

**MINISTARSTVO ODBRANE
UNIVERZITET ODBRANE U BEOGRADU
VOJNOMEDICINSKA AKADEMIJA
MEDICINSKI FAKULTET**

Prim. Mr sci med. dr Mirjana Kendrišić

**SISTEMSKI ODGOVOR NA HIRURŠKI STRES KOD PACIJENATA SA
CENTRALNIM ILI PERIFERNIM NERVNIM BLOKOM NAKON
UGRADNJE TOTALNE PROTEZE KUKA**

Doktorska disertacija

Beograd, 2016.

SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1.1. Stresni odgovor organizma na hiruršku traumu.....	1
1.2. Efekti hormonskih i metaboličkih promena na organizam.....	2
1.3. Uticaj anestezije i analgezije na sistemski odgovor na hirurški stress.....	3
1.4. Totalna proteza kuka i sistemski odgovor na hirurški stress.....	4
1.5. Postoperativna analgezija nakon ugradnje totalne proteze kuka.....	5
1.6. Epiduralna analgezija.....	7
1.7. Intravenska primena morfina.....	7
1.8. Periferni nervni blok (Blok pleksusa lumbalisa).....	7
1.9. Inervacija zgloba kuka.....	8
2. HIPOTEZA.....	9
3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA.....	9
4. ISPITANICI I METODE.....	9
4.1. CNB grupa (opšta anestezija i centralni neuroblok).....	10
4.2. PNB grupa (opšta anestezija i periferni nervni blok).....	11
4.3. SAM grupa (centralni neuroblok i postoperativna analgezija narkoticima).....	14
4.4. OAM grupa (opšta anestezija i postoperativna analgezija narkoticima).....	14
5. OBELEŽJA POSMATRANJA.....	15
6. DIZAJN ISTRAŽIVANJA.....	16
7. STATISTIČKA OBRADA PODATAKA.....	16
8. ZNAČAJ ISTRAŽIVANJA.....	16
9. REZULTATI ISTRAŽIVANJA.....	17
9.1. Kortizol.....	17
9.2. Inzulin.....	21
9.3. Trijodtironin (T3).....	25
9.4. Tiroksin (T4).....	28
9.5. Tireostimulirajući hormon (TSH).....	31
9.6. Glikemija.....	34
9.7. Leukociti.....	40
9.8. C-reaktivni protein (CRP).....	45

9.9. Postoperativno krvarenje tokom 24h.....	50
9.10. Uzrast pacijenata.....	51
9.11. Vrsta ugrađene endoproteze.....	52
9.12. Vrsta proteze i postoperativno krvarenje.....	53
9.13. Kvalitet postoperativne analgezije.....	55
9.14. Učestalost nuspojava (retencija urina, mučnina, epizode hipotenzije).....	59
9.15. Potrošnja morfin-hidrohlorida za pacijent-kontrolisanu analgeziju (PKA).....	64
10. DISKUSIJA.....	64
10.1. Kortizol.....	65
10.2. Inzulin.....	67
10.3. TSH i tiroidni hormoni (T3 i T4)	68
10.4. Metabolizam glukoze.....	69
10.5. Inflamatorni odgovor na hirurški stres.....	70
10.6. Anesteziološke tehnike i postoperativni bol	70
10.7. Anesteziološke tehnike i učestalost nuspojava.....	73
10.8. Ograničenja studije.....	75
11. ZAKLJUČCI.....	75
12. LITERATURA.....	77

1. UVOD

1.1. Stresni odgovor organizma na hiruršku traumu

Sistemske odgovore na hirurški stres predstavlja promene koje prate oštećenje tkiva zbog hirurške intervencije. Ove promene obuhvataju veliki broj hormonskih, metaboličkih, imunskih i hematoloških efekata. Aktiviraju se pomoću aferentnih nervnih impulsa sa mesta hirurškog reza. Trauma tkiva dovodi do oslobađanja lokalnih tkivnih aktivatora, koji povećavaju senzitivnost nociceptora. Bolni nadražaj se preko nociceptora do kičmene moždine prenosi preko tankih, nemijelinizovanih C vlakana i mijelinizovanih A δ nervnih vlakana. Aferentni impulsi zatim „putuju“ ushodno kroz kičmenu moždinu do velikog mozga, dosežući retikularnu formaciju i limbički sistem. Neki od ovih impulsa stižu do hipotalamusa i kore velikog mozga. Rezultat stimulacije centralnog nervnog sistema preko aferentnih impulsa je aktivacija hipotalamo-pituitarno-adrenalne osovine i lučenje hormona stresa, kao što su adreno-kortikotropni hormon (ACTH), kortizol i kateholamini (1).

U hipotalamusu se luči oslobađajući (releasing) hormon, koji stimuliše lučenje hormona hipofize i aktivaciju simpatičkog nervnog sistema (2).

U prednjem režnju hipofize se luči adrenokortikotropni hormon (ACTH), hormon rasta i prolaktin u većoj količini nakon hirurškog reza, dok se u zadnjem režnju pojačano luči antidiuretski hormon (ADH) (3). Adrenokortikotropni hormon (ACTH) stimuliše koru nadbubrežne žlezde na lučenje glukokortikoida, tako da je koncentracija kortizola u cirkulaciji povećana. Hirurška intervencija je jedan od najpotentnijih aktivatora sekrecije ACTH i kortizola i povećane koncentracije ovih hormona se mogu izmeriti u plazmi već nekoliko minuta nakon hirurškog reza. Kortizol ima složene metaboličke efekte na ugljene hidrate, masti i proteine. On povećava razgradnju proteina i glikoneogenezu u jetri. Korišćenje glukoze u ćeliji je sprečeno, tako da je povećana koncentracija glukoze u plazmi. Kortizol stimuliše lipolizu, što povećava proizvodnju prekursora glukoneogeneze iz razgradnje triglicerida u glicerol i masne kiseline. Kortizol ima i druge glukokortikoidne efekte, kao što je anti-inflamatorna aktivnost. Kortikosteroidi sprečavaju akumulaciju makrofaga i neutrofila u regiji inflamacije (4,5).

Tireostimulišući hormon (TSH) prednjeg režnja hipofize utiče na lučenje tiroksina (T₄) i tri-jod-tironina (T₃) iz štitaste žlezde u cirkulaciju. Tiroidni hormoni stimulišu preuzimanje kiseonika u metabolički aktivnim tkivima i dovode do ubrzavanja metabolizma i povećane produkcije toplote. Oni povećavaju afinitet β -adrenoceptora u srcu i povećavaju

osetljivost srca na dejstvo kateholamina. Koncentracija ukupnog i slobodnog T_3 se smanjuje nakon hirurške intervencije i vraća na normalne vrednosti nakon nekoliko dana. Koncentracija TSH se smanjuje tokom prvih 2 sata, a zatim vraća na normalne vrednosti (6).

Sekrecija insulina je značajno poremećena u perioperivnom periodu. Ove promene su uzrokovane α -adrenergičkom inhibicijom sekrecije β ćelija pankreasa. Plazma koncentracija insulina se smanjuje zbog dominacije kataboličkih hormona (kortizola, glukagona i kateholamina). Insulin je glavni anabolički hormon. Povećava preuzimanje glukoze u mišićnom i masnom tkivu i pretvaranje glukoze u glikogen i trigliceride. Stimuliše stvaranje glikogena iz glukoze u jetri. Katabolizam proteina i lipoliza su inhibisani pod dejstvom insulina. Koncentracija insulina se može sniziti nakon uvođenja u anesteziju i tokom hirurške intervencije, a što je u vezi sa povećanim katabolizmom i hiperglikemijom. Nakon perioda smanjene insulinske sekrecije, dolazi do smanjenja ćelijskog odgovora na insulin. Ovaj fenomen, koji se naziva "insulinska rezistencija", započinje na dan hirurške intervencije i može trajati do tri nedelje nakon operacije (7).

Promene koje nastaju nakon hirurškog reza se nazivaju "faza akutnog odgovora" i odnose se na sintezu proteina u jetri koji se nazivaju proteini akutne faze. Ovi proteini deluju kao medijatori zapaljenja i učestvuju u tkivnom oporavku. Oni između ostalog obuhvataju C-reaktivni protein (CRP) i fibrinogen. Povećanje serumske koncentracije CRP-a je u pozitivnoj korelaciji sa promenama proinflatornog interleukina IL-6 (8).

1.2. Efekti hormonskih i metaboličkih promena na organizam

Hormonske i metaboličke promene dovode do promena na organskim sistemima. Ove promene su uzrokovane povećanom sekrecijom kataboličkih hormona, smanjenom sekrecijom ili efektom anaboličkih hormona, hipermetabolizmom i aktivacijom autonomnog nervnog sistema. Promene kardiovaskularnog sistema čine ubrzan puls, povećan minutni volumen srca i krvni pritisak, povećana miokardna kontraktilnost i povećan zahtev miokarda za kiseonikom i uzrokovane su kateholaminima. Povećan je broj respiracija. Dolazi do zadržavanja natrijuma i vode u organizmu pod uticajem ADH i hiperglikemije izazvane promenama u nivou kortizola i insulina. Koagulacioni sistem reaguje hiperkoagulabilnošću i fibrinolizom. Zbog imunosupresije usporeno je zarastanje operativne rane i češće su infekcije. Najčešći stimulansi koji izazivaju neuroendokrine reflekse perioperativno su – opsežnost hirurgije, hipotenzija, promene parcijalnog pritiska kiseonika, ugljendioksida i

koncentracije jona vodonika u arterijskoj krvi, strah, promene telesne temperature, vrsta anestezije i postoperativni bol (1).

Smanjenje efektivnog cirkulišućeg volumena koje je kod obimnih hirurških intervencija izazvano intraoperativnim krvarenjem utiče na baroreceptore. Proporcionalno gubitku krvi, centralnim autonomnim putevima je aktivirano oslobađanje hormona hipofize – ACTH, vazopresina, hormona rasta. Indirektno, preko simpatičkog nervnog sistema, oslobađaju se kateholamini i glukagon, a smanjuje lučenje insulina. Hormonske promene dovode do zadržavanja vode i soli, porasta krvnog pritiska, ubrzavanja pulsa i hiperglikemije. Intraoperativne promene parcijalnog pritiska kiseonika, ugljen dioksida i koncentracije jona vodonika u krvi utiču na hemoreceptore. Na taj način se inicira neuroendokrini odgovor i aktivira simpatikus. Dolazi do hiperventilacije, ubrzanja srčanog rada i povećava se kontraktilnost srčanog mišića. Strah i uznemirenost mogu značajno smanjiti toleranciju na bolne draži. Impulsi se iz limbičkog sistema prenose do hipotalamusa i utiču na lučenje hipofize i aktivaciju simpatikusa. Promene telesne temperature intraoperativno stimulišu preoptički region hipotalamusa i dovode do lučenja hormona stresa koji utiču na povećanu produkciju toplote (4).

1.3. Uticaj anestezije i analgezije na sistemski odgovor na hirurški stres

Uticaj anestezije na sistemski odgovor na hirurški stres je ekstenzivno istraživano kod pacijenata u abdominalnoj i kardihirurgiji (9,10,11). Opšta anestezija ne može u potpunosti sprečiti aktivaciju hipotalamo-adrenalne osovine. Anestetici koji se koriste za opštu anesteziju, kao što su - propofol, sevofluran i benzodiazepini, mogu ublažiti oslobađanje kataboličkih hormona.

Procedure prilikom izvođenja anestezije, plitka anestezija i intraoperativne varijacije dubine anestezije mogu, pored hirurške traume, dovesti do značajnog sistemskog odgovora na stres. Mehaničkom stimulacijom sluzokože gornjeg disajnog puta tokom laringoskopije i traheje pri endotrahealnoj intubaciji, aferentni impulsi se prenose glosofaringealnim živcem i vagusom i mogu pojačati sistemski odgovor. Pošto se za opštu anesteziju primenjuje istovremeno više lekova, neadekvatna titracija može dovesti do plitke anestezije, kada bol i budnost, takođe mogu pokrenuti sistemski odgovor. Zbog primene anestetika, simptomi kao što su ubrzani puls, povećan krvni pritisak i ubrzano disanje koji ukazuju na aktivaciju simpatičkog odgovora mogu biti maskirani.

Nasuprot tome, tehnike regionalne anestezije, kao što su spinalna i epiduralna anestezija prekidaju nociceptivne signale koji dolaze sa mesta hirurškog reza, sprečavajući njihovo prenošenje do velikog mozga. Zbog toga je lučenje pituitarnih hormona značajno smanjeno. Blokada eferentnih nervnih impulsa kod regionalne anestezije, takođe, značajno utiče na smanjeno lučenje kataboličkih hormona iz ciljnih organa. (8).

1.4. Totalna proteza kuka i sistemski odgovor na hirurški stres

Kod pacijenata koji su predviđeni za ugradnju totalne proteze kuka, preoperativno se od strane anesteziologa vrši procena perioperativnog rizika za razvoj komplikacija. Ovi pacijenti se najčešće klasifikuju u II ili III kategoriju ASA klasifikacije. ASA klasifikacija je usvojena od Američkog udruženja anesteziologa (ASA-American Society of Anesthesiologists). Grupu II čine pacijenti sa blagim pratećim sistemskim poremećajima, a grupu III pacijenti sa teškim sistemskim poremećajima. Kod pacijenata iz grupe III, značajne fiziološke promene izazvane stresom mogu dovesti do pogoršanja osnovne bolesti i letalnog ishoda.

Ugradnja totalne proteze kuka predstavlja veliki hirurški stres i izaziva značajan sistemski hormonski, metabolički i inflamatorni odgovor. Pokazano je da je serumska koncentracija kortizola udvostručena 2 sata nakon hirurškog reza, a da maksimalne vrednosti (oko 35µg/dl) dostiže 8 sati postoperativno. Koncentracija kortizola se smanjuje na 600 nmol/l 24 sata nakon operacije i održava se na tom nivou narednih sedam dana (8).

Koncentracije kateholamina (adrenalina i noradrenalina) dostižu maksimalne vrednosti 4 sata postoperativno i one su dvostruko veće u odnosu na preoperativne. Perioperativne promene koncentracije glukoze u serumu prate promene koncentracije kateholamina i maksimalne vrednosti dostižu 4 sata postoperativno. Porast nivoa serumske glukoze je glavna metabolička konsekvencija glukoneogeneze i glikogenolize, a one su stimulisane dejstvom kortizola i kateholamina. Pored toga, iskorišćavanje glukoze u ćelijama je smanjeno zbog smanjenog perifernog odgovora na insulin.

Vrednosti CRP, protein akutne faze, se povećavaju postoperativno, a maksimum dostižu nakon 24 sata. CRP se može smatrati nespecifičnim markerom akutnog inflamatornog odgovora kod ovih pacijenata. Značajan porast serumske koncentracije insulina 24 sata nakon operacije je u korelaciji sa promenama CRP i pokazuje da je insulin značajan marker metaboličkog i inflamatornog odgovora na stres (8).

Danas postoji značajan interes u hirurgiji uopšte, da se modifikuje i umanja sistemski odgovor na stres kako bi se obezbedio povoljan ishod lečenja (12,13,14). Stepen modifikacije sistemskog odgovora na stres zavisi i od izbora tehnike anestezije intraoperativno i analgezije postoperativno. Postoje dve vrste nervne blokade – centralna i periferna. Centralna nervna blokada obuhvata spinalnu i epiduralnu anesteziju. Spinalna anestezija se za operaciju totalne proteze kuka koristi isključivo intraoperativno, a postoperativno se analgezija dopunjava perifernom nervnom blokadom ili analgeticima. Epiduralna anestezija se intraoperativno koristi u kombinaciji sa opštom anestezijom i analgezija se može održavati postoperativno epiduralnom primenom analgetika i anestetika. Periferne nervne blokade u predelu lumbalnog plexusa se primenjuju intraoperativno kao dopuna opštoj ili spinalnoj anesteziji i mogu se nastaviti postoperativno primenom anestetika preko perifernog katetera. Centralni neuroblokovi obezbeđuju kvalitetnu analgeziju (15,16). Pa ipak, ne postoje dokazi o efikasnosti epiduralne analgezije u odnosu na druge vrste regionalne anestezije u smislu analgezije i sistemskog odgovora na stres. Centralni neuroblokovi mogu imati životno ugrožavajuće komplikacije kao što je spinalni šok i nuspojave, kao što su retencija urina i motorna blokada koja može odložiti ranu rehabilitaciju. Epiduralna i spinalna anestezija mogu odložiti primenu antikoagulantne trombopofilakse koja je imperativ u ortopedskoj hirurgiji. Takođe, zbog agresivne primene antikoagulantne i antiagregacione terapije kod ortopedskih pacijenata značajno se povećao rizik od epiduralnog hematoma u odnosu na druge hirurške pacijente (17,18,19). Potrebno je pronaći alternativne metode koje obezbeđuju dobru analgeziju sa manjim rizikom, od komplikacija. Pacijenti predviđeni za zamenu totalne proteze kuka su često - odmaklog životnog doba, sa značajnim komorbiditetom i na hroničnoj antikoagulantnoj terapiji. Zbog toga, adekvatan izbor anestezije i metode postoperativne analgezije može ublažiti sistemski odgovor na hirurški stres i smanjiti rizik od postoperativnih komplikacija, kao što su infarkt miokarda, cerebrovaskularni insult i disfunkcija organa (20,21,22).

