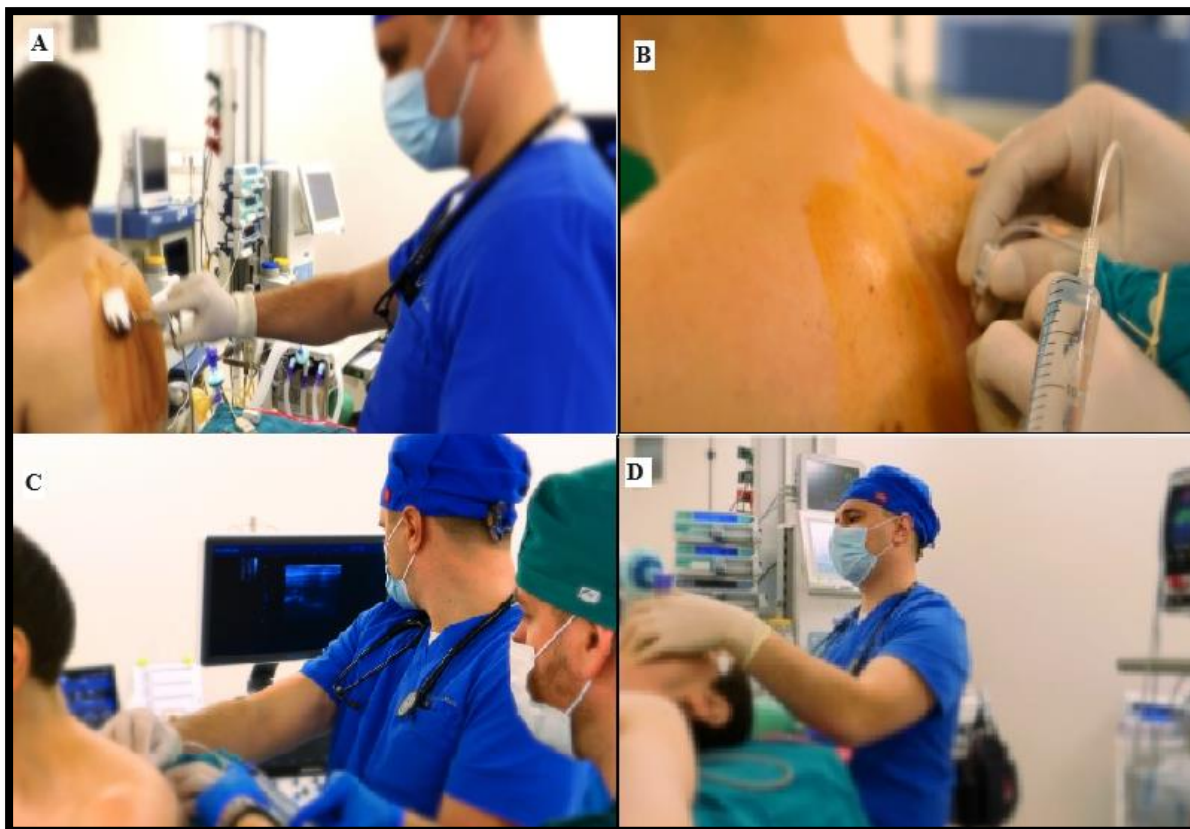
Grupa OETA – opšta anestezija

Grupu OETA je kontrolna grupa, i nju su činile pacijentkinje kod kojih je za izvođenje modifikovane radikalne operacije karcinoma dojke korišćena opšta, totalna intravenska anestezija (TIVA), pomoću ciljano kontrolisane infuzije intravenskim hipnotikom TCI Propofol (Propofol® 1%, Fresenius, 10mg/ml), zajedno sa ciljano kontrolisanom infuzijom intravenskim analgetikom – TCI Remifentanil (Remifentanil B. Braun 2 mg). Korišćen je Šniderov model režim efekta za TCI Propofol, sa koncentracijom od 5 µg/ml tokom indukcije, 2–3 µg/ml tokom održavanja, i smanjenjem na 0,5 µg/ml tokom buđenja iz anestezije. Za TCI Remifentanil, korišćen je Minto model režim efekta, sa koncentracijom od 6ng/ml tokom indukcije i 3-5ng/ml tokom održavanja anestezije. Dvadeset pet minuta pre završetka hirurgije karcinoma dojke i buđenja iz anestezije, pacijentkinje su primile 1 g paracetamola i 30 mg ketorolaka. Pet minuta pre buđenja, infuzija TCI remifentanila je prekinuta. Nedepolarizirajući neuromišićni relaksant, Rokuronijum-bromid (ESMERON® 50mg/ml, MSD), korišćen je za intubaciju u dozi od 0,6 mg/kg TT i održavanje doze od 0,15 mg/kg TT. Nakon završetka hirurgije karcinoma dojke, administrirani su 0.035 mg/kg Neostigmina (Neostigmin-metilsulfat®, COOPER S.A. 2,5 mg/mL) i 0,015 mg/kg Atropina (Atropin®, Sopharma, 1 mg/ml) za antagonizam preostalog neuromišićnog bloka. Disajni put je održavan pomoću endotrahealnog tubusa adekvatne veličine u zavisnosti od fizičke konstitucije pacijentkinje, a kontrolisana mehanička ventilacija pomoću anesteziološke mašine Drager Perseus® (Dragerwerk AG&Co, Lübeck, Nemačka) je bila sa smešom kiseonik/vazduh u odnosu 50:50%, i sa tidalovim volumenom 4-6ml/kg i frekvencom od 12 respiratornih ciklusa u minuti.

Grupa OETA + ESPB – opšta anestezija + erector spinae plane blok

Grupu OETA + ESPB je ispitivana grupa, i nju su činile pacijentkinje koje su pre uvoda u opštu anesteziju pod kontrolom ultrazvuka dobile ESPB. Pacijentkinje u ovoj grupi su po dolasku u operacionu salu a pre uvoda u anesteziju, po instrukciji anesteziologa pozicionirane

na operacioni sto u sedećem položaju. Postupak ESPB vođen je pod kontrolom ultrazvuka SonoScape P10 (Sonoscape Medical Corp, Kina), uz uzdužnu orijentaciju ultrazvučne sonde na nivou spinoznog nastavka T4, a nakon pomeranja sonde 3 cm bočno od srednje linije. Ultrazvučni orijentiri uključivali su: poprečni nastavak kičmenog pršljena T4 i MES. Nakon ultrazvučne orijentacije u aseptičnim uslovima, blok igla UPB 50, 22G (0,70 mm) × 50 mm (Temena GROUP, Nemačka) postavljena je pod uglom od 30–45° u kranio-kaudalnom pravcu, sve dok vrh igle ne dođe u kontakt sa poprečnim nastavkom kičmenog pršljena T4. Nakon hidrodisekcije pomoću 2 ml izotoničnog fiziološkog rastvora, potvrđena je pravilna pozicija vrha igle, a zatim je anesteziolog ubrizgao 30 ml 0,25% Levobupivakaina duboko do mišića *erector spinae*. Nakon ubrizgavanja 30 ml 0,25% Levobupivakaina, ultrazvučnom sondom detektovana je anehogena tečnost, koja odvaja mišić *erector spinae* od poprečnog nastavka T4, što je bila potvrda uspešnog izvođenja blokade *erector spinae plane*. Nakon toga su pacijentkinje podvignute opštoj anesteziji. Za opštu anesteziju korišćena je TIVA, pomoću ciljano kontrolisane infuzije intravenskim hipnotikom TCI Propofol (Propofol® 1%, Fresenius, 10mg/ml), zajedno sa ciljano kontrolisanom infuzijom intravenskim analgetikom – TCI Remifentanil (Remifentanil B. Braun 2 mg). Korišćen je Šniderov model režim efekta za TCI Propofol, sa koncentracijom od 5 µg/ml tokom indukcije, 2–3 µg/ml tokom održavanja, i smanjenjem na 0,5 µg/ml tokom buđenja iz anestezije. Za TCI Remifentanil, korišćen je Minto model režim efekta, sa koncentracijom od 6ng/ml tokom indukcije i 3–5 ng/ml tokom održavanja anestezije. Dvadeset pet minuta pre završetka hirurgije karcinoma dojke i buđenja iz anestezije, pacijentkinje su primile 1 g paracetamola i 30 mg ketorolaka. Pet minuta pre buđenja, infuzija TCI remifentanila je prekinuta. Nedepolarizirajući neuromišićni relaksant, Rokuronijum-bromid (ESMERON® 50 mg/ml, MSD), korišćen je za intubaciju u dozi od 0.6 mg/kg TT i održavanje doze od 0.15 mg/kg TT. Nakon završetka hirurgije karcinoma dojke, administrirani su 0,035 mg/kg Neostigmina (Neostigmin-metilsulfat®, COOPER S.A. 2.5 mg/mL) i 0,015 mg/kg Atropina (Atropin®, Sopharma, 1 mg/ml) za antagonizam preostalog neuromišićnog bloka. Disajni put je održavan pomoću endotrahealnog tubusa adekvatne veličine u zavisnosti od fizičke konstitucije pacijentkinje, a kontrolisana mehanička ventilacija pomoću anesteziološke mašine Drager Perseus® (Dragerwerk AG&Co, Lübeck, Nemačka) je bila sa smešom kiseonik/vazduh u odnosu 50:50%, i sa tidalovim volumenom 4–6 ml/kg i frekvencom od 12 respiratornih ciklusa u minuti.



Slika 17. A – Pozicioniranje pacijenta na sto i dezinfekcija mesta bockanja ESPB, B i C – Izvođenje ESPB na nivou T4–T5 pod kontrolom ultrazvuka, D – Uvod u opštu anesteziju



Slika 18. Aparat Massimo Root Radical 7, za monitoring praćenih parametara

9.2. PRIKUPLJANJE I UZORKOVANJE MATERIJALA

Kod obe grupe pacijenata je sproveden kontinuirani monitoring i praćeni su sledeći klinički parametri: indeks rezervi kiseonika – ORI, stepen dubine anestezije – P_{Si}, neinvazivno praćenje promena dinamike tečnosti tokom respiratornog ciklusa – P_{Vi}, neinvazivno praćenje hemoglobina – SpHb, broj srčanih otkucaja u minuti, neinvazivno merenje krvnog pritiska, saturacija – pulsnom oksimetrijom.

Vrednosti vitalnih parametara su se beležile u kartu anestezije i u protokol istraživanja. U statističku obradu je ušlo 10 merenja, i to: inicijalne vrednosti pre uvoda, vrednosti neposredno posle uvoda u anesteziju, vrednosti pre incizije, 5', 15', 25', 30', 35' nakon hirurškog reza, neposredno pre završetka hirurške intervencije i vrednosti nakon buđenja iz anestezije.

Stepen inflamatornog odgovora na hirurški stres praćen je pomoću sledećih biomarkera: broj leukocita, odnos neutrofila i limfocita, IL 6, CRP, fibrinogen, MPV, PDW.

Stepen metaboličkog odgovora na hirurški stres praćen je pomoću glikemije i acidobaznog statusa: laktati, bikarbonati, pH vrednost, pCO₂, pO₂.

Stepen endokrinog odgovora na hirurški stres praćen je pomoću: kortizola, adrenalina, noradrenalina, dopamina, TSH i FT₄.

Kod obe grupe po dolasku pacijentkinja u operacionu salu plasirana im je intravenska kanila, a zatim je uzimana venska krvi 10 ml i arterijska krv 2 ml u dva navrata, za laboratorijske i biohemijske analize biomarkera: IL 6, broj leukocita, odnos neutrofila i limfocita, CRP, fibrinogen, MPV, PDW, glikemija, kortizol, adrenalin, noradrenalin, dopamin, TSH, FT₄, kao i acidobazni status (laktati, bikarbonati, pH vrednost, pCO₂, pO₂). Za sve ove parametre, postojala su dva merenja: pre uvoda u anesteziju i neposredno nakon buđenja iz anestezije. Prvo uzorkovanje je bilo odmah po plasiranju intravenske kanile, a pre uvoda u anesteziju. Drugi uzorak uziman je u neposrednoj fazi oporavka u sobi za buđenje, 10 minuta nakon buđenja i završetka operacije.

Određivanje broja **leukocita**, **MPV**, **PDW** je vršeno na hematološkom analizatoru ABX Pentra XLR 220V „EN“ proizvođača ABX HORIBA, Japan. Normalne vrednosti leukocita su u opsegu $4,0-9,0 \times 10^9/l$, MPV 6,0–10,0 fL i PDW 10,0–18,0%.

Odnos **neutrofila i limfocita** je izračunavan prostom jednačinom podele broja neutrofila i leukocita koji su dobijeni nakon analize krvi na hematološkom analizatoru ABX Pentra XLR 220V „EN“ proizvođača ABX HORIBA, Japan. Normalna vrednost ONL je 5.

Određivanje **IL 6** u serumu je određivano imunohemijskom ECLIA (elektrohemi-luminiscenca) metodom na imunohemijskom analizatoru Cobas e411 proizvođača Roche, Switzerland. Referentne vrednosti IL-6 0,0–40,0 pg/ml.

Određivanje vrednosti **CRP i glikemije** u serumu su određivane standardnim IFCC metodama na biohemijskom analizatoru Beckman Coulter/Olympus AU680, United States. Referentne vrednosti CRP su 0,0–5,0 mg/l i glikemije 3,9–6,1 mmol/l.

Nivo **fibrinogena** u serumu je određivan metodom po Clauss-u na koagulometru BE Trombostat, proizvođača Behnk Elektronik, Germany. Referentne vrednosti fibrinogena su 2,0–4,0 g/l.

Određivanje nivoa **kortizola** u serumu određivano je metodom hemiluminiscencijom na aparatu Atelica IM 1300 Analyzer. Referentne vrednosti kortizola su 145,4–619,4 nmol/L.

Nivo hormona **TSH i FT4** u serumu je određivano imunohemijskom ECLIA (elektrohemi-luminiscenca) metodom na imunohemijskom analizatoru Cobas e411 proizvođača Roche, Switzerland. Referentne vrednosti su za TSH 0,400–4,600 mIU/L, i FT4 9,00–19,00 pmol/L.

Nivo hormona **adrenalin, noradrenalin i dopamin** u serumu je određivano ELISA testom na aparatu SpectraMax, Molecular Devices LLC, San Jose, USA. Referentne vrednosti su za adrenalin < 100 pg/ml, noradrenalin < 600 pg/ml, i dopamin < 100 pg/ml.

Gasne analize krvi **pH, pO₂, pCO₂, laktati i bikarbonati** rađene su na aparatu GEM Premier 5000 Premier, Instrumentation Laboratory company, Bedford, USA. Referentne vrednosti su za pH 7,35–7,45, pO₂ 80,00–100,00 mmHg, pCO₂ 35–45 mmHg, laktati 0,5–2,0 mmol/L, bikarbonati 22,0–28,00 mmol/L.

Postoperativni bol je procenjivan u 5 navrata: prvo u sobi za postanestezijski nadzor 30 minuta nakon buđenja, zatim 2, 6, 12 i 24 sati nakon buđenja i završetka operacije. Za merenje nivoa postoperativnog bola korišćena je VAS skala. U slučaju postojanja bola tj. ako je na VAS skor bio 4, ili više od 4, ordiniran je 1gr Paracetamola iv. (Paracetamol®, Actavis, 10mg/ml). U slučaju da u posmatranom periodu bol nije kupiran sa dve doze Paracetamola, Tramadol (Trodon® 50mg/ml, Hemofarm AD) je bio dostupan za probojni bol. Beleženo je vreme prime-ne prve doze sistemskog analgetika postoperativno, ukupan broj doza kao i ukupna potrošnja sistemskih analgetika.

Beležena su vremena trajanja anestezija, operacija, vremena trajanja ESPB (vreme kada je zbog pojave bola ordiniran prvi nesteroidni analgetik), kao i ukupna potrošnja svih medika-menata u perioperativnom periodu.

10. STATISTIČKA OBRADA PODATAKA

Podaci su prikazani u vidu aritmetičke sredine i standardne devijacije ili u vidu apsolutnih i relativnih brojeva. Normalnost raspodele podataka je testirana Kolomogorov-Smirnov testom. Poređenje kontinuiranih varijabli su vršene t testom ukoliko je raspodela podataka normalna. Ukoliko raspodela podataka nije normalna poređenje vrednosti između dve grupe vršeno je Mann-Whitney testom.

Poređenje ispitivanim parametara u ponovljenim merenjima je testirano korišćenjem ANOVA za ponovljena merenja, odnosno rađena je dvofaktorska analiza varijanse sa jednim ponovljenim faktorom (vreme – 10 merenja: pre uvoda, posle uvoda, pre incizije, 5 min posle reza, 15 min posle reza, 25 min posle reza, 30 min posle reza, 35 min posle reza, pre samog završetka, nakon buđenja) i neponovljeni faktor – 2 grupe sa različitim tretmanima (OETA i OETA ± ESPB). Poređenje vrednosti u ponovljenim merenjima je vršeno prema standardnoj šemi. U analizi ponovljenih merenja tumačeni su sledeći efekti: ukupan efekat vremena, ukupan efekat grupa i efekat interakcije vreme i grupa. Ukoliko se u analizi za ponovljenja merenja pokaže da postoji statistički značajna interakcija u tom slučaju se ispituje prost efekat, odnosno pored se vrednosti ispitivanih varijabli između grupa u pojedinačnim vremenskim tačkama. Ukoliko je analiza pokazala da nema statistički značajne interakcije interpretiran je glavni efekat faktora. Ukupan efekat vremena ukazuje da ima statistički značajne razlike u vrednostima zavisne promenljive tokom vremena. Ukupan efekat grupa ukazuje da li u proseku ima statistički značajne razlike u prosečnim vrednostima zavisne promenljive između grupa. Efekat interakcije vreme i grupa ukazuje da li se tokom vremena zavisna promenljiva statistički značajno menjala između grupa. Za procenu sferičnosti podataka korišćen je Mauchly-jev test. Ukoliko nije zadovoljena sferičnost podataka u ANOVA za ponovljena merenja korišćena je Greenhouse-Geisser ili Huynh-Feldt korekcija. I to po sledećem pravilu: ukoliko je $\epsilon < 0,75$ primenjuje se Greenhouse-Geisser korekcija, u suprotnom primenjuje se Huynh-Feldt korekcija. Hipoteza je testirana sa pragom značajnosti $p < 0,05$. Analiza podataka je vršena u programskom paketu SPSS 16.0.

11. REZULTATI

11.1. DEMOGRAFSKI PODACI ISPITANIKA

U istraživanje je uključeno 48 pacijentkinja kojima je rađena hirurška intervencija po tipu modifikovane radikalne mastektomije, na Klinici za endokrinu hirurgiju i hirurgiju dojke u Univerzitetском kliničkom centru u Nišu, u periodu od januara 2023. do oktobra 2023.godine, a koje su ispunjavale sve kriterijume za uključivanje u studiju.

11.1.1. Prosečna starost

Prosečna starost pacijentkinja bila je $59,73 \pm 6,18$ godina u rasponu od min 50 godina do max 65 godina. U grupi „OETA“ prosečna starost je iznosila je $60,96 \pm 5,51$, dok je u grupi „OETA+ESPB“ ta vrednost iznosila $58,50 \pm 6,68$. Starosna struktura ispitivane populacije je ujednačena između grupa ($p=0,171$) i prikazana je u Tabeli 3.

Tabela 3. Starosna struktura ispitivane populacije

Karakteristike	OETA (n=24)	OETA ± ESPB (n=24)	p ¹
Starost	$60,96 \pm 5,51$	$58,50 \pm 6,68$	0,171

¹t-test

11.1.2. Kliničke karakteristike ispitivane populacije

(indeks telesne težine – BMI, ASA skor i HTA)

Prosečna vrednost indeksa telesne težine (BMI) pacijentkinja u grupi „OETA“ iznosila je $24,54 \pm 1,93$, dok je u grupi „OETA+ESPB“ ta vrednost iznosila $24,17 \pm 1,49$. Prosečne vrednosti indeksa telesne težine su ujednačene između grupa ($p=0,456$), i prikazane su u Tabeli 4.

Tabela 4. Prosečne vrednosti indeksa telesne težine u ispitivanim grupama

Karakteristike	OETA (n=24)	OETA ± ESPB (n=24)	p ¹
Indeks telesne težine (BMI)	$24,54 \pm 1,93$	$24,17 \pm 1,49$	0,456

¹ t-test

Distribucija ASA skora i učestalost hipertenzije se ne razlikuju statistički značajno između grupa ($p=0,456$, odnosno $p=1,000$) (Tabela 5).

Tabela 5. Distribucija ASA skora i učestalost hipertenzije (HTA) u ispitivanim grupama

Karakteristike			OETA	OETA ± ESPB	p^1
ASA skor	1	n-%	12	50,0%	1,000
	2	n-%	12	50,0%	
HTA		n-%	8	53,3%	1,000

¹ Hi-kvadrat test

11.2. OSNOVNI PODACI O HIRURŠKIM INTERVENCIJAMA I ANESTEZIJI

Sve 48 pacijentkinje koje su uključene u ovo istraživanje, su imale indikaciju od strane onkološkog konzilijuma za izvođenje hirurške intervencije zbog tumorskog procesa na dojci.

11.2.1. Vrsta i dužina operacije

Tip hirurške intervencije koju je izvodio isti hirurški tim je modifikovana radikalna mastektomija.

Prosečno trajanje hirurške intervencije u minutima u grupi „OETA“ iznosilo je $76,46 \pm 23,93$, dok je u grupi „OETA+ESPB“ ta vrednost iznosila $76,00 \pm 13,57$. Trajanje hirurške intervencije je ujednačeno u ispitivanim grupama ($p=0,935$), kao i intraoperativni gubitak krvi ($p=0,209$) prikazano je na Tabeli 6.

Tabela 6. Prosečno trajanje hirurške intervencije u ispitivanim grupama

Karakteristike	OETA (n=24)	OETA ± ESPB (n=24)	p^1
Trajanje hirurške intervencije (min)	$76,46 \pm 23,93$	$76,00 \pm 13,57$	0,935
Intraoperativni gubitak krvi (ml)	$57,08 \pm 49,89$	$39,58 \pm 40,32$	0,209 ²

¹ t-test, ² Mann-Whitney test

11.2.2. Dužina trajanja opšte anestezije

Prosečno trajanje opšte anestezije u minutima u grupi „OETA“ iznosilo je $90,83 \pm 24,08$, dok je u grupi „OETA+ESPB“ ta vrednost iznosila $90,28 \pm 14,81$. Trajanje opšte anestezije je ujednačeno u ispitivanim grupama ($p=0,926$), prikazano je na Tabeli 7.

Tabela 7. Prosečno trajanje anestezije u ispitivanim grupama

Karakteristike	OETA (n=24)	OETA ± ESPB (n=24)	p ¹
Trajanje opšte anestezije (min)	90,83±24,08	90,28±14,81	0,926

¹ t-test,

11.3. INTRAOPERATIVNA POTROŠNJA LEKOVA

Učestalost davanja benzodiazepina (94,4% vs 12,5%) je statistički značajno češća kod OETA pacijenata ($p < 0,001$). Ukupno intraoperativno davanje anestetika je statistički značajno veće kod OETA pacijenata ($p = 0,012$). Ukupno intraoperativno davanje opioda nije pokazalo statističku značajnu razliku ($p = 0,248$) između kontrolne (OETA) i eksperimentalne grupe (OETA + ESPB) – Tabela 8.

Tabela 8. Intraoperativna potrošnja lekova u ispitivanim grupama

Karakteristika		OETA	OETA ± ESPB	p ¹
Davanje benzodiazepina	n-%	17 94,4%	3 12,5%	<0,001
Ukupna potrošnja benzodiazepina (mg)		2,82± 0,88	3,67± 1,16	0,216 ³
Intraoperativna potrošnja opioda, Remifentanil (µg)		505,38±247,18	390,71±91,49	0,248 ³
Intraoperativna potrošnja anestetika, Propofol (mg)		475,83±152,88	372,13±94,15	0,012 ³

¹ t-test, ³ Mann-Whitney test

11.4. ANALIZA KLINIČKOG MONITORINGA

Klinički monitoring je uključivao parametre koji mogu ukazati na hirurški stres, i oni su kontinuirano praćeni u obe grupe. To uključuje stepen dubine anestezije – P_{Si}, indeks rezerve kiseonika – ORI, neinvazivno praćenje promena dinamike tečnosti tokom respiratornog ciklusa – P_{Vi}, neinvazivno praćenje hemoglobina – SpHb, broj srčanih otkucaja u minuti, neinvazivno merenje krvnog pritiska, i saturaciju pulsno oksimetrijom. Vrednosti vitalnih parametara su detaljno dokumentovane u karti anestezije i u protokolu istraživanja. Za statističku analizu su uzete 10 merenja: inicijalne vrednosti pre uvoda, vrednosti odmah nakon uvoda u anesteziju, vrednosti pre incizije, te vrednosti 5, 15, 25, 30, i 35 minuta nakon hirurškog reza, vrednosti neposredno pre završetka hirurške intervencije, i vrednosti nakon buđenja iz anestezije.

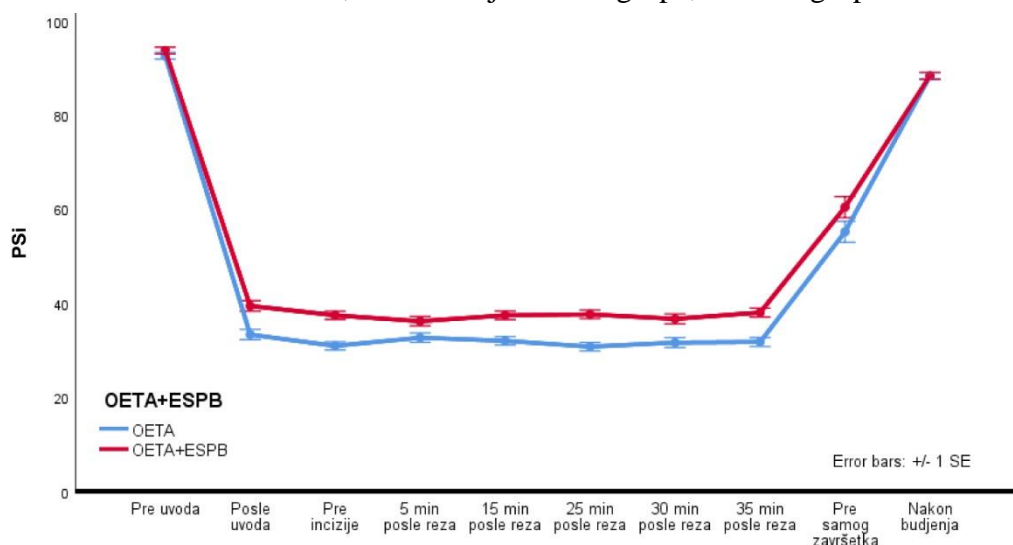
11.4.1. Indeks za praćenje stepena dubine anestezije (PSi)

Vrednosti PSi se u ispitivanom periodu praćenja analizirane su ANOVOM za ponovljenja merenja u odnosu na ispitivane grupe. Utvrđeno je da postoji statistički značajan efekat vremena ($p < 0,001$) i interakcija vreme*grupa ($p < 0,001$). Statistički značajna interakcija vreme*grupa sugerise se da se efekat vremene razlikuje između OETA i OETA + ESPB grupe, odnosno da dve grupe statistički značajno različito reaguju na tretmane u različitim vremenskim tačkama. Analiza prostih efekata je pokazala da su vrednosti PSi statistički značajno razlikuju između grupa u sledećim vremenskim tačkama: posle uvoda ($p < 0,001$), pre incizije ($p < 0,001$), 5 min posle reza ($p = 0,017$), 15 min posle reza ($p < 0,001$), 25 min posle reza ($p < 0,001$), 30 min posle reza ($p = 0,002$), 35 min posle reza ($p < 0,001$) (Tabela 9, Grafikon 1).

Tabela 9. PSi u periodu praćenja u odnosu na ispitivane grupe

PSi	OETA	OETA + ESPB	Prost efekat	Glavni efekat
Pre uvoda	92,63 ± 4,16	93,75 ± 2,44	0,259	<0,001
Posle uvoda	33,38 ± 6,68	39,46 ± 3,59	<0,001	0,031
Pre incizije	30,96 ± 5,35	37,46 ± 2,83	<0,001	<0,001
5 min posle reza	32,71 ± 6,17	36,21 ± 2,86	0,017	
15 min posle reza	32,04 ± 5,46	37,46 ± 3,05	<0,001	
25 min posle reza	30,79 ± 5,33	37,67 ± 3,23	<0,001	
30 min posle reza	31,67 ± 6,74	36,71 ± 2,90	0,002	
35 min posle reza	31,79 ± 6,03	38,04 ± 2,56	<0,001	
Pre samog završetka	55,21 ± 14,08	60,46 ± 6,64	0,108	
Nakon buđenja	88,33 ± 3,95	88,38 ± 3,20	0,968	

¹ efekat vremena, ² interakcija vreme*grupa, ³ efekat grupa



Grafikon 1. PSi u periodu praćenja u odnosu na ispitivane grupe

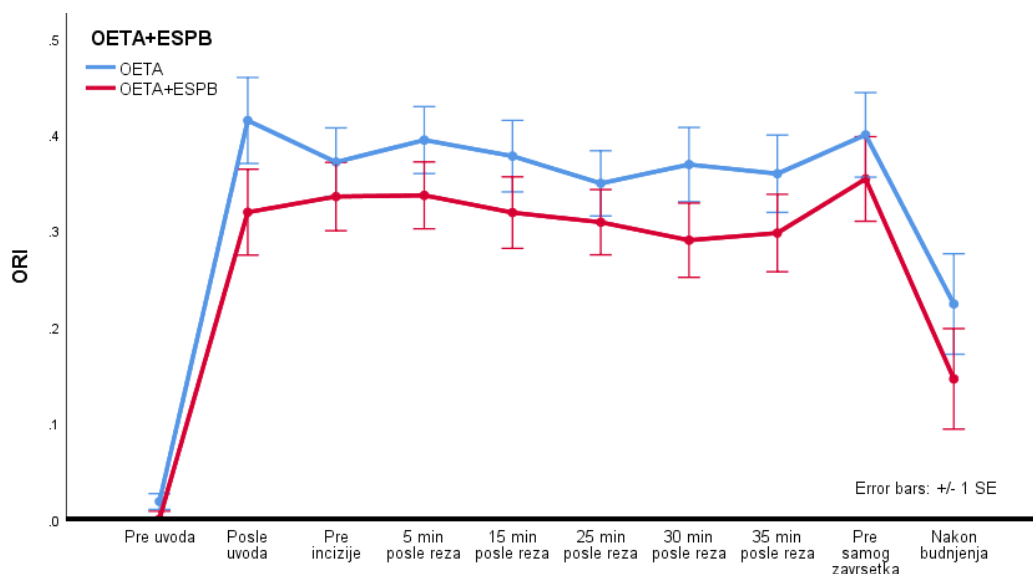
11.4.2. Indeks rezervi kiseonika (ORI)

Vrednosti ORI se u ispitivanom periodu praćenja analizirane su ANOVOM za ponovljena merenja u odnosu na ispitivane grupe. Utvrđeno je da postoji statistički značajan efekat vremena ($p < 0,001$), a efekat grupa ($p = 0,155$) i interakcija vreme grupa ($p = 0,851$) nisu statistički značajni. Post hoc analiza je pokazala da su vrednosti pre uvoda statistički značajno manje u odnosu na sve ostale tačke merenja ($p < 0,001$ za sve osim vs nakon buđenja $p = 0,002$). Vrednosti nakon buđenja su statistički značajno manje u odnosu na sve tačke merenja osim prvog merenja i posle 30 min posle reza ($p < 0,05$) (Tabela 10, Grafikon 2).