Kontinuirani periferni blok nervnih vlakana koja inervišu oblast kuka lokalnim anestetikom takođe može obezbediti dobru postoperativnu analgeziju i ubrzati proces oporavka nakon ugradnje totalne proteze kuka. Nije poznato da li ovaj efekat nastaje modulacijom sistemskog odgovora na stres (23,24,25).

1.5. Postoperativna analgezija nakon ugradnje totalne proteze kuka

Ugradnja totalne proteze kuka može, pored sistemskog odgovora na hirurški stres izazvati značajne bolove. Idealna metoda za tretman postoperativnog bola nakon ove

operacije, za sada nije utvrđena. Neadekvatna postoperativna analgezija je udružena sa većim rizikom od respiratornih i kardiovaskularnih komplikacija, kao što su pneumonija uzrokovana hiperventilacijom, tahikardija, hipertenzija, ishemija i infarkt miokarda. Pored toga, bol koji se ne tretira adekvatno, može preći u hronični bol i biti jedan od faktora rizika za usporeno zarastanje operativnog reza. Rana mobilizacija je usporena, a hospitalizacija duža i troškovi lečenja veći kod ovih pacijenata. Često su postoperativni bolovi veoma jaki, te zahtevaju primenu opioida. Povećana upotreba opioida je udružena sa većim rizikom od mučnine i povraćanja, zbog stimulacije hemoreceptorske trigger zone, smeštene na podu četvrte moždane komore (26).

Bolni nadražaj koji nastaje tokom ugradnje totalne proteze kuka može biti izazvan prisustvom implantata, oštećenjem kosti i traumom mekih tkiva ili živaca. Pored veličine hirurške traume tkiva, osećaj bola varira u zavisnosti od pacijentovog funkcionalnog statusa, godina, pratećih oboljenja, indeksa telesne mase (BMI) i straha.

Zglob kuka inerviše tri živca: femoralni (L2,3,4), išijadični (L4,5,S1,2,3) i opturatori (L2,3,4). Koža u predelu operativnog reza (spoljna strana buta) je inervisana bočnim kožnim živcem predela buta (nervus cutaneus femoris lateralis). To je senzitivna grana lumbalnog plexusa, koja se izdvaja iz zadnjih delova prednjih grana L2 i L3 spinalnih živaca, a ponekad ima varijabilnu inervaciju proksimalno od subkostalnog nerva (T12) (27).

Nastanak postoperativnog bola je usko povezan nociceptivnim stimulusima. Najpre dolazi do oslobađanja primarnih medijatora, kao što su: prostaglandini, leukotrieni, bradikinin i 5 - hidrositriptamin. Nakon toga, oslobođeni sekundarni medijatori – peptidi (kalcitonin gen protein, supstanca P i holecitokinin) stimulišu nociceptore na mestu hirurške traume. Impulsi se kreću od perifernih nociceptora preko A delta i C vlakana do sinapsi u kičmenoj moždini (28). Dublje razumevanje mehanizma bola je nedavno dovelo do koncepta preemtivne analgezije. Analgetici se daju pre početka hirurške intervencije. Centralna senzitivizacija i pojačavanje postoperativnog bola se preveniraju primenom analgetika pre nastanka bolnog nadražaja (29).

Za ovu vrstu hirurgije kuka, i opšta i regionalna anestezija, kao i kombinacija opšte i regionalne anestezije se mogu uspešno primeniti. Istraživanja su pokazala da za operaciju zamene proteze kuka, regionalna anestezija ima brojne prednosti u odnosu na opštu anesteziju (30). Intraoperativno je smanjen je gubitak krvi intraoperativno zbog snižavanja srednjeg arterijskog pritiska i venodilatacije. Značajan benefit regionalne anestezije predstavlja i sniženje rizika od duboke venske tromboze za 50%. Postoperativna analgezija se može započeti i održavati primenom tzv. „kateter tehnika“.

1.6. Epiduralna analgezija

Epiduralna analgezija obezbeđuje superiornu analgeziju, čak i kada se koriste epiduralne infuzije lekova u niskim koncentracijama. Kombinacija opioida i lokalnog anestetika se preporučuje zbog sinergističkog analgetskog efekta. Na taj način, koncentracija svake komponente za epiduralnu infuziju može biti smanjena. Međutim, brojne komplikacije ove metode su dokumentivane poslednjih godina. Epiduralna analgezija je često udružena sa tehničkim problemima vezanim za položaj katetera, hipotenzivnim epizodama, retencijom urina, kao i bilateralnim motornim blokom donjih ekstremiteta koji može odložiti ustajanje i maskirati pojavu kompartment sindroma. U populaciji ortopedskih pacijenata, učestalost spinalnih hematoma je značajno veća kada se primenjuje epiduralna analgezija, zbog visokih doza tromboprolifaktičkih agensa i antiagregacionih lekova (31).

1.7. Intravenska primena morfina

Postoperativna analgezija primenom morfina preko PKA (Pacijent- kontrolisana analgezija) pumpi predstavlja sofisticiranu metodu isporuke intravenskih opioida. Uska terapijska širina ovih lekova može biti prevaziđena korišćenjem PKA pumpe. Međutim, pacijenti kod kojih se najčešće radi zamena totalne proteze kuka su odmaklog životnog doba i njihova obuka za pravilnu upotrebu PKA pumpe, često može biti teška i dugotrajna. Morfin primenjen intravenski ima brojne nuspojave, kao što su – mučnina, povraćanje i sedacija pacijenta. Ovi neželjeni efekti mogu odložiti ranu mobilizaciju pacijenta (32).

1.8. Periferni nervni blok (Blok pleksusa lumbalisa)

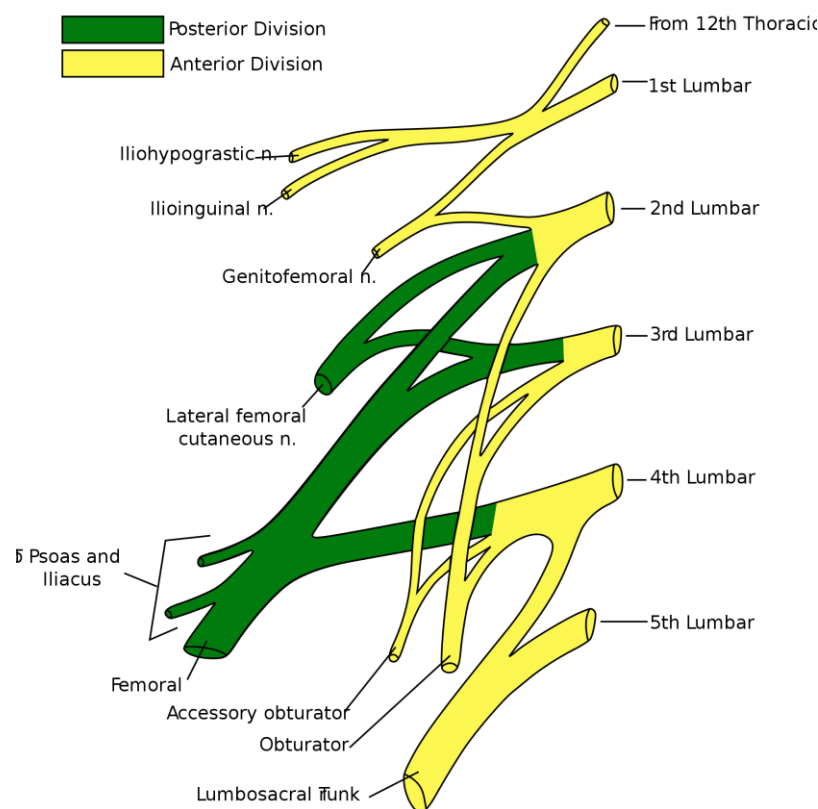
Popularnost perifernih nervnih blokova raste u poslednje vreme u poređenju sa epiduralnom analgezijom za operaciju zamene totalne proteze kuka. Ne postoji do sada dovoljno dokaza u literaturi koji podržavaju efikasnost perifernih blokova i sugerišu da se analgezija primenjena na ovaj način može porediti sa epiduralnom analgezijom, da daje minimalni motorni blok koji omogućava ranu mobilizaciju pacijenta. Neke studije su pokazale da je primena perifernih nervnih blokova udružena sa manje neželjenih efekata, kao što su hipotenzija i retencija urina. Morfinski neželjeni efekti – sedacija, mučnina i povraćanje se, takođe, ne očekuju kod ove metode (33).

1.9. Inervacija zgloba kuka

Inervacija zgloba kuka je kompleksna, jer uključuje sva tri glavna živca koji potiču od lumbalnog pleksusa - nervus femoralis (L2,3,4), nervus obturatorius (L2,3,4) i nervus

cutaneus femoris lateralis (L2/L3). Zbog toga, jedino blok lumbalnog pleksusa može obezbediti zadovoljavajuću blokadu i efikasnu postoperativnu analgeziju (34). Blok lumbalnog pleksusa, međutim predstavlja naprednu metodu periferne blokade i za izvođenje je potrebno iskustvo. Lumbalni pleksus se formira od spinalnih korenova koji izviru iz vertebralnih foramina L1-L4, sa dodatkom vlakana T12 (Slika 1). Njihove prednje grane formiraju lumbalni pleksus unutar mišića psoasa, za zatim, nakon podele, izlaze u karlicu kao posebni živci (35).

Slika 1. Anatomija lumbalnog pleksusa



Dakle, na osnovu svega navedenog, može se zaključiti da su neophodna dalja istraživanja kako bi se utvrdilo koja kombinacija tehnike anestezije i vrste neurobloka obezbeđuje najbolju postoperativnu analgeziju i najmanji sistemski odgovor na hirurški stres. Zbog toga je ova studija dizajnirana da uporedi efekte centralnog bloka intraoperativno i perifernog bloka postoperativno na sistemski odgovor na hirurški stres i postoperativnu analgeziju.

2. HIPOTEZA

Hormonski i metabolički odgovor na hirurški stres nakon operacije ugradnje totalne proteze kuka je značajno ublažen ako se intraoperativno i postoperativno primenjuje centralni neuroblok.

Primenom perifernog nervnog bloka postoperativno postići će se jednako efikasna analgezija i ublažavanje sistemskog odgovora na stres kao kod primene centralnog nervnog bloka.

3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

U cilju provere hipoteze postavljeni su sledeći ciljevi istraživanja:

1. Ispitati da li intraoperativna primena centralnog neurobloka (spinalne i epiduralne anestezije) značajno ublažava hormonski i metabolički odgovor na hirurški stres nakon operacije ugradnje totalne proteze kuka u odnosu na opštu anesteziju.
2. Ispitati da li postoperativna primena centralnog neurobloka (epiduralne analgezije) značajno ublažava hormonski i metabolički odgovor na hirurški stres nakon operacije ugradnje totalne proteze kuka u odnosu na intravensku analgeziju narkoticima.
3. Ispitati da li postoperativna primena perifernog neurobloka značajno ublažava hormonski i metabolički odgovor na hirurški stres nakon operacije ugradnje totalne proteze kuka u odnosu na intravensku analgeziju narkoticima.
4. Ispitati kakvu postoperativnu analgeziju obezbeđuje centralni neuroblok postoperativno u odnosu na intravensku analgeziju narkoticima.
5. Ispitati kakvu postoperativnu analgeziju obezbeđuje periferni neuroblok postoperativno u odnosu na intravensku analgeziju narkoticima.
6. Ispitati koja postoperativna analgezija (centralni, periferni neuroblok ili intravenska analgezija narkoticima) ima najmanje nuspojava kao što su mučnina, povraćanje, hipotenzija i retencija urina.

4. ISPITANICI I METODE

Nakon odobrenja Etičkog komiteta Opšte bolnice Sremska Mitrovica (30.06.2011) i pismenog pristanka na učešće u istraživanju, 60 odraslih pacijenata (ASA II-III), starosti $59,61 \pm 9,92$ godina, telesne težine $72 \pm 12,1$ kg, je uključeno u randomizovanu prospektivnu

studiju. Studija je sprovedena u Opštoj bolnici Sremska Mitrovica, u periodu mart-novembar 2012. godine. Kriterijumi za isključivanje iz studije su bili: podaci o prethodnoj alergiji na lokalne anestetike i narkotike, kontraindikacije za centralni ili periferni blok (infekcije kože na mestu uboda, poremećaj koagulacionog statusa), neurološka oboljenja, endokrinološka oboljenja, šećerna bolest, hronični bol, hronična upotreba kortikosteroida ili opioida. Pacijente smo razvrstali u četiri grupe (CNB (opšta anestezija i epiduralna analgezija), PNB (opšta anestezija i blok lumbalnog pleksusa), SAM (spinalna anestezija i postoperativna PKA intavenskim morfinom) i OAM (opšta anestezija i postoperativna PKA intavenskim morfinom)). Svi pacijenti su dobili midazolam 0,03 mg/kg, 20 minuta pre planirane hirurške intervencije.

4.1. CNB grupa (opšta anestezija i centralni neuroblok)

Prvu grupu je činilo 15 pacijenata, kod kojih je operacija totalne proteze kuka izvedena u kombinovanoj opštoj i epiduralnoj anesteziji, a preoperativno će im je uveden epiduralni kateter u lumbalnoj regiji, na nivou L3-L4. Za identifikaciju epiduralnog prostora tehnikom „gubitka otpora“ uz pomoć fiziološkog rastvora, korišćena je epiduralna igla 18 G (Slika 2). U epiduralni prostor je uveden epiduralni kateter 20G (BBraun, Perifix^R, Meslungen, Germany) (Slika 3). Preoperativno smo administrirali epiduralni bolus – 3 ml 0,5% levobupivakaina i 50 mcg Fentanila. Uvod u opštu anesteziju je izveden intravenskim putem, koristeći propofol 2mg/kg, fentanil 100 µg i rokuronijum 0.6 mg/kg. Nakon endotrahealne intubacije, anestezija je održavana inhalacionim putem, uz pomoć sevoflurana 1-2%, u smeši kiseonika i azotnog oksidula (N₂O), 50%:50%. Tokom operacije, preko epiduralnog katetera su dodavani epiduralni bolusi od 5ml 0,5% levobupivakaina na 30 minuta. Postoperativno je održavana analgezija preko epiduralnog katetera u trajanju od 24 sata, kontinuiranom primenom 0,1 % Levobupikaina i Fentanila 2 µg /ml preko volumetrijske pumpe Alaris^R GW (Carefusion UK 305 Ltd, UK), brzinom 6-12ml/h. Inicijalna titracija analgezije preko epiduralnog katetera je sprovedena neposredno postoperativno, dok se nije postigla zadovoljavajuća analgezija, pri čemu je nivo postoperativnog bola bio niži od 3cm na 10cm vizelnoj analognoj skali (VAS).

Slika 2.

Identifikacija epiduralnog prostora tehnikom gubitka otpora



Slika 3.

Insercija epiduralnog katetera 20G u epiduralni prostor



4.2. PNB grupa (opšta anestezija i periferni nervni blok)

Drugu grupu je činilo 15 pacijenata, kod kojih je operacija aloartroplastike kuka izvedena u opštoj anesteziji kombinovanoj sa blokom lumbalnog pleksusa. Preoperativno je, nakon identifikacije lumbalnog pleksusa tehnikom gubitka otpora, paralelno sa

upotrebom nervnog stimulatora, administriran bolus levobupivakaina 0,25 % u količini od 30 ml (Slika 4). Za identifikaciju lumbalnog pleksusa je korišćen pristup po Capdevili (36). Nakon identifikacije L4 spinoznog procesusa, povuče se linija koja spaja ovaj procesus sa ilijačnom kristom (KI). Zatim se identifikuje *spina iliaca posterior superior* (SIPS) i od nje povuče linija na gore koja se ukršta sa linijom između L4 spinoznog procesusa i ilijačne kriste. Mesto punkcije (X) se nalazi na liniji koja spaja spinozni procesus L4 i tačku preseka dve linije, na spoju srednje i zadnje trećine (Slika 5). Igla se upravlja pod uglom od 90° u odnosu na kožu. Nakon kontakta sa procesusom transverzusom, pravac uboda se menja u kaudalnom smeru do izazivanja parestezija, ili gubitka otpora. Gubitak otpora se oseti pri prolasku kroz fascijalni omotač *psoasa major-a*. Pod nervnom stimulacijom lumbalnog pleksusa se smatra stimulacija femoralnog nerva, koja se manifestuje kontrakcijama *m. quadriceps-a*. Kontrakcije kvadricepsa koje dovode do ritmičkog pomeranja patela, tzv. „dancing patella“, trebalo bi da se opserviraju pri inicijalnoj jačini struje od 1-2mA. Zatim se jačina struje smanjuje do 0,5 mA i ako su kontrakcije i dalje prisutne, ubrizgava rastvor lokalnog anestetika. Nakon injiciranja lokalnog anestetika, u tzv. *psoas* kompartment se uvodi periferni kateter (Contiplex® Tuohy set, BBraun, Meslungen, Germany) za postoperativnu analgeziju (Slika 6). Opšta anestezija je kod ovih pacijenata izvedena na identičan način kao u CNB grupi. Postoperativno je održavana analgezija preko perifernog katetera u trajanju od 24 sata, kontinuiranom primenom 0,25% levobupikaina, protokom od 5-10 ml/h. Inicijalna titracija analgezije preko perifernog katetera je sprovedena neposredno postoperativno, dok se nije postigla zadovoljavajuća analgezija, pri čemu je nivo postoperativnog bola bio niži od 3cm na 10cm vizelnoj analognoj skali (VAS).