Tabela 10. ORI u periodu praćenja u odnosu na ispitivane grupe

ORI	OETA	OETA + ESPB	p
Pre uvoda	0,018±0,057	0,000±0,000	<0,001
Posle uvoda	0,415±0,221	0,319±0,217	0,851
Pre incizije	0,371±0,192	0,335±0,154	0,155
5 min posle reza	0,394±0,208	0,337±0,121	
15 min posle reza	0,378±0,226	0,319±0,124	
25 min posle reza	0,349±0,200	0,309±0,124	
30 min posle reza	0,369±0,228	0,290±0,140	
35 min posle reza	0,359±0,251	0,298±0,121	
Pre samog završetka	0,400±0,241	0,354±0,187	
Nakon buđenja	0,224±0,284	0,146±0,225	

¹ efekat vremena, ² interakcija vreme*grupa, ³ efekat grupa.



Grafikon 2. ORI u periodu praćenja u odnosu na ispitivane grupe

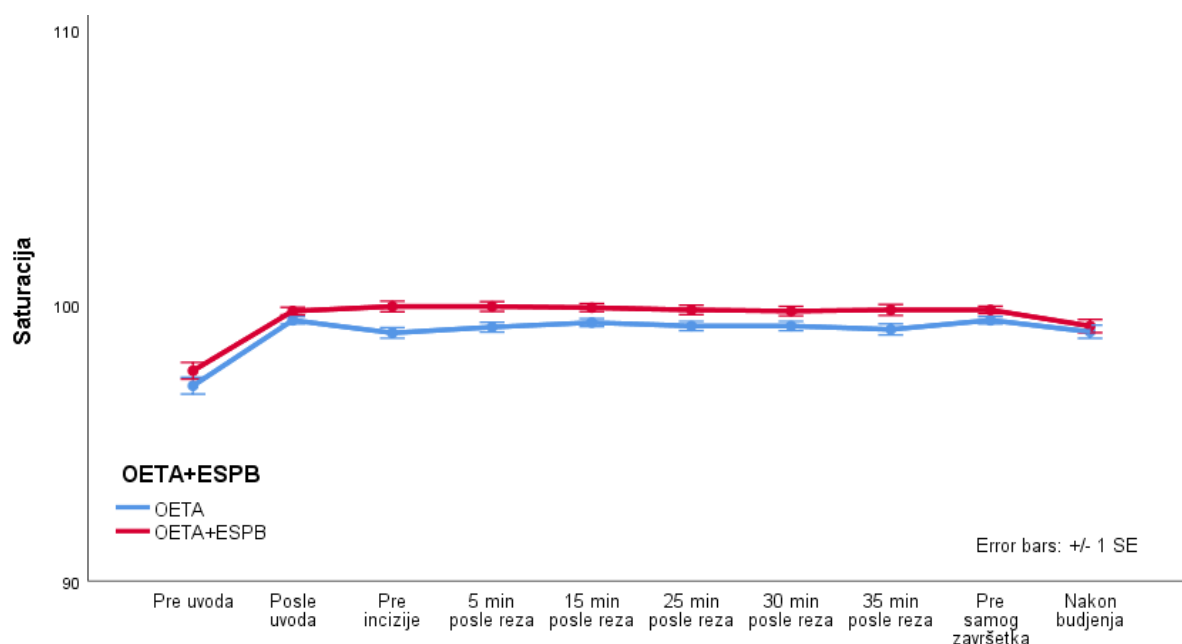
11.4.3. Pulsna oksimetrija – saturacija (SpO2)

Vrednosti SpO2 se u ispitivanom periodu praćenja analizirane su ANOVOM za ponovljenja merenja u odnosu na ispitivane grupe. Utvrđeno je da postoji statistički značajan efekat vremena ($p < 0,001$) i efekat grupe ($p = 0,009$) kod vrednosti SpO2. Post hoc analizom je utvrđeno da se vrednosti saturacije pre uvida statistički značajno manje u odnosu na sva ostala merenja ($p < 0,001$ za sve) (Tabela 11, Grafikon 3).

Tabela 11. Saturacija u periodu praćenja u odnosu na ispitivane grupe

Saturacija	OETA	OETA + ESPB	Prost efekat	Glavni efekat
Pre uvida	97,08±1,77	97,63±1,13	0,214	<0,001
Posle uvida	99,46±0,83	99,79±0,41	0,088	0,290
Pre incizije	99,00±1,32	99,96±0,20	0,002	0,009
5 min posle reza	99,21±1,22	99,96±0,20	0,006	
15 min posle reza	99,38±0,97	99,92±0,28	0,014	
25 min posle reza	99,25±1,11	99,83±0,38	0,022	
30 min posle reza	99,25±1,11	99,79±0,41	0,033	
35 min posle reza	99,13±1,33	99,83±0,38	0,018	
Pre samog završetka	99,46±0,83	99,83±0,38	0,053	
Nakon buđenja	99,04±1,43	99,25±0,85	0,543	

¹ efekat vremena, ² interakcija vreme*grupa, ³ efekat grupa,



Grafikon 3. Saturacija u periodu praćenja u odnosu na ispitivane grupe

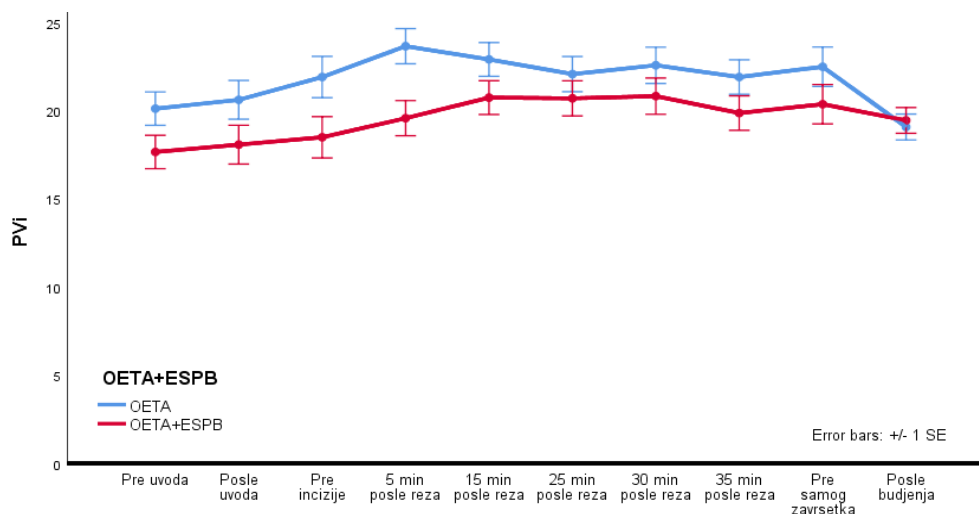
11.4.4. Indeks za neinvanzivno praćenje promena dinamike tečnosti tokom respiratornog ciklusa (PVi)

Vrednosti PVi se u ispitivanom periodu praćenja analizirane su ANOVOM za ponovljenja merenja u odnosu na ispitivane grupe. Utvrđeno je da postoji statistički značajan efekat vremena ($p < 0,001$) i interakcija vreme*grupa ($p = 0,049$). Statistički značajna interakcija vreme*grupa sugeriše se da se efekat vremene razlikuje između OETA i OETA + ESPB grupe, odnosno da dve grupe statistički značajno različito reaguju na tretmane u različitim vremenskim tačkama. Analiza prostih efekata je pokazala da su vrednosti PVi statistički značajno razlikuju između grupa u sledećim vremenskim tačkama: pre incizije ($p = 0,048$), 5 min posle reza ($p = 0,007$) (Tabela 12, Grafikon 4).

Tabela 12. PVi u periodu praćenja u odnosu na ispitivane grupe

PVi	OETA	OETA + ESPB	Prost efekat	Glavni efekat
Pre uvoda	20,13 ± 5,89	17,67 ± 2,91	0,076	<0,001
Posle uvoda	20,63 ± 6,85	18,08 ± 3,35	0,112	0,222
Pre incizije	21,92 ± 7,54	18,5 ± 2,99	0,048	0,049
5 min posle reza	23,67 ± 6,27	19,58 ± 2,87	0,007	
15 min posle reza	22,92 ± 5,88	20,75 ± 3,07	0,116	
25 min posle reza	22,08 ± 5,94	20,71 ± 3,51	0,334	
30 min posle reza	22,58 ± 6,33	20,83 ± 3,25	0,237	
35 min posle reza	21,92 ± 5,97	19,88 ± 3,21	0,149	
Pre samog završetka	22,50 ± 6,88	20,38 ± 3,55	0,188	
Nakon buđenja	19,08 ± 4,40	19,46 ± 2,52	0,719	

¹ efekat vremena, ² interakcija vreme*grupa, ³ efekat grupa,



Grafikon 4. PVi u periodu praćenja u odnosu na ispitivane grupe

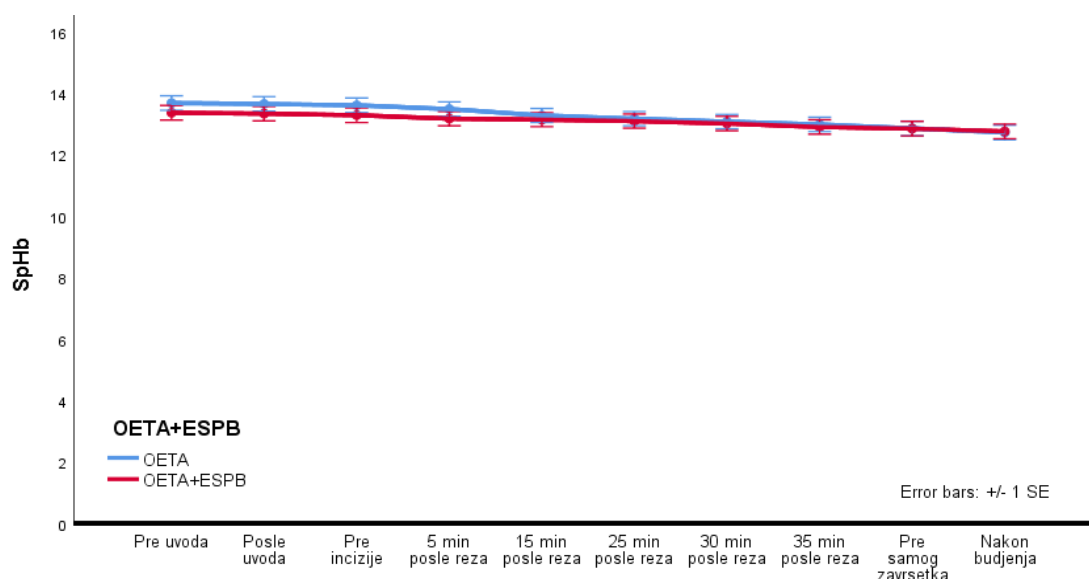
11.4.5. Neinvanzivno praćenje hemoglobina (SpHb)

Vrednosti SpHb se u ispitivanom periodu praćenja analizirane su ANOVOM za ponovljenja merenja u odnosu na ispitivane grupe. Utvrđeno je da postoji statistički značajan efekat vremena ($p < 0,001$) i interakcija vreme*grupa ($p = 0,015$). Vrednosti SpHb se statistički značajno smanjuju kontinuirano tokom perioda praćenja i postoji statistički značajna razlika između svih tačaka merenja ($p < 0,05$), osim između preposlednjeg i poslednjeg merenja. Analiza prostih efekata je pokazala da su vrednosti SpHb ne razlikuju statistički značajno između grupa u pojedinačnim vremenskim tačkama ($p > 0,05$) (Tabela 13, Grafikon 5).

Tabela 13. SpHb u periodu praćenja u odnosu na ispitivane grupe

SpHb	OETA	OETA + ESPB	Prost efekat	Glavni efekat
Pre uvoda	13,69±1,10	13,37±1,21	0,349	<0,001
Posle uvoda	13,66±1,10	13,34±1,21	0,348	0,015
Pre incizije	13,61±1,12	13,29±1,22	0,346	0,624
5 min posle reza	13,49±1,14	13,18±1,15	0,349	
15 min posle reza	13,28±1,07	13,15±1,16	0,671	
25 min posle reza	13,18±1,09	13,10±1,16	0,809	
30 min posle reza	13,08±1,15	13,02±1,14	0,851	
35 min posle reza	12,99±1,19	12,91±1,10	0,803	
Pre samog završetka	12,86±1,21	12,85±1,10	0,980	
Nakon buđenja	12,73±1,25	12,76±1,08	0,922	

¹ efekat vremena, ² interakcija vreme*grupa, ³ efekat grupa,



Grafikon 5. SpHb u periodu praćenja u odnosu na ispitivane grupe

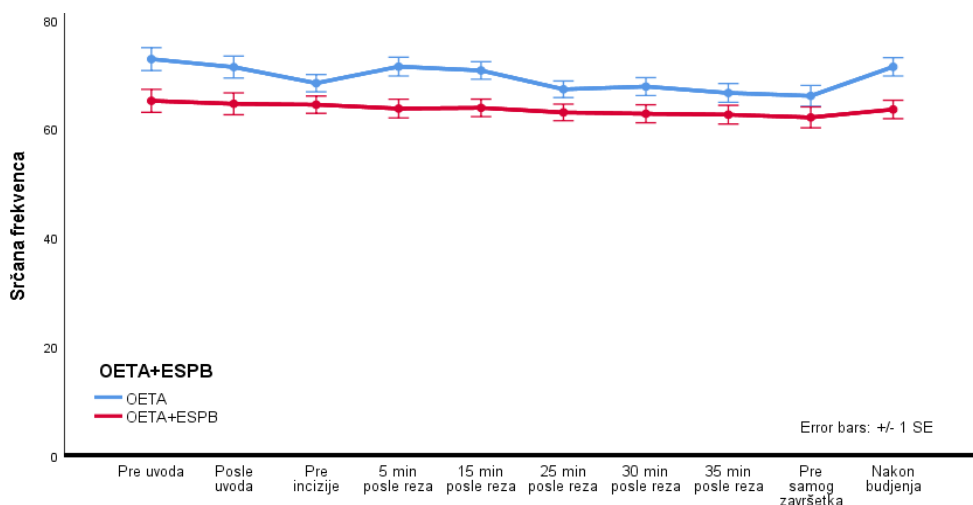
11.4.6. Srčana frekvencija (SF)

Analiza srčane frekvencije u ponovljenim merenjima između dve grupe je pokazala da postoji statistički značajan efekat vremena ($p < 0,001$) i statistički značajan efekat grupa ($p = 0,008$). Značajan efekat vremena ukazuje na to da se srčana frekvencija značajno promenila tokom vremena u našem istraživanju. I to između sledećih vremenskih tačaka: pre uvoda u odnosu na 25 min posle reza ($p = 0,017$) i u odnosu na 35 min posle reza ($p = 0,006$), zatim 15 min posle reza u odnosu na 35 min posle reza ($p = 0,032$). Na grafikonu je prikazano kretanje prosečnih vrednosti srčane frekvencije obe grupe, u posmatranim vremenskim intervalima, na kome se uočavaju veće promene srčane frekvencije u grupi "OETA", dok je srčana frekvencija u grupi "OETA+ESPB" bila ujednačenija (Tabela 14, Grafikon 6).

Tabela 14. SF u periodu praćenja u odnosu na ispitivane grupe

SF	OETA	OETA + ESPB	p
Pre uvoda	72,83±12,63	65,17 ±7,35	<0,001
Posle uvoda	71,38±11,46	64,63 ±7,91	0,236
Pre incizije	68,42± 8,32	64,46 ±7,21	0,008
5 min posle reza	71,46± 9,32	63,75 ±7,44	
15 min posle reza	70,75± 8,09	63,88 ±7,66	
25 min posle reza	67,29± 7,45	63,04 ±7,50	
30 min posle reza	67,79± 8,58	62,79 ±7,55	
35 min posle reza	66,63± 9,22	62,63 ±7,57	
Pre samog završetka	66,08±11,19	62,13 ±7,23	
Nakon buđenja	71,42± 9,05	63,58 ±7,39	

¹ efekat vremena, ² interakcija vreme*grupa, ³ efekat grupa,



Grafikon 6. SF u periodu praćenja u odnosu na ispitivane grupe

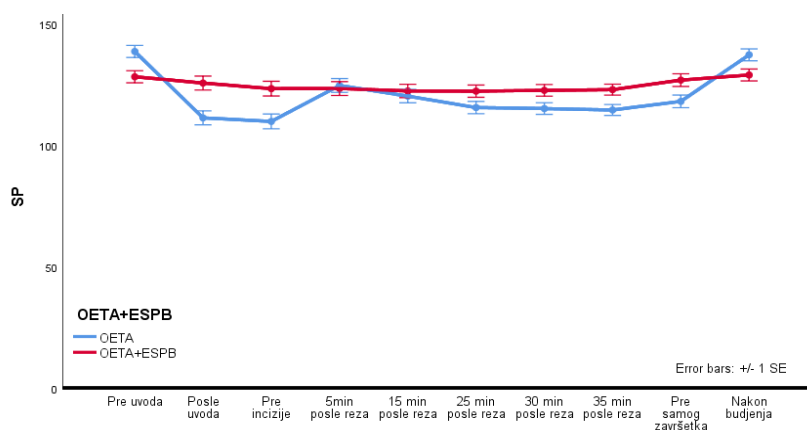
11.4.7. Sistolni arterijski krvni pritisak (SP)

Vrednosti sistolnog pritiska se u ispitivanom periodu praćenja analizirane su ANOVOM za ponovljenja merenja u odnosu na ispitivane grupe. Utvrđeno je da postoji statistički značajan efekat vremena ($p < 0,001$) i interakcija vreme*grupa ($p < 0,001$). Statistički značajna interakcija vreme*grupa sugerise se da se efekat vremene razlikuje između OETA i OETA + ESPB grupe, odnosno da dve grupe statistički značajno različito reaguju na tretmane u različitim vremenskim tačkama. Analiza prostih efekata je pokazala da su vrednosti sistolnog pritiska statistički značajno veće pre uvida kod OETA ($p = 0,006$), zatim su posle uvida i pre incizije statistički značajno veće kod OETA+ESPB ($p = 0,001$, odnosno $p = 0,004$). Statistički značajna razlika postoji i između sledećih vremenskih tačaka: 30 min posle reza ($p = 0,034$), 35 min posle reza ($p = 0,013$), Pre samog završetka ($p = 0,023$), Nakon buđenja ($p = 0,024$). Na grafikonu je prikazano kretanje prosečnih vrednosti SP obe grupe, u zadatim vremenskim intervalima, na kome se uočavaju veće promene SP u grupi “OETA”, dok je SP u grupi “OETA+ESPB” bio ujednačeniji (Tabela 15, Grafikon 7).

Tabela 15. SP u ispitivanom periodu u odnosu na ispitivane grupe

SP	OETA	OETA + ESPB	Prost efekat	Glavni efekat
Pre uvida	138,58 ± 15,49	128,17 ± 7,50	0,006	<0,001 ¹
Posle uvida	111,25 ± 18,39	125,58 ± 7,73	0,001	<0,001 ²
Pre incizije	109,79 ± 19,35	123,29 ± 8,28	0,004	0,156 ³
5 min posle reza	124,58 ± 17,51	123,33 ± 9,19	0,759	
15 min posle reza	120,21 ± 16,85	122,33 ± 8,93	0,589	
25 min posle reza	115,5 ± 16,01	122,25 ± 7,14	0,068	
30 min posle reza	115,08 ± 15,06	122,58 ± 6,97	0,034	
35 min posle reza	114,5 ± 14,47	122,88 ± 5,81	0,013	
Pre samog završetka	118,04 ± 16,18	126,79 ± 7,90	0,023	
Nakon buđenja	137,21 ± 16,34	128,92 ± 4,65	0,024	

¹ efekat vremena, ² interakcija vreme*grupa, ³ efekat grupa,



Grafikon 7. SP u periodu praćenja u odnosu na ispitivane grupe

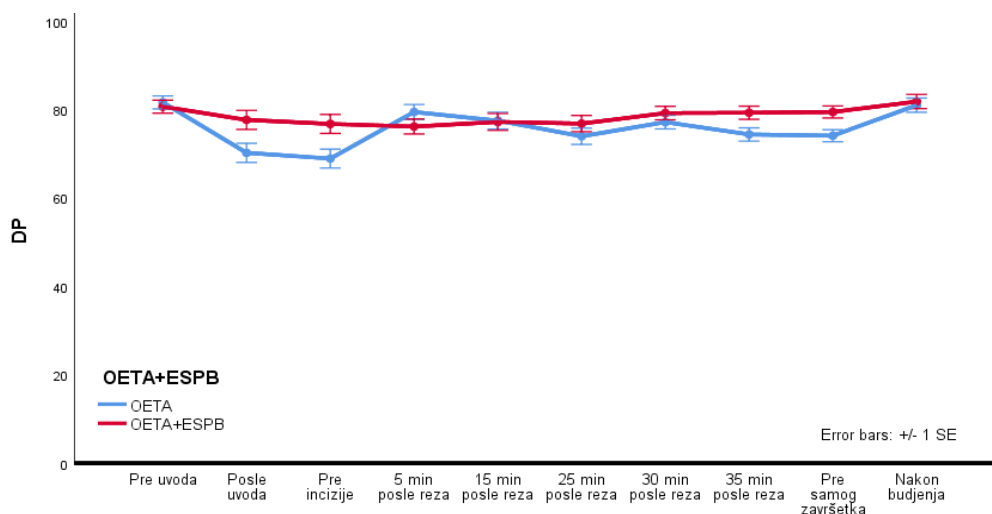
11.4.8. Dijastolni arterijski krvni pritisak (DP)

Vrednosti dijastolnog pritiska se u ispitivanom periodu praćenja analizirane su ANOVOM za ponovljenja merenja u odnosu na ispitivane grupe. Utvrđeno je da postoji statistički značajan efekat vremena ($p < 0,001$) i interakcija vreme*grupa ($p = 0,005$). Statistički značajna interakcija vreme*grupa sugerise se da se efekat vremena razlikuje između OETA i OETA + ESPB grupe, odnosno da dve grupe statistički značajno različito reaguju na tretmane u različitim vremenskim tačkama. Analiza prostih efekata je pokazala da su vrednosti dijastolnog pritiska statistički značajno veće posle uvoda i pre incizije veće kod OETA+ESPB ($p = 0,019$, odnosno $p = 0,013$). Statistički značajna razlika između grupa postoji i kod sledećih vremenskih tačaka: 35 min posle reza ($p = 0,027$) i pre samog završetka ($p = 0,008$) (Tabela 16, Grafikon 8).

Tabela 16. DP u ispitivanom periodu u odnosu na ispitivane grupe

DP	OETA	OETA ± ESPB	Prost efekat	Glavni efekat
Pre uvoda	81,67 ± 6,95	80,71 ± 7,39	0,646	<0,001 ¹
Posle uvoda	70,25 ± 13,42	77,71 ± 6,62	0,019	0,005 ²
Pre incizije	68,96 ± 13,25	76,79 ± 6,70	0,013	0,111 ³
5 min posle reza	79,5 ± 9,67	76,21 ± 6,65	0,176	
15 min posle reza	77,54 ± 11,24	77,25 ± 6,94	0,914	
25 min posle reza	74,00 ± 11,53	76,88 ± 5,48	0,278	
30 min posle reza	77,21 ± 9,20	79,25 ± 5,43	0,355	
35 min posle reza	74,42 ± 9,71	79,33 ± 3,61	0,027	
Pre samog završetka	74,13 ± 8,12	79,50 ± 4,88	0,008	
Nakon buđenja	81,04 ± 9,91	81,88 ± 5,13	0,717	

¹ efekat vremena, ² interakcija vreme*grupa, ³ efekat grupa,



Grafikon 8. DP u periodu praćenja u odnosu na ispitivane grupe

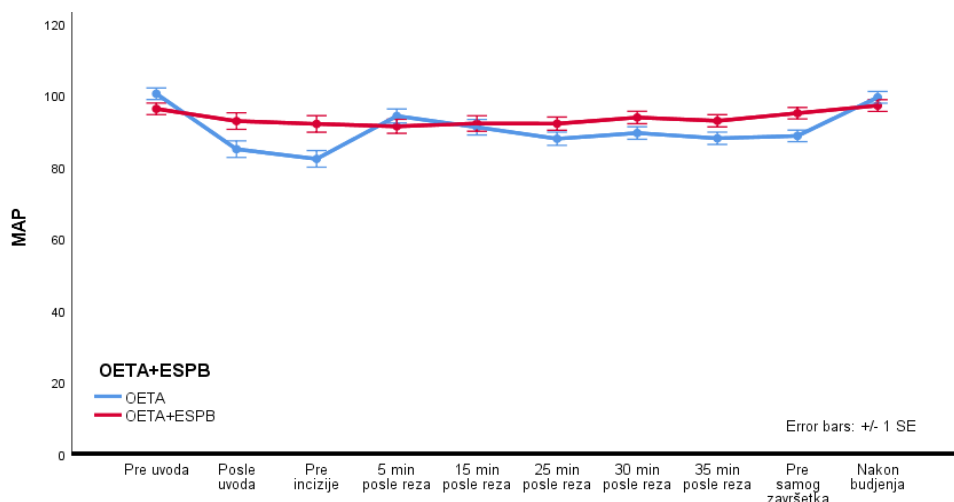
11.4.9. Srednji arterijski krvni pritisak (MAP)

Vrednosti srednjeg arterijskog pritiska (Mean Arterial Pressure – MAP) se u ispitivanom periodu praćenja analizirane su ANOVOM za ponovljenja merenja u odnosu na ispitivane grupe. Utvrđeno je da postoji statistički značajan efekat vremena ($p < 0,001$) i interakcija vreme*grupa ($p < 0,001$). Statistički značajna interakcija vreme*grupa sugerise se da se efekat vremene razlikuje između OETA i OETA + ESPB grupe, odnosno da dve grupe statistički značajno različito reaguju na tretmane u različitim vremenskim tačkama. Analiza prostih efekata je pokazala da su vrednosti MAP statistički značajno veće posle uvoda i pre incizije kod OETA+ESPB ($p = 0,022$, odnosno $p = 0,006$). Statistički značajna razlika postoji i između sledećih vremenskih tačaka: 30 min posle reza ($p = 0,034$), 35 min posle reza ($p = 0,013$), Pre samog završetka ($p = 0,023$), Nakon buđenja ($p = 0,024$) (Tabela 17, Grafikon 9).

Tabela 17. MAP u periodu praćenja u odnosu na ispitivane grupe

MAP	OETA	OETA + ESPB	Prost efekat	Glavni efekat
Pre uvoda	100,42 ± 8,95	96,21 ± 6,65	0,071	<0,001
Posle uvoda	84,96 ± 14,48	92,79 ± 6,80	0,022	<0,001
Pre incizije	82,25 ± 14,72	92,00 ± 6,35	0,006	0,148
5 min posle reza	94,21 ± 11,79	91,33 ± 6,77	0,307	
15 min posle reza	91,08 ± 12,94	92,13 ± 7,46	0,734	
25 min posle reza	87,88 ± 11,46	92,08 ± 5,65	0,116	
30 min posle reza	89,46 ± 10,67	93,79 ± 5,56	0,086	
35 min posle reza	88 ± 11,01	92,88 ± 4,46	0,053	
Pre samog završetka	88,67 ± 10,41	95,00 ± 3,82	0,009	
Nakon buđenja	99,42 ± 10,39	97,13 ± 4,53	0,317	

¹ efekat vremena, ² interakcija vreme*grupa, ³ efekat grupa,



Grafikon 9. MAP u periodu praćenja u odnosu na ispitivane grupe

11.5. ANALIZA LABORATORIJSKIH PARAMETARA

U okviru istraživanja, praćeni su vrednosti laboratorijskih parametra inflamatornog, endokrinog i metaboličkog odgovora kao i acidobazne ravnoteže.

U obe grupe praćeni su sledeći laboratorijski i biohemijski parametri:

- IL 6,
- broj leukocita,
- odnos neutrofila i limfocita,
- CRP,
- fibrinogen,
- MPV,
- PDW,
- glikemija,
- acidobazni status (laktati, bikarbonati, pH vrednost, pCO₂, pO₂),
- kortizol,
- adrenalin, noradrenalin, dopamin,
- TSH, FT4.

Za sve ove parametre, postojala su dva merenja: pre uvida u anesteziju i neposredno nakon buđenja iz anestezije.

11.5.1. Inflamatorni odgovor

Tokom istraživanja pratili smo parametre inflamatornog odgovora: IL-6, broj leukocita, broj neutrofila, odnos neutrofila i limfocita, fibrinogen, MPV, PDW. Za sve ispitivane parametre postojala su dva merenja: pre uvida u anesteziju i neposredno nakon buđenja.

11.5.1.1. Vrednosti IL-6

Nivo IL-6 <1,5 imalo je 83,3% pacijenata OETA grupe i svi pacijenti OETA+ESPB. Utvrđeno je da ne postoji statistički značajna razlika u vrednostima IL-6 <1,5 u ispitivanim grupama (p=0,109).

11.5.1.2. Vrednosti broja leukocita

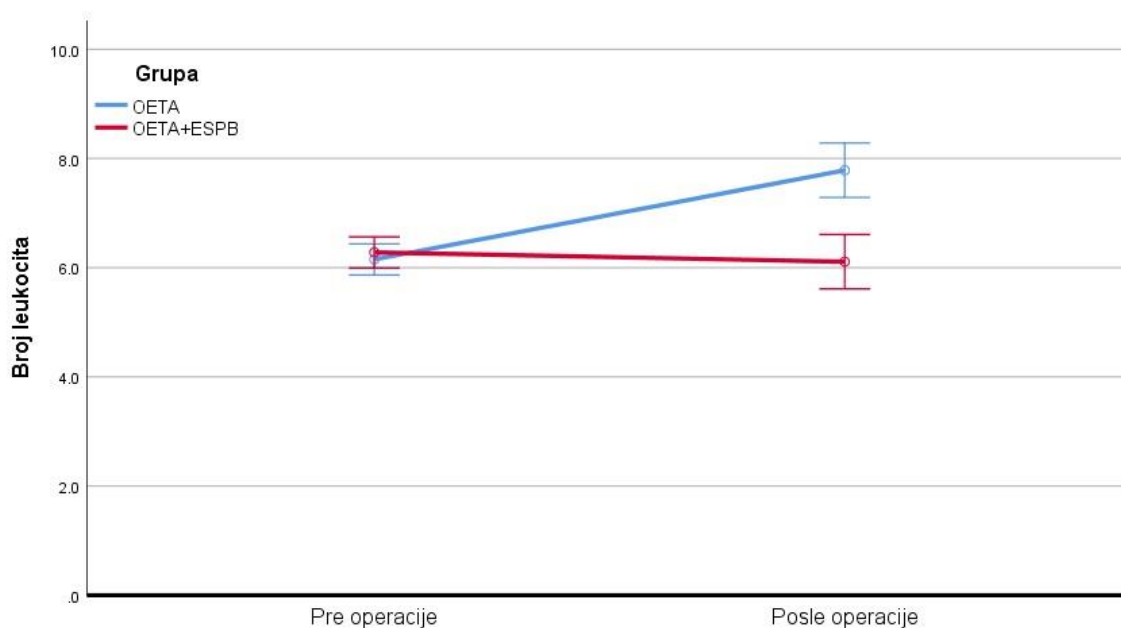
U ponovljenim merenjima se pokazalo da postoji statistički značajna interakcija vreme*grupa kod broja leukocita ($p=0,005$). Pre i posle operacije broj leukocita se ne razlikuje statistički značajno između grupa ($p=0,672$, odnosno $p=0,069$). Broj leukocita se statistički značajno povećava u period pre-posle operacije ($p=0,011$) u OETA grupi, a u OETA+ESPB broj leukocita se ne menja statistički značajno u periodu pre – posle operacije ($p=0,577$) (Tabela 18, Grafikon 10).

Tabela 18. Vrednosti broj leukocita, pre i posle operacije u odnosu na ispitivane grupe

Broj leukocita	Pre operacije		Posle operacije		p^{rm}
	OETA	OETA+ESPB	OETA	OETA+ESPB	
	6,15±1,59	6,28±1,17	7,78±3,02	6,11±1,67	0,022 ¹
		6,21±1,38	6,95±2,56		0,117 ³

^{rm} Analiza varijanse za ponovljena merenja,

¹ efekat vremena, ² interakcija vreme*grupa, ³ efekat grupa



Grafikon 10. Broj leukocita pre i posle operacije u odnosu na ispitivane grupe

11.5.1.3. Vrednosti broja neutrofila

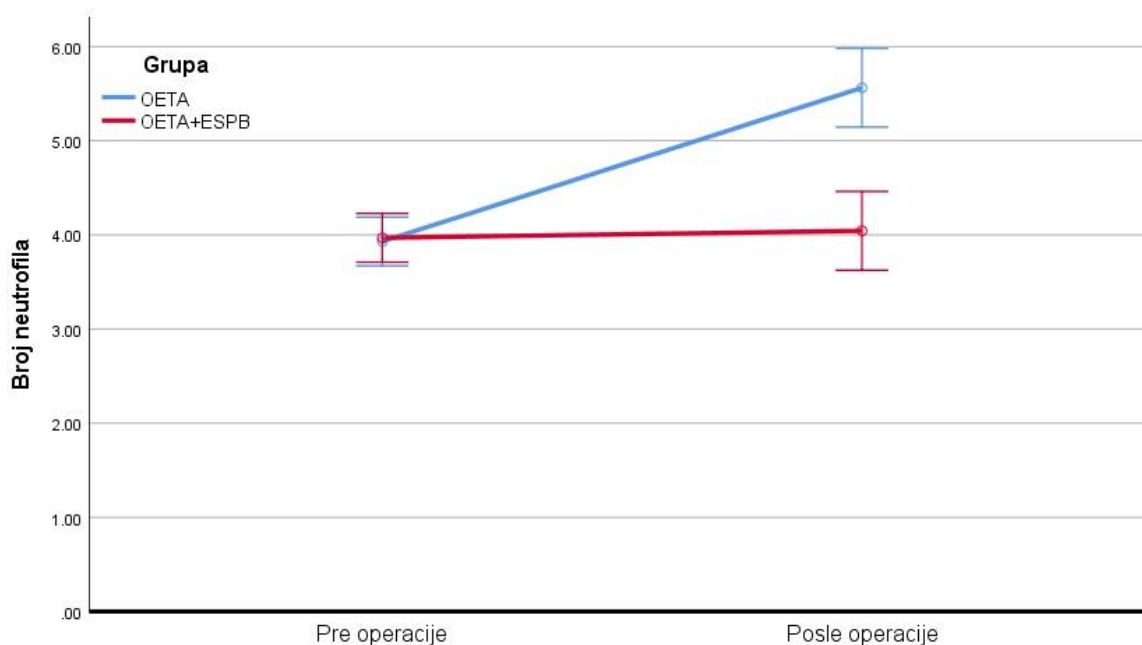
U ponovljenim merenjima se pokazalo da postoji statistički značajna interakcija vreme*grupa kod broja neutrofila ($p=0,003$). Pre i posle operacije broj leukocita se ne razlikuje statistički značajno između grupa ($p=0,992$, odnosno $p=0,068$). Broj neutrofila se statistički značajno povećava u periodu pre - posle operacije ($p=0,002$) u OETA grupi, a u OETA+ESPB broj leukocita se ne menja statistički značajno u periodu pre - posle operacije ($p=0,700$) (Tabela 19, Grafikon 11).

Tabela 19. Vrednosti broj neutrofila, pre i posle operacije u odnosu na ispitivane grupe

Broj neutrofila	Pre operacije	Posle operacije	p^{rm}
OETA	3,93±1,26	5,56±2,53	0,001 ¹
OETA+ESPB	3,97±1,28	4,04±1,40	0,003 ²
Ukupno	3,95±1,26	4,80±2,17	0,088 ³

^{rm} Analiza varijanse za ponovljena merenja,

¹ efekat vremena, ² interakcija vreme*grupa, ³ efekat grupa



Grafikon 11. Broj neutrofila pre i posle operacije u odnosu na ispitivane grupe

11.5.1.4. Vrednosti ONL

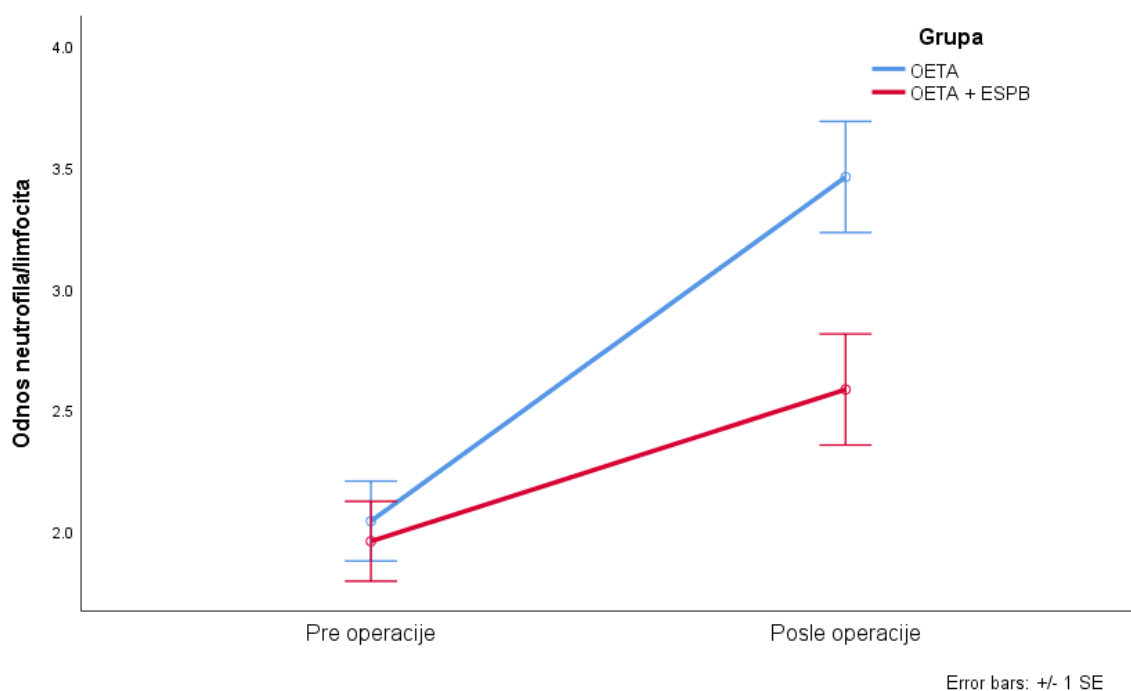
Kod vrednosti ONL postoji statistički značajna interakcija vreme*grupa (p=0,008). Ispitivanjem prostih efekata je utvrđeno da se vrednosti ONL razlikuje statistički značajno između grupa pre operacije (p=0,011), ali nema statistički značajne razlike posle operacije (p=0,756). Vrednosti ONL se statistički značajno povećavaju nakon operacije u odnosu na period pre operacije kod obe grupe (OETA: p<0,001, odnosno OETA+ESPB: p=0,005) (Tabela 20, Grafikon 12).

Tabela 20. Vrednosti ONL u periodu praćenja u odnosu na ispitivane grupe

ONL	Grupa	Pre operacije	Posle operacije	p ^{mm}
	OETA	2,04±0.81	3,46±1,22	<0,001 ¹
	OETA+ESPB	1,96±0.81	2,58±1,02	0,008 ²
	Ukupno	2,00±0,80	3,02±1,19	0,054 ³

^{mm} Analiza varijanse za ponovljena merenja,

¹ efekat vremena, ² interakcija vreme*grupa, ³ efekat grupa



Grafikon 12. Vrednosti ONL u periodu praćenja u odnosu na ispitivane grupe

11.5.1.5. Vrednosti CRP

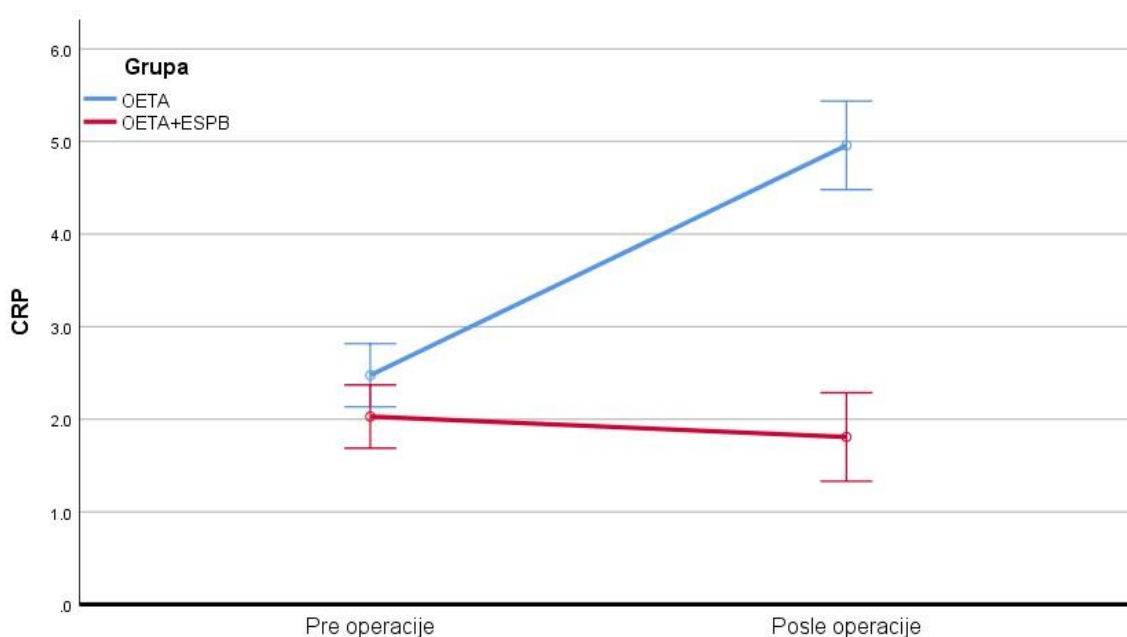
U ponovljenim merenjima se pokazalo da postoji statistički značajna interakcija vreme*grupa kod vrednosti CRP ($p < 0,001$). Pre operacije vrednosti CRP se ne razlikuju statistički značajno između grupa ($p = 0,695$). Nakon operacije vrednosti CRP su statistički značajno veće kod pacijenata u OETA grupi ($p < 0,001$). operacije i posle operacije statistički značajno razlikuju između grupa ($p < 0,001$, odnosno $p = 0,020$). Odnosno vrednosti CRP statistički značajno rastu kod OETA grupe ($p < 0,001$), a statistički značajno se smanjuju kod OETA+ESPB grupe u periodu pre – posle operacije ($p = 0,018$) (Tabela 21, Grafikon 13).

Tabela 21. Vrednosti CRP pre i posle operacije u odnosu na ispitivane grupe

	Pre operacije	Posle operacije	p^{m}	
CRP	OETA	2,48±1,89	4,96±2,92	$<0,001^1$
	OETA+ESPB	2,03±1,42	1,81±1,56	$<0,001^2$
	Ukupno	2,25±1,67	3,38±2,81	0,002 ³

^m Analiza varijanse za ponovljena merenja,

¹ efekat vremena, ² interakcija vreme*grupa, ³ efekat grupa



Grafikon 13. Vrednosti CRP pre i posle operacije u odnosu na ispitivane grupe

11.5.1.6. Vrednosti fibrinogena

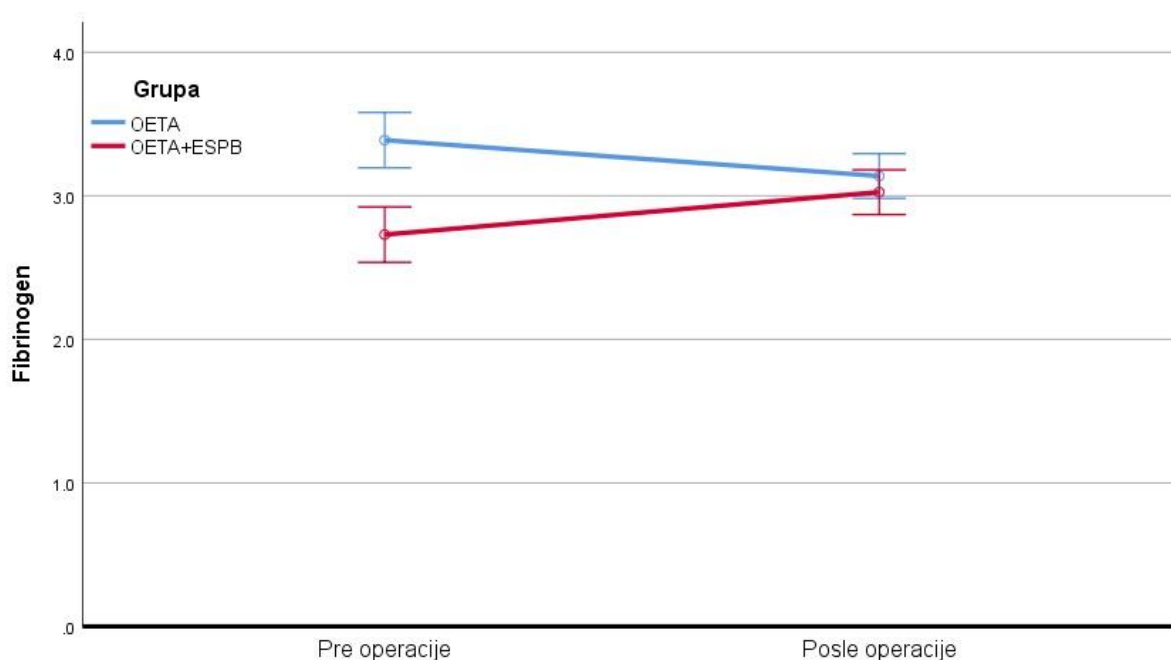
U ponovljenim merenjima se pokazalo da postoji statistički značajna interakcija vreme*grupa kod vrednosti fibrinogena ($p=0,030$). Pre operacije postoji statistički značajna razlika u vrednostima fibrinogena ($p=0,048$), a posle operacije vrednosti fibrinogena se ne razlikuje statistički značajno između grupa ($p=0,549$) (Tabela 22, Grafikon 14).

Tabela 22. Vrednosti fibrinogena pre i posle operacije u odnosu na ispitivane grupe

	Pre operacije	Posle operacije	p^{rm}	
Fibrinogen	OETA	3,39±1,09	3,14±0,76	0,852 ¹
	OETA+ESPB	2,73±0,77	3,03±0,77	0,030 ²
	Ukupno	3,06±0,99	3,08±0,76	0,081 ³

^{rm} Analiza varijanse za ponovljena merenja,

¹ efekat vremena, ² interakcija vreme*grupa, ³ efekat grupa



Grafikon 14. Vrednost fibrinogena pre i posle operacije u odnosu na ispitivane grupe

11.5.1.7. Vrednosti MPV i PDW

Analiza vrednosti MPV je pokazala da ne postoji statistički glavni efekat vremena ($p=0,419$), interakcija vreme*grupa ($p=0,696$) i efekat grupa ($p=0,410$) (Tabela 23, Grafikon 15).

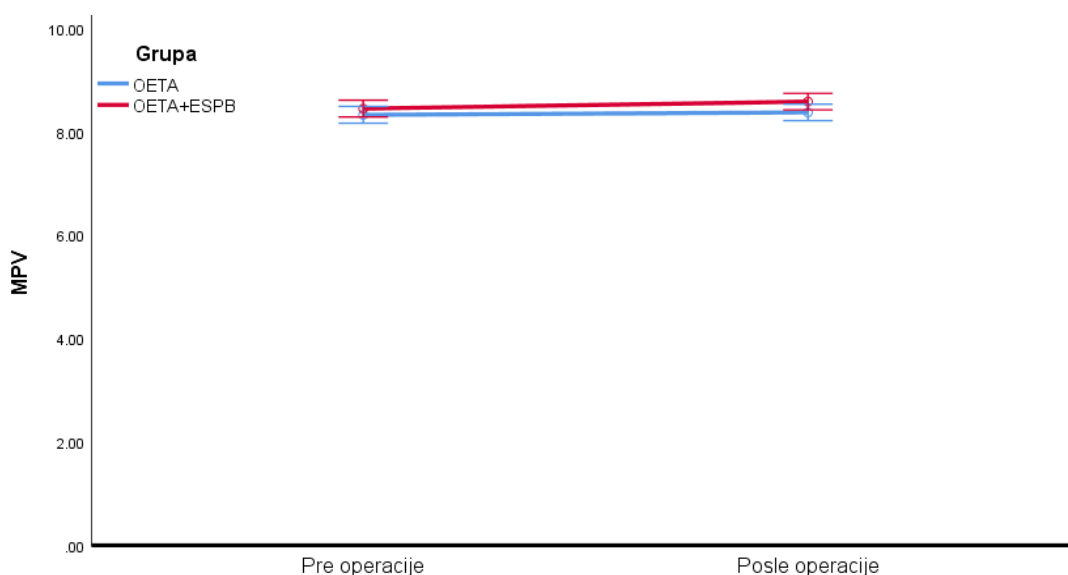
Analiza vrednosti PDW u ponovljenim merenjima je pokazala da postoji statistički značajna interkacija vreme*grupa ($p=0,002$). Analiza prostih efekata je pokazala da se vrednosti PDW ne razlikuju statistički značajno između grupa pre operacije ($p=0,756$). Nakon operacije vrednosti PDW su statistički značajno veće kod OETA grupe u odnosu na OETA+ESPB ($p=0,049$). U periodu praćanje kod OETA grupe dolazi do statistički značajnog povećanja vrednosti PDW ($p=0,001$), a kod OETA+ESPB se ne menja statistički značajno ($p=0,533$) (Tabela 23, Grafikon 16).

Tabela 23. Vrednosti MPV i PDW pre i posle operacije u odnosu na ispitivane grupe

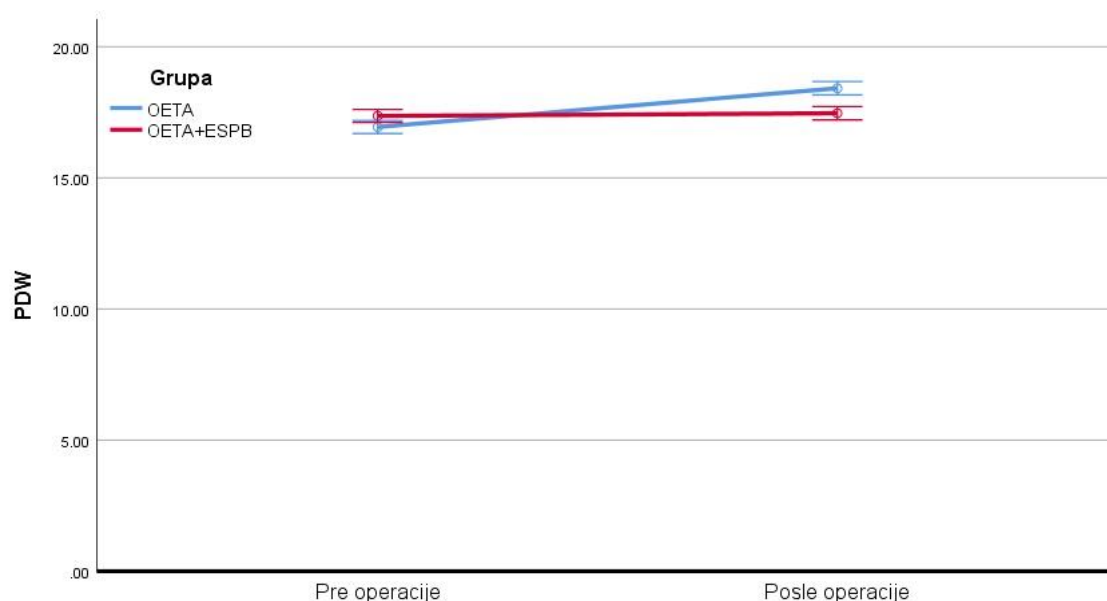
		Pre operacije	Posle operacije	p^{rm}
MPV	OETA	8,32 ± 0,90	8,37 ± 0,97	0,419 ¹
	OETA+ESPB	8,44 ± 0,67	8,58 ± 0,52	0,696 ²
	Ukupno	8,38 ± 0,79	8,48 ± 0,78	0,410 ³
PDW	OETA	16,94 ± 1,32	18,42 ± 1,56	<0,001 ¹
	OETA+ESPB	17,36 ± 1,10	17,46 ± 0,84	0,002 ²
	Ukupno	17,15 ± 1,22	17,94 ± 1,33	0,361 ³

^{rm} Analiza varijanse za ponovljena merenja,

¹ efekat vremena, ² interakcija vreme*grupa, ³ efekat grupa



Grafikon 15. Vrednost MPV pre i posle operacije u odnosu na ispitivane grupe



Grafikon 16. Vrednost PDW pre i posle operacije u odnosu na ispitivane grupe

11.5.2. Metabolički odgovor i acidobazna ravnoteža

Tokom istraživanja pratili smo parametar metaboličkog odgovora: glikemiju kao i parametre acidobazne ravnoteže. Za sve ispitivane parametre postojala su dva merenja: pre uvoda u anesteziju i neposredno nakon buđenja.

11.5.2.1. Vrednosti glikemije

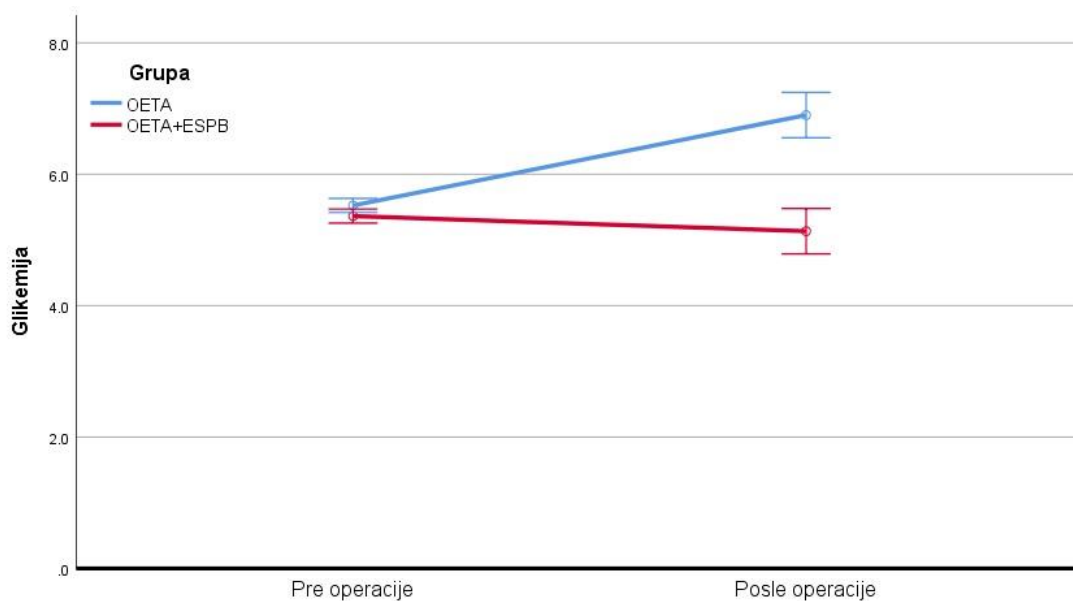
Analiza vrednosti glikemije je pokazala da postoji statistički značajna interakcija vreme*grupa ($p < 0,001$), statistički značajan efekat vremena ($p = 0,014$), efekat grupa ($p = 0,001$). Vrednosti glikemije se ne razlikuju statistički značajno pre operacije ($p = 0,378$), a postoji statistički značajna razlika nakon operacije ($p < 0,001$). Vrednosti glikemije su statistički značajno porasle u OETA grupi ($p = 0,001$), a u OETA+ESPB grupi nema statistički značajne razlike u periodu praćenja ($p = 0,197$) (Tabela 24, Grafikon 17).

Tabela 24. Vrednosti glikemije pre i posle operacije u odnosu na ispitivane grupe

	Pre operacije	Posle operacije	p^{rm}
Glikemija			
OETA	5,53±0,46	6,90±2,26	0,014 ¹
OETA+ESPB	5,36±0,58	5,13±0,78	<0,001 ²
Ukupno	5,44±0,52	6,02±1,90	0,001 ³

^{rm} Analiza varijanse za ponovljena merenja,

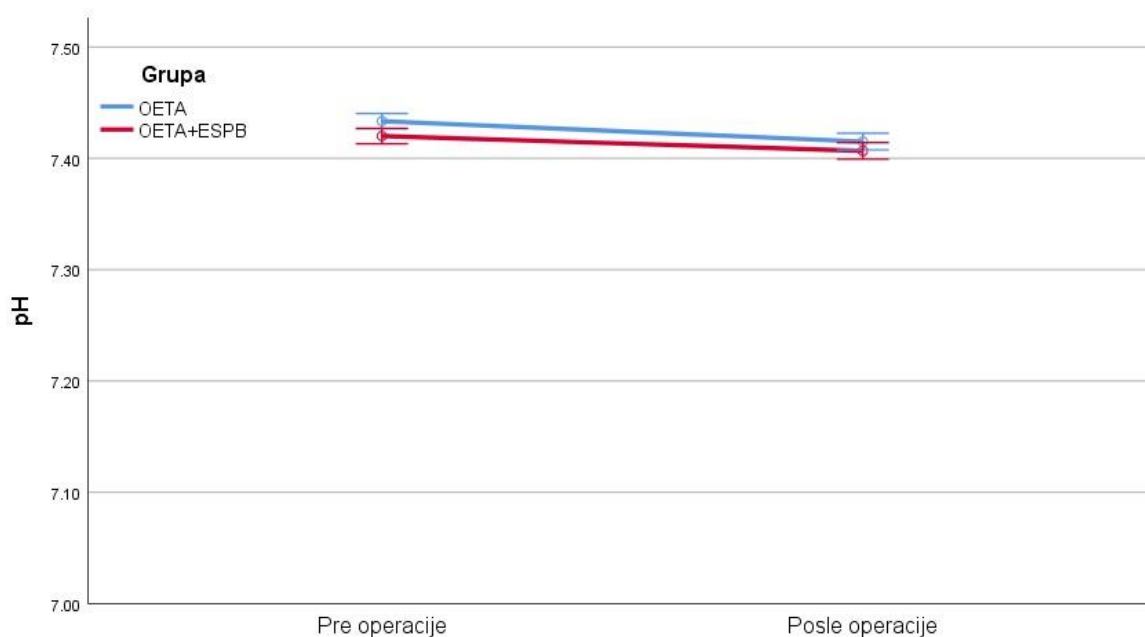
¹ efekat vremena, ² interakcija vreme*grupa, ³ efekat grupa



Grafikon 17. Vrednost glukemije pre i posle operacije u odnosu na ispitivane grupe

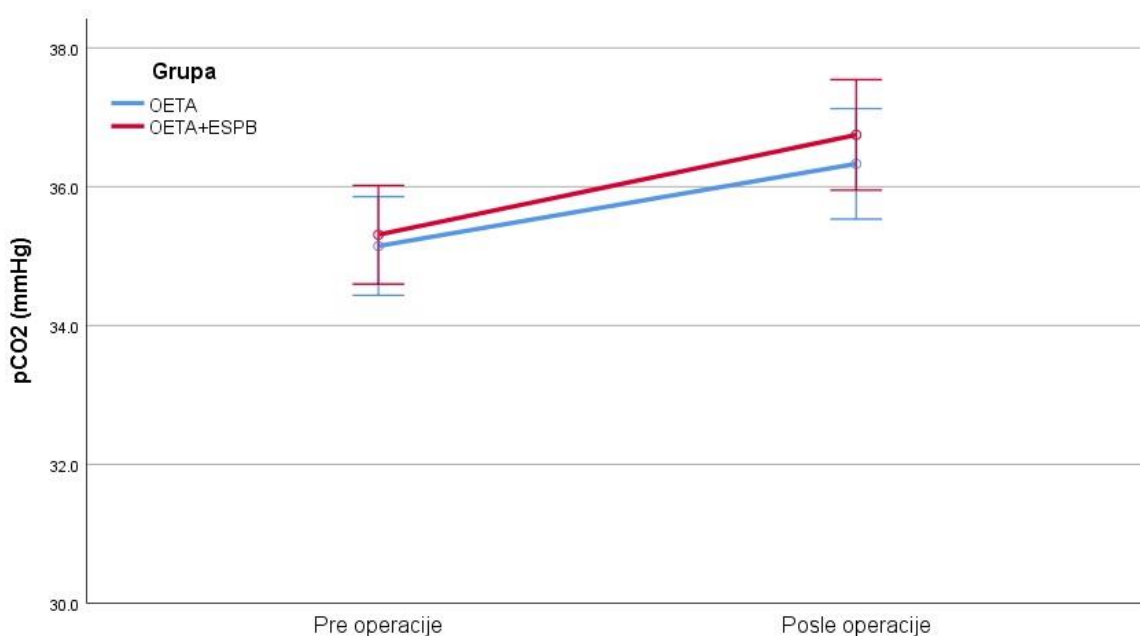
**11.5.2.2. Vrednosti parametara acidobazne ravnoteže
(pH, pCO₂, pO₂, laktati, bikarbonati)**

Vrednosti pH se statistički značajno smanjuju u periodu praćenja ($p=0,027$), nema statistički značajne interakcije vreme*grupa ($p=0,719$) i nema statistički značajne razlike između grupa ($p=0,719$) (Tabela 25, Grafikon 18).



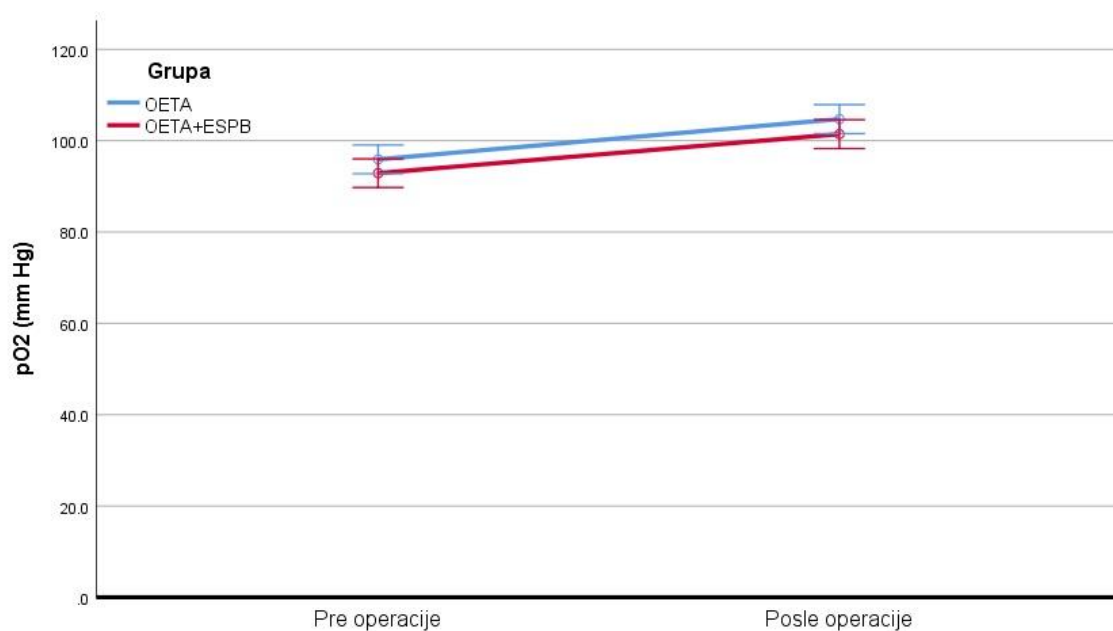
Grafikon 18. Vrednost pH pre i posle operacije u odnosu na ispitivane grupe

Vrednosti pCO₂ se ne menjaju statistički značajno u periodu praćenja (p=0,073), ne postoji statistički značajna interakcija vreme*grupa (p=0,860) i ne postoji statistički značajna razlika između grupa (p=0,716) (Tabela 25, Grafikon 19).