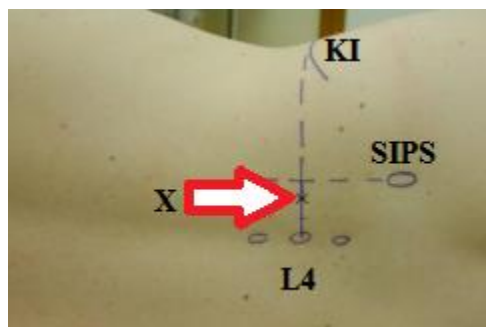
Slika 4.

Identifikacija lumbalnog pleksusa pomoću nervnog stimulatora i gubitka otpora



Slika 5.

Orjentacione tačke za identifikaciju lumbalnog pleksusa (pristup po Capdevili)



KI - *crista iliaca*; SIPS - *spina iliaca posterior superior*; X – mesto punkcije; L4 – *processus spinosus vertebrae lumbalis IV*;

Periferni kateter nakon fiksiranja i obeležavanja



4.3. SAM grupa (centralni neuroblok i postoperativna analgezija narkoticima)

Treću grupu je činilo 15 pacijenata, kod kojih je operacija totalne aloartroplastike kuka izvedena u spinalnoj anesteziji. Za spinalnu anesteziju je injiciran bolus 12,5–17,5 mg hiperbarnog bupivakaina 0,5% subarahnoidalno u nivou L3-L4 interspinoznog prostora, Quincke iglom, debljine 25G (BBraun, Meslungen, Germany).

Neposredno postoperativno, pacijentima iz SAM i OAM grupe su injicirani bolusi morfin-hidrohlorida u dozi od 5mg i u intervalima od 5 minuta. Analgezija je titrirana manuelnim bolusima sve dok se nivo postoperativnog bola nije spustio ispod 3 na VAS skali (vizelna analogna skala graduisana od 1-10 cm). Nakon toga je započeto sa primenom PKA analgezije. Perfuzor za PKA analgeziju (μ SP 6000, Arcomed ga, Switzerland) je spojen na intravensku liniju pacijenta i programiran da isporučuje dozu od 1mg morfin-hidrohlorida intravenski, sa ograničenjem od 7 minuta između 2 pacijent-bolusa (lockout period). U periodu od 4 sata, maksimalna moguća isporuka morfin-hidrohlorida je bila ograničena na 20 mg.

4.4. OAM grupa (opšta anestezija i postoperativna analgezija narkoticima)

Četvrtu grupu je činilo 15 pacijenata, kod kojih je operacija aloartroplastike kuka izvedena u opštoj anesteziji. Pacijenti su uvedeni u opštu anesteziju intravenskim putem, primenom propofola 2 mg/kg i mišićnog relaksanta rokuronijuma 0,6 mg/kg. Analgezija je obezbeđena bolusima fentanila 50-100 μ g. Nakon intubacije traheje, anestezija je održavana inhalaciono, mešavinom kiseonika, azot-oksidula (50%:50%) i sevoflurana 1-2 Vol%.

Postoperativna analgezija je održavana intravenskim bolusima od 1mg morfin-hidrohlorida kontrolisanim od strane pacijenta (PCA metod) sa pauzom od 7 minuta, na identičan način kao u SAM grupi.

U svim grupama, intraoperativno merene su vrednosti arterijskog pritiska (sistolni, dijastolni i srednji) na 5 minuta. Vrednosti pulsa, pulsna oksimetrija, kapnometrija i EKG su mereni kontinuirano kod svih pacijenata. Operacije su bile izvedene u jutarnjim časovima zbog dnevnog ciklusa lučenja hormona. Neposredno nakon hirurške intervencije, pacijenti iz svih grupa su prevedeni u sobu za postoperativni nadzor (PACU) i nakon opservacije u trajanju od 2h, transportovani na ortopedsko odeljenje.

5. OBELEŽJA POSMATRANJA

U svim grupama su praćeni sledeći parametri:

Određivani su nivoi hormona u seumu - kortizola, insulina, tiroidnih hormona (T3, T4) i TSH, kao i nivo glukoze, CRP i broj leukocita i to: preoperativno i 4 sata, 12 sati i 24 sata nakon hirurškog reza. Uzorci krvi su centrifugirani do 30 minuta nakon uzimanja i nakon toga obrađivani. Serumski kortizol, insulin, T3, T4 i TSH su biti mereni metodom elektrohemiluminiscentnog imunometrijskog eseja.

Vrednosti glukoze su merene pomoću enzimske metode glukozne plazma oksidaze. C-reaktivni protein (CRP) je određivan korišćenjem imunoturbidimetrijskog eseja. Broj leukocita je meren standardnom hematološkom metodom.

Normalne vrednosti kortizola, T3, T4, TSH, insulina, serumske glukoze, CRP-a i broja leukocita su prikazane u tabeli 1.

Tabela 1.

Normalne vrednosti kortizola, T3, T4, TSH, insulina, serumske glukoze, CRP-a i broja leukocita

Parametar	Opseg vrednosti	Jedinica mere
Kortizol	jutro:7-28 / popodne:2-18	µg/dL
T3	2,63 - 5,70	pmol/L
T4	9,00 - 19,05	pmol/L
TSH	0,35 - 4,94	uIU/mL
Insulin	< 25	mIU/L
Glukoza	3,3 - 6,4	mmol/L
CRP	0 - 5	mg/L
Leukociti	3,4 - 9,7	10 ⁹ /L

Postoperativno, 4 sata, 12 sati i 24 sata nakon hirurškog reza, je proveravan nivo bola u predelu operativnog reza u miru, kao i prilikom podizanja operisane noge. Vrednosti su određivane korišćenjem VAS skale (vizuelne analogne skale) od strane nezavisnog ispitivača. Prema VAS skali, 0-nema bola, 10-najjači mogući bol.

Postoperativno su beležene nuspojave: epizode hipotenzije (vrednosti sistolne TA<100mmHg), epizode mučnine i povraćanja, retencije urina, kao i krvarenje iz operativne rane (volumen krvi evakuisan iz redon drena tokom 24h).

Na osnovu rezultata smo pokušali da utvrdimo koja vrsta anestezije izaziva najmanji sistemski odgovor na stres, obezbeđuje najbolju postoperativnu analgeziju i ima najmanji broj nuspojava.

6. DIZAJN ISTRAŽIVANJA

Istraživanje je sprovedeno po tipu randomizovane prospektivne studije.

7. STATISTIČKA OBRADA PODATAKA

Dobijeni podaci su obrađeni i prikazani na tabelama i grafikonima. U analizi rezultata, u zavisnosti od prirode posmatranih varijabli, korišćen je Studentov t test za parametrijska obeležja. Kada su poređena više od dva obeležja, primenjena je parametrijska ili neparametrijska analiza varijansnog količnika (ANOVA) po Kruskal-Wallis. Za analizu dva atributivna obeležja korišćen je Pearsonov χ^2 kvadrat test u obliku tablica kontigencije, a za analizu tri i više obeležja Fisherova analiza varijanse za proporcije. U svim primenjenim statističkim testovima nivo značajnosti razlika je bio 0,05.

8. ZNAČAJ ISTRAŽIVANJA

Na osnovu istraživanja je utvrđeno da li vrsta anestezije i postoperativne analgezije utiče na modulaciju sistemskog odgovora na stres i kvalitet analgezije. Na taj način možemo da utičemo na brzinu oporavka kod pacijenata nakon ugradnje totalne proteze kuka i na povoljan krajnji ishod lečenja.

9. REZULTATI ISTRAŽIVANJA

U prospektivnom istraživanju sprovedenom na 60 pacijenata podvrgnutih zameni totalne proteze kuka, nije bilo statistički značajnih razlika između grupa koje su se odnosile na: uzrast, pol, indeks telesne mase (BMI), tip ugrađene endoproteze, trajanje operacije i gubitak krvi tokom 24h nakon operativnog zahvata (tabela 2). Tip proteze je zavisio od uzrasta pacijenta, te je kod 73,3% ugrađena bescementna proteza, kod 18,3% cementna, a kod 8,3% hibridna proteza.

Tabela 2.

Demografski podaci o pacijentima, tipu endoproteze, trajanju operacije, postoperativnom gubitku krvi za 24h

	CNB	PNB	SAM	GAM	p vrednost
Uzrast (godine)	59,60±11,14	59,40±8,87	58,00±11,81	61,46±8,13	F = 0,298 (NS [§])
Pol (M [*] /Z ^{**})	8/7	7/8	8/7	7/8	p > 0,05
BMI [‡] (kg/m ²)	27,57	28,03	28,29	27,86	p > 0,05
Tip proteze (B [†] /C ^{††} /H ^{†††})	11/3/1	12/2/1	11/3/1	10/3/2	χ ² =0,349 (NS [§])
Dužina operacije (min)	91±38	99±52	88±43	93±47	p > 0,05
Postoperativni gubitak krvi za 24h (ml)	926,66±295,11	800,00±280,30	810,66±237,50	756,66±274,42	F=1,064 (NS [§])

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

*Muško/**Žensko; BMI[‡] - indeks telesne mase; †Bescementna/††Cementna/††† Hibridna; NS[§] - nije signifikantno; CNB - Centralni nervni blok (epidural); PNB - Periferni nervni blok (blok lumbalnog pleksusa); SAM - Spinalna anestezija + IV Morfin-hidrohlodid; OAM – Opšta anestezija + IV Morfin-hidrohlodid;

9.1. Kortizol

U našem radu, praćen je nivo kortizola u serumu kod bolesnika, a deskriptivni parametri za njegove vrednosti pre i posle operacije prikazani su u tabeli 3.

Tabela 3.

**Deskriptivni parametri za vrednosti kortizola ($\mu\text{g/dL}$) u 4 posmatrane grupe
(CNB, PNB, SAM, OAM)**

Kortizol	Grupa	N*	Prosek**	SD[‡]	Minimum[†]	Maksimum[§]
preoperativno	CNB	15	18,70	1,14	12,90	27,30
	PNB	15	19,97	1,51	11,00	30,50
	SAM	15	15,83	1,02	7,30	23,50
	OAM	15	19,09	1,26	12,30	28,10
	Ukupno	60	18,38	0,64	7,30	30,50
posle 4h	CNB	15	22,34	2,21	7,30	37,30
	PNB	15	29,94	1,95	18,20	45,10
	SAM	15	15,59	0,99	8,90	22,30
	OAM	15	33,66	1,82	20,60	44,50
	Ukupno	60	25,38	1,26	7,30	45,10
posle 12h	CNB	15	19,17	1,90	8,70	34,00
	PNB	15	21,51	1,43	12,50	32,20
	SAM	15	33,39	2,56	18,80	60,00
	OAM	15	27,14	2,77	10,20	43,10
	Ukupno	60	25,30	1,30	8,70	60,00
posle 24h	CNB	15	14,89	1,26	8,90	25,30
	PNB	15	19,10	1,51	9,50	31,00
	SAM	15	18,94	1,41	8,90	27,00
	OAM	15	22,03	1,65	11,40	33,20
	Ukupno	60	18,74	0,78	8,90	33,20

CNB - Centralni nervni blok (epidural); PNB - Periferni nervni blok (blok lumbalnog pleksusa); SAM - Spinalna anestezija + IV Morfin-hidrochlorid; OAM – Opšta anestezija + IV Morfin-hidrochlorid; N*-broj bolesnika; Prosek** - prosečna vrednost nivoa serumskog kortizola u grupi ($\mu\text{g/dL}$); SD[‡]-standardna devijacija ($\mu\text{g/dL}$); Minimum[†] - Minimalna vrednost kortizola u grupi ($\mu\text{g/dL}$); Maksimum[§] - Maksimalna vrednost kortizola u grupi ($\mu\text{g/dL}$);

Analiza dobijenih rezultata pokazala je da preoperativno nije bilo statistički značajne razlike u prosečnim vrednostima serumskog kortizola (dijagram 1), odnosno da je u sve 4 posmatrane grupe, koncentracija kortizola u krvi bila oko 18,0 $\mu\text{g/dL}$ ($F = 2,011$; $p > 0,05$).

Četiri sata nakon operacije, prosečne vrednosti kortizola po grupama se razlikuju statistički visoko značajno ($F = 19.867$; $p < 0,01$). Najveće vrednosti, odnosno najveći porast

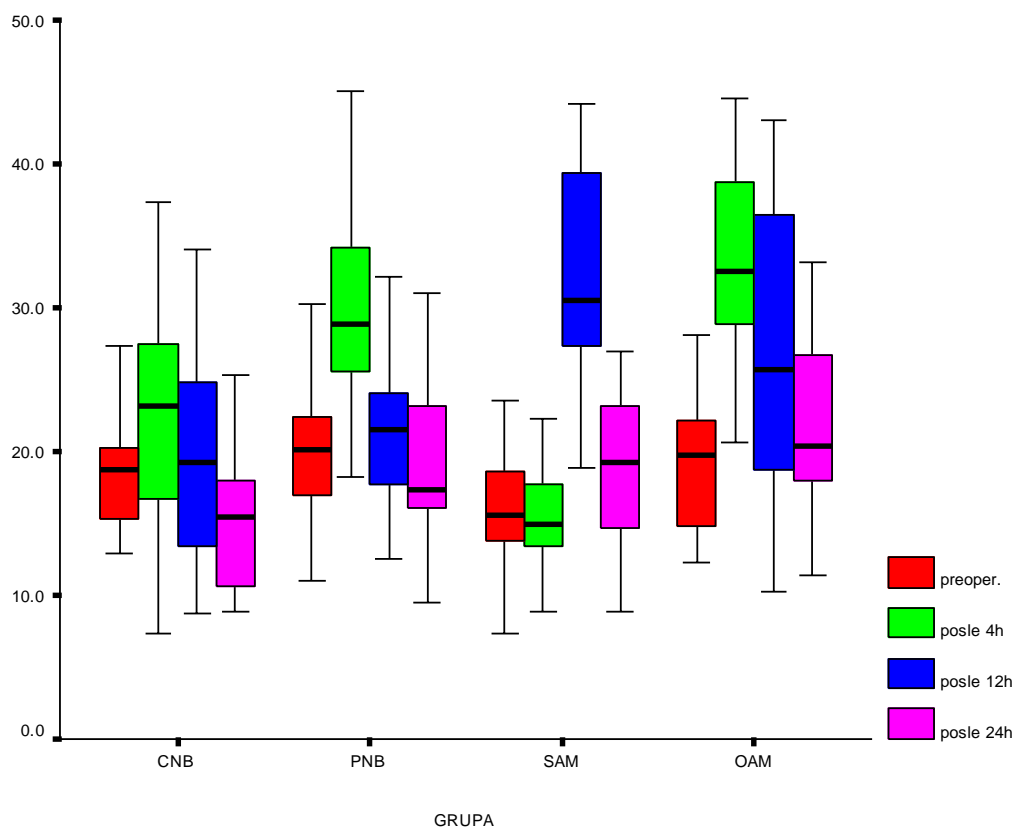
kortizola, registrovan je posle 4 sata u grupi OAM a najmanji u SAM, dok su promene u PNB bile bliske grupi OAM, a promene u CNB bile vrlo bliske grupi SAM.

Takođe, i posle 12 sati od operacije, prosečne vrednosti kortizola po grupama se razlikuju statistički visoko značajno ($F = 8,050$; $p < 0,01$). Najveće vrednosti, odnosno najveći porast kortizola registrovan je posle 12 sati u grupi SAM, a najmanji u CNB. Primetno je da su u svim grupama vrednosti kortizola bile nešto niže nego posle 4 sata, osim u grupi SAM, gde su sada 2 puta veće u poređenju sa periodom - 4 sata od operacije.

Konačno, 24 sata nakon operacije dolazi do daljeg pada vrednosti kortizola u serumu kod naših bolesnika, ali one se razlikuju statistički značajno po grupama ($F = 3,894$; $p < 0,05$). Prosečne vrednosti kortizola su i dalje najveće u grupi OAM a najmanje u grupi CNB.

Dijagram 1.

Prosečne vrednosti serumskog kortizola po grupama (CNB, PNB, SAM, OAM), preoperativno, 4h, 12h i 24h postoperativno



Pratili smo vrednosti serumskog kortizola tako što smo pacijente podelili u grupe u odnosu na tip endoproteze. Potvrđeno je da ne postoji statistički značajna razlika u nivou serumskog kortizola u svim ispitivanim vremenima - preoperativno, 4h, 12h i 24 postoperativno (tabela 4).

Tabela 4.

Deskriptivni parametri za vrednosti kortizola ($\mu\text{g/dL}$) u odnosu na vrstu endoproteze (bescementna, cementna, hibridna)

Kortizol	Tip proteze	N*	Prosek**	SD[¥]	Minimum[†]	Maksimum[§]
Preoperat.	bescementna	44	18,0068	4,88064	7,30	30,50
	cementna	11	19,8091	5,60187	12,30	30,20
	hibridna	5	18,5800	4,67729	12,90	25,30
	Ukupno	60	18,3850	4,96496	7,30	30,50
Posle 4h	bescementna	44	25,1273	10,35413	7,30	45,10
	cementna	11	25,9636	8,91104	13,10	44,40
	hibridna	5	26,3600	7,73970	14,00	35,00
	Ukupno	60	25,3833	9,79016	7,30	45,10
Posle 12h	bescementna	44	23,2818	8,90161	8,70	42,20
	cementna	11	30,1727	12,33127	17,30	60,00
	hibridna	5	32,4000	9,89141	22,20	44,20
	Ukupno	60	25,3050	10,09419	8,70	60,00
Posle 24h	bescementna	44	18,1727	6,20852	8,90	33,20
	cementna	11	21,6182	4,63526	16,00	31,00
	hibridna	5	17,4600	7,35275	8,90	29,00
	Ukupno	60	18,7450	6,10924	8,90	33,20

N* - broj bolesnika; Prosek** - prosečna vrednost nivoa serumskog kortizola u grupi ($\mu\text{g/dL}$); SD[¥] - standardna devijacija ($\mu\text{g/dL}$); Minimum[†] - Minimalna vrednost kortizola u grupi ($\mu\text{g/dL}$); Maksimum[§] - Maksimalna vrednost kortizola u grupi ($\mu\text{g/dL}$);

9.2. Inzulin

U našem radu praćen je nivo insulina u serumu kod bolesnika, a deskriptivni parametri za njegove vrednosti pre i posle operacije prikazani su u tabeli broj 5.

Tabela 5.

Deskriptivni parametri za vrednosti insulina (mIU/L) u serumu u 4 posmatrane grupe (CNB, PNB, SAM, OAM)

Insulin	Grupa	N*	Prosek**	SD[¥]	Minimum[†]	Maksimum[§]
preoperativno	CNB	15	9,11	4,84	3,30	20,30
	PNB	15	12,36	6,64	3,00	30,40
	SAM	15	9,16	4,51	3,60	17,40
	OAM	15	9,27	3,51	5,08	17,90
	Ukupno	60	9,97	5,07	3,00	30,40
posle 4h	CNB	15	17,08	13,49	5,10	47,90
	PNB	15	17,73	7,17	9,40	36,90
	SAM	15	11,21	6,20	4,20	27,60
	OAM	15	15,63	9,14	4,70	34,50
	Ukupno	60	15,41	9,53	4,20	47,90
posle 12h	CNB	15	22,00	18,38	3,40	77,40
	PNB	15	20,35	9,34	8,80	39,10
	SAM	15	13,86	4,30	7,40	20,50
	OAM	15	20,06	8,63	5,80	33,10
	Ukupno	60	19,07	11,52	3,40	77,40
posle 24h	CNB	15	19,04	23,26	6,80	98,40
	PNB	15	18,49	10,42	8,80	44,90
	SAM	15	12,04	3,79	5,90	18,10
	OAM	15	14,36	5,59	5,70	26,60
	Ukupno	60	15,98	13,17	5,70	98,40

CNB - Centralni nervni blok (epidural); PNB - Periferni nervni blok (blok lumbalnog pleksusa); SAM - Spinalna anestezija + IV Morfin-hidrohlord; OAM – Opšta anestezija + IV Morfin-hidrohlord; N* - broj bolesnika; Prosek** - prosečna vrednost nivoa serumskog insulina u grupi (mIU/L); SD[¥] - standardna devijacija (mIU/L); Minimum[†] - Minimalna vrednost insulina u grupi (mIU/L); Maksimum[§] - Maksimalna vrednost insulina u grupi (mIU/L);

Analiza dobijenih rezultata pokazala je da preoperativno nije bilo statistički značajne razlike u prosečnim vrednostima inzulina (donji grafikon), odnosno da je u sve 4 posmatrane grupe koncentracija inzulina u serumu bila oko 10,0 mIU/L ($F = 1,511$; $p > 0,05$).

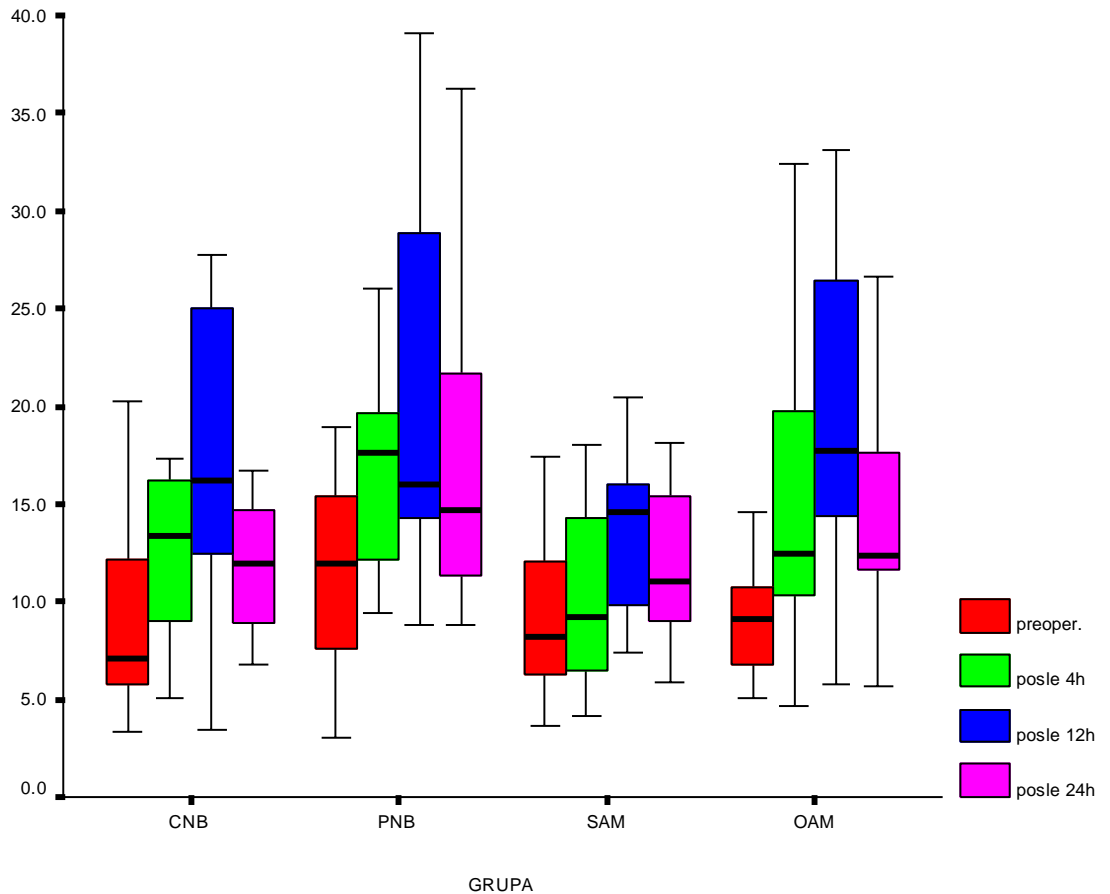
Posle 4 sata od završetka operacije, prosečne vrednosti inzulina u serumu po grupama se razlikuju statistički značajno ($F = 5,811$; $p < 0,05$). Najveće vrednosti, odnosno najveći porast inzulina registrovan je posle 4 sata u grupi CNB i PNB, a najmanji u grupi SAM.

Takođe, i posle 12 sati od operacije, prosečne vrednosti inzulina u serumu po grupama se razlikuju statistički značajno ($F = 5,052$; $p < 0,05$). Najveće vrednosti, odnosno najveći porast inzulina u serumu, registrovan je posle 12 sati u grupi CNB, a najmanji u grupi SAM. Grupe PNB i OAM su po promeni vrlo slične grupi CNB.

Konačno, 24 sata nakon operacije, dolazi do daljeg pada vrednosti inzulina u serumu kod naših bolesnika i one se razlikuju statistički značajno po grupama ($F = 6,394$; $p < 0,05$). Prosečne vrednosti inzulina su i dalje bile najveće u grupi CNB a najmanje u grupama SAM i OAM.

Dijagram 2.

**Prosečne vrednosti serumskog inzulina po grupama (CNB, PNB, SAM, OAM),
preoperativno, 4h, 12h i 24h postoperativno**



Pratili smo vrednosti serumskog inzulina tako što smo pacijente podelili u grupe u odnosu na tip endoproteze. Potvrđeno je da ne postoji statistički značajna razlika u nivou serumskog inzulina u svim ispitivanim vremenima - preoperativno, 4h, 12h i 24h postoperativno (tabela 6).

Tabela 6.

**Deskriptivni parametri za vrednosti inzulina (mIU/L) u odnosu na vrstu endoproteze
(bescementna, cementna, hibridna)**

Inzulin	Tip proteze	N*	Prosek**	SD [¥]	Minimum [†]	Maksimum [§]
Preoperat.	bescementna	44	10,0318	5,18117	3,00	30,40
	cementna	11	9,8527	5,22377	3,60	18,90
	hibridna	5	9,7600	4,80656	4,10	14,80
	Ukupno	60	9,9763	5,07594	3,00	30,40
Posle 4h	bescementna	44	15,6636	9,02454	5,10	47,90
	cementna	11	14,2091	12,17156	4,20	46,90
	hibridna	5	15,8800	9,53609	9,50	32,40
	Ukupno	60	15,4150	9,53765	4,20	47,90
Posle 12h	bescementna	44	19,7159	12,63084	3,40	77,40
	cementna	11	17,4818	8,43905	7,40	32,00
	hibridna	5	16,8800	6,97080	5,80	23,40
	Ukupno	60	19,0700	11,52504	3,40	77,40
Posle 24h	bescementna	44	15,7227	14,26183	6,80	98,40
	cementna	11	17,4636	11,32027	5,70	44,90
	hibridna	5	15,0400	6,79801	9,50	26,60
	Ukupno	60	15,9850	13,17681	5,70	98,40

N* - broj bolesnika; Prosek** - prosečna vrednost nivoa serumskog inzulina u grupi (mIU/L); SD[¥] - standardna devijacija (mIU/L); Minimum[†] - Minimalna vrednost inzulina u grupi (mIU/L); Maksimum[§] - Maksimalna vrednost inzulina u grupi (mIU/L);

9.3. Trijodtironin (T3)

U našem radu praćen je nivo T3 hormona u krvi kod bolesnika, a deskriptivni parametri za njegove vrednosti pre i posle operacije prikazani su u tabeli broj 7.

Tabela 7.

**Deskriptivni parametri za vrednosti T3 hormona (pmol/L) u serumu
u 4 posmatrane grupe (CNB, PNB, SAM, OAM)**

T3	Grupa	N*	Prosek**	SD[¥]	Minimum[†]	Maksimum[§]
preoperativno	CNB	15	3,00	0,36	2,49	3,51
	PNB	15	3,40	0,62	2,64	4,45
	SAM	15	3,17	0,26	2,73	3,60
	OAM	15	2,81	0,21	2,36	3,18
	Ukupno	60	3,10	0,44	2,36	4,45
posle 4h	CNB	15	2,95	0,43	2,37	3,70
	PNB	15	3,13	0,53	2,56	4,26
	SAM	15	3,16	0,41	2,55	3,78
	OAM	15	3,01	0,19	2,57	3,34
	Ukupno	60	3,06	0,41	2,37	4,26
posle 12h	CNB	15	2,94	0,38	2,48	3,72
	PNB	15	2,94	0,46	2,38	3,96
	SAM	15	2,90	0,26	2,53	3,54
	OAM	15	2,83	0,31	1,95	3,32
	Ukupno	60	2,90	0,36	1,95	3,96
posle 24h	CNB	15	2,99	0,54	2,50	4,73
	PNB	15	2,63	0,34	2,20	3,28
	SAM	15	2,90	0,30	2,40	3,34
	OAM	15	2,78	0,26	2,08	3,17
	Ukupno	60	2,82	0,39	2,08	4,73

CNB - Centralni nervni blok (epidural); PNB - Periferni nervni blok (blok lumbalnog pleksusa); SAM - Spinalna anestezija + IV Morfin-hidrochlorid; OAM – Opšta anestezija + IV Morfin-hidrochlorid; N*-broj bolesnika; Prosek** - prosečna vrednost nivoa serumskog T3 u grupi (pmol/L); SD[¥]-standardna devijacija (pmol/L); Minimum[†] - Minimalna vrednost T3 u grupi (pmol/L); Maksimum[§] - Maksimalna vrednost T3 u grupi (pmol/L);

Analiza dobijenih rezultata pokazala je, da je preoperativno postojala statistički visoko značajna razlika u prosečnim vrednostima T3 hormona (donji grafikon), odnosno da je kod bolesnika u PNB grupi registrovan značajno veći nivo T3 hormona u odnosu na ostale grupe, koje se nisu značajno razlikovale među sobom ($F = 7,893$; $p < 0,01$). Ova razlika je posledica relativno velikog raspona normalnih vrednosti ovog hormona, a pri poređenju relativno malih grupa bolesnika.

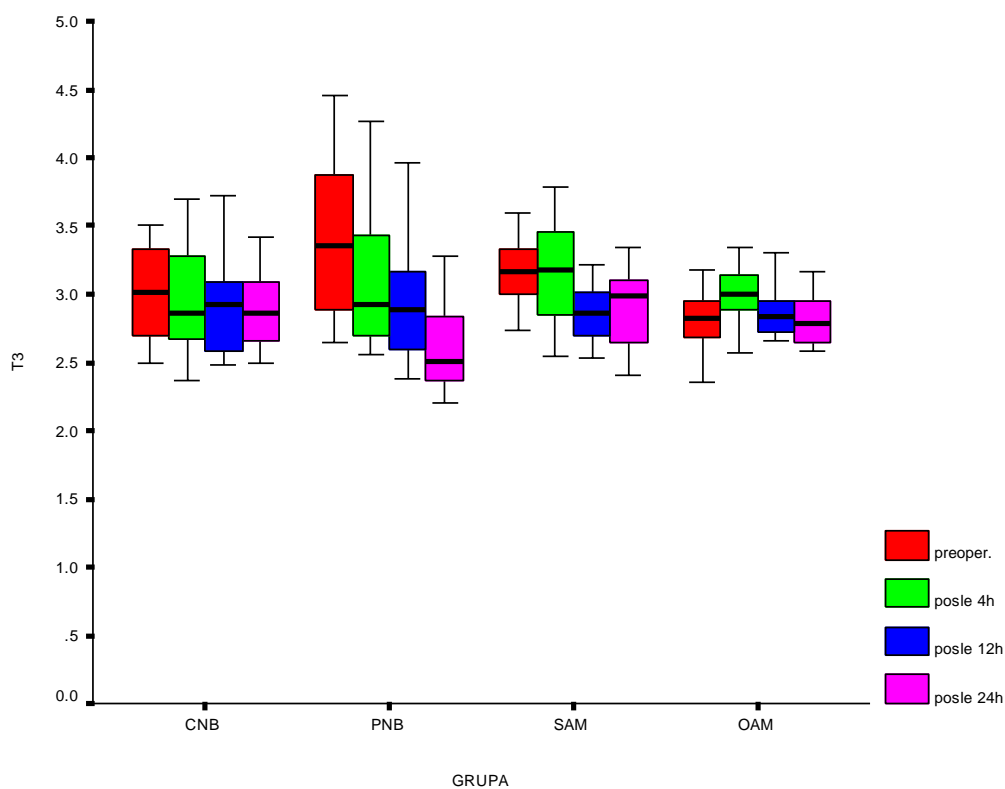
Posle 4 sata od operacije, prosečne vrednosti T3 hormona u krvi po grupama se ne razlikuju statistički značajno ($F = 0,891$; $p > 0,05$), jer svuda dolazi do pada njegove koncentracije.

Takođe, i posle 12 sati od operacije prosečne vrednosti T3 hormona po grupama se ne razlikuju statistički značajno ($F = 0,905$; $p > 0,05$).

Konačno, nakon 24 sata od operacije, dolazi do daljeg blagog pada vrednosti I3 hormona u krvi kod naših bolesnika, ali one se i dalje ne razlikuju statistički značajno po grupama ($F = 1,409$; $p > 0,05$).

Dijagram 3.

Prosečne serumske vrednosti T3 hormona (pmol/L) po grupama (CNB, PNB, SAM, OAM), preoperativno, 4h, 12h i 24h postoperativno



Pratili smo vrednosti serumskog trijodtironina (T3), tako što smo pacijente podelili u grupe u odnosu na tip endoproteze. Potvrđeno je da ne postoji statistički značajna razlika u nivou serumskog T3 u svim ispitivanim vremenima - preoperativno, 4h, 12h i 24h postoperativno (tabela 8).

Tabela 8.

**Deskriptivni parametri za vrednosti serumskog T3 hormona (pmol/L)
u odnosu na vrstu endoproteze (bescementna, cementna, hibridna)**

T3	Tip proteze	N*	Prosek**	SD[¥]	Minimum[†]	Maksimum[§]
Preoperat.	bescementna	44	3,1173	,47060	2,49	4,45
	cementna	11	3,1191	,37321	2,36	3,58
	hibridna	5	2,9060	,39437	2,62	3,60
	Ukupno	60	3,1000	,44614	2,36	4,45
Posle 4h	bescementna	44	3,0936	,42676	2,37	4,26
	cementna	11	3,0582	,25752	2,77	3,74
	hibridna	5	2,8500	,54544	2,40	3,78
	Ukupno	60	3,0668	,41071	2,37	4,26
Posle 12h	bescementna	44	2,9370	,39067	1,95	3,96
	cementna	11	2,8264	,16317	2,65	3,09
	hibridna	5	2,8280	,41288	2,51	3,54
	Ukupno	60	2,9077	,36016	1,95	3,96
Posle 24h	bescementna	44	2,8359	,42393	2,08	4,73
	cementna	11	2,8327	,31100	2,40	3,22
	hibridna	5	2,7460	,34588	2,50	3,34
	Ukupno	60	2,8278	,39510	2,08	4,73

N* - broj bolesnika; Prosek** - prosečna vrednost nivoa serumskog T3 u grupi (pmol/L); SD[¥] - standardna devijacija (pmol/L); Minimum[†] - Minimalna vrednost T3 u grupi (pmol/L); Maksimum[§] - Maksimalna vrednost T3 u grupi (pmol/L);

9.4. Tiroksin (T4)

U studiji je praćen je nivo T4 hormona u serumu kod naših bolesnika, a deskriptivni parametri za njegove vrednosti pre i posle operacije prikazani su u tabeli br. 9.