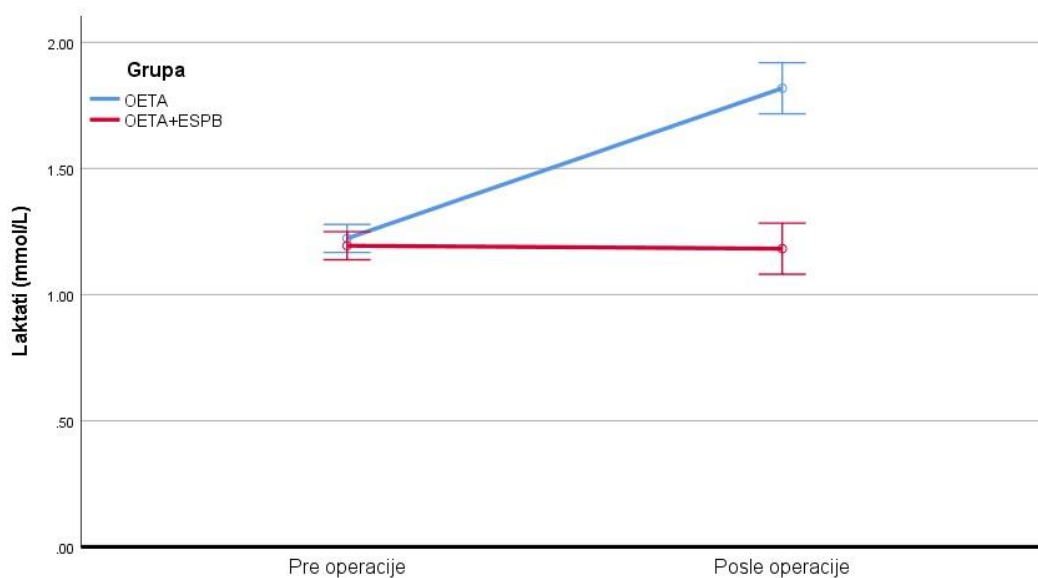
Grafikon 19. Vrednost pCO₂ pre i posle operacije u odnosu na ispitivane grupe

Vrednosti pO₂ se statistički značajno povećavaju u periodu praćenja (p=0,007), ne postoji statistički značajna interakcija vreme*grupa (p=0,966) i ne postoji statistički značajna razlika između grupa (p=0,330) (Tabela 25, Grafikon 20).



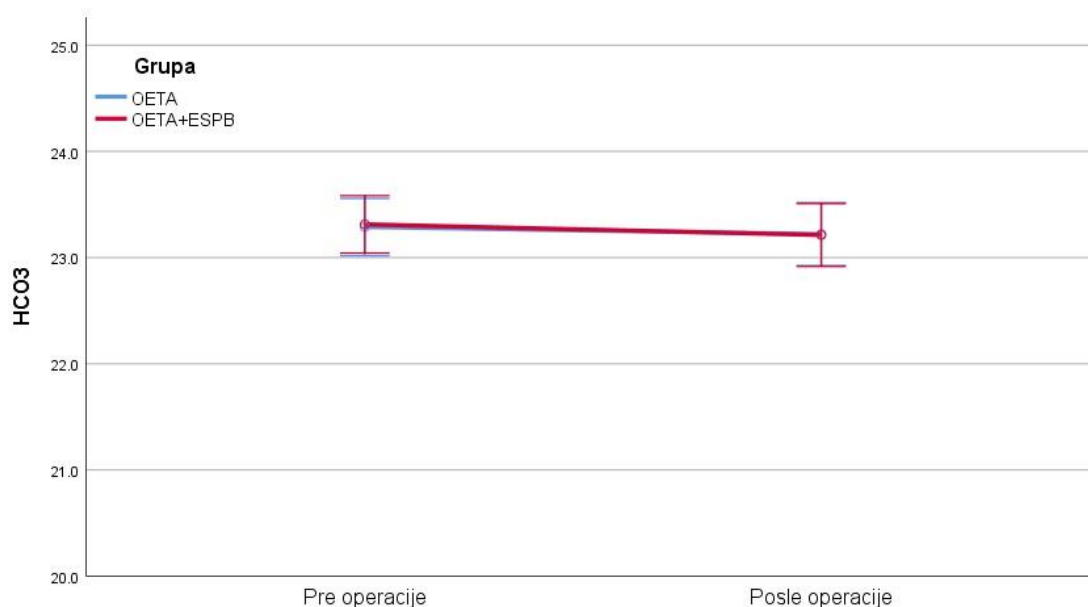
Grafikon 20. Vrednost pO₂ pre i posle operacije u odnosu na ispitivane grupe

Analiza vrednosti laktata je pokazala da postoji statistički značajna interakcija vreme*grupa ($p < 0,001$), statistički značajan efekat vremena ($p < 0,001$), efekat grupa ($p < 0,001$). Vrednosti laktata se ne razlikuju statistički značajno pre operacije ($p = 0,748$), a postoji statistički značajna razlika nakon operacije ($p < 0,001$). Vrednosti laktata su statistički značajno porasle u OETA grupi ($p < 0,001$), a u OETA+ESPB grupi nema statistički značajne razlike u periodu praćenja ($p = 0,370$) (Tabela 25, Grafikon 21).



Grafikon 21. Vrednost laktata pre i posle operacije u odnosu na ispitivane grupe

Analiza vrednosti bikarbonata (HCO_3) je pokazala da ne postoji statistički značajna interakcija vreme*grupa ($p = 0,931$), nema statistički značajne razlike u periodu praćenja ($p = 0,664$), i nema statistički značajne razlike između grupa ($p = 0,981$) (Tabela 25, Grafikon 22).



Grafikon 22. Vrednost HCO_3 pre i posle operacije u odnosu na ispitivane grupe

Tabela 25. Vrednosti pCO₂, pO₂, laktata, HCO₃, pH pre i posle operacije u odnosu na ispitivane grupe

		Pre operacije	Posle operacije	p [™]
pCO ₂	OETA	35,15 ± 2,88	36,33 ± 3,39	0,073 ¹
	OETA+ESPB	35,31 ± 3,99	36,75 ± 4,35	0,860 ²
	Ukupno	35,23 ± 3,44	36,54 ± 3,86	0,716 ³
pO ₂	OETA	95,91 ± 18,99	104,73 ± 19,26	0,007 ¹
	OETA+ESPB	92,88 ± 10,55	101,43 ± 10,57	0,966 ²
	Ukupno	94,39 ± 15,27	103,08 ± 15,46	0,330 ³
Laktati	OETA	1,22 ± 0,21	1,82 ± 0,60	<0,001 ¹
	OETA+ESPB	1,19 ± 0,32	1,18 ± 0,36	<0,001 ²
	Ukupno	1,21 ± 0,27	1,5 ± 0,59	<0,001 ³
HCO ₃	OETA	23,29 ± 1,37	23,22 ± 1,68	0,664 ¹
	OETA+ESPB	23,31 ± 1,27	23,21 ± 1,18	0,931 ²
	Ukupno	23,3 ± 1,31	23,22 ± 1,44	0,981 ³
pH	OETA	7,43 ± 0,03	7,42 ± 0,04	0,027 ¹
	OETA+ESPB	7,42 ± 0,04	7,41 ± 0,04	0,719 ²
	Ukupno	7,43 ± 0,03	7,41 ± 0,04	0,719 ³

[™] Analiza varijanse za ponovljena merenja,

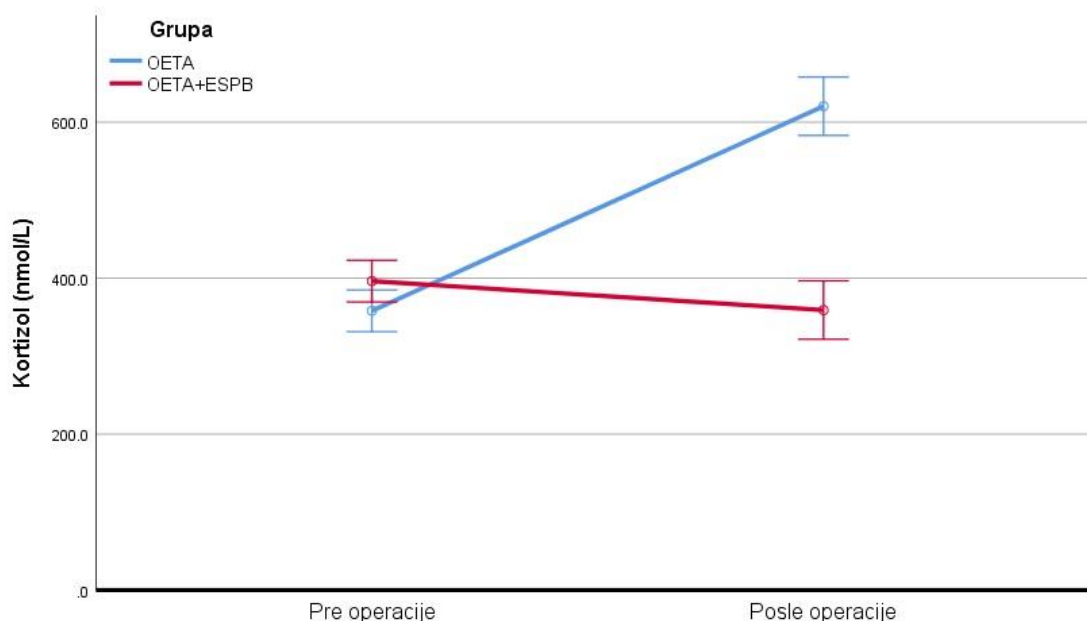
¹ efekat vremena, ² interakcija vreme*grupa, ³ efekat grupa

11.5.3. Endokrini odgovor

Tokom istraživanja pratili smo parametare endokrinog odgovora: kortizol, FT4, TSH, adrenalin, noradrenalin i dopamin. Za sve ispitivane parametre postojala su dva merenja: pre uvoda u anesteziju i neposredno nakon buđenja.

11.5.3.1. Vrednosti kortizola

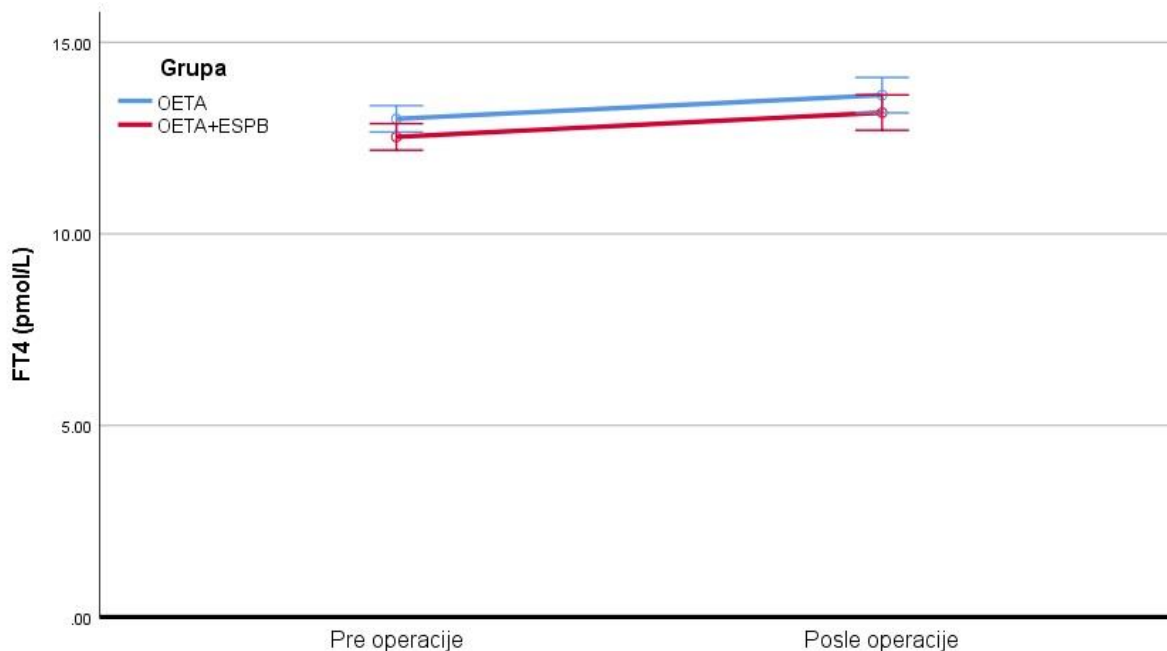
Kod vrednosti kortizola utvrđeno je da postoji statistički značajna interakcija vreme*grupa ($p < 0,001$). Ispitivanjem prostih efekata je utvrđeno da se vrednosti kortizola ne razlikuju statistički značajno između grupa OETA i OETA+ESPB pre operacije ($p = 0,240$), a statistički značajno se razlikuju posle operacije ($p < 0,001$) (Tabela 26, Grafikon 23).



Grafikon 23. Vrednosti kortizola pre i posle operacije u odnosu na ispitivane grupe

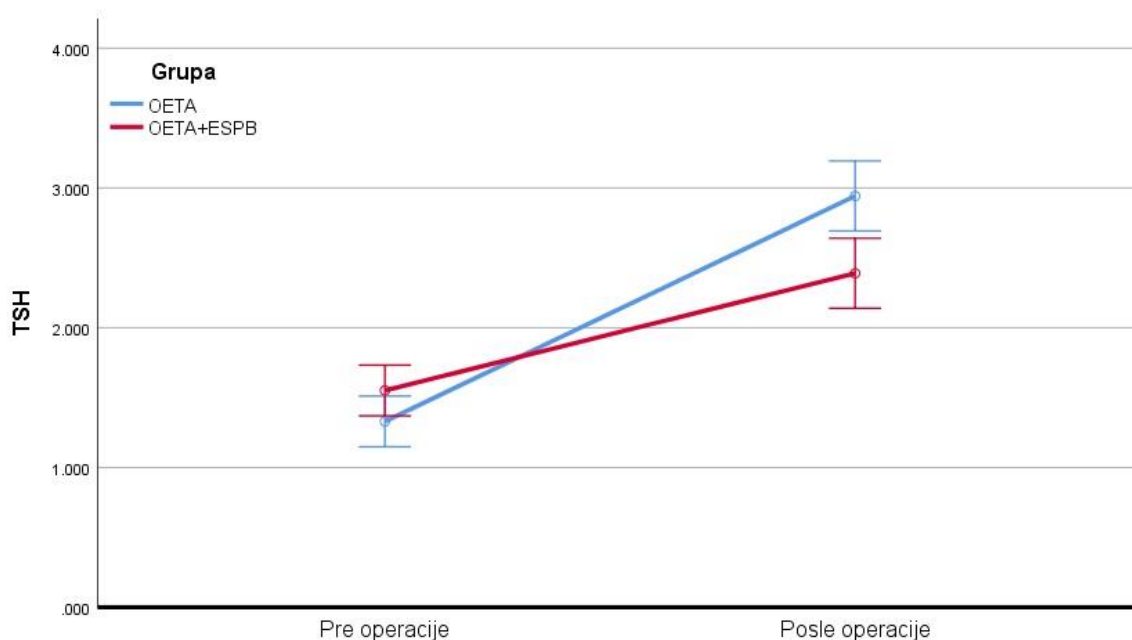
11.5.3.2. Vrednosti FT4 i TSH

Kod vrednosti FT4 ne postoji statistički značajna interakcija vreme*grupa ($p=0,972$), i ne postoji statistički značajna razlika između grupa ($p=0,386$). Vrednosti FT4 se statistički značajno povećavaju tokom perioda praćenja ($p<0,001$) (Tabela 26, Grafikon 24).



Grafikon 24. Vrednosti FT4 pre i posle operacije u odnosu na ispitivane grupe

Kod vrednosti TSH postoji statistički značajna interakcija vreme*grupa ($p=0,014$), i ne postoji statistički značajna razlika između grupa. Ispitivanjem prostih efekata je utvrđeno da se vrednosti TSH ne razlikuju statistički značajno između grupa pre operacije ($p=0,509$), ni posle operacije ($p=0,124$) (Tabela 26, Grafikon 25).



Grafikon 25. Vrednosti TSH pre i posle operacije u odnosu na ispitivane grupe

Tabela 26. Vrednosti kortizola, FT4 i TSH pre i posle operacije u odnosu na ispitivane grupe

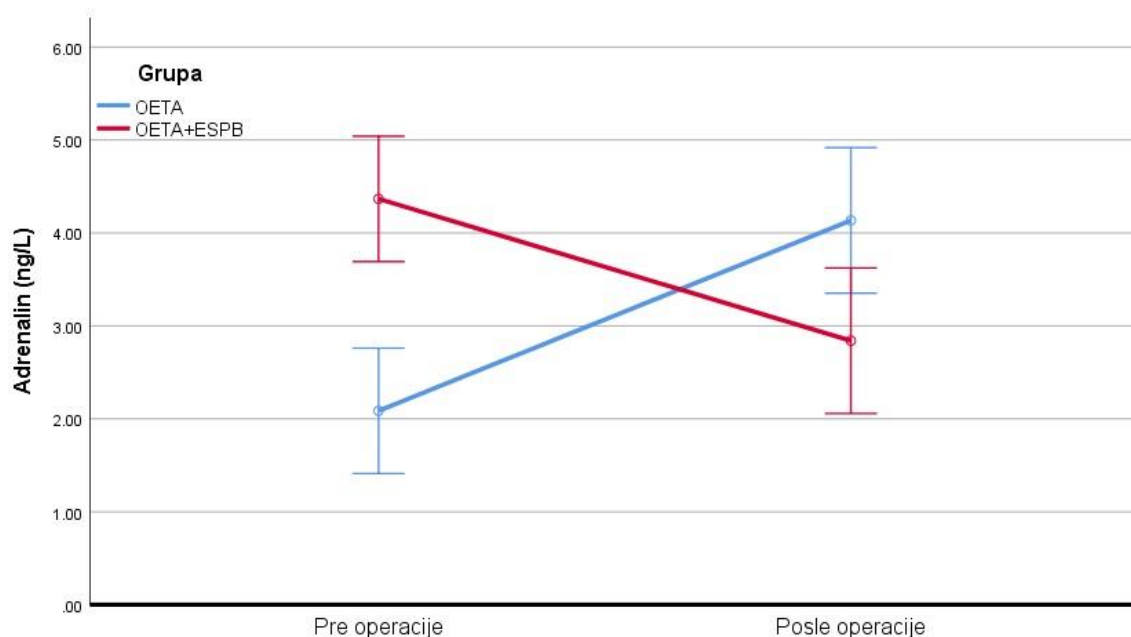
		Pre operacije	Posle operacije	p^{rm}
Kortizol	OETA	358,15 ± 137,96	620,51 ± 213,49	<0,001 ¹
	OETA+ESPB	396,23 ± 123,68	359,11 ± 147,19	<0,001 ²
	Ukupno	377,19 ± 131,04	489,81 ± 224,39	0,007 ³
FT4	OETA	13,00 ± 1,47	13,62 ± 1,77	<0,001 ¹
	OETA+ESPB	12,53 ± 1,88	13,16 ± 2,66	0,972 ²
	Ukupno	12,76 ± 1,69	13,39 ± 2,25	0,386 ³
TSH	OETA	1,33 ± 0,76	2,94 ± 1,25	<0,001 ¹
	OETA+ESPB	1,55 ± 1,00	2,39 ± 1,21	0,014 ²
	Ukupno	1,44 ± 0,89	2,67 ± 1,24	0,541 ³

^{rm} Analiza varijanse za ponovljena merenja,

¹ efekat vremena, ² interakcija vreme*grupa, ³ efekat grupa

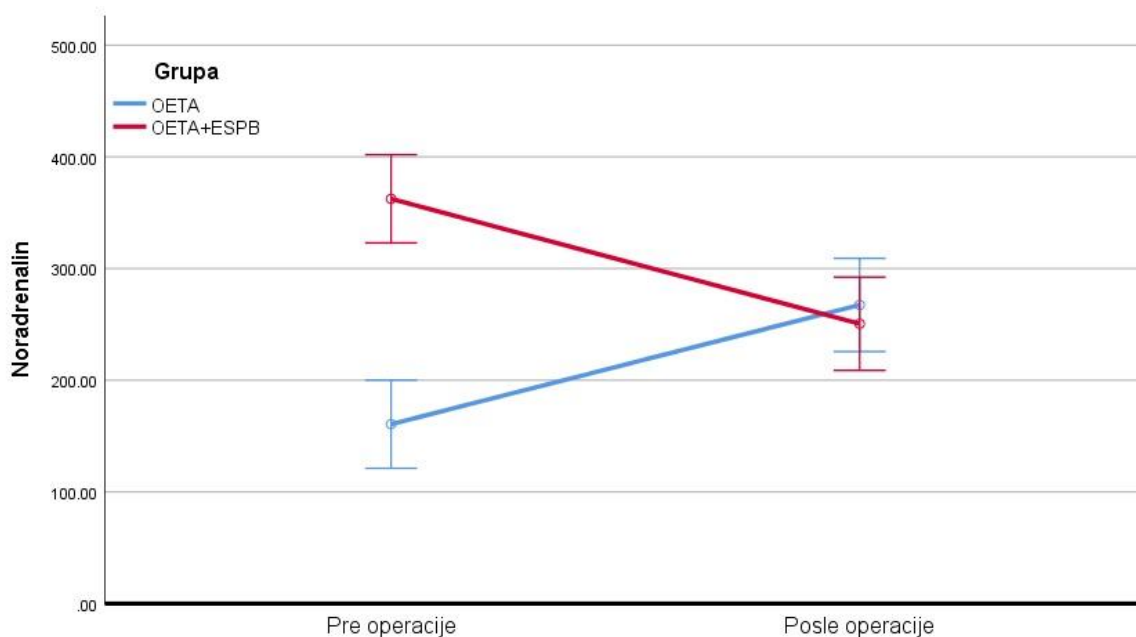
11.5.3.3. Vrednosti adrenalina, noradrenalina i dopamina

U ponovljenim merenjima se pokazalo da postoji statistički značajna interakcija vreme*grupa kod vrednosti adrenalina ($p=0,011$), a ne postoji statistički značajna razlika u odnosu na vreme ($p=0,701$) i u odnosu na grupe ($p=0,532$). Vrednosti adrenalina se pre operacije ne razlikuju statistički značajno ($p=0,056$), a posle operacije postoji statistički značajna razlika između grupa ($p=0,002$). Odnosno vrednosti adrenalina statistički značajno rastu kod OETA grupe ($p=0,001$), a statistički značajno se smanjuju kod OETA+ESPB grupe u periodu pre – posle operacije (Tabela 27, Grafikon 26).



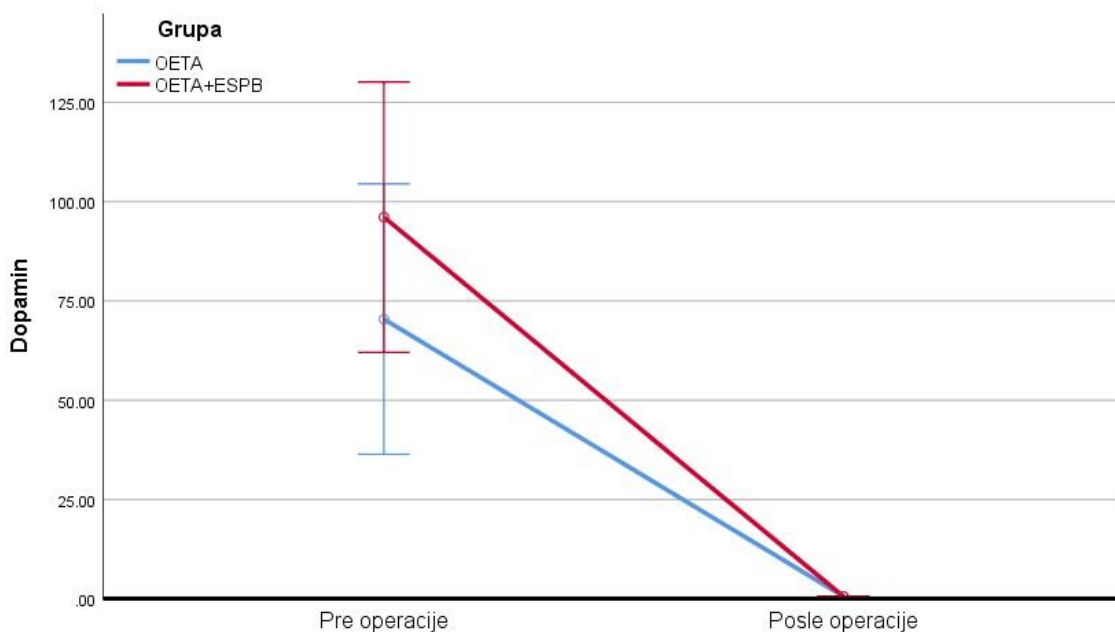
Grafikon 26. Vrednosti adrenalina pre i posle operacije u odnosu na ispitivane grupe

U ponovljenim merenjima se pokazalo da postoji statistički značajna interakcija vreme*grupa kod vrednosti noradrenalina ($p=0,011$), a ne postoji statistički značajna razlika u odnosu na vreme ($p=0,920$) i u odnosu na grupe ($p=0,081$). Vrednosti noradrenalina se pre operacije i posle operacije statistički značajno razlikuju između grupa ($p<0,001$, odnosno $p=0,020$). Odnosno vrednosti noradrenalina statistički značajno rastu kod OETA grupe ($p<0,001$), a statistički značajno se smanjuju kod OETA+ESPB grupe u periodu pre – posle operacije ($p<0,001$) (Tabela 27, Grafikon 27).



Grafikon 27. Vrednosti noradrenalina pre i posle operacije u odnosu na ispitivane grupe

U ponovljenim merenjima se pokazalo da ne postoji statistički značajna interakcija vreme*grupa kod vrednosti dopamina ($p=0,596$), i ne postoji statistički značajna razlika u odnosu na grupe ($p=0,597$). Vrednosti dopamina se statistički značajno razlikuju kroz vreme ($p=0,001$) (Tabela 27, Grafikon 28).



Grafikon 28. Vrednosti dopamina pre i posle operacije u odnosu na ispitivane grupe

Tabela 27. Vrednosti adrenalina, noradrenalina, dopamina pre i posle operacije u odnosu na ispitivane grupe

		Pre operacije	Posle operacije	p ^{rm}
Adrenalin	OETA	2,09 ± 1,00	4,14 ± 3,61	0,701 ¹
	OETA+ESPB	4,37 ± 4,57	2,84 ± 4,05	0,011 ²
	Ukupno	3,23 ± 3,47	3,49 ± 3,85	0,532 ³
Nordadrenalin	OETA	160,69 ± 114,17	267,42 ± 188,21	0,920 ¹
	OETA+ESPB	362,36 ± 248,67	250,57 ± 219,71	<0,001 ²
	Ukupno	261,53 ± 216,85	258,99 ± 202,55	0,081 ³
Dopamin	OETA	70,42 ± 148,88	0,56 ± 0,05	0,001 ¹
	OETA+ESPB	96,10 ± 183,08	0,54 ± 0,11	0,596 ²
	Ukupno	83,26 ± 165,58	0,55 ± 0,08	0,597 ³

^{rm} Analiza varijanse za ponovljena merenja,

¹ efekat vremena, ² interakcija vreme*grupa, ³ efekat grupa

11.6. ANALIZA POSTOPERATIVNOG BOLA

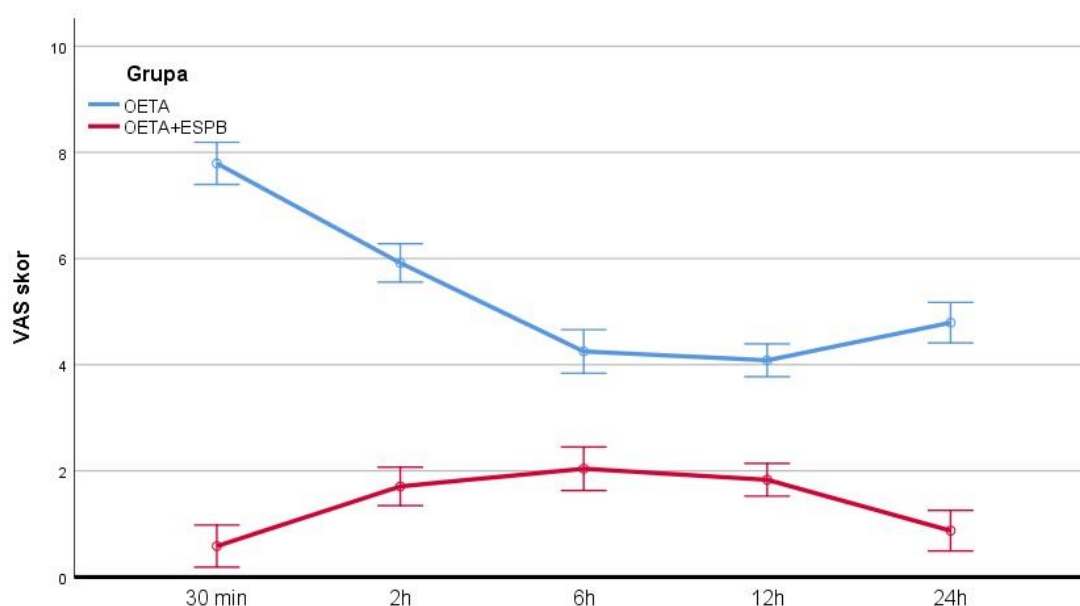
Analiza je obuhvatala vrednosti postoperativnog bola, koji je procenjivan u 5 navrata: prvo u sobi za postanestezijski nadzor 30 minuta nakon buđenja, zatim 2, 6, 12 i 24 sati nakon buđenja i završetka operacije. Za merenje nivoa postoperativnog bola korišćena je VAS skala. Pomoću VAS skale računat je VAS skor. Kod VAS skora, utvrđeno je da postoji statistički značajna interakcija vreme*grupa ($p < 0,001$). Analiza prostih efekata je pokazala da se VAS skor statistički značajno razlikuje u svim tačkama merenja ($p \leq 0,001$). Takođe se unutar obe grupe vrednosti VAS skora statistički značajno menjaju tokom perioda praćenja ($p < 0,001$ za obe grupe). U OETA grupi vrednosti nakon 30 min se statistički značajno razlikuju u odnosu na 6h ($p < 0,001$), 12 h ($p < 0,001$) i 24 h ($p = 0,001$). U OETA+ESPB grupi vrednosti nakon 30 min se statistički značajno razlikuju u odnosu na 2h ($p = 0,001$), 6h ($p = 0,010$), 12 h ($p = 0,004$), ali se ne razlikuju u odnosu na 24 h ($p = 1,000$) (Tabela 28, Grafikon 29).

Tabela 28. Vrednosti VAS skora u periodu praćenja u odnosu na ispitivane grupe

	VAS 30 min	VAS 2h	VAS 6h	VAS 12h	VAS 24h	p ^{rm}
OETA	7,79±2,52	5,92±2,15	4,25±2,21	4,08±1,69	4,79±2,28	0,004 ¹
OETA+ESPB	0,58±1,10	1,71±1,30	2,04±1,78	1,83±1,31	0,88±1,33	<0,001 ²
Ukupno	4,19±4,12	3,81±2,76	3,15±2,28	2,96±1,88	2,83±2,71	<0,001 ³

^{rm} Analiza varijanse za ponovljena merenja,

¹ efekat vremena, ² interakcija vreme*grupa, ³ efekat grupa



Grafikon 29. Vrednost VAS skora u periodu praćenja u odnosu na ispitivane grupe

11.7. ANALIZA POTROŠNJE ANALGETIKA NAKON OPERACIJE

Analizom je utvrđeno da je davanje analgetika statistički značajno češće u OETA grupi (100,0%) u odnosu na OETA+ESPB grupu (16,4%, $p < 0,001$). Vreme prvog postoperativnog davanja analgetika se statistički značajno razlikuje u odnosu na ispitivane grupe ($p < 0,001$).

U OETA grupi 66,7% pacijenata je primilo analgetik u prvom satu, a 33,3% pacijenata u drugom satu, a svi pacijenti koji su primili analgetik u OETA+ESPB grupi primili su ga 18-19h nakon operacije (Tabela 29). Svi pacijenti su primili po jedan gram Paracetamola.