Tabela 9.

**Deskriptivni parametri za vrednosti T4 hormona (pmol/L) u serumu
u 4 posmatrane grupe (CNB, PNB, SAM, OAM)**

T4	grupa	N*	Prosek**	SD[¥]	Minimum[†]	Maksimum[§]
preoperativno	CNB	15	12,1053	1,77837	9,67	15,10
	PNB	15	12,2760	2,58846	7,47	17,08
	SAM	15	12,4433	1,29179	9,83	14,87
	OAM	15	11,4287	1,53316	9,76	15,77
	Ukupno	60	12,0633	1,85610	7,47	17,08
posle 4h	CNB	15	12,7107	2,30991	9,69	18,25
	PNB	15	12,3913	2,82598	8,17	18,03
	SAM	15	12,3940	1,58450	10,26	15,03
	OAM	15	12,1967	1,86606	9,63	15,68
	Ukupno	60	12,4232	2,14888	8,17	18,25
posle 12h	CNB	15	12,2147	1,57146	9,84	15,21
	PNB	15	12,5000	2,68587	8,92	17,42
	SAM	15	12,0067	1,10857	10,04	14,26
	OAM	15	11,5840	1,58487	9,20	14,39
	Ukupno	60	12,0763	1,81625	8,92	17,42
posle 24h	CNB	15	12,8153	2,05565	10,00	16,24
	PNB	15	12,6800	3,08538	8,52	18,68
	SAM	15	11,7780	0,95799	10,18	13,88
	OAM	15	12,0493	1,70339	9,93	15,10
	Ukupno	60	12,3307	2,08719	8,52	18,68

CNB - Centralni nervni blok (epidural); PNB - Periferni nervni blok (blok lumbalnog pleksusa); SAM - Spinalna anestezija + IV Morfin-hidrochlorid; OAM – Opšta anestezija + IV Morfin-hidrochlorid; N*-broj bolesnika; Prosek** - prosečna vrednost nivoa serumskog T4 u grupi (pmol/L); SD[¥]-standardna devijacija (pmol/L); Minimum[†] - Minimalna vrednost T4 u grupi (pmol/L); Maksimum[§] - Maksimalna vrednost T4 u grupi (pmol/L);

Analiza dobijenih rezultata pokazala je, da preoperativno nije postojala statistički značajna razlika u prosečnim vrednostima T4 hormona (donji grafik). Prosečne vrednosti T4 kod bolesnika u posmatranim grupama su bile približno jednake ($F = 0,856$; $p > 0,05$) i iznosile su oko 11,5 pmol/L.

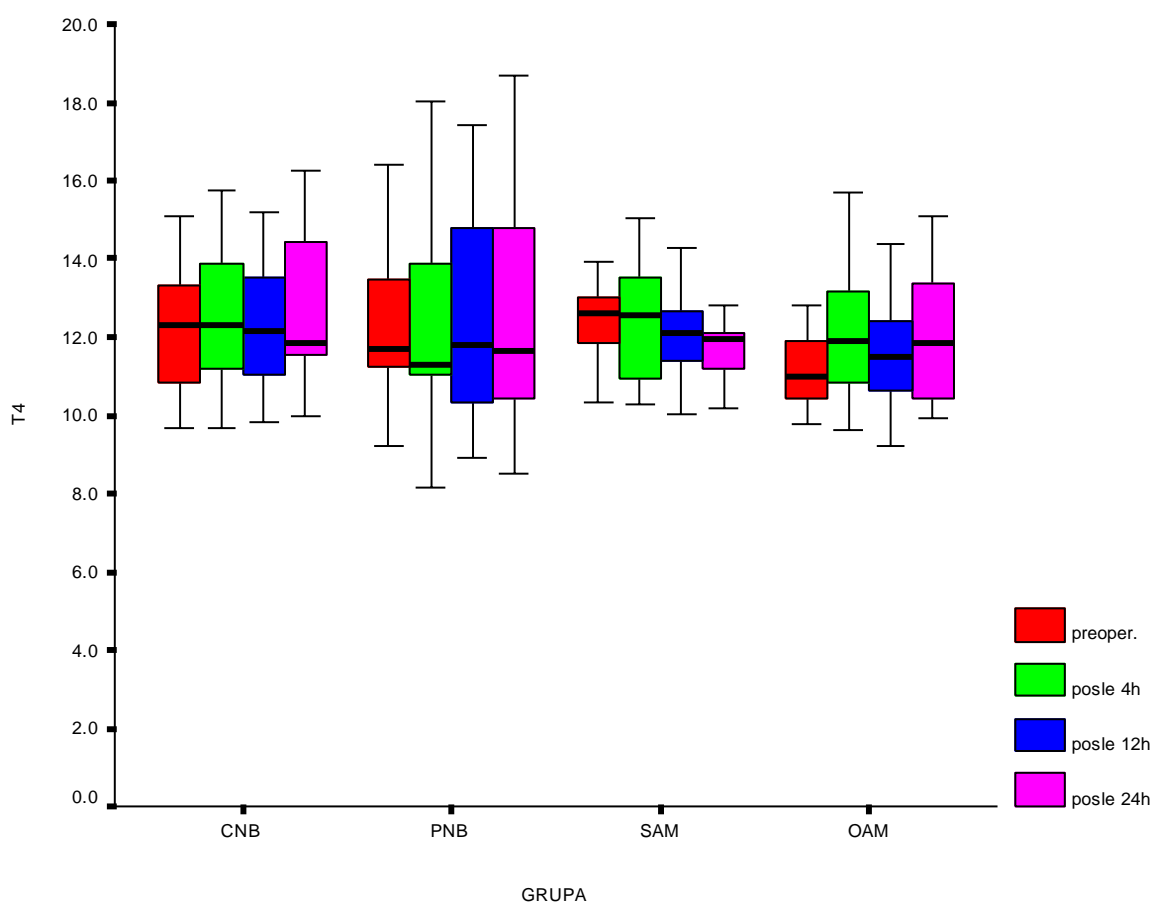
Posle 4 sata od operacije, prosečne vrednosti T4 hormona po grupama se ne razlikuju statistički značajno ($F = 0,241$; $p > 0,05$), jer svuda dolazi do vrlo malih promena njegovog nivoa u serumu.

Takođe, i posle 12 sati od operacije, prosečne vrednosti T4 hormona po grupama se ne razlikuju statistički značajno ($F = 0,664$; $p > 0,05$).

Konačno, posle 24 sata od operacije, dolazi do daljeg blagog pada vrednosti T4 hormona u krvi kod naših bolesnika, ali one se i dalje ne razlikuju statistički značajno po grupama ($F = 0,844$; $p > 0,05$).

Dijagram 4.

Prosečne serumske vrednosti T4 hormona (pmol/L) po grupama (CNB, PNB, SAM, OAM), preoperativno, 4h, 12h i 24h postoperativno



Pratili smo vrednosti serumskog tiroksina (T4), tako što smo pacijente podelili u grupe u odnosu na tip endoproteze. Potvrđeno je da ne postoji statistički značajna razlika u nivou serumskog T4 u svim ispitivanim vremenima - preoperativno, 4h, 12h i 24 postoperativno (tabela 10).

Tabela 10.

**Deskriptivni parametri za vrednosti serumskog T4 hormona (pmol/L)
u odnosu na vrstu endoproteze (bescementna, cementna, hibridna)**

T4	Tip proteze	N*	Prosek**	SD[¥]	Minimum[†]	Maksimum[§]
Preoperat.	bescementna	44	12,0202	1,88824	7,47	17,08
	cementna	11	12,3136	1,69270	9,67	15,00
	hibridna	5	11,8920	2,25703	9,76	15,21
	Ukupno	60	12,0633	1,85610	7,47	17,08
Posle 4h	bescementna	44	12,3261	2,03954	8,17	18,03
	cementna	11	13,0918	2,65474	9,70	18,25
	hibridna	5	11,8060	1,99133	9,63	14,60
	Ukupno	60	12,4232	2,14888	8,17	18,25
Posle 12h	bescementna	44	12,0775	1,80728	8,92	17,42
	cementna	11	12,1500	2,08259	9,21	15,62
	hibridna	5	11,9040	1,62766	10,26	14,35
	Ukupno	60	12,0763	1,81625	8,92	17,42
Posle 24h	bescementna	44	12,4325	2,17138	8,52	18,68
	cementna	11	12,1409	1,93364	10,00	16,24
	hibridna	5	11,8520	1,92989	10,37	15,08
	Ukupno	60	12,3307	2,08719	8,52	18,68

N* - broj bolesnika; Prosek** - prosečna vrednost nivoa serumskog T4 u grupi (pmol/L); SD[¥] - standardna devijacija (pmol/L); Minimum[†] - Minimalna vrednost T4 u grupi (pmol/L); Maksimum[§] - Maksimalna vrednost T4 u grupi (pmol/L);

9.5. Tireostimulirajući hormon (TSH)

U našem radu praćen je nivo TSH hormona u serumu kod bolesnika, a deskriptivni parametri za njegove vrednosti pre i posle operacije prikazani su u tabeli broj 11.

Tabela 11.

**Deskriptivni parametri za vrednosti TSH hormona (uIU/mL) u serumu
u 4 posmatrane grupe (CNB, PNB, SAM, OAM)**

TSH	grupa	N*	Prosek*	SD[¥]	Minimum[†]	Maksimum[§]
preoperativno	CNB	15	1,9840	1,06	0,61	4,63
	PNB	15	2,5293	1,53	0,57	5,91
	SAM	15	2,4567	1,19	0,90	4,61
	OAM	15	2,7753	1,36	0,93	5,02
	Ukupno	60	2,4363	1,30	0,57	5,91
posle 4h	CNB	15	1,7680	1,11	0,74	5,07
	PNB	15	2,2253	1,59	0,60	6,47
	SAM	15	2,1093	1,28	0,51	4,89
	OAM	15	2,6780	1,40	0,64	5,01
	Ukupno	60	2,1952	1,36	0,51	6,47
posle 12h	CNB	15	1,8507	0,82	0,64	3,00
	PNB	15	1,5420	1,03	0,56	3,86
	SAM	15	2,0373	0,99	0,98	4,72
	OAM	15	2,0600	1,13	0,63	3,76
	Ukupno	60	1,8725	0,99	0,56	4,72
posle 24h	CNB	15	1,7987	0,77	0,69	3,52
	PNB	15	1,9127	1,08	0,53	4,02
	SAM	15	2,3220	1,19	0,84	5,03
	OAM	15	2,1253	1,00	0,68	3,62
	Ukupno	60	2,0397	1,02	0,53	5,03

CNB - Centralni nervni blok (epidural); PNB - Periferni nervni blok (blok lumbalnog pleksusa); SAM - Spinalna anestezija + IV Morfin-hidrochlorid; OAM – Opšta anestezija + IV Morfin-hidrochlorid; N^{*}-broj bolesnika; Prosek^{**} - prosečna vrednost nivoa serumskog TSH u grupi (uIU/mL); SD[¥]-standardna devijacija (uIU/mL); Minimum[†] - Minimalna vrednost TSH u grupi (uIU/mL); Maksimum[§] - Maksimalna vrednost TSH u grupi (uIU/mL);

Analiza dobijenih rezultata pokazala je, da preoperativno nije postojala statistički značajna razlika u prosečnim vrednostima TSH hormona (donji grafikon), odnosno da je njegova vrednost kod bolesnika u posmatranim grupama bila približno jednaka ($F = 0,970$; $p > 0,05$) i iznosila je oko 2,5 uIU/mL.

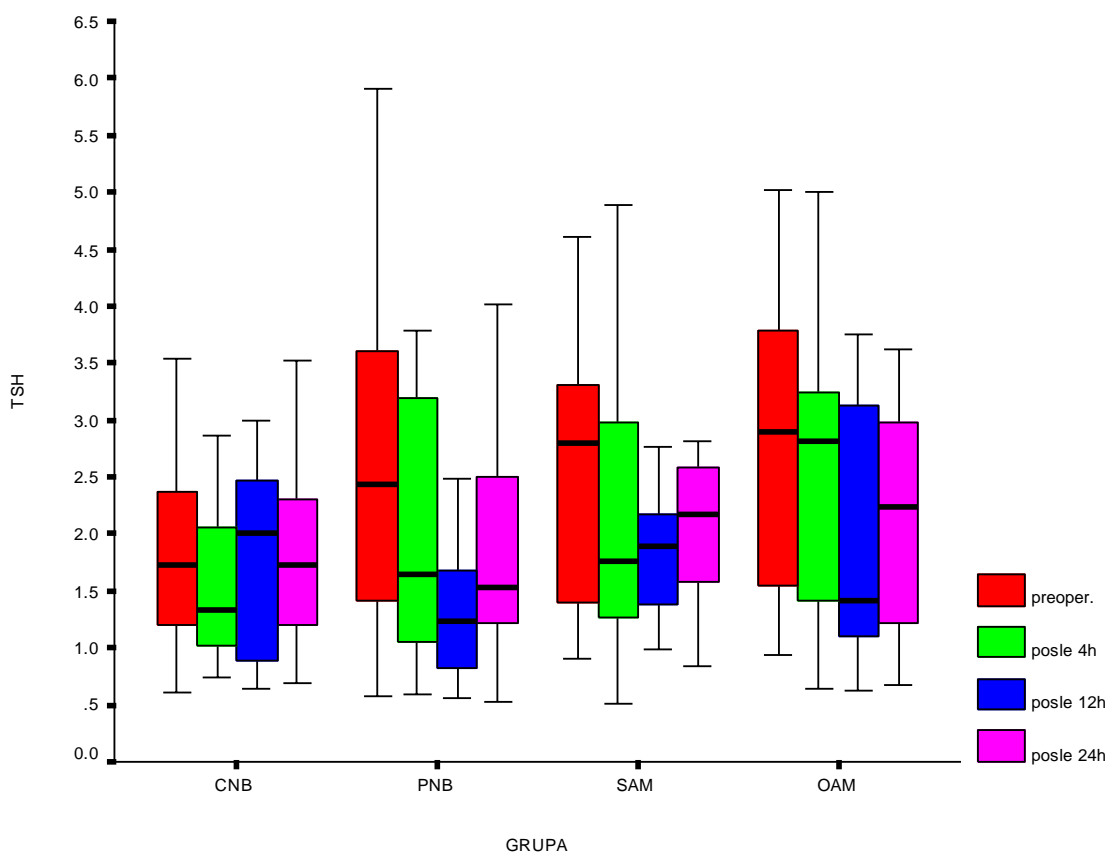
Posle 4 sata od operacije, prosečne vrednosti TSH hormona u serumu po grupama se ne razlikuju statistički značajno ($F = 1,145$; $p > 0,05$), jer svuda dolazi do vrlo malih promena njegove koncentracije.

Takođe, i posle 12 sati od operacije, prosečne vrednosti TSH hormona po grupama se ne razlikuju statistički značajno ($F = 0,856$; $p > 0,05$).

Konačno, posle 24 sata od operacije dolazi do daljeg blagog pada vrednosti TSH hormona u serumu kod naših bolesnika, ali one se i dalje ne razlikuju statistički značajno po grupama ($F = 0,765$; $p > 0,05$).

Dijagram 5.

Prosečne serumske vrednosti TSH hormona (uIU/mL) po grupama (CNB, PNB, SAM, OAM), preoperativno, 4h, 12h i 24h postoperativno



Pratili smo vrednosti serumskog tireostimulišućeg hormona (TSH), tako što smo pacijente podelili u grupe u odnosu na tip endoproteze. Potvrđeno je da ne postoji statistički značajna razlika u nivou serumskog TSH u svim ispitivanim vremenima - preoperativno, 4h, 12h i 24 postoperativno (tabela 12).

Tabela 12.

**Deskriptivni parametri za vrednosti serumskog TSH hormona (uIU/mL)
u odnosu na vrstu endoproteze (bescementna, cementna, hibridna)**

TSH	Tip proteze	N*	Prosek**	SD[¥]	Minimum[†]	Maksimum[§]
Preoperat.	bescementna	44	2,2959	1,22908	,57	5,91
	cementna	11	2,8264	1,41511	,90	4,61
	hibridna	5	2,8140	1,69961	,62	5,02
	Ukupno	60	2,4363	1,30053	,57	5,91
Posle 4h	bescementna	44	2,0498	1,31206	,51	6,47
	cementna	11	2,4682	1,32456	,71	5,01
	hibridna	5	2,8740	1,89765	,60	4,88
	Ukupno	60	2,1952	1,36560	,51	6,47
Posle 12h	bescementna	44	1,7270	,99147	,58	4,72
	cementna	11	2,2055	,89924	,89	3,68
	hibridna	5	2,4200	1,10851	,56	3,42
	Ukupno	60	1,8725	,99932	,56	4,72
Posle 24h	bescementna	44	1,9141	,94750	,53	4,74
	cementna	11	2,3882	1,18757	,84	5,03
	hibridna	5	2,3780	1,23821	,53	3,62
	Ukupno	60	2,0397	1,02048	,53	5,03

N* - broj bolesnika; Prosek** - prosečna vrednost nivoa serumskog TSH u grupi (uIU/mL); SD[¥] - standardna devijacija (uIU/mL); Minimum[†] - Minimalna vrednost TSH u grupi (uIU/mL); Maksimum[§] - Maksimalna vrednost TSH u grupi (uIU/mL);

9.6. Glikemija

Deskriptivni parametri za vrednosti glikemije pre i posle operacije prikazani su u tabeli broj 13.

Tabela 13.

**Deskriptivni parametri za vrednosti serumske glukoze (mmol/L)
u 4 posmatrane grupe (CNB, PNB, SAM, OAM)**

Grupa	Glikemija	Maksimum[§]	Minimum[†]	Prosek^{**}	Mediana	SD[¥]
CNB	preoperativno	6,86	4,50	5,61	5,60	0,63
	4h	10,40	5,30	7,50	7,16	1,78
	12h	8,50	4,49	6,74	6,80	1,24
	24h	8,20	4,50	6,60	6,80	1,03
PNB	preoperativno	6,10	4,50	5,33	5,40	0,48
	4h	10,77	6,70	8,08	7,80	1,24
	12h	9,10	5,80	7,08	7,00	0,85
	24h	7,20	5,40	6,32	6,20	0,62
SAM	preoperativno	6,20	4,20	5,24	5,20	0,60
	4h	8,50	4,80	6,49	6,20	0,86
	12h	17,60	6,00	9,65	9,60	2,61
	24h	7,84	5,90	6,85	6,98	0,62
OAM	preoperativno	6,70	4,30	5,38	5,40	0,75
	4h	17,80	6,80	10,44	9,56	3,36
	12h	14,00	6,10	8,45	7,80	2,42
	24h	11,55	4,80	7,38	7,00	1,90

CNB - Centralni nervni blok (epidural); PNB - Periferni nervni blok (blok lumbalnog pleksusa); SAM - Spinalna anestezija + IV Morfin-hidrochlorid; OAM – Opšta anestezija + IV Morfin-hidrochlorid; Minimum[†] - Minimalna vrednost glikemije u grupi (mmol/L); Maksimum[§] - Maksimalna vrednost glikemije u grupi (mmol/L); Prosek^{**} - prosečna vrednost glikemije u grupi (mmol/L); SD[¥]-standardna devijacija (mmol/L);

Analiza dobijenih rezultata pokazala je, da preoperativno nije bilo statistički značajne razlike u prosečnim vrednostima glikemije (donji grafikoni), odnosno da je u sve 4 posmatrane grupe glikemija bila oko 5,5 mmol/L (F = 0,967; p > 0,05).

Međutim, već posle 4 sata od operacije, prosečne vrednosti glikemije po grupama se razlikuju statistički visoko značajno (F = 10,084; p < 0,01). Najveće vrednosti, odnosno najveći porast glikemije registrovan je posle 4 sata u grupi OAM a najmanji u SAM, dok su promene CNB i PNB bile vrlo bliske grupi SAM.

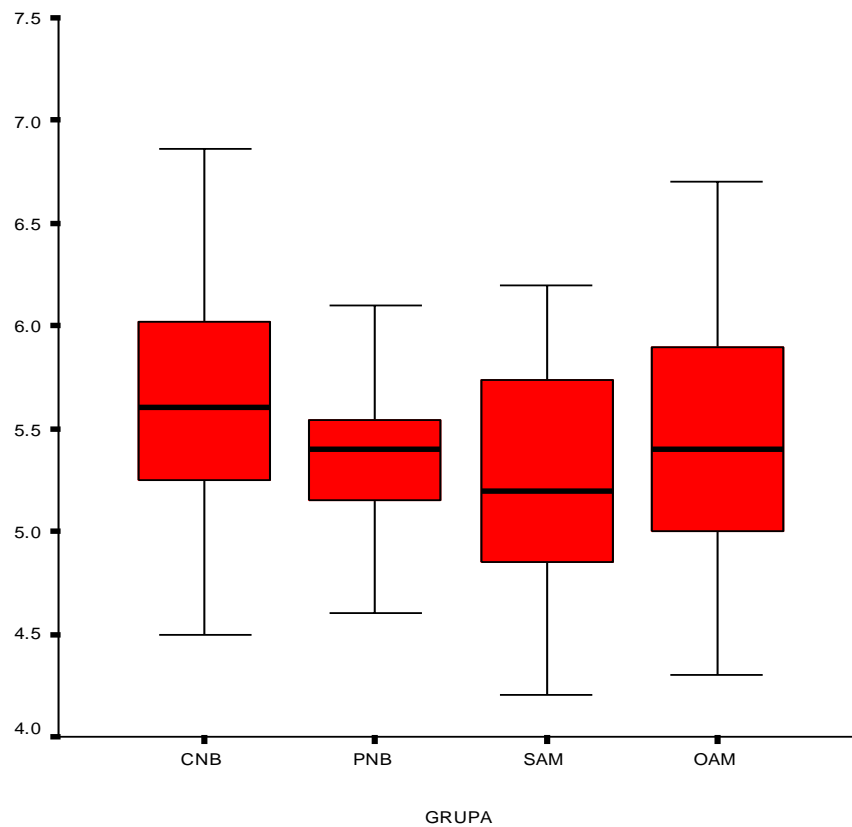
Takođe, i posle 12 sati od operacije prosečne vrednosti glikemije po grupama se razlikuju statistički visoko značajno (F = 7,186; p < 0,01). Najveće vrednosti, odnosno

najveći porast glikemije registrovan je posle 12 sati u grupi SAM, a najmanji u CNB i PNB. U grupi OAM, došlo je do pada vrednosti glikemije posle 12 sati od operacije.

Konačno, posle 24 sata od operacije dolazi do snižavanja vrednosti glikemije kod naših bolesnika, i one se više ne razlikuju statistički značajno ($F = 2,246$; $p > 0.05$). Prosečne vrednosti glikemije posle 24 sata u sve 4 grupe se kreću od 6,4 do 7,4 mmol/L.

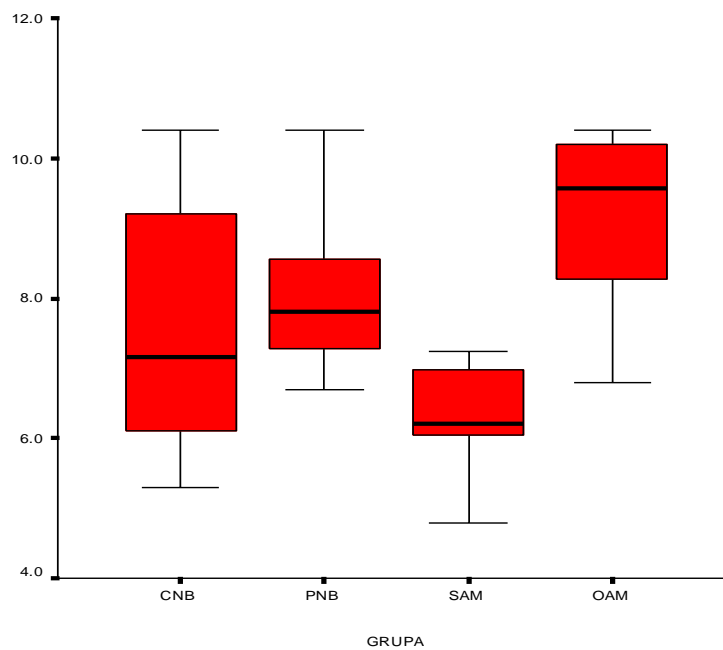
Dijagram 6.

**Preoperativne vrednosti serumske glukoze (mmol/L) po grupama
(CNB, PNB, SAM, OAM)**



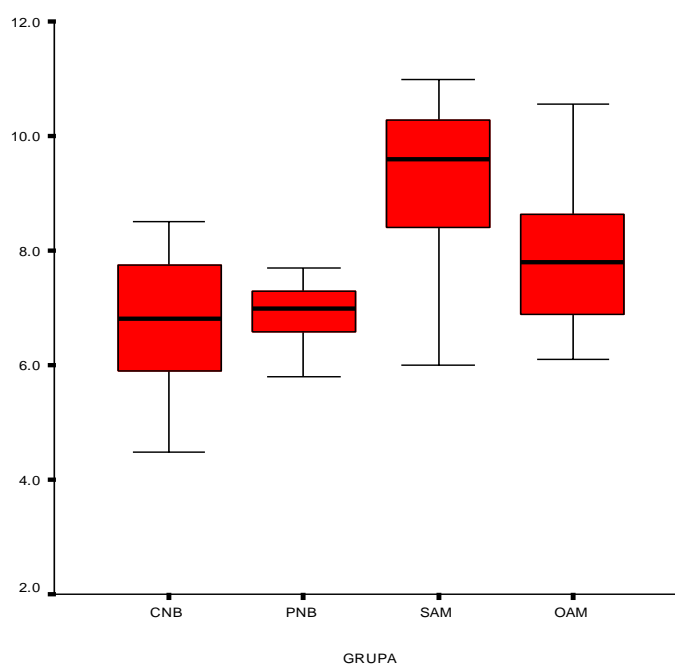
Dijagram 7.

**Vrednosti serumske glukoze (mmol/L) po grupama (CNB, PNB, SAM, OAM),
4h postoperativno**



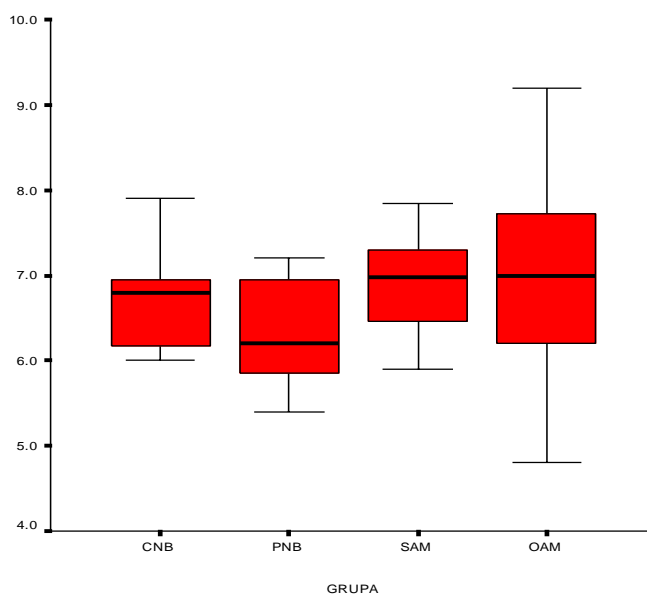
Dijagram 8.

**Vrednosti serumske glukoze (mmol/L) po grupama (CNB, PNB, SAM, OAM),
12h postoperativno**



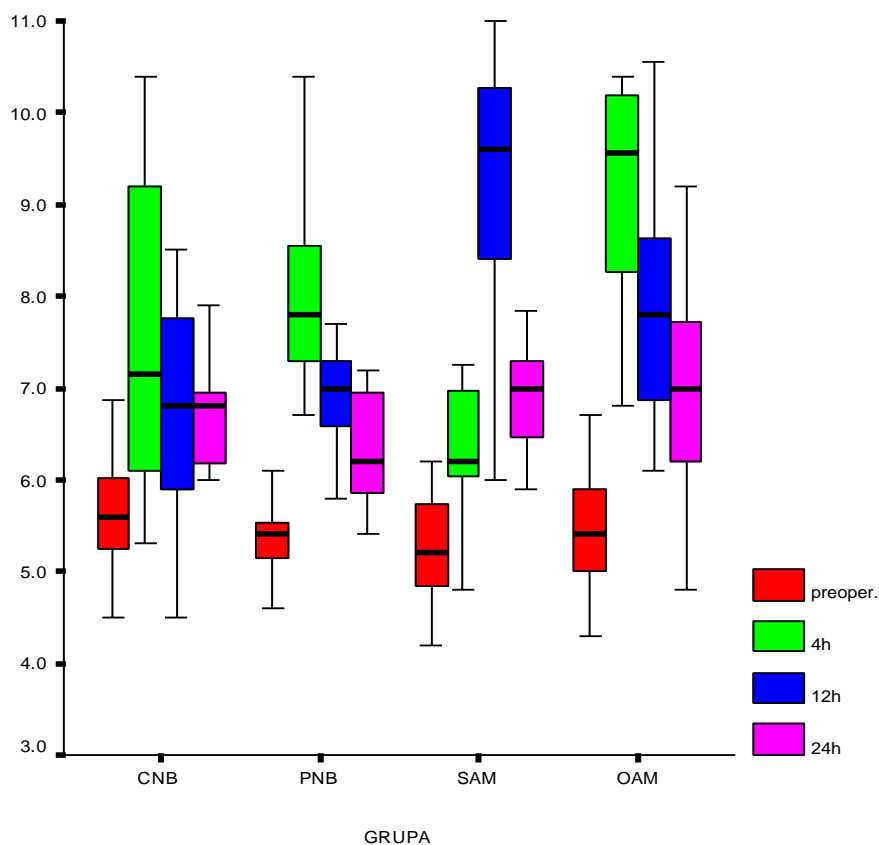
Dijagram 9.

Vrednosti serumske glukoze (mmol/L) po grupama (CNB, PNB, SAM, OAM),
24h postoperativno



Dijagram 10.

Prosečne vrednosti serumske glukoze (mmol/L) po grupama (CNB, PNB, SAM, OAM),
preoperativno, 4h, 12h i 24h postoperativno



Pratili smo vrednosti serumske glukoze, tako što smo pacijente podelili u grupe u odnosu na tip endoproteze. Potvrđeno je da ne postoji statistički značajna razlika u nivou serumske glukoze u svim ispitivanim vremenima - preoperativno, 4h, 12h i 24 postoperativno (tabela 14).

Tabela 14.

**Deskriptivni parametri za vrednosti serumske glukoze (mmol/L)
u odnosu na vrstu endoproteze (bescementna, cementna, hibridna)**

Glikemija	Tip proteze	N*	Prosek *	SD[¥]	Minimum[†]	Maksimum[§]
Preoperat.	bescementna	44	5,3923	,58873	4,20	6,70
	cementna	11	5,3873	,82279	4,30	6,86
	hibridna	5	5,3680	,56046	4,80	6,00
	Ukupno	60	5,3893	,62345	4,20	6,86
Posle 4h	bescementna	44	8,1280	2,75198	4,80	17,80
	cementna	11	8,2900	1,59621	5,70	10,40
	hibridna	5	7,7800	1,48560	6,30	10,00
	Ukupno	60	8,1287	2,47310	4,80	17,80
Posle 12h	bescementna	44	8,1250	2,45695	4,49	17,60
	cementna	11	7,7245	1,45021	5,20	10,10
	hibridna	5	7,2420	1,06903	6,21	8,80
	Ukupno	60	7,9780	2,21529	4,49	17,60
Posle 24h	bescementna	44	6,8075	1,29811	4,50	11,55
	cementna	11	6,7091	1,02221	4,80	8,20
	hibridna	5	6,7600	,71624	6,20	7,90
	Ukupno	60	6,7855	1,20063	4,50	11,55

N* - broj bolesnika; Prosek** - prosečna vrednost nivoa serumske glukoze u grupi (mmol/L); SD[¥] - standardna devijacija (mmol/L); Minimum[†] - Minimalna vrednost serumske glukoze u grupi (mmol/L); Maksimum[§] - Maksimalna vrednost serumske glukoze u grupi (mmol/L);

9.7. Leukociti

U našem radu praćen je i broj leukocita kod bolesnika, a deskriptivni parametri za njihov broj pre i posle operacije prikazani su u tabeli broj 15.

Analiza dobijenih rezultata pokazala je, da preoperativno nije bilo statistički značajne razlike u prosečnim vrednostima broja leukocita (donji grafikoni), odnosno da je u sve 4 posmatrane grupe broj leukocita bio oko $7,0 \times 10^9/L$ ($F = 1,845$; $p > 0,05$).

Posle 4 sata od operacije prosečne vrednosti broja leukocita po grupama se ne razlikuju statistički značajno ($F = 1,490$; $p > 0,05$). Najveće vrednosti, odnosno najveći porast broja leukocita registrovan je posle 4 sata u grupi OAM, a najmanji u CNB, ali je svuda prisutan porast broja leukocita i to skoro identičan, posle 4 sata od operativnog zahvata.

Takođe, i posle 12 sati od operacije prosečne vrednosti broja leukocita po grupama se ne razlikuju statistički značajno ($F = 1,884$; $p > 0,05$). Najveće vrednosti, odnosno najveći porast broja leukocita registrovan je posle 12 sati u grupi SAM, a najmanji u CNB. Primetno je da je u sve 4 grupe došlo do blagog smanjenja broja leukocita posle 12 sati od operacije, u odnosu na vrednosti posle 4 sata.