Tabela 29. Davanje analgetika i vreme prvog postoperativnog davanja analgetika u odnosu na ispitivane grupe

		OETA	OETA+ESPB	p ¹
Davanje analgetika	n - %	24 100,0	4 16,4	<0,001
Prvo postoperativno davanje analgetika u 24h				
U prvom satu	n - %	16 66,7	0 0,0	<0,001
1-2h	n - %	8 33,3	0 0,0	
18-19h	n - %	0 0,0	4 100,0	

¹Fischerov test egzaktne verovatnoće

12. DISKUSIJA

U ovom prospektivnom istraživanju proučavani su efekti primene interfasijalnog *erector spinae plane* bloka (ESPB) u kombinaciji sa opštom anestezijom kod pacijentkinja podvrgnutih modifikovanoj radikalnoj hirurškoj intervenciji zbog karcinoma dojke. S obzirom na čestu pojavu bola i stresnog odgovora organizma tokom ovih operacija, istraživanja o efektima ESPB bloka su od ključnog značaja za poboljšanje postoperativne nege i ishoda kod ovih pacijentkinja.

Naš cilj je bio proučiti uticaj ESPB bloka na različite aspekte intraoperativnog i postoperativnog perioda, fokusirajući se na redukciju metaboličkog, endokrinog i imunološkog odgovora na hirurški stres, kao i na efikasnu kontrolu bola.

Istraživanje je pratilo hipotezu da će multidisciplinarni pristup analgeziji i stabilnijoj anesteziji doprineti očuvanju stabilnijeg odgovora organizma na stres, omogućavajući optimalniji proces oporavka i poboljšane ishode za pacijentkinje koje prolaze kroz kompleksne hirurške procedure.

Sve navedeno obezbeđuje sigurne i uspešne operacije, što je ključno za napredak u oblasti moderne anestezije i hirurgije. Značajno unapređenje bezbednosti tokom anestezije u proteklim godinama proizašlo je iz dubljeg razumevanja fizioloških promena koje se dešavaju u organizmu kao odgovor na stres, izazvan anestezijom i hirurškom intervencijom (185).

12.1. DEMOGRAFSKI PODACI ISPITANIKA I OSNOVNI PODACI O HIRURŠKIM INTERVENCIJAMA I ANESTEZIJI

Naša studija obuhvatila je 48 pacijentkinja koje su podvrgnute modifikovanoj radikalnoj mastektomiji u operacionoj sali Klinike za Endokrinu Hirurgiju i Hirurgiju Dojke Univerzitetskog Kliničkog centra u Nišu, u periodu od januara 2023. do oktobra 2023. godine. Pacijentkinje su bile podeljene u dve podjednake grupe, pri čemu je svaka grupa sadržala po 24 pacijentkinje. U prvoj grupi, kod pacijentkinja je primenjena samo opšta anestezija (OETA), dok je u drugoj grupi, pored opšte anestezije, primenjen i ESPB (OETA+ESPB).

Prosečna starost naših pacijentkinja iznosila je $59,73 \pm 6,18$ godina, sa minimalnom vrednošću od 50 godina i maksimalnom vrednošću od 65 godina. Analiza pokazuje da nije bilo značajnih razlika u prosečnoj starosti između pacijentkinja koje su bile u grupi „OETA“ i onih

koje su primile kao dodatak ESPB u grupi „OETA+ESPB“ ($p=0,171$). Ovi podaci sugeriraju da je uzrastno podudaranje između grupa bilo adekvatno, što je važno za eliminisanje potencijalnog uticaja starosti na rezultate istraživanja. Prosečna vrednost BMI u grupi "OETA" iznosila je $24,54 \pm 1,93$, dok je u grupi "OETA+ESPB" bila neznatno niža i iznosila je $24,17 \pm 1,49$. Analiza pokazuje da razlika nije statistički značajna ($p=0,456$), što ukazuje da nije bilo ni značajne razlike u telesnoj masi naših pacijentkinja. Ovaj podatak se uklapa u literaturne podatke i rezultate koje su dobili Elsabin i Šehab (186).

Grupe su bile komparabilne i u pogledu vrste hirurške intervencije, s obzirom na to da su obe grupe pacijentkinja podvrgnute modifikovanoj radikalnoj hirurškoj intervenciji karcinoma dojke. Prosečno trajanje hirurške intervencije u minutima nije pokazalo statistički značajnu razliku između grupe "OETA" ($76,46 \pm 23,93$ minuta) i grupe "OETA+ESPB" ($76,00 \pm 13,57$ minuta) ($p = 0,935$). Prosečno trajanje opšte anestezije u minutima bilo je takođe slično između grupe "OETA" ($90,83 \pm 24,08$ minuta) i grupe "OETA+ESPB" ($90,28 \pm 14,81$ minuta), pri čemu nije bilo statistički značajne razlike ($p = 0,926$). Dužina operacija i prosečno trajanje anestezije se uklapa u literaturne podatke (187,188). U našem istraživanju za postizanje ESPB koristili smo 30 ml 0,25% Levobupivakaina, ova doza je daleko manja od maksimalno dozvoljenje ukupne doze za prosečnog pacijenta koja iznosi 2,5mg/kg. Ovo je u skladu sa postojećim smernicama za izvodjenje i postizanje ESPB na nivou dermatoma T4-T5 koji je neophodan za bezbedno izvođenje spomenutih hirurških intervencija (150,157,189). Ovi nalazi sugeriraju da primena ESPB nije uticala na trajanje hirurške intervencije niti na dužinu trajanja opšte anestezije. Ovo je značajno jer ukazuje na to da primena ESPB nije produžila trajanje hirurškog zahvata niti uticala na vreme provedeno pod opštom anestezijom.

12.2. INTRAOPERATIVNA POTROŠNJA LEKOVA

U obe grupe, korišćena je ciljano kontrolisana infuzija (TCI) intravenskog hipnotika Propofola, zajedno sa Remifentaniolom, za opštu anesteziju. Koncentracija efekta na mestu delovanja prema Schneider modelu za TCI Propofol postavljena je na 5 $\mu\text{g/ml}$ tokom indukcije, 2–3 $\mu\text{g/ml}$ tokom održavanja anestezije, i smanjena na 0.5 $\mu\text{g/ml}$ tokom buđenja iz anestezije. Za TCI Remifentaniol, korišćen je model efekta na mestu delovanja prema Minto modelu, sa koncentracijom od 6 ng/ml tokom indukcije i 3–5 ng/ml tokom održavanja anestezije. Isti nedeopolujuć mišićni relaksant, rokuronijum bromid, korišćen je za intubaciju u dozi od 0,6 mg/kg telesne mase i održavanje doze od 0,15 mg/kg telesne mase. Nakon završetka hirur-

škog zahvata zbog radikalne operacije karcinoma dojke, 0,035 mg/kg neostigmina i 0,015 mg/kg atropina su primenjeni radi antagonizma preostalog neuromišićnog bloka.

Rezultati našeg istraživanja ukazuju na statistički značajno veće ukupno intraoperativno davanje anestetika kod pacijenata koji su primali samo opštu anesteziju (OETA grupa) u poređenju sa pacijentima koji su dodatno primili ESPB (OETA+ESPB grupa). Ovaj nalaz sugerise da primena ESPB-a može doprineti smanjenju potrebe za anestheticima, što implicitno smanjuje rizik od neželjenih efekata ovih lekova (187,190). U našem istraživanju iako nismo dokazali statistički značajno smanjenje intraoperativne potrošnje opioida uz primenu ESPB, važno je istaknuti da intraoperativna redukcija u potrošnji opioida (OETA 505,38±247,18 – OETA+ESPB 390,71±91,49) tokom operacije može imati značajan uticaj na pacijente, smanjujući rizik od neželjenih efekata i poboljšavajući brži oporavak (189). Naši rezultati su u skladu sa studijama koje su ispitivale uticaj ESPB bloka na potrošnju opioida tokom različitih hirurških procedura (189,191,192). Međutim, većina istraživanja u ovom području se fokusira na postoperativnu potrošnju opioida, dok podaci o intraoperativnim zahtevima za analgeticima i anestheticima još uvek nisu dovoljni. Meta-analiza koja obuhvata 52 studije koje istražuju uticaj ESPB-a na postoperativnu potrošnju opioida ukazuje na smanjenje postoperativne potrošnje opioida uz primenu ESPB (193). Ovi rezultati ukazuju na potencijalne prednosti primene ESPB bloka u hirurškim procedurama, posebno u kontekstu smanjenja ukupne izloženosti pacijenata anestheticima i analgeticima. Smanjenje potrošnje ovih lekova može biti korisno u smislu smanjenja rizika od pojave nuspojava, kao što su mučnina, povraćanje ili respiratorna depresija, koje su česte posledice prekomerne upotrebe ovih sredstava. Osim toga, smanjenje potrebe za anestheticima i analgeticima može imati pozitivan efekat na brži oporavak pacijenata nakon operacije, smanjenje vremena boravka u bolnici i ubrzanje procesa rehabilitacije. Nalazi sugerisu potrebu za daljim istraživanjem i možda prilagođavanjem protokola kako bi se postigli optimalni klinički rezultati.

12.3. KLINIČKI MONITORING

U obe grupe je sproveden kontinuiran klinički monitoring koji je podrazumevao: stepen dubine anestezije – P_{Si}, indeks rezervi kiseonika – ORI, neinvanzivno praćenje promena dinamike tečnosti tokom respiratornog ciklusa – P_{Vi}, neinvazivno praćenje hemoglobina – SpHb, broj srčanih otkucaja u minuti, neinvazivno merenje krvnog pritiska, saturacija – pulsnom oksimetrijom.

Kod obe grupe, vrednosti vitalnih parametara su se beležile u kartu anestezije i u protokol istraživanja. U statističku obradu je ušlo 10 merenja, i to: inicijalne vrednosti pre uvoda, vrednosti neposredno posle uvoda u anesteziju, vrednosti pre incizije, 5', 15', 25', 30', 35' nakon hirurškog reza, neposredno pre završetka hirurške intervencije i vrednosti nakon buđenja iz anestezije.

PSi je koristan alat u modernoj anesteziologiji koji poboljšava praćenje i kontrolu dubine anestezije, što dovodi do boljih ishoda za pacijente i smanjenja rizika od komplikacija tokom i nakon hirurških zahvata (194). Rezultati analize vrednosti stepena dubine anestezije koja je praćena preko indeksa stanja pacijent (PSi), tokom praćenog perioda ukazuju na statistički značajan efekat vremena ($p < 0,001$) i interakciju vreme*grupa ($p < 0,001$). Ova statistički značajna interakcija sugerise da se promene vrednosti PSi tokom vremena razlikuju između grupe pacijenata koji su primali samo opštu anesteziju (OETA) i grupe koja je uz opštu anesteziju primala i *erector spinae plane* blok (OETA + ESPB). Konkretno, ove dve grupe su pokazale statistički značajno različite reakcije na tretmane u različitim vremenskim tačkama. Analiza prostih efekata dodatno je pokazala da su vrednosti PSi statistički značajno različite između grupa u sledećim vremenskim tačkama: posle uvoda ($p < 0,001$), pre incizije ($p < 0,001$), 5 minuta posle reza ($p = 0,017$), 15 minuta posle reza ($p < 0,001$), 25 minuta posle reza ($p < 0,001$), 30 minuta posle reza ($p = 0,002$), i 35 minuta posle reza ($p < 0,001$). Ovi rezultati ukazuju na to da ESPB značajno utiče na stabilnost vrednosti PSi tokom operacije u poređenju sa standardnom opštom anestezijom. Smanjena fluktuacija vrednosti PSi u OETA + ESPB grupi može se interpretirati kao dokaz efikasnosti ESPB u smanjenju odgovora na stres tokom hirurškog zahvata. Jedan od faktora koji može stimulisati stresni odgovor je „plitka” anestezija, koja dovodi do aktivacije HPA (hipotalamo-hipofizno-adrenalne) osovine i intenzivnog stresnog odgovora. Naši rezultati sugerisu da primena ESPB, u kombinaciji sa opštom anestezijom, može obezbediti stabilniju anesteziju kada je reč o stepenu dubine anestezije, smanjujući tako potrebu za dodatnim anestheticima i minimizirajući stresni odgovor tokom operacije. Veoma je važno da pacijenti budu u adekvatnom stepenu dubine anestezije jer se značajan posttraumatski stresni poremećaj može javiti nakon epizode intraoperativne svesti tokom anestezije. Pacijenti pogođeni ovim stanjem mogu ostati ozbiljno onespobljani duži vremenski period, sa izraženim psihološkim poremećajima (195,196). Dosadašnja naučna istraživanja koja su istraživala koristi od primene ESPB uz opštu anesteziju u poređenju sa pacijentima koji su bili samo pod opštom anestezijom, pokazuju značajno smanjenje trenda postoperativne vrtoglavice i delirijuma (197,198).

U svetu moderne anestezije, monitoringom ORI, možemo uraditi procenu nivoa kiseonika u arterijskoj krvi i dobiti informacije o oksigenaciji tkiva. ORI se izračunava na osnovu odnosa

između oksigenacije arterijske krvi i saturacije hemoglobina kiseonikom. Ovaj indeks može biti koristan u praćenju i upravljanju oksigenacijom pacijenata tokom anestezije i hirurških zahvata (199,200). U našem istraživanju analizom dobijenih podataka ORI, utvrdili smo da postoji statistički značajan uticaj vremena ($p < 0,001$), što ukazuje na promene vrednosti ORI tokom ispitivanja. Međutim, uticaj grupa ($p = 0,155$) i interakcija između vremena i grupa ($p = 0,851$) nisu pokazali statističku značajnost. Daljom analizom, otkrili smo da su vrednosti ORI pre uvoda statistički značajno manje u poređenju sa svim ostalim tačkama merenja ($p < 0,001$ za sve osim nakon buđenja, $p = 0,002$). Takođe, vrednosti nakon buđenja su bile statistički značajno manje u poređenju sa svim tačkama merenja osim prvog merenja i 30 minuta nakon rezanja ($p < 0,05$). Ovi rezultati sugerišu da se vrednosti ORI menjaju tokom intraoperativnog i postoperativnog perioda, ali da primena ESPB nije pokazala statistički značajan uticaj na ove promene. Analizom vrednosti SpO2 koju smo merili putem pulsne oksimetrije tokom ispitivanog perioda, utvrdili smo statistički značajan uticaj vremena ($p < 0,001$) i efekat grupe ($p = 0,009$) na ove vrednosti. Post hoc analizom smo dalje identifikovali da su vrednosti saturacije pre uvoda statistički značajno niže u poređenju sa svim ostalim merenjima ($p < 0,001$ za sve). Ovi rezultati sugerišu da postoji dinamička promena nivoa saturacije kiseonika tokom intraoperativnog i postoperativnog perioda, kao i da primena određenih intervencija, verovatno uključujući anesteziju, može imati uticaj na ove promene. Buduće studije mogu istražiti detaljnije faktore koji doprinose ovim promenama i razviti strategije za očuvanje stabilnosti saturacije kiseonika tokom operativnih procedura. S obzirom na to da hipoksija predstavlja jedan od najjačih primarnih stimulusa aktivacije odgovora organizma na stres, značajano je da u našem istraživanju ni kod jedne pacijentkinje, ni u jednom momentu nije došlo do razvoja hipoksije, a ORI i SpO2 su tokom intervencije, u svim ispitivanim vremenskim intervalima bili u granicama referentnih vrednosti (201).

Analizom vrednosti PVi tokom ispitivanog perioda, utvrđeno je da postoji značajan uticaj vremena ($p < 0,001$) na promene vrednosti PVi, što je u skladu sa dinamičkom prirodom ovog indeksa. Statistički značajna interakcija između vremena i grupa ($p = 0,049$) sugeriše da primena ESPB uz opštu anesteziju može uticati na stabilnost perfuzionog volumena u ključnim momentima operacije.

PVi predstavlja dinamički indikator odgovora na tečnost koji može pružiti dodatne informacije o hemodinamskoj stabilnosti pacijenata tokom operacije. Pravilno balansiranje davanja tečnosti povezano je sa smanjenim nagomilavanjem laktata i kraćim vremenom oporavka. Mnogi bolnički protokoli, kao što su terapija usmerena ka cilju (GDT) i poboljšani oporavak

posle operacije (ERAS), preporučuju upravljanje tečnošću pomoću PVi u sklopu većih inicijativa za poboljšanje nege i bezbednosti pacijenata tokom njihovog lečenja (202,203).

Naši rezultati istraživanja pokazuju da ESPB može doprineti boljoj kontroli intraoperativnog stresa, manifestujući se kroz stabilnije vrednosti PVi pre i posle hirurške incizije. Neke studije naglašavaju poseban značaj stabilnosti perfuzionog volumena, budući da je to povezano sa smanjenim rizikom od ishemijskih komplikacija i boljim opštim ishodima pacijenata (204). Dakle, adekvatna nadoknada volumena i tkivne perfuzije ima ključnu ulogu u kliničkoj praksi. Iako smo koristili PVi za praćenje hemodinamskog odgovora i dobili statistički značajne rezultate, studija sprovedena od strane Radhike i Nethre ukazuje da osnovne vrednosti PVi $>15\%$ nisu pouzdani pokazatelji hemodinamske nestabilnosti tokom indukcije propofolom (205). U studiji koja je ispitivala da li promene u PVi tokom preoksigenacije sa mehaničkom ventilacijom tokom 1 minuta mogu ukazati na predviđanje, anestezijom indukovane hipotenzije, rezultati ukazuju da se hipotenzija često javlja tokom indukcije u opštu anesteziju i može imati uticaj na ishode. Dodatno ovome, promene u PVi pre i posle preoksigenacije dubokim disanjem mogu se koristiti kao prediktor anestezijom izazvane hipotenzije, sa značajnim kliničkim implikacijama (206). Zaključno, iako naši rezultati pokazuju statistički značajne razlike u vrednostima PVi između grupa, dalja istraživanja su potrebna kako bi se potvrdili ovi nalazi i bolje razumele dugoročne prednosti primene ESPB u kliničkoj praksi.

Analizom vrednosti SpHb (neinvazivni kontinuirani parametar za monitoring ukupnog hemoglobina) u ispitivanom periodu praćenja, utvrđeno je da postoji statistički značajan efekat vremena ($p < 0,001$) i interakcija između vremena i grupa ($p = 0,015$). Ovi rezultati ukazuju da vrednosti SpHb statistički značajno opadaju tokom perioda praćenja i da postoji značajna razlika između svih tačaka merenja, osim između preposlednjeg i poslednjeg merenja. Iako su vrednosti SpHb pokazale značajan pad tokom vremena, analiza prostih efekata nije otkrila statistički značajne razlike između grupa u pojedinačnim vremenskim tačkama ($p > 0,05$). Ovi nalazi sugerišu da, iako postoji opšti trend smanjenja hemoglobina tokom operativnog perioda, primena ESPB nije značajno uticala na te promene u poređenju sa grupom koja je primala samo opštu anesteziju. PVi, zajedno sa SpHb, podržava kliničare u poboljšanju ishoda pacijenata kroz bolju procenu stanja pacijenata i prilagođavanje terapijskih intervencija. Na primer, u studiji sprovedenoj u Limoges-u u Francuskoj, koja je uključivala pacijente u operacionim salama, jedinicama intenzivne nege i postanestetičkim jedinicama, primena PVi u kombinaciji sa SpHb u okviru protokola terapije usmerene ka cilju „terapija usmjerena ka cilju” (Goal-Directed Therapy) i protokola za transfuziju krvi, pokazala je da je monitoring sa SpHb i PVi, integrisan u algoritam za vaskularno punjenje, povezan sa ranijom transfuzijom i smanjenjem mortaliteta

na 30 i 90 dana za 33% i 29%, respektivno (207). Naši rezultati o značajnom smanjenju SpHb tokom perioda praćenja ukazuju na važnost kontinuiranog monitoringa hemoglobina i adekvatnog upravljanja tečnošću i transfuzijom tokom operativnih zahvata. Uprkos tome što ESPB nije pokazao statistički značajan uticaj na promene SpHb, integrisani pristupi poput onih korišćenih u Limoges studiji mogu značajno poboljšati ishode pacijenata kroz ranije prepoznavanje potreba za transfuzijom i optimizaciju hemodinamskih parametara (207).

Ovi nalazi sugerišu da je kontinuirano praćenje ukupnog hemoglobina putem SpHb korisno u kliničkoj praksi, posebno kada se koristi u kombinaciji sa PVi i drugim indikatorima hemodinamskog statusa, čime se omogućava preciznija i pravovremena terapijska intervencija. Dodatna istraživanja su potrebna da bi se bolje razumele dugoročne koristi ESPB i drugih regionalnih anestezija u kombinaciji sa naprednim tehnikama monitoringa u različitim hirurškim populacijama.

U našem istraživanju, proverom statističke značajnosti prosečnih vrednosti srčane frekvence tokom operativnog zahvata, koja je jedna od kliničkih parametara za procenu kardiovaskularnog odgovora pacijenata na anesteziju i hirurški stres, postoji statistički značajan uticaj vremena i grupe na srčanu frekvencu tokom operativnog perioda. Promene u srčanoj frekvenci između vremenskih tačaka ukazuju na dinamičke fiziološke odgovore tokom hirurškog procesa. Uz to, značajno veće promene srčane frekvence u grupi „OETA” u poređenju sa grupom „OETA+ESPB” ukazuju na potencijalni benefit ESPB u smanjenju fluktuacija srčane frekvence tokom operativnog perioda. Ovi nalazi sugerišu da dodatak ESPB bloka može doprineti stabilnijoj srčanoj frekvenci i boljoj kardiovaskularnoj stabilnosti tokom hirurškog zahvata, što može imati pozitivan uticaj na ishod operacije.

Analiza vrednosti sistolnog krvnog pritiska (SP) u našem istraživanju tokom intraoperativnog perioda pokazala je značajne razlike između pacijenata koji su primali OETA i onih koji su primali OETA uz dodatak ESPB (OETA+ESPB). Statistički značajan efekat vremena i interakcija vremena sa grupom sugerišu da su promene u SP bile različite između ispitivanih grupa u različitim vremenskim tačkama. Zapažene su veće promene u SP u grupi OETA u poređenju sa grupom OETA+ESPB.

Analiza vrednosti dijastolnog krvnog pritiska (DP) u našem istraživanju tokom intraoperativnog perioda ukazuje na značajne razlike između pacijenata koji su primali OETA i onih koji su primali OETA+ESPB. Statistički značajan efekat vremena i interakcija vremena sa grupom ukazuju na varijacije u DP između ispitivanih grupa u različitim vremenskim tačkama. Analiza prostih efekata je pokazala da su vrednosti DP statistički značajno veće nakon uvoda anestezije i pre incizije kod pacijenata koji su primali OETA+ESPB. Takođe, primećene su sta-

tistički značajne razlike između grupa u određenim vremenskim intervalima tokom operacije, posebno u vremenskim tačkama 35 minuta nakon reza i pre samog završetka operacije.

Naša analiza vrednosti MAP tokom intraoperativnog perioda pokazuje značajne razlike između pacijenata koji su primali OETA i onih koji su primali OETA+ESPB. Utvrđena statistički značajna interakcija vremena i grupe sugerise da se efekat vremenskih promena razlikuje između ispitivanih grupa, što implicira da dve grupe pokazuju statistički značajno različite odgovore na primenjene tretmane u različitim vremenskim tačkama tokom operacije. Analiza prostih efekata je pokazala da su vrednosti MAP statistički značajno veće nakon uvida anestezije i pre incizije kod pacijenata koji su primali OETA+ESPB, što ukazuje na mogući uticaj dodatka ESPB na stabilnost MAP tokom hirurške intervencije. Takođe, primećene su statistički značajne razlike između grupa u određenim vremenskim intervalima tokom operacije, uključujući 30 minuta nakon reza, 35 minuta nakon reza, pre samog završetka operacije i nakon buđenja pacijenata iz anestezije.

Zapaženo je da na osnovu svih ovih kliničkih parametara, poput srčana frekvenca, sistolnog, dijastolnog i srednjeg arterijskog pritiska, dodatak ESPB može ukazati na smanjenje hirurškog stresa i na bolju kontrolu hemodinamske stabilnosti u odnosu na pacijente koji ne dobijaju dodatni vid analgezije kao što je ESPB. Istraživanja koja su analizirala uticaj praćenja hemodinamske stabilnosti tokom značajnih opštih hirurških procedura otkrila su dragocene uvide u smanjenje učestalosti intraoperativne hipotenzije i poboljšanje ishoda za pacijente (208). Grupa pacijenata koja je bila podvrgnuta detaljnom praćenju radi rane detekcije hipotenzije imala je značajno manji broj epizoda hipotenzije i kraće trajanje hipotenzivnih epizoda u poređenju sa onima koji su primali standardnu negu (209). Ovi nalazi ukazuju da pored standardnog kliničkog monitoringa koji uključuje srčanu frekvencu, sistolni, dijastolni i srednji arterijski pritisak, implementacija sofisticiranog praćenja hemodinamskih parametara kao što je recimo PVi tokom hirurških zahvata, imaju potencijalnu korist. Rana detekcija hemodinamske nestabilnosti omogućava hirurzima i anesteziolozima da brzo reaguju kako bi održali optimalnu cirkulaciju krvi i sprečili produženo izlaganje organa hipotenziji (210). To je od izuzetnog značaja jer su ranija istraživanja takođe pokazala da postoji veza između intraoperativne hipotenzije i nepovoljnih postoperativnih ishoda (211,212). Implementacija ovakvih sistema praćenja omogućava timu da dobije informacije u realnom vremenu o hemodinamskim promenama, što im omogućava da preduzmu preventivne mere kako bi održali stabilnost pacijenta tokom celokupnog hirurškog postupka. Ovo nije samo ključno za smanjenje rizika od komplikacija tokom operacije, već i za zaštitu vitalnih organa od moguće štete usled nedovoljne

perfuzije. Ova saznanja naglašavaju važnost kontinuiranog praćenja hemodinamskih parametara i brze intervencije u cilju očuvanja stabilnosti pacijenta tokom hirurškog zahvata (213).

Istražujući podatke iz literature, došli smo do sličnih rezultata: da ESPB dat preoperativno smanjuje hemodinamske promene tokom hirurške intervencije. U istraživanju vođenom od strane Alija i njegovog tima, istraživana je efikasnost ultrazvučno vođene ESPB u održavanju hemodinamske stabilnosti kod pacijenata podvrgnutih abdominalnoj hirurgiji. Njihova studija je pokazala da su pacijenti koji su primili ESPB pre uvoda u opštu anesteziju pokazali poboljšanu stabilnost hemodinamike tokom i nakon operacije, što se manifestovalo kroz stabilnije vrednosti pulsa, sistolnog, dijastolnog i srednjeg arterijskog pritiska u poređenju sa pacijentima koji su bili pod opštom anestezijom bez blokade (214).

Ovi podaci dodatno potvrđuju naše nalaze, koji ukazuju na to da dodavanje ESPB opštoj anesteziji donosi značajne koristi. Ova kombinacija pruža efikasnu analgeziju, što rezultira smanjenjem odgovora organizma na hirurški stres. To dovodi do manje aktivacije simpatičkog autonomnog nervnog sistema, što dalje vodi ka postizanju veće hemodinamske stabilnosti u poređenju sa slučajevima gde se primenjuje samo OETA. Ova veća stabilnost u hemodinamici tokom operacije može imati pozitivan uticaj na ishod hirurškog zahvata, smanjujući rizik od komplikacija i poboljšavajući oporavak pacijenta (215).

12.4. ANALIZA LABORATORIJSKIH PARAMETARA

U našem istraživanju, uočili smo da je nivo IL-6 ispod 1,5 pg/mL zabeležen kod 83,3% pacijenata u OETA grupi, dok su svi pacijenti u OETA+ESPB grupi imali vrednosti IL-6 ispod ovog praga. Međutim, analiza nije pokazala statistički značajnu razliku u vrednostima IL-6 ispod 1,5 pg/mL između ispitivanih grupa ($p=0,109$). Iako su niske vrednosti IL-6 često povezane sa manjim sistemskim zapaljenjem i mogućim boljim ishodom operacije, rezultati našeg istraživanja ne sugerišu direktni uticaj ESPB na vrednosti parametara inflamacije. Iako je bilo primetno da je u OETA+ESPB grupi bio veći procenat pacijenata sa niskim nivoima IL-6, ta razlika nije bila statistički značajna. Ovi nalazi impliciraju da dodatak ESPB opštoj anesteziji možda nije ključni faktor u promeni nivoa IL-6 tokom hirurškog zahvata. Neke studije ukazuju na značaj ranih markera inflamacije kao što je IL-6, u situacijama kada se organizam suočava sa stresom (131). Na primer, istraživanje koje su sprovedeli Karakaya i saradnici ispitivalo je nivoe IL-6 kod pacijenata nakon različitih hirurških intervencija, uključujući abdominalne operacije, i ukazalo na povećanje nivoa IL-6 kao odgovor na hirurški stres (216). Ova studija je pokazala da hirurške intervencije mogu izazvati značajno povećanje inflamatornih markera,

što se može koristiti kao pokazatelj sistemskog odgovora na operativni stres. Međutim, ističe se potreba za daljim istraživanjem koje bi pokazalo druge moguće faktore koji mogu uticati na ovaj biomarker inflamacije. Osim toga, važno je analizirati kliničku relevantnost ovih faktora u kontekstu hirurškog stresa i postoperativnih ishoda.

Leukociti predstavljaju ključnu komponentu našeg imunološkog sistema, igrajući važnu ulogu u odbrani organizma od infekcija i održavanju homeostaze. Pojava leukocitoze, odnosno povećanja broja leukocita u krvi, česta je reakcija organizma na različite patofiziološke procese, uključujući infekcije, inflamaciju, traumu tkiva, stres ili fiziološke promene. Tokom perioperativnog perioda, pojava leukocitoze je složen fenomen koji može biti rezultat više faktora. Hirurška intervencija sama po sebi predstavlja oblik traume za organizam, što aktivira imunološki sistem i dovodi do povećane sinteze i cirkulacije leukocita. Glavni mediatori ovog procesa uključuju faktore rasta, adhezione molekule i citokine, koji regulišu broj i aktivnost leukocita u tkivima (217).

Naša analiza ponovljenih merenja ukazuje na značajnu interakciju između vremena i grupe pacijenata kada je u pitanju broj leukocita. Primetili smo da se broj leukocita statistički značajno povećavao u periodu pre i posle operacije kod pacijenata iz OETA grupe, dok se u OETA+ESPB grupi nije primećivala značajna promena u broju leukocita tokom ovog perioda. Ovi rezultati sugerišu da dodatak ESPB može imati uticaj na imunološki odgovor organizma tokom perioperativnog perioda, možda delujući na smanjenje inflamacije ili modulaciju imunološkog odgovora. Naši rezultati su u skladu sa studijom Aosasa i saradnika u kojoj je prikazano da broj leukocita značajno raste neposredno nakon hirurške intervencije u poređenju sa nivoom pre operacije (218). Ovo povećanje, posebno u monocitima, može odražavati stepen hirurškog stresa i složenost same operacije. Ova istraživanja ukazuju na potrebu daljih analiza kako bi se razumela kompleksnost imunološkog odgovora tokom hirurških procedura i kako bi se identifikovali potencijalni mehanizmi delovanja dodatnih terapijskih intervencija poput ESPB.

Neutrofili su vrsta belih krvnih zrnaca ili leukocita koji čine ključnu komponentu imunološkog sistema. Oni su prvi odgovor na infekciju ili oštećenje tkiva, migrirajući brzo ka mestu upale ili infekcije kako bi uništili mikrobe ili strane čestice. Neutrofili funkcionišu tako što fagocitiraju bakterije i druge patogene, a takođe luče i supstance koje pomažu u započinjanju inflamatornog odgovora organizma. Njihova funkcija je ključna u održavanju imunološke odbrane organizma (217,219).

U našem istraživanju, analiza ponovljenih merenja otkrila je statistički značajnu interakciju između vremena i grupe pacijenata kada je u pitanju broj neutrofila. Pre i posle operacije, broj neutrofila nije pokazao statistički značajnu razliku između grupa pacijenata. Međutim, pri-

mećeno je statistički značajno povećanje broja neutrofila u periodu pre i posle operacije u OETA grupi, dok se u OETA+ESPB grupi nije zapažala značajna promena u broju neutrofila tokom ovog perioda. Ovi rezultati ukazuju da dodatak ESPB može imati uticaj na imunološki odgovor organizma tokom perioperativnog perioda, možda delujući na modulaciju aktivacije neutrofila. Osim toga, nalazi nagoveštavaju da dodatak ESPB može sprečiti povećanje broja neutrofila u toku perioperativnog perioda, što može biti od značaja za smanjenje inflamatornog odgovora organizma na hirurški stres. Dalja istraživanja su neophodna kako bi se potvrdili ovi nalazi i razumela potencijalna terapijska primena ESPB u kontekstu modulacije imunološkog odgovora tokom hirurških procedura.

U našem istraživanju, analizirali smo vrednosti odnosa neutrofila i leukocita (ONL) kao potencijalni pokazatelj oksidativnog stresa i inflamacije tokom perioperativnog perioda. Rezultati su pokazali statistički značajnu interakciju između vremena i grupa pacijenata u vezi sa vrednostima ONL, što implicira da se dinamika promene ovog parametra razlikuje u zavisnosti od primenjenog tretmana i faze operacije. Ispitivanjem prostih efekata, utvrđeno je da su vrednosti ONL bile statistički značajno različite između grupa pre operacije, ali da nije bilo statistički značajnih razlika posle operacije. To znači da se početni odnos neutrofila i leukocita razlikovao između grupa pre operacije, ali da se ove razlike nisu održale nakon operacije. Interesantno je da su vrednosti ONL statistički značajno povećane nakon operacije u obe grupe u poređenju sa periodom pre operacije. Ovo ukazuje na to da hirurška intervencija izaziva povećanje oksidativnog stresa i inflamacije, bez obzira na primenjenu anesteziju ili dodatak ESPB. Međutim, dodatak ESPB na osnovu naših rezultata nije imao značajan uticaj na smanjenje ovog povećanja, što sugerise da možda postoji potreba za dodatnim intervencijama ili terapijama koje bi imale za cilj smanjenje oksidativnog stresa tokom perioperativnog perioda.

U našem istraživanju nismo potvrdili saznanja iz studije Xu i saradnika koja ukazuju na povezanost porasta ONL u prvih 24 časa sa lošom prognozom kod pacijenata izloženih traumatskom stresu (220). Iako smo uočili porast vrednosti ONL kod pacijenata iz obe grupe, kako kod OETA tako i kod OETA + ESPB grupe, klinički ishod nije bio nepovoljan ni u jednoj od grupa. Analizom literature i naučnim istraživanjem koje je obuhvatilo sve studije objavljene do jula 2014. godine, uključujući 4.293 pacijenta sa karcinomom dojke, zaključeno je da povećanje ONL pokazuje smanjenje stope preživljavanja kod ovih pacijenata (221). U velikoj meta analizi Templeton i saradnika, koja je obuhvatila 100 studija sa 40,559 pacijenata sa solidnim tumorima, zaključeno je da povećanje ONL pokazuje smanjenje stope preživljavanja kod ovih pacijenata (222). Visoki ONL (iznad 4) značajno je povezan sa lošijim ishodom preživljavanja.

Ovi rezultati ukazuju na to da bi ONL mogao biti koristan prognostički pokazatelj za ishod ove bolesti.

U našem istraživanju smo utvrdili statistički značajnu interakciju između vremena i grupa pacijenata kada je u pitanju vrednost C-reaktivnog proteina (CRP). Pre operacije, vrednosti CRP nisu značajno varirale između ispitivanih grupa, što sugerise da početni nivoi inflamacije nisu bili različiti među pacijentima koji su primali OETA i one koji su primali dodatak (OETA+ESPB). Međutim, nakon operacije, primećeno je značajno povećanje vrednosti CRP kod pacijenata u OETA grupi u poređenju sa OETA+ESPB grupom, što ukazuje na intenzivniji inflamatorni odgovor kod pacijenata koji su primali samo OETA. Dalje analize su pokazale da se vrednosti CRP značajno razlikuju između grupa kako pre, tako i posle operacije. Konkretno, kod pacijenata u OETA grupi, vrednosti CRP su značajno porasle nakon operacije u poređenju sa početnim vrednostima. Nasuprot tome, kod pacijenata u OETA+ESPB grupi, vrednosti CRP su se značajno smanjile u periodu pre i posle operacije u odnosu na početne vrednosti. Iako je poznato da su povećane vrednosti CRP čest nalaz nakon hirurških intervencija, što je podržano prethodnim istraživanjima Kruideniera i saradnika, naši rezultati ukazuju na potencijalno smanjenje inflamatornog odgovora kod pacijenata koji su dobili ESPB uz opštu anesteziju (223). Ova saznanja podržavaju ideju da ESPB može imati povoljan uticaj na smanjenje inflamatornog odgovora tokom perioperativnog perioda. S obzirom na značaj inflamacije u patofiziologiji mnogih bolesti i procesa oporavka, ovi nalazi mogu biti od kliničkog značaja u postoperativnom tretmanu pacijenata kako bi se smanjili rizici od komplikacija i poboljšali ishodi operacija.

Analiza fibrinogena u našem istraživanju pokazuje značajnu interakciju između vremena merenja i grupe pacijenata, što sugerise na razlike u dinamici promena ovog parametra tokom perioperativnog perioda između ispitivanih grupa. Pre operacije, primećena je statistički značajna razlika u vrednostima fibrinogena između grupa, što može ukazivati na postojeće varijacije u početnom statusu fibrinolitičkog sistema među pacijentima. Međutim, nakon operacije, ove razlike nisu bile statistički značajne, što sugerise na sličan odgovor sistema koagulacije kod obe grupe pacijenata tokom postoperativnog perioda. Ovi nalazi mogu biti od kliničkog značaja, posebno u kontekstu praćenja rizika od tromboembolijskih događaja i procene postoperativnih komplikacija. Ipak, potrebno je dodatno istraživanje kako bi se bolje razumela uloga fibrinogena u procesima koagulacije tokom hirurških intervencija i utvrdile eventualne razlike u njegovoj regulaciji kod pacijenata koji su primali dodatak ESPB uz opštu anesteziju u poređenju sa onima koji su primali samo OETA.

Srednja zapremina trombocita (MPV) i širina distribucije trombocita (PDW) su parametri koji odražavaju karakteristike trombocita i mogu pružiti informacije o prokoagulantnom stanju organizma. MPV se odnosi na prosečnu zapreminu trombocita, dok PDW meri varijabilnost u veličini trombocita. Promene u ovim parametrima mogu ukazivati na aktivaciju trombocita i njihovu ulogu u koagulaciji (132,219). Analiza MPV u našem istraživanju nije pokazala statistički značajne razlike u vrednostima između ispitivanih grupa pre i posle operacije, niti je ukazala na promene u ovom parametru tokom perioperativnog perioda. S druge strane, analiza PDW ukazuje na statistički značajnu interakciju vremena i grupe pacijenata, sugerišući na razlike u dinamici promena ovog parametra između grupa tokom praćenog perioda. Pre operacije, nije bilo statistički značajnih razlika u vrednostima PDW između grupa, ali nakon operacije, vrednosti PDW bile su značajno veće kod pacijenata u grupi koji su primali samo OETA u poređenju sa onima koji su dobili dodatak ESPB. Ovi rezultati ukazuju da dodatak ESPB može imati uticaj na promene u PDW tokom perioperativnog perioda, što može biti od kliničkog značaja u kontekstu prevencije tromboembolijskih komplikacija i optimizacije postoperativnog ishoda. Međutim, potrebno je dalje istraživanje kako bi se bolje razumeo tačan uticaj ESPB na hemostatski sistem tokom hirurških intervencija. Takođe, pregledom literature do sada nije pronađeno istraživanje koje se bavilo uticajem interfascijalnih blokova poput ESPB na perioperativni period i njihov uticaj na prokoagulantne parametre poput fibrinogena, D dimera, PDW i MPV. Ovo naglašava potrebu za daljim istraživanjem kako bi se bolje razumela uloga ovih blokova u modulaciji hemostatskog sistema tokom hirurških intervencija.

Analiza vrednosti glikemije ukazuje na značajnu interakciju između vremena i grupa pacijenata, što implicira razlike u dinamici promena ovog parametra tokom praćenog perioda. Pre operacije, nije bilo statistički značajnih razlika u vrednostima glikemije između ispitivanih grupa, dok je nakon operacije primećen značajan porast glikemije kod pacijenata u OETA grupi. Suprotno tome, u OETA+ESPB grupi nije zabeležena statistički značajna promena glikemije tokom praćenja. Ovi rezultati našeg istraživanja ukazuju da dodatak ESPB može imati uticaj na kontrolu glikemije tokom perioperativnog perioda. S obzirom na to da hirurška intervencija predstavlja jedan od aktivatora stresogenog odgovora, pod uticajem kateholamina i kortizola dolazi do pojave hiperglikemije u perioperativnom periodu (224). U studiji koju je sproveo Volf sa saradnicima, dokazano je da epiduralna analgezija u značajnoj meri suzbija perioperativno povećanje glukoze, i to efikasnije od opšte anestezije sa opioidnim analgeticima (225). U studiji El Menyara i saradnika, opisano je da stresom izazvana hiperglikemija dovodi do češćih komplikacija, duže hospitalizacije i većeg mortaliteta u odnosu na pacijente sa referentnim vrednostima glikemije (226). Ovakav nalaz dodatno ističe potencijalni benefit dodatne analgezije koju

pruža ESPB u održavanju metaboličke homeostaze tokom hirurških intervencija. Naši rezultati su usaglašeni sa istraživanjem koje su sproveli Alan i saradnici, a koje je pokazalo da dodatni oblik analgezije, u njihovom slučaju epiduralna anestezija u kombinaciji sa opštom anestezijom kod žena koje su podvrgnute ginekološkim operacijama, dovodi do manjeg porasta nivoa glukoze u krvi u poređenju sa onima koji nisu primili epiduralnu anesteziju (227). Studija koju su sproveli Brandt i saradnici pokazala je da epiduralna analgezija primenjena pre uvoda u opštu anesteziju tokom elektivne hirurgije donjeg abdomena blokira hiperglikemijski odgovor, što je u skladu sa rezultatima našeg istraživanja (228).

U našem istraživanju, analiza vrednosti laktata pokazala je statistički značajnu interakciju između vremena i grupe pacijenata ($p < 0,001$), kao i statistički značajan efekat vremena ($p < 0,001$) i efekat grupa ($p < 0,001$). Pre operacije, vrednosti laktata se nisu statistički značajno razlikovale između ispitivanih grupa ($p = 0,748$). Međutim, nakon operacije, primećen je značajan porast vrednosti laktata kod pacijenata u OETA grupi ($p < 0,001$), dok u OETA+ESPB grupi nije bilo statistički značajne promene u periodu praćenja ($p = 0,370$).

Povišene vrednosti laktata često se procenjuju kod akutno obolelih pacijenata. Iako se najčešće koriste u kontekstu procene šoka, laktati mogu biti povišeni iz mnogih drugih razloga. Dok je tkivna hipoperfuzija najčešći uzrok povišenih vrednosti laktata, mnogi drugi uzroci takođe postoje. Kliničari moraju biti svesni mnogih potencijalnih uzroka povišenih vrednosti laktata, jer klinički i prognostički značaj povišenog nivoa laktata značajno varira u zavisnosti od stanja bolesti (229).

Tokom odgovora na hirurški stres, zbog porasta kontrainsularnih hormona, indukovana je pojačana glikoneogeneza i glikogenoliza. Ovi procesi dovode do intenziviranja anaerobne glikolize, pri čemu se nagomilavaju krajnji produkti piruvata koji se redukuju u laktate. Iako analiza vrednosti bikarbonata (HCO_3) nije pokazala statistički značajnu interakciju između faktora vreme i grupe ($p = 0,931$), što ukazuje da promene vrednosti HCO_3 nisu specifično povezane sa vremenom praćenja ili grupom koja je praćena. I nije bilo statistički značajne razlike u vrednostima HCO_3 tokom perioda praćenja ($p = 0,664$), niti između grupa ($p = 0,981$). Analiza rezultata laktata ukazuju na to da hirurška intervencija, može izazvati značajan porast laktata kod pacijenata koji su primali samo OETA grupa. Nasuprot tome, pacijenti koji su primali dodatak, OETA+ESPB grupa, nisu pokazali značajnu promenu vrednosti laktata tokom praćenja, što sugerise da ESPB može pomoći u modulaciji metaboličkog odgovora na stres. Ovaj nalaz je klinički značajan jer ukazuje na potencijalni benefit ESPB u smanjenju perioperativnog stresa i metaboličkog opterećenja, što može doprineti boljem postoperativnom ishodu. Pregled literature, uključujući studiju Jelene V i saradnika, pokazuje da nakon značajnih hi-

hiruskih zahvata, visoki rani postoperativni nivoi laktata mogu biti povezani s povećanim rizikom od postoperativnih komplikacija i smrtnosti. Naša istraživanja dodatno pokazuju da pacijenti u OETA grupi imaju značajan porast nivoa laktata nakon operacije, dok pacijenti u OETA+ESPB grupi ne pokazuju statistički značajne promene. Ovi rezultati ističu važnost naših nalaza u kontekstu moguće koristi dodatne analgezije putem ESPB kako bi se očuvala metabolička homeostaza tokom hirurških intervencija. Ovo postaje posebno važno imajući u vidu dokaze iz nekih studija poput Špigelberg i saradnika koja je analizirala ishode teške hiperlaktatemije kod hirurških pacijenata. Utvrđeno je da su viši nivoi laktata značajno povezani sa povećanom smrtnošću. Studija je naglasila važnost praćenja nivoa laktata postoperativno kako bi se identifikovali pacijenti s većim rizikom od nepovoljnih ishoda i kako bi se sprovele terapijske intervencije za poboljšanje stope preživljavanja (230). Studija Hosravani i saradnika takođe pruža saznanja da povišeni nivo laktata predstavlja prediktor rizika od smrtnog ishoda kod pacijenata u jedinicama intenzivne nege (231). Time se naglašava potreba za adekvatnom kontrolom metabolizma i smanjenjem rizika od hiperlaktatemije, što dodatno podržava potencijalnu ulogu ESPB u postoperativnom periodu.

Nalazi našeg istraživanja pokazuju statistički značajno smanjenje vrednosti pH tokom perioda praćenja ($p=0,027$). Međutim, važno je napomenuti da nije bilo statistički značajne interakcije između vremena i grupa ($p=0,719$), kao ni statistički značajne razlike između grupa ($p=0,719$). Ovo ukazuje da promene u vrednostima pH nisu bile specifično povezane sa grupom koja je praćena ili sa vremenskim faktorom u eksperimentu. Ovakav nalaz može ukazati na potrebu za daljim istraživanjem kako bi se razumela dinamika promene pH vrednosti tokom perioda praćenja i eventualni uticaj faktora koji nisu bili obuhvaćeni u ovom istraživanju. Dodatno, iako smanjenje pH vrednosti može biti od kliničkog značaja, nedostatak statistički značajne razlike između grupa sugerše da druge faktore treba uzeti u obzir prilikom procene metaboličkih promena u ovom kontekstu. Iako su vrednosti laktata bile više u grupi OETA u odnosu na grupu OETA+ESPB, a nalaz pH se nije razlikovao, važno je napomenuti da je grupa OETA možda primila više propofola, koji takođe može uzrokovati acidozu, odnosno smanjenje pH vrednosti. Naši rezultati vrednosti pH nisu pokazali ovakvu korelaciju, što nije u skladu sa prethodnim studijama (232). Pretpostavka je da bi moguća nekonzistentnost rezultata mogla biti posledica nedovoljne veličine uzorka za adekvatnu procenu pH vrednosti u ovom kontekstu. Dodatno istraživanje bi moglo bolje osvetliti ovu temu i omogućiti dublje razumevanje uticaja faktora koji utiču na pH vrednosti u ovom specifičnom medicinskom kontekstu.

Naše istraživanje nije pokazalo statistički značajne promene u vrednostima pCO_2 tokom perioda praćenja ($p=0,073$), niti između grupa ($p=0,716$). Takođe, nije bilo statistički značajne

interakcije između faktora vreme i grupe ($p=0,860$), što sugerise da promene vrednosti pCO_2 nisu bile specifično povezane ni sa vremenom praćenja ni sa grupom koja je praćena. Sa druge strane, vrednosti pO_2 su pokazale statistički značajno povećanje tokom perioda praćenja ($p=0,007$), iako nije bilo statistički značajne interakcije između vremena i grupe ($p=0,966$), niti statistički značajne razlike između grupa ($p=0,330$). Ovi rezultati sugerisu da se nivoi pO_2 poboljšavaju tokom vremena, ali bez specifične povezanosti sa grupom pacijenata ili vremenskim faktorom u eksperimentu. U celini, ovi nalazi ukazuju na kompleksnost metaboličkih promena i respiratornih parametara kod pacijenata u našem istraživanju. Moguće je da su drugi faktori ili varijable uticale na promene u vrednostima pCO_2 i pO_2 , koje nisu bile obuhvaćene u našoj analizi. Daljnja istraživanja bi mogla doprineti boljem razumevanju ovih promena i njihovih kliničkih implikacija.

Uticaj hirurške intervencije na nivo kortizola je dobro dokumentovan fenomen povezan sa odgovorom organizma na operativni stres. Tokom operacije, pacijenti su izloženi različitim stresnim faktorima, uključujući anksioznost, bol i fizički stres koji proizilazi iz same procedure. Kao odgovor na ove faktore, telo oslobađa kortizol, hormon stresa koji je ključan za regulaciju adaptivnog odgovora organizma na stresne situacije (233).

Naša analiza vrednosti kortizola otkrila je statistički značajnu interakciju između faktora vreme i grupe ($p<0,001$), što implicira da su promene u vrednostima kortizola tokom vremena bile specifično povezane sa grupom koja je praćena. Dalja analiza je pokazala da se vrednosti kortizola nisu značajno razlikovale između grupa OETA i OETA+ESPB pre operacije ($p=0,240$). Međutim, nakon operacije primećeno je statistički značajno povećanje vrednosti kortizola ($p<0,001$), pri čemu su vrednosti bile značajno veće kod grupe koja nije primila ESPB.

Ovi rezultati sugerisu da ESPB može imati uticaj na nivo kortizola tokom perioperativnog perioda. Pacijenti koji nisu primali ESPB pokazali su značajno više vrednosti kortizola nakon operacije u poređenju sa pacijentima koji su primili ovaj vid analgezije, što ukazuje na potencijalnu ulogu ESPB u modulaciji stresnog odgovora organizma tokom operativnog zahvata.

Važno je istaći da su vrednosti kortizola merene odmah nakon završetka operacije, odnosno u roku od maksimalno 90 minuta od hirurškog reza, pokazale veće vrednosti kod grupe koja nije dobila ESPB. Da su vrednosti merene nakon 2 sata od operacije, mehanizam povratnih informacija bi delovao tako da povećava koncentraciju cirkulišućeg kortizola i inhibira dalje lučenje ACTH-a. Ovo bi moglo dovesti do neefikasne kontrole nakon operacije, rezultirajući visokim koncentracijama kortizola, kao što je pokazano pregledom literature i velikom meta-analizom koja je obuhvatila 71 studiju sa izveštajima o perioperativnim merenjima nivoa kortizola u serumu kod 2953 pacijenta (234). Naši rezultati su u skladu sa istraživanjima koja su

potvrdila da dodatna analgezija u vidu epiduralne anestezije za ginekološke hirurške intervencije može produžiti vreme do povećanja nivoa kortizola čak do 6 sati nakon operacije (227).

Daljim pregledom literature, neke studije pružaju uvid u to kako različite anesteziološke tehnike i pristupi mogu uticati na nivo kortizola i drugih hormona tokom perioperativnog perioda. Studija Liu i saradnika o primeni blokade transverzalnog trbušnog mišića (TAP) u kombinaciji sa opštom anestezijom kod pacijenata podvrgnutih radikalnoj gastrektomiji pokazala je da TAP blokada značajno smanjuje nivo kortizola, norepinefrina i epinefrina u poređenju sa kontrolnom grupom (235). Kortizol je bio značajno viši u kontrolnoj grupi u svim vremenskim tačkama postoperativno, što ukazuje na to da TAP blokada može ublažiti stresni odgovor tokom perioperativnog perioda. Ovi nalazi su u skladu sa našim rezultatima koji pokazuju da ESPB može imati sličan efekat u smanjenju perioperativnog stresnog odgovora kod pacijenata.

Naša analiza pokazuje da je postojala statistički značajna interakcija između vremena praćenja i grupa za vrednosti TSH, što sugerise da su efekti vremena i grupa imali uticaj na promene u vrednostima ovog hormona. Međutim, nismo primetili statistički značajne razlike između grupa ni pre ni posle operacije u pogledu vrednosti TSH. Ovi nalazi sugerisu da operacija nije imala značajan uticaj na nivo TSH, uprkos značajnim promenama tokom perioda praćenja. Pregledom literature, studija Veja i saradnika naglašava važnost praćenja i upravljanja nivoima TSH tokom perioperativnog perioda kako bi se poboljšali ishodi kod pacijenata. Ova retrospektivna studija o pacijentima koji su prošli transplantaciju srca otkrila je da su različiti nivoi TSH bili povezani sa ishodima nakon operacije, uključujući dužinu boravka na intenzivnoj nezi i trajanje mehaničke ventilacije (236).

S druge strane, kod vrednosti FT4 nije bilo statistički značajne interakcije između vremena praćenja i grupa, a ni statistički značajne razlike između grupa. Međutim, primećeno je statistički značajno povećanje vrednosti FT4 tokom perioda praćenja. Ovo povećanje može ukazivati na specifične efekte stresa tokom operacije na ovaj hormon, iako nije bilo razlike između grupa OETA i OETA+ESPB pre i posle operacije.

Tokom operacije hirurški stres nije imao uticaj na nivo TSH, dok značajne promene u vrednostima FT4 sugerisu da stres tokom operacije može uticati na funkciju štitne žlezde. Ovi rezultati su u skladu sa saznanjima iz studije Marana i saradnika, koja je ispitivala uticaj dve različite anesteziološke tehnike na nivo hormona štitne žlezde kod pacijentkinja koje se podvrgavaju ginekološkim intervencijama (237). Sličnosti u nalazima sugerisu da značajne promene u vrednostima FT4 nastaju kao odgovor na hirurški stres tokom operacije. Stres, poznato je, ima dubok uticaj na imuni sistem preko neuroendokrinog sistema, a nekoliko studija poput

Barbesina i saradnika je pokazalo vezu između stresa i autoimuniteta, sugerišući da stres može izazvati ili pogoršati autoimune bolesti štitne žlezde (238–241).

Zbog toga je razmatranje dodatnih metoda za smanjenje hirurškog stresa važno kako bi se kontrolisali hormonalni odgovori tokom operacije, te smanjila pojava autoimunih bolesti štitne žlezde na minimum. Međutim, potrebno je sprovesti dodatna istraživanja kako bi se detaljnije razumeo ovaj uticaj i identifikovali ključni faktori koji utiču na promene u nivoima ovih hormona tokom perioperativnog perioda. Takođe, pregled literature pokazuje da još uvek nije sprovedena studija koja direktno istražuje uticaj sličnih interfascijalnih blokova na nivoe TSH i FT4.

Naša analiza vrednosti adrenalina pokazala je statistički značajnu interakciju između vremena praćenja i grupa ($p=0,011$), što implicira da su promene u nivoima adrenalina tokom vremena bile specifično povezane sa grupom koja je praćena. Iako nije bilo statistički značajnih razlika u vrednostima adrenalina u odnosu na vreme ($p=0,701$) i grupe ($p=0,532$) same po sebi, vrednosti adrenalina se pre operacije nisu razlikovale značajno između grupa ($p=0,056$). Međutim, posle operacije je primećena statistički značajna razlika između grupa ($p=0,002$), pri čemu su vrednosti adrenalina značajno porasle u OETA grupi ($p=0,001$), dok su se u OETA+ESPB grupi značajno smanjile u periodu pre i posle operacije.

Ovi rezultati sugerišu da ESPB može igrati važnu ulogu u modulaciji stresnog odgovora organizma tokom operativnog zahvata. Pacijenti koji nisu primali ESPB pokazali su značajno veće vrednosti adrenalina nakon operacije u poređenju sa pacijentima koji su primali ovaj vid analgezije, što ukazuje na potencijalnu ulogu ESPB u smanjenju odgovora na stres.

Studija o primeni blokade TAP u kombinaciji sa opštom anestezijom kod pacijenata podvrgnutih radikalnoj gastrektomiji pokazala je da TAP blokada značajno smanjuje nivoe norepinefrina, epinefrina i kortizola u poređenju sa kontrolnom grupom (235). Ovi rezultati podržavaju našu hipotezu da interfascijalni blokovi mogu ublažiti perioperativni stresni odgovor. Studija Brogija i Forforija pruža saznanja o uticaju anestezije na recidiv karcinoma i naglašava da aktivacija simpatičkog nervnog sistema i hipotalamo-hipofizno-adrenalne osovine tokom hirurškog stresa dovodi do oslobađanja kateholamina i drugih stresnih hormona (242). Ovi hormoni mogu imati značajne posledice na imunološki odgovor i upalne procese, što dodatno podržava važnost kontrolisanja ovih hormona tokom perioperativnog perioda. Ovo istraživanje pruža dodatne dokaze o uticaju anestezioloških tehnika na stresne hormone tokom perioperativnog perioda, podržavajući zaključke našeg istraživanja o značaju ESPB u modulaciji hormonskog odgovora na hirurški stres.

Naša analiza vrednosti noradrenalina pokazala je statistički značajnu interakciju između vremena praćenja i grupa ($p=0,011$), što implicira da su promene u nivoima noradrenalina tokom vremena bile specifično povezane sa grupom koja je praćena. Iako nije bilo statistički značajnih razlika u vrednostima noradrenalina u odnosu na vreme ($p=0,920$) i grupe ($p=0,081$), vrednosti noradrenalina su se pre operacije i posle operacije statistički značajno razlikovale između grupa ($p<0,001$, odnosno $p=0,020$). Konkretno, vrednosti noradrenalina su značajno porasle u OETA grupi ($p<0,001$), dok su se u OETA+ESPB grupi značajno smanjile u periodu pre i posle operacije ($p<0,001$).

Ovi rezultati sugerišu da ESPB može igrati važnu ulogu u modulaciji stresnog odgovora organizma tokom operativnog zahvata. Pacijenti koji nisu primali ESPB pokazali su značajno veće vrednosti noradrenalina nakon operacije u poređenju sa pacijentima koji su primali ovaj vid analgezije, što ukazuje na potencijalnu ulogu ESPB u smanjenju stresnog odgovora. Ovo je posebno važno jer ovi hormoni mogu imati značajne posledice na imunološki odgovor i upalne procese (242). Ovi nalazi dodatno podržavaju važnost kontrolisanja nivoa ovih hormona tokom perioperativnog perioda.

Studija Kanga i saradnika o intraoperativnoj primeni deksmedetomidina kao dodatnog vida analgezije kod pacijenata podvrgnutih transsfenoidalnoj operaciji pokazala je da primena deksmedetomidina značajno smanjuje nivoe noradrenalina tokom operacije. Ova randomizovana, placebo-kontrolisana studija naglašava da različiti anesteziološki agensi koji utiču na bolju analgeziju mogu modulirati hormonalni stresni odgovor tokom perioperativnog perioda, što je u skladu sa našim nalazima o uticaju ESPB na nivoe noradrenalina (243).

Naša analiza vrednosti dopamina pokazala je da ne postoji statistički značajna interakcija između vremena praćenja i grupa ($p=0,596$), niti statistički značajna razlika u odnosu na grupe ($p=0,597$). Međutim, vrednosti dopamina se statistički značajno razlikuju kroz vreme ($p=0,001$). Ovi rezultati sugerišu da, iako ESPB nije imao značajan uticaj na nivoe dopamina u poređenju sa kontrolnom grupom, same vrednosti dopamina su se menjale tokom perioperativnog perioda.

Pregledom literature, studija Liu i saradnika ukazuje na uticaj dopamina na mezenhimalne stromalne ćelije (MSCs) i otkrila je da dopamin može značajno uticati na migraciju, mobilizaciju, proliferaciju i diferencijaciju MSCs. Ovo istraživanje naglašava različite efekte dopamina na ćelijske procese, što može imati implikacije za kontrolisanje zapaljenja i regeneraciju tkiva tokom perioperativnog perioda (244). Ova studija pruža dodatne dokaze o značajnim vezama između anestezije, hirurškog stresa i promena u nivoima dopamina, podržavajući naše nalaze o dinamičnim promenama nivoa dopamina tokom perioperativnog perioda. Kontrolisanje ovih hormona je ključno za smanjenje rizika od komplikacija i poboljšanje ishoda pacijenata.

12.5. ANALIZA POSTOPERATIVNOG BOLA

Naša analiza vrednosti postoperativnog bola, merenog pomoću VAS skale, pokazala je da postoji statistički značajna interakcija vreme*grupa ($p < 0,001$). Analiza prostih efekata je pokazala da se VAS skor statistički značajno razlikuje u svim tačkama merenja ($p \leq 0,001$). Takođe se unutar obe grupe vrednosti VAS skora statistički značajno menjaju tokom perioda praćenja ($p < 0,001$ za obe grupe). U OETA grupi vrednosti nakon 30 minuta se statistički značajno razlikuju u odnosu na 6 sati ($p < 0,001$), 12 sati ($p < 0,001$) i 24 sata ($p = 0,001$). U OETA+ESPB grupi vrednosti nakon 30 minuta se statistički značajno razlikuju u odnosu na 2 sata ($p = 0,001$), 6 sati ($p = 0,010$) i 12 sati ($p = 0,004$), ali se ne razlikuju u odnosu na 24 sata ($p = 1,000$).

Ovi rezultati sugerišu da ESPB može igrati važnu ulogu u modulaciji postoperativnog bola tokom perioperativnog perioda. Pacijenti koji su primili ESPB pokazali su značajno smanjenje bola u poređenju sa pacijentima u OETA grupi, što ukazuje na potencijalnu efikasnost ESPB u smanjenju postoperativnog bola. Pregledom literature, studije pružaju dokaze o značajnoj povezanosti između ESPB, smanjenja postoperativnog bola i poboljšanja postoperativnih ishoda, podržavajući naše nalaze o efikasnosti ESPB u smanjenju postoperativnog bola kod pacijenata. Kontrolisanje bola je ključno za smanjenje rizika od komplikacija i poboljšanje ishoda lečenja.

Neke od studija poput Eleve i saradnika u kojoj su ispitivali i upoređivali ESPB sa njemu sličnim blokovima, poput paravertebralnog bloka (PVB), u efikasnosti postoperativne analgezije kod pacijentkinja koje su operisale karcinom dojke, daju prednost ESPB (245).

Studija Tunajia i saradnika o preoperativnoj primeni ESPB kod pacijenata sa karcinomom dojke pokazala je da ESPB smanjuje incidenciju hroničnog postoperativnog bola, poboljšava hemodinamsku stabilnost i smanjuje potrebu za dodatnim analgeticima (246). Ovi nalazi su u skladu sa našim istraživanjem, koje takođe pokazuje značajno smanjenje postoperativnog bola kod pacijenata koji su primali ESPB.

Meta-analiza koja je uključivala 11 randomizovanih kontrolisanih studija sa ukupno 679 pacijenata pokazala je da ESPB može značajno smanjiti postoperativni bol i potrebu za opioidima kod pacijentkinja podvrgnutih operaciji karcinoma dojke (187). Ovi nalazi su takođe u skladu sa rezultatima našeg istraživanja, koji pokazuju da ESPB značajno smanjuje postoperativni bol.

Naša uverenja su u skladu sa saznanjima iz prospektivne randomizovane kontrolisane studije koja je istraživala efekte ultrazvukom vođenog ESPB na postoperativnu analgeziju kod

pacijenata nakon uniportalne video-asistirane torakoskopske hirurgije (VATS). Ova studija je pokazala da ESPB značajno poboljšava postoperativnu kontrolu bola (247).

Studija Abdela i saradnika, koja je upoređivala različite volumene bupivakaina u ESPB i njihov uticaj na postoperativni bol kod pacijentkinja podvrgnutih operaciji karcinoma dojke, pokazala je da ESPB značajno smanjuje postoperativni bol u poređenju sa kontrolnom grupom koja nije primila ESPB (190). Ovi nalazi su takođe u skladu sa našim uverenjima kada je reč o uticaju ESPB na postoperativni bol, potvrđujući efikasnost ove tehnike u postoperativnoj analgeziji.