Konačno, posle 24 sata od operacije, dolazi do daljeg pada broja leukocita kod naših bolesnika, i one se ne razlikuju statistički značajno ($F = 0,741$; $p > 0,05$). Prosečne vrednosti broja leukocita posle 24 sata u sve 4 grupe se kreću od 9,4 do $10,2 \times 10^9/L$.

Tabela 15.

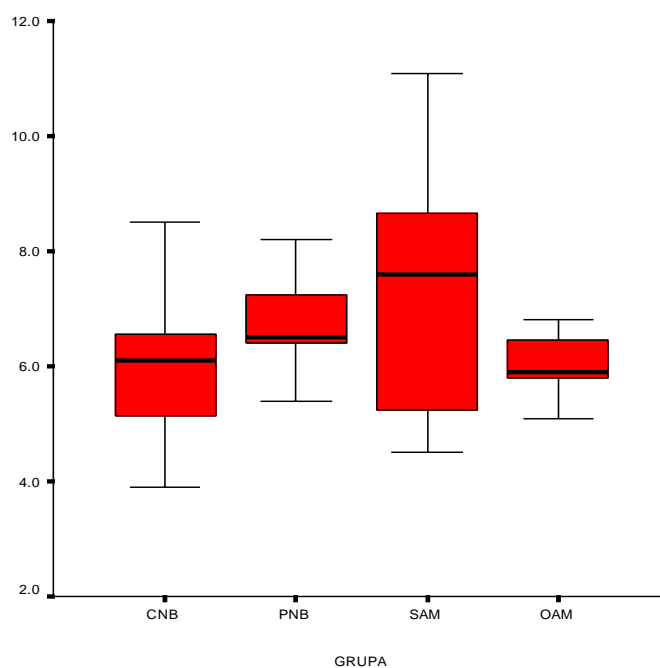
**Deskriptivni parametri za broj leukocita ($10^9/L$) u 4 posmatrane grupe
(CNB, PNB, SAM, OAM)**

Grupa	Br. leukocita	Maksimum	Minimum	Prosek	Mediana	SD
CNB	preoperativno	9,30	3,90	6,11	6,10	1,39
	4h	20,70	6,80	13,90	13,90	3,31
	12h	16,00	7,10	10,87	11,30	2,68
	24h	12,30	6,50	9,41	9,70	1,76
PNB	preoperativno	10,00	3,70	6,94	6,50	1,56
	4h	22,80	11,20	16,30	16,20	3,59
	12h	19,40	6,90	12,43	12,20	3,09
	24h	14,40	5,80	9,85	9,50	2,04
SAM	preoperativno	11,10	4,50	7,26	7,60	1,99
	4h	26,80	8,30	15,85	16,20	4,96
	12h	18,00	9,00	12,99	12,80	2,56
	24h	14,40	6,70	10,31	10,50	1,90
OAM	preoperativno	9,40	5,09	6,23	5,90	1,08
	4h	26,40	9,00	16,79	16,90	4,02
	12h	17,20	9,60	12,49	12,50	1,95
	24h	13,40	8,00	10,18	9,90	1,49

CNB - Centralni nervni blok (epidural); PNB - Periferni nervni blok (blok lumbalnog pleksusa); SAM - Spinalna anestezija + IV Morfin-hidrochlorid; OAM – Opšta anestezija + IV Morfin-hidrochlorid; Minimum[†] - Minimalni broj leukocita u grupi ($10^9/L$); Maksimum[§] - Maksimalni broj leukocita u grupi ($10^9/L$); Prosek^{**} - prosečni broj leukocita u grupi ($10^9/L$); SD[¥]-standardna devijacija ($10^9/L$);

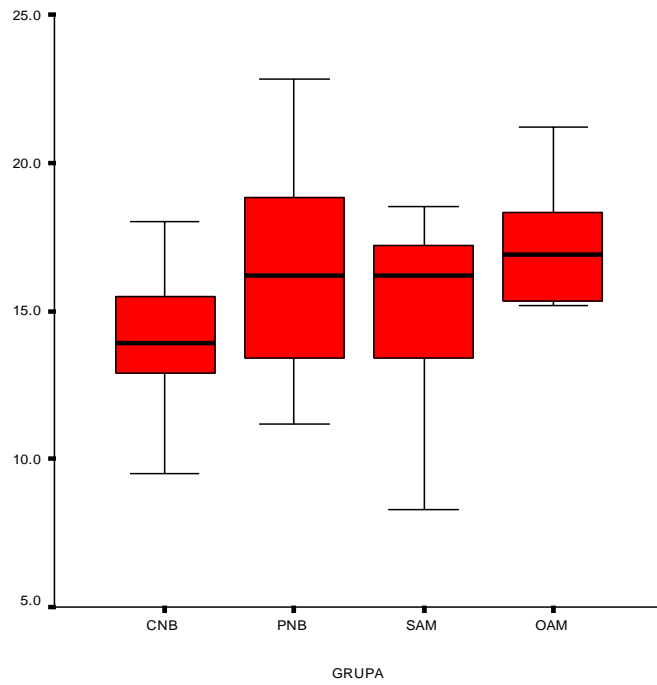
Dijagram 11.

Preoperativni broj leukocita ($10^9/L$) po grupama (CNB, PNB, SAM, OAM)



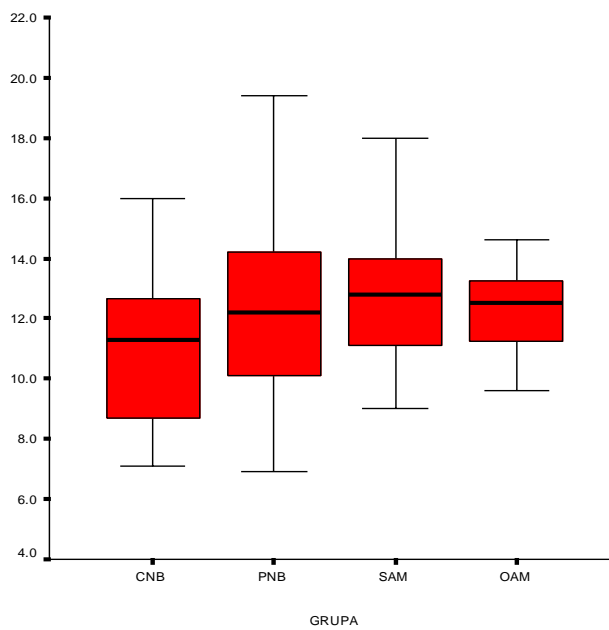
Dijagram 12.

Broj leukocita ($10^9/L$) po grupama (CNB, PNB, SAM, OAM), 4h postoperativno



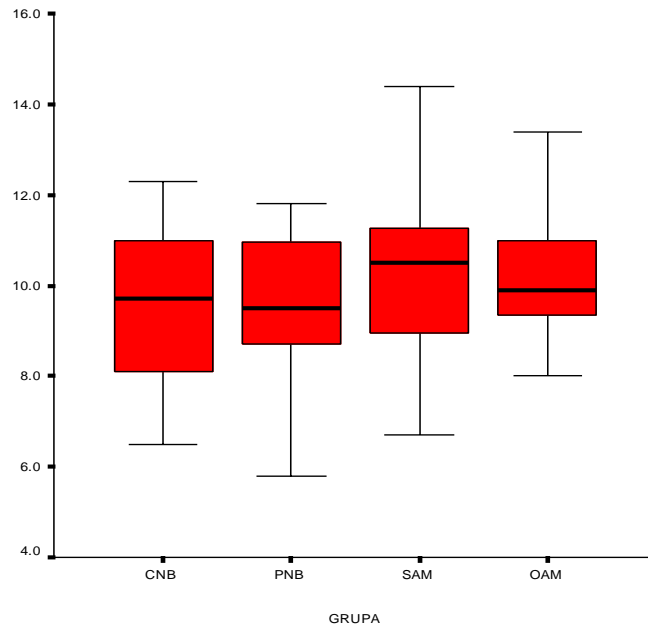
Dijagram 13.

Broj leukocita ($10^9/L$) po grupama (CNB, PNB, SAM, OAM), 12h postoperativno



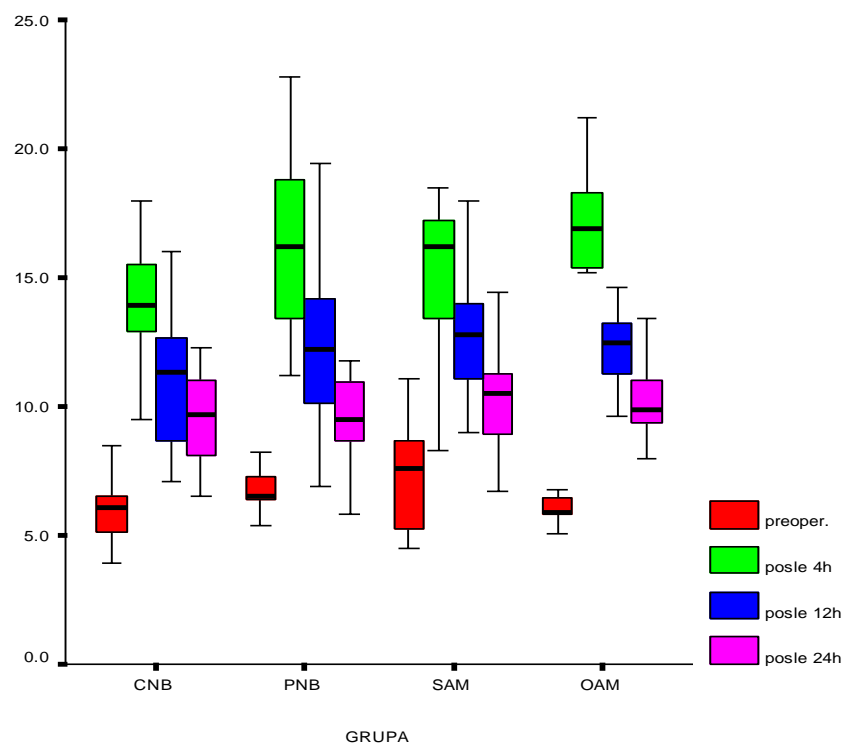
Dijagram 14.

Broj leukocita ($10^9/L$) po grupama (CNB, PNB, SAM, OAM), 24h postoperativno



Dijagram 15.

Broj leukocita ($10^9/L$) po grupama (CNB, PNB, SAM, OAM), preoperativno, 4h, 12h i 24h postoperativno



Pratili smo vrednosti broja leukocita, tako što smo pacijente podelili u grupe u odnosu na tip endoproteze. Potvrđeno je da ne postoji statistički značajna razlika u broju leukocita u svim ispitivanim vremenima - preoperativno, 4h, 12h i 24 postoperativno (tabela 16).

Tabela 16.

Deskriptivni parametri za broj leukocita ($10^9/L$) u odnosu na vrstu endoproteze (bescementna, cementna, hibridna)

Br. leukocita	Tip proteze	N*	Prosek**	SD[¥]	Minimum[†]	Maksimum[§]
Preoperat.	bescementna	44	6,5727	1,49049	3,70	11,10
	cementna	11	6,6536	1,79105	4,70	9,40
	hibridna	5	7,1400	2,11613	5,30	10,00
	Ukupno	60	6,6348	1,57828	3,70	11,10
Posle 4h	bescementna	44	15,9159	4,37652	6,80	26,80
	cementna	11	15,1182	3,70211	8,30	20,70
	hibridna	5	15,2000	1,55403	13,80	17,70
	Ukupno	60	15,7100	4,07005	6,80	26,80
Posle 12h	bescementna	44	12,1000	2,78526	6,90	18,00
	cementna	11	12,0364	1,70310	9,10	14,60
	hibridna	5	13,4000	3,39926	11,40	19,40
	Ukupno	60	12,1967	2,65770	6,90	19,40
Posle 24h	bescementna	44	9,8227	1,96372	5,80	14,40
	cementna	11	10,3727	1,37847	8,30	12,30
	hibridna	5	10,0000	,75829	9,30	11,00
	Ukupno	60	9,9383	1,79359	5,80	14,40

N* - broj bolesnika; Prosek** - prosečna vrednost broja leukocita u grupi ($10^9/L$); SD[¥] - standardna devijacija ($10^9/L$); Minimum[†] - Minimalna vrednost broja leukocita u grupi ($10^9/L$); Maksimum[§] - Maksimalna vrednost broja leukocita u grupi ($10^9/L$);

9.8. C-reaktivni protein (CRP)

U našem radu praćen je nivo C-reaktivnog proteina u serumu bolesnika, a deskriptivni parametri za njegove vrednosti pre i posle operacije prikazani su u tabeli broj 17.

Tabela 17.

**Deskriptivni parametri za vrednosti serumskog CRP-a (mg/L)
u 4 posmatrane grupe (CNB, PNB, SAM, OAM)**

Grupa	CRP	Maksimum [§]	Minimum [†]	Prosek ^{**}	Mediana	SD [¥]
CNB	preoperativno	8,20	0,60	2,65	1,30	2,30
	4h	11,40	0,60	3,08	1,80	3,22
	12h	36,90	6,10	14,85	13,70	8,67
	24h	173,50	33,10	81,45	68,10	38,34
PNB	preoperativno	5,00	0,60	2,88	2,80	1,38
	4h	8,90	0,40	2,82	1,90	2,53
	12h	34,20	6,60	15,46	13,50	8,57
	24h	135,70	46,80	78,72	68,10	26,63
SAM	preoperativno	18,20	1,00	4,57	1,60	5,82
	4h	16,80	0,90	5,66	1,80	5,39
	12h	44,50	4,40	21,27	18,00	11,21
	24h	149,70	42,10	94,19	88,00	34,88
OAM	preoperativno	10,20	0,60	3,65	2,20	3,31
	4h	12,50	0,40	4,39	3,60	3,80
	12h	41,50	6,80	19,10	16,70	8,80
	24h	128,50	52,00	84,92	87,60	21,39

CNB - Centralni nervni blok (epidural); PNB - Periferni nervni blok (blok lumbalnog pleksusa); SAM - Spinalna anestezija + IV Morfin-hidrochlorid; OAM – Opšta anestezija + IV Morfin-hidrochlorid; Minimum[†] - Minimalni broj leukocita u grupi (mg/L); Maksimum[§] - Maksimalni broj leukocita u grupi (mg/L); Prosek^{**} - prosečni broj leukocita u grupi (mg/L); SD[¥]-standardna devijacija (mg/L);

Analiza dobijenih rezultata pokazala je, da preoperativno nije bilo statistički značajne razlike u prosečnim vrednostima CRP-a (donji grafikon), odnosno da je u sve 4 posmatrane grupe nivo CRP-a bio oko 3,5 mg/L ($F = 0,858$; $p > 0,05$).

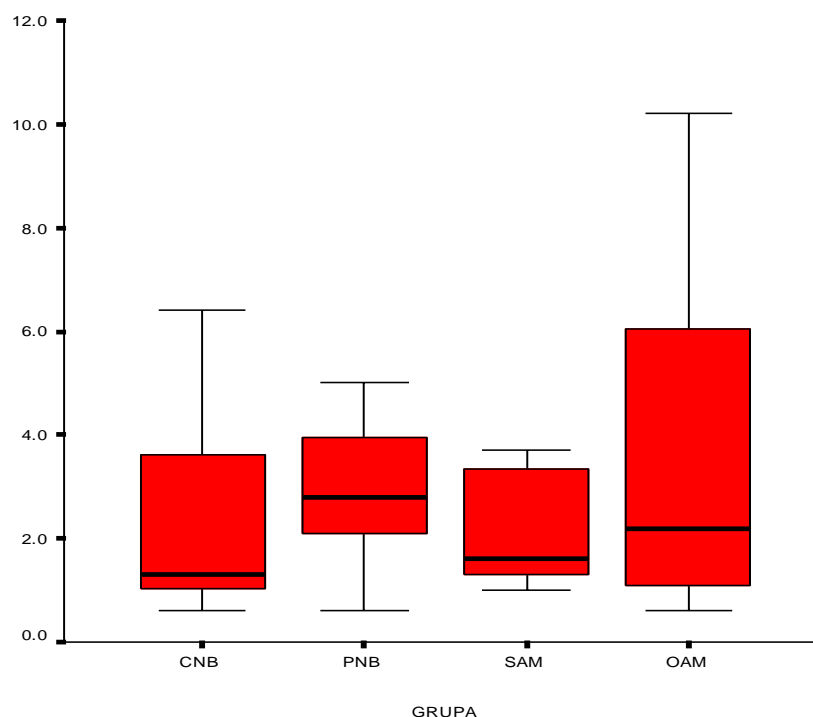
Posle 4 sata od operacije, prosečne vrednosti CRP-a po grupama se ne razlikuju statistički značajno ($F = 1,706$; $p > 0,05$). Najveće vrednosti, odnosno najveći porast CRP-a registrovan je posle 4 sata u grupi SAM a najmanji u CNB, dok su promene u CNB i OAM bile vrlo bliske grupi CNB.

Takođe, i posle 12 sati od operacije prosečne vrednosti CRPa po grupama se ne razlikuju statistički značajno ($F = 1,583$; $p > 0,05$). Najveće vrednosti, odnosno najveći porast CRPa registrovan je posle 12 sati u grupi SAM a najmanji u CNB. Primetno je da su u svim grupama vrednosti CRP-a bile 3 do 5 puta veće nego posle 4 sata od operacije.