12.6. ANALIZA POTROŠNJE ANALGETIKA NAKON OPERACIJE

Naša analiza pokazala je da je davanje analgetika statistički značajno češće u OETA grupi (100,0%) u poređenju sa OETA+ESPB grupom (16,4%, $p < 0,001$). Takođe, vreme prvog postoperativnog davanja analgetika se statistički značajno razlikuje između ispitivanih grupa ($p < 0,001$). U OETA grupi, 66,7% pacijenata je primilo analgetik u prvom satu, dok je 33,3% pacijenata primilo analgetik u drugom satu. Nasuprot tome, svi pacijenti koji su primili analgetik u OETA+ESPB grupi, primili su ga 18–19 sati nakon operacije. Svi pacijenti su primili po 1 g paracetamola.

Ovi rezultati jasno pokazuju prednosti ESPB u kontrolisanju postoperativnog bola. Pacijenti u OETA+ESPB grupi su imali značajno nižu potrebu za postoperativnim davanjem analgetika, što ukazuje na bolju kontrolu bola i manju potrebu za dodatnim lekovima. Ova superiorna kontrola bola može se pripisati efikasnosti ESPB, što je potvrđeno i u drugim studijama.

Velika meta-analiza Žanga i saradnika, koja je obuhvatila 11 randomizovanih kontrolisanih studija sa ukupno 679 pacijenata, pokazala je da ESPB može značajno smanjiti potrebu za postoperativnim davanjem analgetika kod pacijentkinja podvrgnutih operaciji karcinoma dojke (187).

Studija Santonastasa i saradnika je pokazala da ESPB može značajno smanjiti potrebu za analgeticima u poređenju sa paravertebralnim blokom, pružajući bolju kontrolu postoperativnog bola kod pacijenata podvrgnutih operaciji karcinoma dojke (248). Ova saznanja dodatno podržavaju našu hipotezu o superiornosti ESPB u upravljanju postoperativnim bolom, smanjenju potrebe za analgeticima i poboljšanju postoperativnog oporavka, što ima značajne implikacije za kliničku praksu, naglašavajući važnost ESPB kao superiorne tehnike u postoperativnoj analgeziji.

13. ZAKLJUČAK

Na osnovu dobijenih rezultata u našem istraživanju može se zaključiti:

- Pacijentkinje podvrgnute kombinaciji opšte anestezije i *erector spinae plane* bloka pokazale su značajno smanjenje postoperativnog bola i potrebe za analgeticima u poređenju sa pacijentkinjama koje su bile podvrgnute samo opštoj anesteziji.
- Vreme prvog postoperativnog davanja analgetika bilo je znatno duže u OETA+ESPB grupi, što sugeriše bolju kontrolu bola ovom tehnikom.
- Naša analiza pokazuje da pacijentkinje koje su primile ESPB imaju značajno niže nivoe kortizola i kateholamina (adrenalina i noradrenalina) nakon operacije, što ukazuje na smanjen odgovor organizma na hirurški stres.
- Nisu primećene značajne razlike u nivoima TSH između grupa, dok su vrednosti FT4 pokazale značajno povećanje tokom perioda praćenja, sugerišući specifične efekte hirurškog stresa na ovaj hormon.
- Pacijentkinje koje su primile ESPB pokazale su bolje održavanje nivoa glikemije i stabilnije vrednosti laktata tokom perioperativnog perioda u poređenju sa pacijentkinjama koje su bile podvrgnute samo opštoj anesteziji. Ovi rezultati ukazuju na to da ESPB može pomoći u boljoj kontroli metaboličkih parametara i smanjenju perioperativnog stresa.
- Naša analiza pokazuje da dodatak ESPB opštoj anesteziji doprinosi boljoj hemodinamskoj stabilnosti, smanjenju fluktuacija srčane frekvence i stabilnijim vrednostima krvnog pritiska tokom operativnog perioda. Takođe, vrednosti PSi i SpO2 bile su stabilnije u grupi koja je primila ESPB, što ukazuje na efikasnost ove tehnike u održavanju vitalnih parametara.
- Dodatak ESPB opštoj anesteziji pokazao je smanjenje inflamatornog odgovora, sa značajno nižim nivoima CRP i stabilnijim vrednostima leukocita i neutrofila.
- Vrednosti PDW bile su statistički značajno veće u grupi koja je primala samo opštu anesteziju, dok su vrednosti IL-6 bile niže u grupi koja je primila ESPB.

- Pacijentkinje koje su primile ESPB imale su značajno manju potrebu za intraoperativnim lekovima, uključujući anestetike i analgetike. Iako u našem istraživanju nema statističke značajnosti, ovaj nalaz sugerise da ESPB može smanjiti ukupnu potrošnju lekova tokom operacije, što može imati pozitivne efekte na postoperativni oporavak i smanjenje rizika od neželjenih efekata.

Opšti zaključak:

U ovom istraživanju ispitivan je uticaj nestandardne procedure kao što je ESPB kao multimodalni pristup analgeziji kod operacija karcinoma dojke. Rutinska primena ESPB u kliničkoj praksi mogla bi doprineti boljem sagledavanju pacijentkinja koje se podvrgavaju ovim operacijama. Ovaj pristup omogućava efikasniju kontrolu bola, smanjenje potrebe za dodatnim analgeticima, smanjenje perioperativnog stresa i poboljšanje postoperativnog oporavka. Implementacija multimodalne analgezije kao standardnog protokola mogla bi značajno unaprediti kvalitet nege i ishode kod pacijentkinja sa karcinomom dojke, pružajući holistički i integrisani pristup njihovom lečenju.

Iako je naše istraživanje pružilo značajne uvide, smatramo da su potrebna dalja istraživanja da bi se u potpunosti rasvetlila uloga ESPB, posebno u kontekstu dugoročnih ishoda i potencijalnih koristi u različitim hirurškim populacijama.

14. LITERATURA

1. C. H. William Stewart Halsted 1852-1922. *Science*. 1922 Oct 27;56(1452):461–4.
2. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, et al. Twenty-Year Follow-up of a Randomized Trial Comparing Total Mastectomy, Lumpectomy, and Lumpectomy plus Irradiation for the Treatment of Invasive Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2002 Oct 17;347(16):1233–41.
3. Sanders-Goebel P. Crisis and Controversy: Historical Patterns in Breast Cancer Surgery. *Can Bull Med Hist*. 1991 Apr;8(1):77–90.
4. Rieth EF, Fischer GW, Afonso AM. Organization of Multidisciplinary Cancer Care for the Surgical Patient: Role of Anesthesiologists. *Curr Anesthesiol Rep*. 2018 Dec 8;8(4):368–74.
5. Gropper MA, Eriksson LI, Fleisher LA, Wiener-Kronish JP, Cohen NH, Leslie K, editors. *Miller’s Anesthesia*. 9th ed. Philadelphia: Elsevier; 2019.
6. Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK, Cahalan MK, Stock MC. *Clinical Anesthesia*. 8th ed. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer; 2017.
7. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015 Mar 9;136(5):E359-86.
8. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018 Nov 12;68(6):394–424.
9. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021 May 4;71(3):209–49.
10. DeSantis CE, Ma J, Gaudet MM, Newman LA, Miller KD, Goding Sauer A, et al. Breast cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin*. 2019 Nov 2;69(6):438–51.
11. Izveštaj Instituta za javno zdravlje Srbije “Dr Milan Jovanović Batut.” Epidemiološke karakteristike karcinoma dojke u Srbiji. 2021.

12. Khan YS, Fakoya AO, Sajjad H. Anatomy, Thorax, Mammary Gland. [Updated 2023 Dec 10]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547666/>
13. Drake RL, Vogl AW, Mitchell AWM, Tibbitts R, Richardson P. Gray's Atlas of Anatomy. 2nd ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2014.
14. Feldman RP, Goodrich JT. The Edwin Smith Surgical Papyrus. *Child's Nerv Syst.* 1999 Jul 23;15(6-7):281-4.
15. Suh DH. Book Review: The emperor of all maladies: a biography of cancer. *J Gynecol Oncol.* 2012;23(4):291-2.
16. Halsted WS. I. The Results of Operations for the Cure of Cancer of the Breast Performed at the Johns Hopkins Hospital from June, 1889, to January, 1894. *Ann Surg.* 1894 Jul;20(5):497-555.
17. Akram M, Iqbal M, Daniyal M, Khan AU. Awareness and current knowledge of breast cancer. *Biol Res.* 2017 Dec 2;50(1):33.
18. Halsted CP, Benson JR, Jatoi I. A historical account of breast cancer surgery: beware of local recurrence but be not radical. *Futur Oncol.* 2014 Jul;10(9):1649-57.
19. Tsoucalas G, Vladimirov L, Sgantzos M. Greek Surgeon Pavlos Ioannou's Possible Influence on William Halsted's Famous Radical Mastectomy. *Surg Innov.* 2017 Oct 11;24(5):530-2.
20. Guler SA, Canturk NZ. Multidisciplinary breast cancer teams and proposed standards. *Turkish J Surg.* 2015 Mar 19;31(1):39-41.
21. Filipović S, Filipović A, Stojiljković V, Mišić I, Svetislav V, Ivica P, et al. Breast Cancer - Clinical Implication. *J Med Biochem.* 2007 Jan 1;26(2):134-43.
22. Czajka ML, Pfeifer C. Breast Cancer Surgery. [Updated 2023 Feb 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553076/>
23. Han J, Lee HB, Lee ES, Kang YJ, Kim Y, Choi J, et al. The treatment outcomes and the use of adjuvant therapies in breast cancer patients with severe co-morbidities. *PLoS One.* 2017 Mar 21;12(3):e0173721.
24. Lee JJ, Lee NH, Park CM, Hong SJ, Kong MH, Lee KH, et al. Public awareness about the specialty of anesthesiology and the role of anesthesiologists: a national survey. *Korean J Anesthesiol.* 2014 Jan;66(1):12-7.

25. American Society of Anesthesiologists. Standards for Basic Anesthetic Monitoring [Internet]. 2020 [cited 2024 Jun 9]. Available from: <https://www.asahq.org/standards-and-guidelines/standards-for-basic-anesthetic-monitoring>
26. Bratzler DW, Dellinger EP, Olsen KM, Perl TM, Auwaerter PG, Bolon MK, et al. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. *Am J Heal Pharm*. 2013 Feb 1;70(3):195–283.
27. Campbell G, Alderson P, Smith AF, Warttig S. Warming of intravenous and irrigation fluids for preventing inadvertent perioperative hypothermia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Apr 13;2015(4):CD009891.
28. Schäffer M, Barbul A. Lymphocyte function in wound healing and following injury. *Br J Surg*. 2003 Jan 21;85(4):444–60.
29. van Gorkom GNY, Klein Wolterink RGJ, Van Elssen CHMJ, Wieten L, Germeraad WTV, Bos GMJ. Influence of Vitamin C on Lymphocytes: An Overview. *Antioxidants (Basel)*. 2018 Mar 10;7(3):41.
30. Hsu D, Katelaris C. Long-term management of patients taking immunosuppressive drugs. *Aust Prescr*. 2009 Jun 1;32(3):68–71.
31. Bakos O, Lawson C, Rouleau S, Tai LH. Combining surgery and immunotherapy: turning an immunosuppressive effect into a therapeutic opportunity. *J Immunother Cancer*. 2018 Dec 3;6(1):86.
32. Villa G, Mandarano R, Scirè-Calabrisotto C, Rizzelli V, Del Duca M, Montin DP, et al. Chronic pain after breast surgery: incidence, associated factors, and impact on quality of life, an observational prospective study. *Perioper Med (Lond)*. 2021 Feb 24;10(1):6.
33. Sun C, Li M, Lan L, Pei L, Zhang Y, Tan G, et al. Prediction models for chronic postsurgical pain in patients with breast cancer based on machine learning approaches. *Front Oncol*. 2023 Feb 27;13:1096468.
34. Fecho K, Miller NR, Merritt SA, Klauber-DeMore N, Hultman CS, Blau WS. Acute and Persistent Postoperative Pain after Breast Surgery. *Pain Med*. 2009 May 1;10(4):708–15.
35. Reme SE, Munk A, Holter MTS, Falk RS, Jacobsen HB. Pre- and post-operative psychological interventions to prevent pain and fatigue after breast cancer surgery (PREVENT): Protocol for a randomized controlled trial. *PLoS One*. 2022 Jul 8;17(7):e0268606.

36. Safikhani S, Gries KS, Trudeau JJ, Reasner D, Rüdell K, Coons SJ, et al. Response scale selection in adult pain measures: results from a literature review. *J Patient-Reported Outcomes*. 2018 Dec 6;2(1):40.
37. Bousquet PJ, Combescure C, Klossek JM, Daurès JP, Bousquet J. Change in visual analog scale score in a pragmatic randomized cluster trial of allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2009 Jun;123(6):1349–54.
38. Demoly P, Bousquet PJ, Mesbah K, Bousquet J, Devillier P. Visual analogue scale in patients treated for allergic rhinitis: an observational prospective study in primary care: asthma and rhinitis. *Clin Exp Allergy*. 2013 Aug 29;43(8):881–8.
39. Myles PS, Myles DB, Galagher W, Boyd D, Chew C, MacDonald N, et al. Measuring acute postoperative pain using the visual analog scale: the minimal clinically important difference and patient acceptable symptom state. *Br J Anaesth*. 2017 Mar 1;118(3):424–9.
40. Bond A, Lader M. The use of analogue scales in rating subjective feelings. *Br J Med Psychol*. 1974 Sep 12;47(3):211–8.
41. Folstein MF, Luria R. Reliability, validity, and clinical application of the visual analogue mood scale. *Psychol Med*. 1973 Nov 9;3(4):479–86.
42. Gift AG. Visual Analogue Scales. *Nurs Res*. 1989 Sep;38(5):286–8.
43. Aitken RC. Measurement of feelings using visual analogue scales. *Proc R Soc Med*. 1969 Oct;62(10):989–93.
44. Dworkin RH, Turk DC, Farrar JT, Haythornthwaite JA, Jensen MP, Katz NP, et al. Core outcome measures for chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *Pain*. 2005 Jan;113(1):9–19.
45. Williamson A, Hoggart B. Pain: a review of three commonly used pain rating scales. *J Clin Nurs*. 2005 Aug 30;14(7):798–804.
46. Bodian CA, Freedman G, Hossain S, Eisenkraft JB, Beilin Y. The Visual Analog Scale for Pain. *Anesthesiology*. 2001 Dec 1;95(6):1356–61.
47. Ritter PL, González VM, Laurent DD, Lorig KR. Measurement of pain using the visual numeric scale. *J Rheumatol*. 2006 Mar;33(3):574–80.
48. Grape S, Kirkham KR, Baeriswyl M, Albrecht E. The analgesic efficacy of sciatic nerve block in addition to femoral nerve block in patients undergoing total knee arthroplasty: a systematic review and meta-analysis. *Anaesthesia*. 2016 Oct 29;71(10):1198–209.

49. Hickey OT, Burke SM, Hafeez P, Mudrakouski AL, Hayes ID, Shorten GD. Severity of Acute Pain After Breast Surgery Is Associated With the Likelihood of Subsequently Developing Persistent Pain. *Clin J Pain*. 2010 Sep;26(7):556–60.
50. Singh-Ranger G, Salhab M, Mokbel K. The role of cyclooxygenase-2 in breast cancer: review. *Breast Cancer Res Treat*. 2008 May 12;109(2):189–98.
51. Ong CKS, Lirk P, Tan CH, Seymour RA. An Evidence-Based Update on Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Clin Med Res*. 2007 Mar 1;5(1):19–34.
52. Ertel W, Morrison MH, Meldrum DR, Ayala A, Chaudry IH. Ibuprofen restores cellular immunity and decreases susceptibility to sepsis following hemorrhage. *J Surg Res*. 1992 Jul;53(1):55–61.
53. Plein LM, Rittner HL. Opioids and the immune system – friend or foe. *Br J Pharmacol*. 2018 Jul 23;175(14):2717–25.
54. Yu PC, Hao CY, Fan YZ, Liu D, Qiao YF, Yao JB, et al. Altered Membrane Expression and Function of CD11b Play a Role in the Immunosuppressive Effects of Morphine on Macrophages at the Nanomolar Level. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2023 Feb 13;16(2):282.
55. Kehlet H, Jensen TS, Woolf CJ. Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. *Lancet*. 2006 May 13;367(9522):1618–25.
56. Beilin B, Shavit Y, Trabek E, Mordashev B, Mayburd E, Zeidel A, et al. The Effects of Postoperative Pain Management on Immune Response to Surgery. *Anesth Analg*. 2003 Sep; 97(3):822–7.
57. Cryer B, Feldman M. Cyclooxygenase-1 and Cyclooxygenase-2 Selectivity of Widely Used Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Am J Med*. 1998 May;104(5):413–21.
58. Adams WJ, Morris DL. Pilot study--cimetidine enhances lymphocyte infiltration of human colorectal carcinoma. *Cancer*. 1997 Jul 1;80(1):15–21.
59. Selye H. A Syndrome produced by Diverse Nocuous Agents. *Nature*. 1936 Jul;138(3479):32.
60. Fink G. Eighty years of stress. *Nature*. 2016 Nov 26;539(7628):175–6.
61. Taché Y, Brunhuber S. From Hans Selye's Discovery of Biological Stress to the Identification of Corticotropin- Releasing Factor Signaling Pathways. *Ann N Y Acad Sci*. 2008 Dec 11;1148(1):29–41.
62. Wilmore DW. From Cuthbertson to Fast-Track Surgery: 70 Years of Progress in Reducing Stress in Surgical Patients. *Ann Surg*. 2002 Nov;236(5):643–8.

63. Selye H. Stress without distress. 5th ed. Toronto: McClelland and Stewart Ltd; 1974.
64. Chrousos GP, Gold PW. The concepts of stress and stress system disorders. Overview of physical and behavioral homeostasis. *JAMA*. 1992 Mar 4;267(9):1244–52.
65. Garden OJ, Rowan RW, editors. Principles and Practice of Surgery. 7th ed. Edinburgh: Elsevier; 2017.
66. Burton D, Nicholson G, Hall G. Endocrine and metabolic response to surgery. *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain*. 2004 Oct;4(5):144–7.
67. Velickovic I, Yan J, Grass JA. Modifying the neuroendocrine stress response. *Semin Anesth Perioper Med Pain*. 2002 Mar;21(1):16–25.
68. Desborough JP. The stress response to trauma and surgery. *Br J Anaesth*. 2000 Jul;85(1):109–17.
69. Memtsoudis SG, Cozowicz C, Bekeris J, Bekere D, Liu J, Soffin EM, et al. Peripheral nerve block anesthesia/analgesia for patients undergoing primary hip and knee arthroplasty: recommendations from the International Consensus on Anesthesia-Related Outcomes after Surgery (ICAROS) group based on a systematic review and meta-analysis of current literature. *Reg Anesth Pain Med*. 2021 Nov;46(11):971–85.
70. Singh M. Stress response and anaesthesia altering the peri and post-operative management. *Indian J Anaesth*. 2003;47(6):427–34.
71. Kanchi M, Nair H, Banakal S, Murthy K, Murugesan C. Haemodynamic response to endotracheal intubation in coronary artery disease: Direct versus video laryngoscopy. *Indian J Anaesth*. 2011 May;55(3):260–5.
72. Berninger MT, Friederichs J, Leidinger W, Augat P, Bühren V, Fulghum C, et al. Effect of local infiltration analgesia, peripheral nerve blocks, general and spinal anesthesia on early functional recovery and pain control in total knee arthroplasty. *BMC Musculoskelet Disord*. 2018 Dec 18;19(1):232.
73. Singh M. Stress response and anaesthesia altering the peri and post-operative management. *Indian J Anaesth* [Internet]. 2003;47(6). Available from: https://journals.lww.com/ijaweb/fulltext/2003/47060/stress_response_and_anaesthesia_altering_the_peri.1.aspx
74. Chrousos GP. Stressors, Stress, and Neuroendocrine Integration of the Adaptive Response: The 1997 Hans Selye Memorial Lecture. *Ann N Y Acad Sci*. 1998 Jun 30;851:311–35.

75. Chu B, Marwaha K, Sanvictores T, Awosika AO, Ayers D. Physiology, Stress Reaction. 2023. [Updated 2024 May 7]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541120/>
76. Gillies GE, Linton EA, Lowry PJ. Corticotropin releasing activity of the new CRF is potentiated several times by vasopressin. *Nature*. 1982 Sep 23;299(5881):355–7.
77. Cleveland Clinic. Autonomic Nervous System: What It Is, Function & Disorder [Internet]. 2023 [cited 2024 Jun 9]. Available from: <https://my.clevelandclinic.org>
78. Christensen JS, Wild H, Kenzie ES, Wakeland W, Budding D, Lillas C. Diverse Autonomic Nervous System Stress Response Patterns in Childhood Sensory Modulation. *Front Integr Neurosci*. 2020 Feb 18;14:6.
79. Habib KE, Gold PW, Chrousos GP. Neuroendocrinology of stress. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2001 Sep;30(3):695–728.
80. Lin J, Xu L, Yang J, Wang Z, Shen X. Beyond dueling: roles of the type VI secretion system in microbiome modulation, pathogenesis and stress resistance. *Stress Biol*. 2021 Dec 3;1(1):11.
81. Bornstein SR, Chrousos GP. Adrenocorticotropin (ACTH)- and Non-ACTH-Mediated Regulation of the Adrenal Cortex: Neural and Immune Inputs. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999 May;84(5):1729–36.
82. Calogero AE, Norton JA, Sheppard BC, Listwak SJ, Cromack DT, Wall R, et al. Pulsatile activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis during major surgery. *Metabolism*. 1992 Aug;41(8):839–45.
83. Ostrander MM, Ulrich-Lai YM, Choi DC, Richtand NM, Herman JP. Hypoactivity of the Hypothalamo-Pituitary-Adrenocortical Axis during Recovery from Chronic Variable Stress. *Endocrinology*. 2006 Apr 1;147(4):2008–17.
84. Buckley TM, Schatzberg AF. On the Interactions of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal (HPA) Axis and Sleep: Normal HPA Axis Activity and Circadian Rhythm, Exemplary Sleep Disorders. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 May;90(5):3106–14.
85. Miller T, Gibbison B, Russell GM. Hypothalamic–pituitary–adrenal function during health, major surgery, and critical illness. *BJA Educ*. 2017 Jan;17(1):16–21.
86. Gilbey MP, Michael Spyer K. Essential organization of the sympathetic nervous system. *Baillieres Clin Endocrinol Metab*. 1993 Apr;7(2):259–78.

87. Kozłowska K, Scher S, Helgeland H. The Autonomic Nervous System and Functional Somatic Symptoms. In: *Functional Somatic Symptoms in Children and Adolescents: A Stress-System Approach to Assessment and Treatment*. Cham (CH): Palgrave Macmillan; 2020. p. 119–36. <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/978-3-030-46184-3.pdf>
88. Sheng JA, Bales NJ, Myers SA, Bautista AI, Roueinfar M, Hale TM, et al. The Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis: Development, Programming Actions of Hormones, and Maternal-Fetal Interactions. *Front Behav Neurosci*. 2021 Jan 13;14:601939.
89. Tsigos C, Kyrou I, Kassi E, Chrousos GP. Stress: Endocrine Physiology and Pathophysiology. 2000 Oct 17. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, Corpas E, de Herder WW, et al, editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000–.
90. Kendrisic M, Surbatovic M, Djordjevic D, Jevdjic J. Surgical stress response following hip arthroplasty regarding choice of anesthesia and postoperative analgesia. *Vojnosanit Pregl*. 2017;74(12):1162–9.
91. O'Connor TM, O'Halloran DJ, Shanahan F. The stress response and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: from molecule to melancholia. *QJM*. 2000 Jun 1;93(6):323–33.
92. Goncharova ND. Stress Responsiveness of the Hypothalamic–Pituitary–Adrenal Axis: Age-Related Features of the Vasopressinergic Regulation. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2013 Mar 12;4:26.
93. Magiakou MA, Mastorakos G, Gomez MT, Rose SR, Chrousos GP. Suppressed spontaneous and stimulated growth hormone secretion in patients with Cushing's disease before and after surgical cure. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994 Jan;78(1):131–7.
94. Kyriacou A, Tziaferi V, Toumba M. Stress, Thyroid Dysregulation, and Thyroid Cancer in Children and Adolescents: Proposed Impending Mechanisms. *Horm Res Paediatr*. 2023;96(1):44–53.
95. Agorastos A, Chrousos GP. The neuroendocrinology of stress: the stress-related continuum of chronic disease development. *Mol Psychiatry*. 2022 Jan 21;27(1):502–13.
96. Roelfsema F, Veldhuis JD. Thyrotropin Secretion Patterns in Health and Disease. *Endocr Rev*. 2013 Oct 1;34(5):619–57.
97. Chen A. Genetic Dissection of the Neuroendocrine and Behavioral Responses to Stressful Challenges. In: Pfaff D, Christen, Y, editors. *Research and Perspectives in Endocrine Interactions*. Cham (CH): Springer; 2016. p. 69–79.

98. Hall JE. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology. 13th ed. London, England: W B Saunders; 2015.
99. Jones BJ, Tan T, Bloom SR. Minireview: Glucagon in Stress and Energy Homeostasis. *Endocrinology*. 2012 Mar 1;153(3):1049–54.
100. Kino T, Chrousos G. Glucocorticoid and mineralocorticoid resistance/hypersensitivity syndromes. *J Endocrinol*. 2001 Jun 1;169(3):437–45.
101. Schricker T, Lattermann R. Perioperative catabolism. *Can J Anesth*. 2015 Feb 15;62(2):182–93.
102. Hahn RG, Ljunggren S. Preoperative insulin resistance reduces complications after hip replacement surgery in non-diabetic patients. *BMC Anesthesiol*. 2013 Dec 4;13(1):39.
103. Ljungqvist O, Soop M, Hedström M. Why metabolism matters in elective orthopedic surgery: A review. *Acta Orthop*. 2007 Jan 8;78(5):610–5.
104. Neumaier M, Braun KF, Sandmann G, Siebenlist S. C-Reactive Protein in Orthopaedic Surgery. *Acta Chir Orthop Traumatol Cech*. 2015;82(5):327–31.
105. Bernard C. Lecons sur les phenomenes de la vie communs aux animaux et aux vegetaux. Librairie J. B. Paris: Bailliere et Fils; 1878.
106. Marik PE, Bellomo R. Stress hyperglycemia: an essential survival response! *Crit Care*. 2013;17(2):305.
107. Soeters MR, Soeters PB, Schooneman MG, Houten SM, Romijn JA. Adaptive reciprocity of lipid and glucose metabolism in human short-term starvation. *Am J Physiol Metab*. 2012 Dec 15;303(12):E1397–407.
108. Mamtani M, Athavale AM, Abraham M, Vernik J, Amarah AR, Ruiz JP, et al. Association of hyperglycaemia with hospital mortality in nondiabetic COVID-19 patients: A cohort study. *Diabetes Metab*. 2021 May;47(3):101254.
109. Lightman SL, Birnie MT, Conway-Campbell BL. Dynamics of ACTH and Cortisol Secretion and Implications for Disease. *Endocr Rev*. 2020 Jun 1;41(3):bnaa002.
110. Dutt M, Wehrle CJ, Jialal I. Physiology, Adrenal Gland. [Updated 2023 May 1]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537260/>.
111. Thau L, Gandhi J, Sharma S. Physiology, Cortisol. [Updated 2023 Aug 28]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538239/>.

112. Lockett J, Inder WJ, Clifton VL. The Glucocorticoid Receptor: Isoforms, Functions, and Contribution to Glucocorticoid Sensitivity. *Endocr Rev.* 2024 Mar 29;bnae008.
113. Chrousos G. The role of stress and the hypothalamic–pituitary–adrenal axis in the pathogenesis of the metabolic syndrome: neuro-endocrine and target tissue-related causes. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2000 Jun 24;24(S2):S50–5.
114. Webster Marketon JI, Glaser R. Stress hormones and immune function. *Cell Immunol.* 2008 Mar-Apr;252(1–2):16–26.
115. Lei Y, Liao F, Tian Y, Wang Y, Xia F, Wang J. Investigating the crosstalk between chronic stress and immune cells: implications for enhanced cancer therapy. *Front Neurosci.* 2023 Nov 28;17:1321176.
116. Liu Y, Tian S, Ning B, Huang T, Li Y, Wei Y. Stress and cancer: The mechanisms of immune dysregulation and management. *Front Immunol.* 2022 Oct 5;13:1032294.
117. Elenkov IJ, Webster EL, Torpy DJ, Chrousos GP. Stress, Corticotropin-Releasing Hormone, Glucocorticoids, and the Immune/Inflammatory Response: Acute and Chronic Effects. *Ann N Y Acad Sci.* 1999 Jun 6;876(1):1–13.
118. Barnes MA, Carson MJ, Nair MG. Non-traditional cytokines: How catecholamines and adipokines influence macrophages in immunity, metabolism and the central nervous system. *Cytokine.* 2015 Apr;72(2):210–9.
119. Jarczак D, Kluge S, Nierhaus A. Sepsis—Pathophysiology and Therapeutic Concepts. *Front Med (Lausanne).* 2021 May 14;8:628302.
120. Imrich R, Tibenska E, Koska J, Ksinantova L, Kvetnansky R, Bergendiova-Sedlackova K, et al. Repeated Stress-Induced Stimulation of Catecholamine Response Is Not Followed by Altered Immune Cell Redistribution. *Ann N Y Acad Sci.* 2004 Jun 16;1018(1):266–72.
121. Elenkov IJ, Papanicolaou DA, Wilder RL, Chrousos GP. Modulatory effects of glucocorticoids and catecholamines on human interleukin-12 and interleukin-10 production: clinical implications. *Proc Assoc Am Physicians.* 1996 Sep;108(5):374–81.
122. El-Menyar A, Mekkodathil A, Al-Ansari A, Asim M, Elmenyar E, Rizoli S, et al. Platelet-Lymphocyte and Neutrophil-Lymphocyte Ratio for Prediction of Hospital Outcomes in Patients with Abdominal Trauma. *Biomed Res Int.* 2022 Feb 7;2022:1–11.
123. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts--rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek List.* 2001;102(1):5-14.

124. Higaki A, Okayama H, Homma Y, Sano T, Kitai T, Yonetsu T, et al. Predictive value of neutrophil-to-lymphocyte ratio for the fatality of COVID-19 patients complicated with cardiovascular diseases and/or risk factors. *Sci Rep*. 2022 Aug 10;12(1):13606.
125. Buonacera A, Stancanelli B, Colaci M, Malatino L. Neutrophil to Lymphocyte Ratio: An Emerging Marker of the Relationships between the Immune System and Diseases. *Int J Mol Sci*. 2022 Mar 26;23(7):3636.
126. Davis RP, Miller-Dorey S, Jenne CN. Platelets and coagulation in infection. *Clin Transl Immunol*. 2016 Jul 8;5(7):e89.
127. Engelmann B, Massberg S. Thrombosis as an intravascular effector of innate immunity. *Nat Rev Immunol*. 2013 Jan 7;13(1):34–45.
128. Luyendyk JP, Schoenecker JG, Flick MJ. The multifaceted role of fibrinogen in tissue injury and inflammation. *Blood*. 2019 Feb 7;133(6):511–20.
129. Martini WZ. Fibrinogen metabolic responses to trauma. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2009;17(1):2.
130. Kattula S, Byrnes JR, Wolberg AS. Fibrinogen and Fibrin in Hemostasis and Thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2017 Mar;37(3):e13-e21.
131. Meizoso JP, Moore EE, Pieracci FM, Saberi RA, Ghasabyan A, Chandler J, et al. Role of Fibrinogen in Trauma-Induced Coagulopathy. *J Am Coll Surg*. 2022 Apr 2;234(4):465–73.
132. Vagdatli E, Gounari E, Lazaridou E, Katsibourlia E, Tsikopoulou F, Labrianou I. Platelet distribution width: a simple, practical and specific marker of activation of coagulation. *Hippokratia*. 2010 Jan;14(1):28–32.
133. Budzianowski J, Pieszko K, Burchardt P, Rzeźniczak J, Hiczkiewicz J. The Role of Hematological Indices in Patients with Acute Coronary Syndrome. 2017;2017:3041565. Available from: <https://doi.org/10.1155/2017/3041565>
134. Rupa-Matysek J, Gil L, Wojtasińska E, Ciepluch K, Lewandowska M, Komarnicki M. The relationship between mean platelet volume and thrombosis recurrence in patients diagnosed with antiphospholipid syndrome. *Rheumatol Int*. 2014 Nov 27;34(11):1599–605.
135. Tzur I, Barchel D, Izhakian S, Swarka M, Garach-Jehoshua O, Krutkina E, et al. Platelet distribution width: a novel prognostic marker in an internal medicine ward. *J Community Hosp Intern Med Perspect*. 2019 Nov 2;9(6):464–70.

136. Knezevic E, Nenic K, Milanovic V, Knezevic NN. The Role of Cortisol in Chronic Stress, Neurodegenerative Diseases, and Psychological Disorders. *Cells*. 2023 Nov 29;12(23):2726.
137. Gold PW, Chrousos GP. Organization of the stress system and its dysregulation in melancholic and atypical depression: high vs low CRH/NE states. *Mol Psychiatry*. 2002 Mar 1;7(3):254–75.
138. Godoy LD, Rossignoli MT, Delfino-Pereira P, Garcia-Cairasco N, de Lima Umeoka EH. A Comprehensive Overview on Stress Neurobiology: Basic Concepts and Clinical Implications. *Front Behav Neurosci*. 2018 Jul 3;12:127.
139. Henry JP, Stephens PM. *Stress, health and the social environment: A sociobiologic approach to medicine*. New York: Springer-Verlag; 1977.
140. Segerstrom SC, Miller GE. Psychological Stress and the Human Immune System: A Meta-Analytic Study of 30 Years of Inquiry. *Psychol Bull*. 2004 Jul;130(4):601–30.
141. Dunlop BW, Nemeroff CB. The Role of Dopamine in the Pathophysiology of Depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2007 Mar 1;64(3):327–37.
142. Warman P, Conn D, Nicholls B, Wilkinson D, editors. *A brief history of regional anaesthesia*. In: *Regional Anaesthesia, Stimulation, and Ultrasound Techniques*. New York: Oxford University Press; 2014. p. 3–10.
143. van Zundert A, Helmstädter A, Goerig M, Mortier E. Centennial of Intravenous Regional Anesthesia. Bier's Block (1908-2008). *Reg Anesth Pain Med*. 2008 Sep;33(5):483–9.
144. Fowler SJ, Symons J, Sabato S, Myles PS. Epidural analgesia compared with peripheral nerve blockade after major knee surgery: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Br J Anaesth*. 2008 Feb;100(2):154–64.
145. Neal J, Baker J. Regional Anesthesia and Pain Medicine After 30 Years: A Historical Perspective. *Reg Anesth Pain Med*. 2006 Nov;31(6):575–81.
146. Mulroy M. A History of Regional Anesthesia. In: Eger II EI, Saidman LJ, Westhorpe RN, editors. *The Wondrous Story of Anesthesia*. New York, NY: Springer New York; 2014. p. 859–70.
147. Marhofer P, Willschke H, Kettner S. Current concepts and future trends in ultrasound-guided regional anesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2010 Oct;23(5):632–6.
148. Kalad RNN, Ali HOM, Thabet WRH, Elstouhy AMA, Sharaf AGS. A comparative study between continuous epidural analgesia, ultrasound guided continuous femoral nerve block (CFNB), and ultrasound guided continuous adductor canal block (ACB) for post-

- operative pain management after total knee replacement (TKR). *Ain-Shams J Anesthesiol.* 2023 Mar 30;15(1):20.
149. Forero M, Adhikary SD, Lopez H, Tsui C, Chin KJ. The Erector Spinae Plane Block. *Reg Anesth Pain Med.* 2016 Sep-Oct;41(5):621–7.
 150. Tulgar S, Selvi O, Senturk O, Serifsoy TE, Thomas DT. Ultrasound-guided Erector Spinae Plane Block: Indications, Complications, and Effects on Acute and Chronic Pain Based on a Single-center Experience. *Cureus.* 2019 Jan 2;11(1):e3815.
 151. Pejčić N, Mitić R, Velicković I. Erector spinae plane block. *Serbian J Anesth Intensive Ther.* 2020;42(3-4):69–81.
 152. Vidal E, Giménez H, Forero M, Fajardo M. Erector spinae plane block: A cadaver study to determine its mechanism of action. *Rev Esp Anesthesiol Reanim (Engl Ed).* 2018 Nov;65(9):514–9.
 153. Schwartzmann A, Peng P, Maciel MA, Forero M. Mechanism of the erector spinae plane block: insights from a magnetic resonance imaging study. *Can J Anesth.* 2018 Oct 3;65(10):1165–6.
 154. Adhikary SD, Bernard S, Lopez H, Chin KJ. Erector Spinae Plane Block Versus Retrolaminar Block: A Magnetic Resonance Imaging and Anatomical Study. *Reg Anesth Pain Med.* 2018 May;43(7):756–62.
 155. Akerman M, Pejčić N, Veličković I. A Review of the Quadratus Lumborum Block and ERAS. *Front Med (Lausanne).* 2018 Feb 26;5:44.
 156. Costache I, Sinclair J, Farrash FA, Nguyen TB, McCartney CJL, Ramnanan CJ, et al. Does paravertebral block require access to the paravertebral space? *Anaesthesia.* 2016 Jul;71(7):858–9.
 157. Kimachi PP, Martins EG, Peng P, Forero M. The Erector Spinae Plane Block Provides Complete Surgical Anesthesia in Breast Surgery: A Case Report. *A A Pract.* 2018 Oct 1;11(7):186–8.
 158. De Cassai A, Marchet A, Ori C. The combination of erector spinae plane block and pectoralis blocks could avoid general anesthesia for radical mastectomy in high risk patients. *Minerva Anesthesiol.* 2018 Dec;84(12):1420–1.
 159. Hamilton DL, Manickam B. Erector spinae plane block for pain relief in rib fractures. *Br J Anaesth.* 2017 Mar 1;118(3):474–5.

160. Tulgar S, Selvi O, Ozer Z. Clinical experience of ultrasound-guided single and bi-level erector spinae plane block for postoperative analgesia in patients undergoing thoracotomy. *J Clin Anesth.* 2018 Nov;50:22–3.
161. Gürkan Y, Aksu C, Kuş A, Yörükoğlu UH, Kılıç CT. Ultrasound guided erector spinae plane block reduces postoperative opioid consumption following breast surgery: A randomized controlled study. *J Clin Anesth.* 2018 Nov;50:65–8.
162. Altıparmak B, Korkmaz Toker M, Uysal Aİ, Turan M, Gümüş Demirbilek S. Comparison of the effects of modified pectoral nerve block and erector spinae plane block on postoperative opioid consumption and pain scores of patients after radical mastectomy surgery: A prospective, randomized, controlled trial. *J Clin Anesth.* 2019 May;54:61–5.
163. Ohgoshi Y, Ikeda T, Kurahashi K. Continuous erector spinae plane block provides effective perioperative analgesia for breast reconstruction using tissue expanders: A report of two cases. *J Clin Anesth.* 2018 Feb;44:1–2.
164. De Cassai A, Tonetti T, Galligioni H, Ori C. Erector spinae plane block as a multiple catheter technique for open esophagectomy: a case report. *Brazilian J Anesthesiol (Engl Ed).* 2019 Jan-Feb;69(1):95–8.
165. Tulgar S, Senturk O. Ultrasound guided Erector Spinae Plane block at L-4 transverse process level provides effective postoperative analgesia for total hip arthroplasty. *J Clin Anesth.* 2018 Feb;44:68.
166. Simić D, Vlajković A, Budić I, Milenović M, Stević M. Abdominal migraine in a pediatric patient. *Serbian J Anesth Intensive Ther.* 2020;42(5–6):115–8.
167. Balaban O, Aydın T. Lumbar erector spinae plane catheterization for continuous postoperative analgesia in total knee arthroplasty: A case report. *J Clin Anesth.* 2019 Aug;55:138–9.
168. Ueshima H, Otake H. Continuous erector spinae plane block for pain management of an extensive burn. *Am J Emerg Med.* 2018 Nov;36(11):2130.e1-2130.e2.
169. Aydın ME, Ahiskalioglu A, Tekin E, Ozkaya F, Ahiskalioglu EO, Bayramoglu A. Relief of refractory renal colic in emergency department: A novel indication for ultrasound guided erector spinae plane block. *Am J Emerg Med.* 2019 Apr;37(4):794.e1-794.e3.
170. Chin KJ, Adhikary S, Sarwani N, Forero M. The analgesic efficacy of pre-operative bilateral erector spinae plane (ESP) blocks in patients having ventral hernia repair. *Anaesthesia.* 2017 Apr 11;72(4):452–60.

171. Chin KJ, Malhas L, Perlas A. The Erector Spinae Plane Block Provides Visceral Abdominal Analgesia in Bariatric Surgery: A Report of 3 Cases. *Reg Anesth Pain Med.* 2017 May/Jun;42(3):372–6.
172. Luis-Navarro J, Seda-Guzmán M, Luis-Moreno C, Chin KJ. Erector spinae plane block in abdominal surgery: Case series. *Indian J Anaesth.* 2018 Jul;62(7):549–54.
173. El-Boghdadly K, Pawa A. The erector spinae plane block: plane and simple. *Anaesthesia.* 2017 Apr 11;72(4):434–8.
174. Hamilton DL. Pneumothorax following erector spinae plane block. *J Clin Anesth.* 2019 Feb;52:17.
175. Karaca O, Pinar HU. Is high dose lumbar erector spinae plane block safe? *J Clin Anesth.* 2020 Jun;62:109721.
176. Ueshima H. RETRACTED: Pneumothorax after the erector spinae plane block. *J Clin Anesth.* 2018 Aug;48:12.
177. El-Boghdadly K, Pawa A, Chin KJ. Local anesthetic systemic toxicity: current perspectives. *Local Reg Anesth.* 2018 Aug 8;11:35–44.
178. Shigeta H, Yasumura R, Kotake Y. Comparison of plasma levobupivacaine concentrations with and without epinephrine following erector spinae plane block for breast cancer surgery: a randomized controlled trial. *BMC Anesthesiol.* 2022 Dec 29;22(1):86.
179. De Cassai A, Bonanno C, Padrini R, Geraldini F, Boscolo A, Navalesi P, et al. Pharmacokinetics of lidocaine after bilateral ESP block. *Reg Anesth Pain Med.* 2021 Jan;46(1):86–9.
180. Taketa Y, Irisawa Y, Fujitani T. Comparison of ultrasound-guided erector spinae plane block and thoracic paravertebral block for postoperative analgesia after video-assisted thoracic surgery: a randomized controlled non-inferiority clinical trial. *Reg Anesth Pain Med.* 2020 Jan;45(1):10–5.
181. Maximos S, Vaillancourt-Jean É, Mouksassi S, De Cassai A, Ayoub S, Ruel M, et al. Peak plasma concentration of total and free bupivacaine after erector spinae plane and pectointercostal fascial plane blocks. *Can J Anesth.* 2022 Sep 5;69(9):1151–9.
182. Adhikary S Das, Prasad A, Soleimani B, Chin KJ. Continuous Erector Spinae Plane Block as an Effective Analgesic Option in Anticoagulated Patients After Left Ventricular Assist Device Implantation: A Case Series. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2019 Apr;33(4):1063–7.

183. Elkoundi A, Eloukkal Z, Bensghir M, Belyamani L. Priapism following erector spinae plane block for the treatment of a complex regional pain syndrome. *Am J Emerg Med.* 2019 Apr;37(4):796.e3-796.e4.
184. Adhikary S, Pruett A, Forero M, Thiruvankatarajan V. Erector spinae plane block as an alternative to epidural analgesia for post-operative analgesia following video-assisted thoracoscopic surgery: A case study and a literature review on the spread of local anaesthetic in the erector spinae plane. *Indian J Anaesth.* 2018 Jan;62(1):75–78.
185. Singh M. Stress response and anaesthesia altering the peri and post-operative management. *Indian J Anaesth.* 2003;47(6):427–34.
186. Elsabeeny WY, Shehab NN, Wadod MA, Elkady MA. Perioperative Analgesic Modalities for Breast Cancer Surgeries: A Prospective Randomized Controlled Trial. *J Pain Res.* 2020 Nov 12;13:2885–94.
187. Zhang Y, Liu T, Zhou Y, Yu Y, Chen G. Analgesic efficacy and safety of erector spinae plane block in breast cancer surgery: a systematic review and meta-analysis. *BMC Anesthesiol.* 2021 Dec 20;21(1):59.
188. Gad M, Abdelwahab K, Abdallah A, Abdelkhalek M, Abdelaziz M. Ultrasound-guided erector spinae plane block compared to modified pectoral plane block for modified radical mastectomy operations. *Anesth Essays Res.* 2019 Apr-Jun;13(2):334–339.
189. Hussain N, Brull R, Noble J, Weaver T, Essandoh M, McCartney CJ, et al. Statistically significant but clinically unimportant: a systematic review and meta-analysis of the analgesic benefits of erector spinae plane block following breast cancer surgery. *Reg Anesth Pain Med.* 2021 Jan;46(1):3–12.
190. Abdella AMMR, Arida EEAEM, Megahed NA, El-Amrawy WZ, Mohamed WMA. Analgesia and spread of erector spinae plane block in breast cancer surgeries: a randomized controlled trial. *BMC Anesthesiol.* 2022 Oct 17;22(1):321.
191. Zhou L, Wang S, Liu C, Yan T, Song Y, Shu S, et al. The efficiency of ultrasound-guided erector spinae plane block in early cervical cancer patients undergoing laparotomic radical hysterectomy: A double-blind randomized controlled trial. *Front Surg.* 2023 Jan 23;9:1039629.
192. Hamed MA, Boules ML, Mahmoud MAEM, Abdelghaffar RA. The effect of erector spinae plane block on fentanyl consumption during open abdominal hysterectomy: a randomised controlled study. *BMC Anesthesiol.* 2023 Jun 5;23(1):194.

193. Cui Y, Wang Y, Yang J, Ran L, Zhang Q, Huang Q, et al. The Effect of Single-Shot Erector Spinae Plane Block (ESPB) on Opioid Consumption for Various Surgeries: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Pain Res.* 2022 Mar;15:683–99.
194. Prichep LS, Gugino LD, John ER, Chabot RJ, Howard B, Merkin H, et al. The Patient State Index as an indicator of the level of hypnosis under general anaesthesia. *Br J Anaesth.* 2004 Mar;92(3):393–9.
195. Brown EN, Lydic R, Schiff ND. General Anesthesia, Sleep, and Coma. *N Engl J Med.* 2010 Dec 30;363(27):2638–50.
196. Lennmarken C, Bildfors K, Enlund G, Samuelsson P, Sandin R. Victims of awareness. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2002 Mar 19;46(3):229–31.
197. Zhu X, Ye W, Chen J, Xiao J, Zhao W. Comparative retrospective review of perioperative analgesia using ultrasound-guided programmed intermittent erector spinae plane block for video-assisted thoracoscopic lobectomy. *BMC Anesthesiol.* 2023 Nov 11;23(1):370.
198. Chan MTV, Cheng BCP, Lee TMC, Gin T. BIS-guided Anesthesia Decreases Postoperative Delirium and Cognitive Decline. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2013 Jan;25(1):33–42.
199. Ishida Y, Okada T, Kobayashi T, Uchino H. ORiTM: a new indicator of oxygenation. *J Anesth.* 2021 Oct 26;35(5):734–40.
200. Fleming NW, Singh A, Lee L, Applegate RL 2nd. Oxygen Reserve Index: Utility as an Early Warning for Desaturation in High-Risk Surgical Patients. *Anesth Analg.* 2021 Mar 12;132(3):770–6.
201. Chen PS, Chiu WT, Hsu PL, Lin SC, Peng IC, Wang CY, et al. Pathophysiological implications of hypoxia in human diseases. *J Biomed Sci.* 2020 Dec 11;27(1):63.
202. Forget P, Lois F, de Kock M. Goal-Directed Fluid Management Based on the Pulse Oximeter-Derived Pleth Variability Index Reduces Lactate Levels and Improves Fluid Management. *Anesth Analg.* 2010 Oct;111(4):910–4.
203. Thiele RH, Rea KM, Turrentine FE, Friel CM, Hassinger TE, Goudreau BJ, et al. Standardization of Care: Impact of an Enhanced Recovery Protocol on Length of Stay, Complications, and Direct Costs after Colorectal Surgery. *J Am Coll Surg.* 2015 Apr;220(4):430–43.
204. Bellamy MC. Wet, dry or something else? *Br J Anaesth.* 2006 Dec;97(6):755–7.

205. Thirunelli R, Nanjundaswamy N. A prospective observational study of plethysmograph variability index and perfusion index in predicting hypotension with propofol induction in noncardiac surgeries. *Anesth Essays Res.* 2021 Apr-Jun;15(2):167–73.
206. Kim YJ, Seo JH, Lee HC, Kim HS. Pleth variability index during preoxygenation could predict anesthesia-induced hypotension: A prospective, observational study. *J Clin Anesth.* 2023 Nov;90:111236.
207. Perel A. Iatrogenic hemodilution: a possible cause for avoidable blood transfusions? *Crit Care.* 2017 Dec 25;21(1):291.
208. Hendy A, Bubenek-Turconi ŞI. The Diagnosis and Hemodynamic Monitoring of Circulatory Shock: Current and Future Trends. *J Crit Care Med.* 2016 Jul 1;2(3):115–23.
209. Saugel B, Cecconi M, Wagner JY, Reuter DA. Noninvasive continuous cardiac output monitoring in perioperative and intensive care medicine. *Br J Anaesth.* 2015 Apr;114(4):562–75.
210. Saugel B, Kouz K, Hoppe P, Maheshwari K, Scheeren TWL. Predicting hypotension in perioperative and intensive care medicine. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2019 Jun;33(2):189–97.
211. Monk TG, Saini V, Weldon BC, Sigl JC. Anesthetic Management and One-Year Mortality After Noncardiac Surgery. *Anesth Analg.* 2005 Jan;100(1):4–10.
212. Gregory A, Stapelfeldt WH, Khanna AK, Smischney NJ, Boero IJ, Chen Q, et al. Intraoperative Hypotension Is Associated With Adverse Clinical Outcomes After Noncardiac Surgery. *Anesth Analg.* 2021 Jun 6;132(6):1654–65.
213. Murabito P, Astuto M, Sanfilippo F, La Via L, Vasile F, Basile F, et al. Proactive Management of Intraoperative Hypotension Reduces Biomarkers of Organ Injury and Oxidative Stress during Elective Non-Cardiac Surgery: A Pilot Randomized Controlled Trial. *J Clin Med.* 2022 Jan 13;11(2):392.
214. Ali N, Elshorbagy H, Hassanien A. Efficacy of ultrasound guided erector spinae plane block on hemodynamic in patient undergoing abdominal surgery. *Minia J Med Res.* 2020;31(3):107–11.
215. Kumar CM SEEN. Perioperative management of patients with cardiovascular diseases undergoing noncardiac surgery: Review of current evidence. *Saudi J Anaesth.* 2021;15(2):209–18.

216. Karakaya C, Noyan T, Ekin S, Babayev E. Serum IL-6 and CRP levels in patients with trauma involving low-extremity bone fractures. *East J Med.* 2013 Oct 1;18:176–80.
217. Khonsary S. Guyton and Hall: Textbook of Medical Physiology. *Surg Neurol Int.* 2017;8(1):275.
218. Aosasa S, Ono S, Mochizuki H, Tsujimoto H, Osada S, Takayama E, et al. Activation of Monocytes and Endothelial Cells Depends on the Severity of Surgical Stress. *World J Surg.* 2000 Jan 14;24(1):10–6.
219. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Cellular and Molecular Immunology. 9th ed. Philadelphia: Elsevier; 2018.
220. Xu J, Li S, Lui KY, Song X, Hu X, Cao L, et al. The neutrophil-to-lymphocyte ratio: A potential predictor of poor prognosis in adult patients with trauma and traumatic brain injury. *Front Surg.* 2022 Aug 23;9:917172.
221. Chen J, Deng Q, Pan Y, He B, Ying H, Sun H, et al. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in breast cancer. *FEBS Open Bio.* 2015 Jan 12;5(1):502–7.
222. Templeton AJ, McNamara MG, Šeruga B, Vera-Badillo FE, Aneja P, Ocaña A, et al. Prognostic Role of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Solid Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 2014 Jun;106(6):dju124.
223. Kruidenier J, Dingemans SA, Van Dieren S, De Jong VM, Goslings JC, Schepers T. C-reactive protein kinetics and its predictive value in orthopedic (trauma) surgery: A systematic review. *Acta Orthop Belg.* 2018 Dec;84(4):397–406.
224. Traynor C, Hall GM. Endocrine and metabolic changes during surgery: anaesthetic implications. *Br J Anaesth.* 1981 Feb;53(2):153–60.
225. Wolf AR. Effects of regional analgesia on stress responses to pediatric surgery. *Pediatr Anesth.* 2012 Jan 14;22(1):19–24.
226. El-Menyar A, Asim M, Mir F, Hakim S, Kanbar A, Siddiqui T, et al. Patterns and Effects of Admission Hyperglycemia and Inflammatory Response in Trauma Patients: A Prospective Clinical Study. *World J Surg.* 2021 Sep 11;45(9):2670–81.
227. Engquist A, Brandt MR, Fernandes A, Kehlet H. The Blocking Effect of Epidural Analgesia on the Adrenocortical and Hyperglycemic Responses to Surgery. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1977 Aug 30;21(4):330–5.

228. Brandt M, Kehlet H, Binder C, Hagen C, McNeilly AS. Effect of epidural analgesia on the glycoregulatory endocrine response to surgery. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1976 Mar;5(2):107–14.
229. Andersen LW, Mackenhauer J, Roberts JC, Berg KM, Cocchi MN, Donnino MW. Etiology and Therapeutic Approach to Elevated Lactate Levels. *Mayo Clin Proc*. 2013 Oct;88(10):1127–40.
230. Spiegelberg J, Lederer AK, Claus S, Runkel M, Utzolino S, Fichtner-Feigl S, et al. Severe hyperlactatemia in unselected surgical patients: retrospective analysis of prognostic outcome factors. *BMC Surg*. 2022 Aug 11;22(1):312.
231. Khosravani H, Shahpori R, Stelfox HT, Kirkpatrick AW, Laupland KB. Occurrence and adverse effect on outcome of hyperlactatemia in the critically ill. *Crit Care*. 2009;13(3):R90.
232. Kwak HJ, Jo YY, Lee KC, Kim YB, Shinn HK, Kim JY. Acid–base alterations during laparoscopic abdominal surgery: a comparison with laparotomy. *Br J Anaesth*. 2010 Oct;105(4):442–7.
233. Naito Y, Tamai S, Shingu K, Shindo K, Matsui T, Segawa H, et al. Responses of Plasma Adrenocorticotrophic Hormone, Cortisol, and Cytokines during and after Upper Abdominal Surgery. *Anesthesiology*. 1992 Sep 1;77(3):426–31.
234. Prete A, Yan Q, Al-Tarrah K, Akturk HK, Prokop LJ, Alahdab F, et al. The cortisol stress response induced by surgery: A systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2018 Nov 23;89(5):554–67.
235. Liu R, Qin H, Wang M, Li K, Zhao G. Transversus abdominis plane block with general anesthesia blunts the perioperative stress response in patients undergoing radical gastrectomy. *BMC Anesthesiol*. 2019 Dec 7;19(1):205.
236. Wei J, Zhou Y. Association of Thyroid-Stimulating Hormone (TSH) Levels With the Prognosis of Patients Undergoing Heart Transplantation: A Retrospective Study. *Front Cardiovasc Med*. 2021 Oct 27;8:720922.
237. Marana E, Colicci S, Meo F, Marana R, Proietti R. Neuroendocrine stress response in gynecological laparoscopy: TIVA with propofol versus sevoflurane anesthesia. *J Clin Anesth*. 2010 Jun;22(4):250–5.
238. Barbesino G, Chiovato L. The genetics of Hashimoto’s disease. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2000 Jun;29(2):357–74.

239. Besedovsky HO, del Rey A. Immune-Neuro-Endocrine Interactions: Facts and Hypotheses. *Endocr Rev.* 1996 Feb;17(1):64–102.
240. Sternberg E. Neuroendocrine regulation of autoimmune/inflammatory disease. *J Endocrinol.* 2001 Jun 1;169(3):429–35.
241. Strieder TGA, Prummel MF, Tijssen JGP, Endert E, Wiersinga WM. Risk factors for and prevalence of thyroid disorders in a cross-sectional study among healthy female relatives of patients with autoimmune thyroid disease. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2003 Sep 14;59(3):396–401.
242. Brogi E, Forfori F. Anesthesia and cancer recurrence: an overview. *J Anesth Analg Crit Care.* 2022 Dec 20;2(1):33.
243. Kang R, Jeong JS, Ko JS, Lee SY, Lee JH, Choi SJ, et al. Intraoperative dexmedetomidine attenuates norepinephrine levels in patients undergoing transsphenoidal surgery: a randomized, placebo-controlled trial. *BMC Anesthesiol.* 2020 Dec 2;20(1):100.
244. Liu Gq, Liu Zx, Lin Zx, Chen P, Yan Yc, Lin Qr, et al. Effects of Dopamine on stem cells and its potential roles in the treatment of inflammatory disorders: a narrative review. *Stem Cell Res Ther.* 2023 Aug 30;14(1):230.
245. Elewa AM, Faisal M, Sjöberg F, Abuelnaga ME. Comparison between erector spinae plane block and paravertebral block regarding postoperative analgesic consumption following breast surgery: a randomized controlled study. *BMC Anesthesiol.* 2022 Jun 18;22(1):189.
246. Tunay DL, Ilginel MT, Karacaer F, Biricik E, Tabakan I, Ozmete O. Bilateral Ultrasound-Guided Erector Spinae Plane Block for Perioperative Analgesia in Breast Reduction Surgery: A Prospective Randomized and Controlled Trial. *Aesthetic Plast Surg.* 2023 Aug 16;47(4):1279–88.
247. Liu L, Ni XX, Zhang LW, Zhao K, Xie H, Zhu J. Effects of ultrasound-guided erector spinae plane block on postoperative analgesia and plasma cytokine levels after uniportal VATS: a prospective randomized controlled trial. *J Anesth.* 2021 Feb 4;35(1):3–9.
248. Santonastaso DP, de Chiara A, Righetti R, Marandola D, Sica A, Bagaphou CT, et al. Efficacy of bi-level erector spinae plane block versus bi-level thoracic paravertebral block for postoperative analgesia in modified radical mastectomy: a prospective randomized comparative study. *BMC Anesthesiol.* 2023 Jun 16;23(1):209.

BIOGRAFIJA AUTORA

Dr Aleksandar Nikolić je rođen 21. oktobra 1989. godine u Nišu, gde i živi. Osnovno obrazovanje završio je u OŠ „Dositej Obradović” u Nišu sa odličnim uspehom, nakon čega je završio srednju medicinsku školu "Dr Milenko Hadžić" u Nišu, smer fizioterapeutski tehničar. Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu upisao je 2008. godine, a diplomirao 2014. sa prosečnom ocenom 9,38.

Obavezni pripravnički staž obavio je u Kliničkom centru Niš, a stručni ispit položio 2015. godine. Specijalizaciju iz anesteziologije, reanimatologije i intenzivne terapije započeo je 2015. godine i završio 2019. sa odličnom ocenom. Tokom specijalizacije bio je dobitnik stipendija za usavršavanje u Americi i Austriji.

Doktorske akademske studije iz oblasti medicinskih nauka započeo je 2016/2017. godine na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Nišu, gde je položio sve ispite sa prosečnom ocenom 10,00. Stalno je zaposlen u Univerzitetskom kliničkom centru Niš na Klinici za anesteziju i intenzivnu terapiju od 2018. godine. Od 2023. godine izabran je u zvanje asistenta na Katedri za hirurgiju sa anesteziologijom i reanimatologijom na Medicinskom fakultetu u Nišu.

Aktivno je učestvovao u brojnim kliničkim studijama. Autor je i koautor više radova u stručnim domaćim i međunarodnim časopisima. Bio je predavač po pozivu na međunarodnim kongresima. Član je Evropskog udruženja anesteziologa, Srpske asocijacije anesteziologa i intenzivista, i Srpske lekarske komore.

Za pokazanu ljubav prema Svetoj majci Crkvi i nesebično zalaganje za očuvanje pravoslavne vere i hrišćanskih vrednosti, dodeljena mu je gramata od strane Visokopreosvećenog Arhiepiskopa i Mitropolita Niškog Gospodina Arsenija.

Oženjen je i ponosni otac dvojice sinova, Alekseja i Tadeja.

Izjava 1.

IZJAVA O AUTORSTVU

Izjavljujem da je doktorska disertacija, pod naslovom

**UTICAJ *ERECTOR SPINAE PLANE* BLOKA NA KLINIČKO-METABOLIČKE
PARAMETRE KOD PACIJENTKINJA PODVRGNUTIH RADIKALNOJ
HIRURŠKOJ INTERVENCIJI KARCINOMA DOJKE**

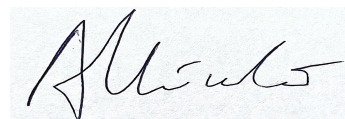
koja je odbranjena na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Nišu:

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada;
- da ovu disertaciju, ni u celini, niti u delovima, nisam prijavljivao/la na drugim fakultetima, niti univerzitetima;
- da nisam povredio autorska prava, niti zloupotrebio intelektualnu svojinu drugih lica.

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci, koji su u vezi sa autorstvom i dobijanjem akademskog zvanja doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada, i to u katalogu Biblioteke, Digitalnom repozitorijumu Univerziteta u Nišu, kao i u publikacijama Univerziteta u Nišu.

U Nišu, _____

Potpis autora disertacije:



dr Aleksandar N. Nikolić

Izjava 2.

**IZJAVA O ISTOVETNOSTI ELEKTRONSKOG I ŠTAMPANOG OBLIKA
DOKTORSKE DISERTACIJE**

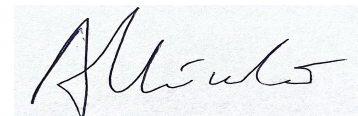
Naslov disertacije:

**UTICAJ *ERECTOR SPINAE PLANE* BLOKA NA KLINIČKO-METABOLIČKE
PARAMETRE KOD PACIJENTKINJA PODVRGNUTIH RADIKALNOJ
HIRURŠKOJ INTERVENCIJI KARCINOMA DOJKE**

Izjavljujem da je elektronski oblik moje doktorske disertacije, koju sam predao za unošenje u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Nišu, istovetan štampanom obliku.

U Nišu, _____

Potpis autora disertacije:



dr Aleksandar N. Nikolić

Izjava 3.

IZJAVA O KORIŠĆENJU

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Nikola Tesla“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Nišu unese moju doktorsku disertaciju, pod naslovom:

UTICAJ *ERECTOR SPINAE PLANE* BLOKA NA KLINIČKO-METABOLIČKE PARAMETRE KOD PACIJENTKINJA PODVRGNUTIH RADIKALNOJ HIRURŠKOJ INTERVENCIJI KARCINOMA DOJKE

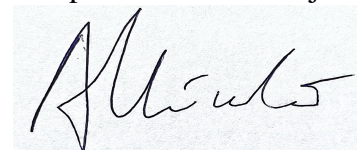
Disertaciju sa svim priložima predao sam u elektronskom obliku, pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju, unetu u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Nišu, mogu koristiti svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons), za koju sam se odlučio.

1. Autorstvo (**CC BY**)
2. Autorstvo – nekomercijalno (**CC BY-NC**)
3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade (**CC BY-NC-ND**)
4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima (**CC BY-NC-SA**)
5. Autorstvo – bez prerade (**CC BY-ND**)
6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima (**CC BY-SA**)

U Nišu, _____

Potpis autora disertacije:



dr Aleksandar N. Nikolić