Konačno, posle 24 sata od operacije dolazi do daljeg porasta vrednosti CRPa kod naših bolesnika, ali one se ne razlikuju statistički značajno po grupama ($F = 0,707$; $p > 0,05$). Prosečne vrednosti CRP-a u sve 4 grupe se kreću prosečno od 80,0 do 95,0 i opet su 4 do 5 puta veće nego posle 12 sati od operativnog zahvata.

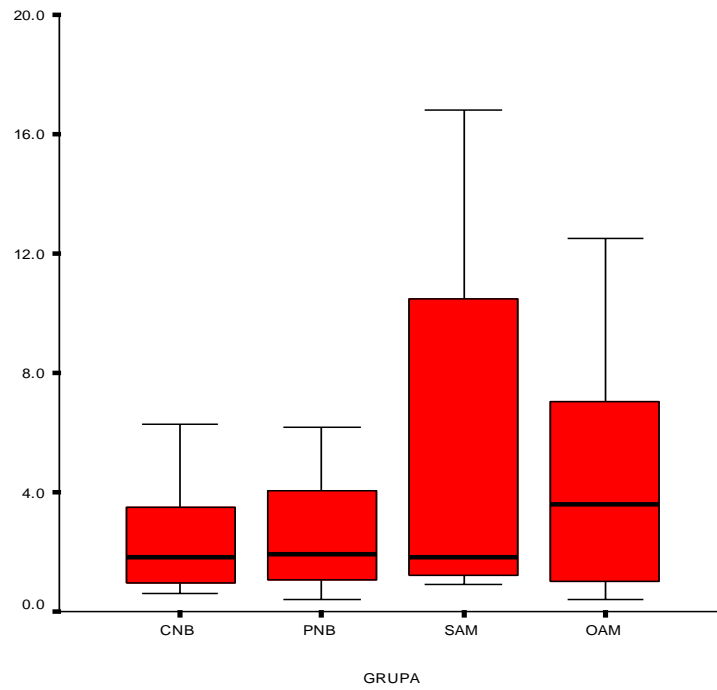
Dijagram 16.

**Preoperativne vrednosti serumskog CRP-a (mg/L) po grupama
(CNB, PNB, SAM, OAM)**



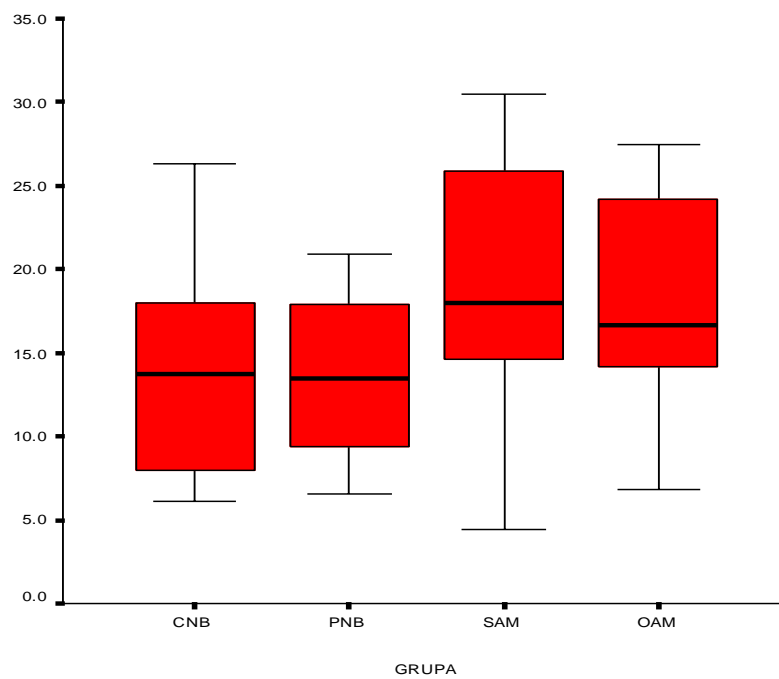
Dijagram 17.

**Vrednosti serumskog CRP-a (mg/L) po grupama (CNB, PNB, SAM, OAM),
4h postoperativno**



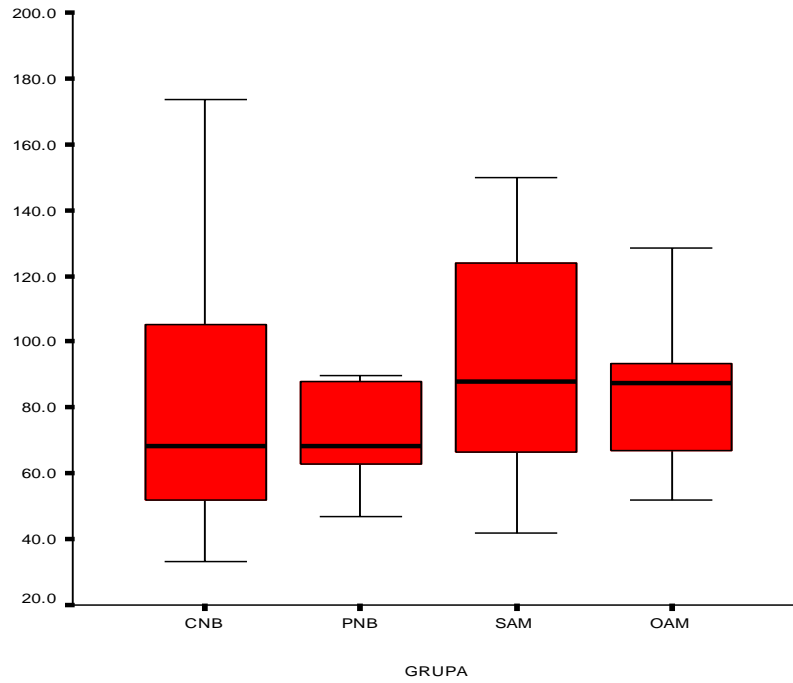
Dijagram 18.

**Vrednosti serumskog CRP-a (mg/L) po grupama (CNB, PNB, SAM, OAM),
12h postoperativno**



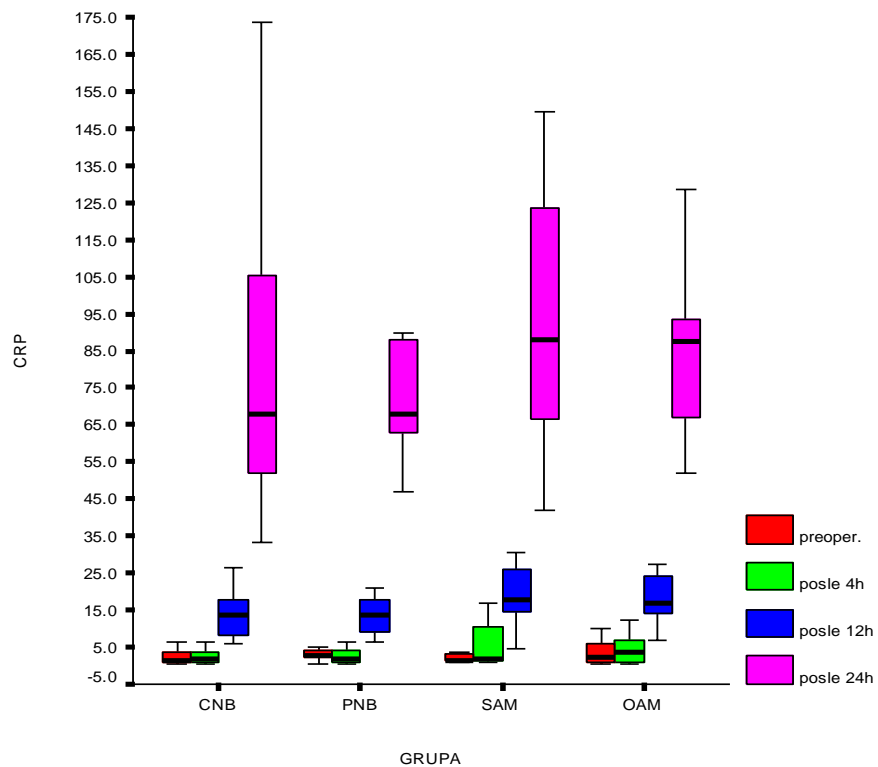
Dijagram 19.

Vrednosti serumskog CRP-a (mg/L) po grupama (CNB, PNB, SAM, OAM),
24h postoperativno



Dijagram 20.

Vrednosti serumskog CRP-a (mg/L) po grupama (CNB, PNB, SAM, OAM),
preoperativno, 4h, 12h i 24h postoperativno



Pratili smo vrednosti serumskog CRP-a, tako što smo pacijente podelili u grupe u odnosu na tip endoproteze. Potvrđeno je da ne postoji statistički značajna razlika u vrednostima CRP-a u svim ispitivanim vremenima - preoperativno, 4h, 12h i 24 postoperativno (tabela 18).

Tabela 18.

Deskriptivni parametri za vrednosti serumskog CRP-a (mg/L) u odnosu na vrstu ugrađene endoproteze (bescementna, cementna, hibridna)

CRP	Tip proteze	N*	Prosek**	SD[¥]	Minimum[†]	Maksimum[§]
Preoperat.	bescementna	44	3,6900	3,70815	,60	18,20
	cementna	11	3,2000	3,88072	,70	12,90
	hibridna	5	1,7400	,59414	1,00	2,30
	Ukupno	60	3,4377	3,59168	,60	18,20
Posle 4h	bescementna	44	4,2477	4,04644	,40	16,80
	cementna	11	3,7818	4,21849	,40	11,40
	hibridna	5	2,1400	2,17440	,90	6,00
	Ukupno	60	3,9867	3,95193	,40	16,80
Posle 12h	bescementna	44	17,9182	9,29206	6,10	44,50
	cementna	11	17,6000	12,24598	4,40	41,50
	hibridna	5	15,6200	5,10265	9,30	23,30
	Ukupno	60	17,6683	9,51385	4,40	44,50
Posle 24h	bescementna	44	83,6341	28,71923	33,10	144,80
	cementna	11	86,8909	43,92194	39,10	173,50
	hibridna	5	90,7000	15,42417	68,10	108,70
	Ukupno	60	84,8200	30,80586	33,10	173,50

N* - broj bolesnika; Prosek** - prosečna vrednost serumskog CRP-a u grupi (mg/L); SD[¥] - standardna devijacija (mg/L); Minimum[†] - Minimalna vrednost serumskog CRP-a u grupi (mg/L); Maksimum[§] - Maksimalna vrednost serumskog CRP-a u grupi (mg/L);

9.9. Postoperativno krvarenje tokom 24h

U našem radu, praćena je količina drenirane krvi (u ml) za 24 sata kod bolesnika, a deskriptivni parametri za te vrednosti prikazani su u tabeli broj 19. Krvarenje je mereno na osnovu drenaže krvi iz operativne rane preko redon drena, tokom 24h.

Tabela 19.

**Deskriptivni parametri za postoperativno krvarenje (ml) tokom 24h
kod 4 posmatrane grupe bolesnika (CNB, PNB, SAM, OAM)**

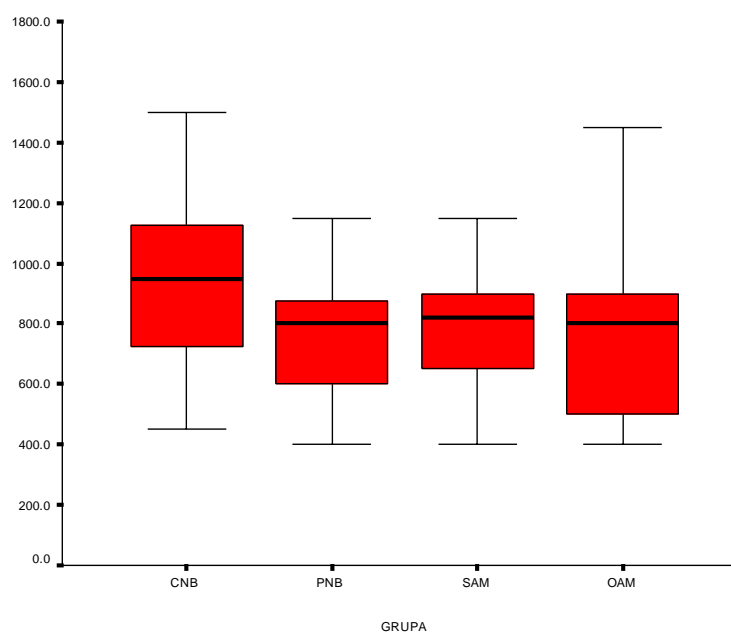
Grupe	N*	Prosek**	SD[¥]	Minimum[†]	Maksimum[§]
CNB	15	926,66	295,11	450,00	1500,00
PNB	15	800,00	280,30	400,00	1550,00
SAM	15	810,66	237,50	400,00	1300,00
OAM	15	756,66	274,42	400,00	1450,00
Ukupno	60	823,50	273,11	400,00	1550,00

N* - broj bolesnika; Prosek** - prosečna količina drenirane krvi (ml); SD[¥] - standardna devijacija (ml); Minimum[†] - Minimalna količina drenirane krvi u grupi (ml); Maksimum[§] - Maksimalna količina drenirane krvi u grupi (ml);

Analiza dobijenih rezultata pokazala je, da nije postojala statistički značajna razlika u prosečnim vrednostima drenirane količine krvi (u ml, donji grafikon), odnosno da je kod bolesnika u posmatranim grupama drenaža bila približno jednaka ($F = 1,064$; $p > 0,05$) i iznosila je od 750 do 900 ml krvi u proseku.

Dijagram 21.

**Količina drenirane krvi (ml) po grupama (CNB, PNB, SAM, OAM),
tokom 24h postoperativno**

**9.10. Uzrast pacijenata**

U našem radu analiziran je i uzrast naših bolesnika, a deskriptivni parametri za te vrednosti prikazani su u tabeli broj 20.

Tabela 20.

**Deskriptivni parametri za uzrast (u godinama) kod 4 posmatrane grupe naših bolesnika
(CNB, PNB, SAM, OAM)**

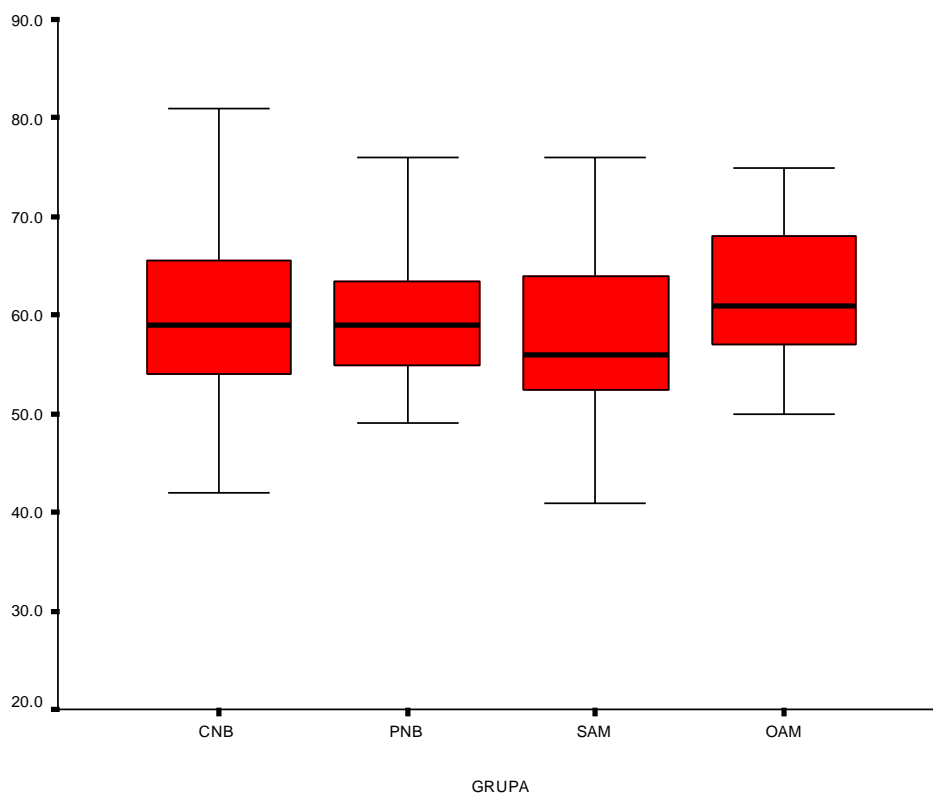
Grupa	N*	Prosek** (godine)	SD [¥]	Minimum [†]	Maksimum [§]
CNB	15	59,60	11,14	41,0	80,0
PNB	15	59,40	8,87	48,0	78,0
SAM	15	58,00	11,81	40,0	82,0
OAM	15	61,46	8,13	49,0	74,0
Ukupno	60	59,61	9,92	40,0	82,0

N* - broj bolesnika; Prosek** - prosečna starost bolesnika; SD[¥] - standardna devijacija (god.); Minimum[†] - Minimalna prosečna starost bolesnika (god.); Maksimum[§] - Maksimalna prosečna starost bolesnika u grupi (god.);

Analiza dobijenih rezultata pokazala je, da nije postojala statistički značajna razlika u prosečnim vrednostima starosti (u godinama, donji grafikon), odnosno da je kod bolesnika u posmatranim grupama ona bila približno jednaka ($F = 0,298$; $p > 0,05$) i iznosila je oko 60 godina prosečno.

Dijagram 22.

**Uzrast (u godinama) kod 4 posmatrane grupe naših bolesnika
(CNB, PNB, SAM, OAM)**



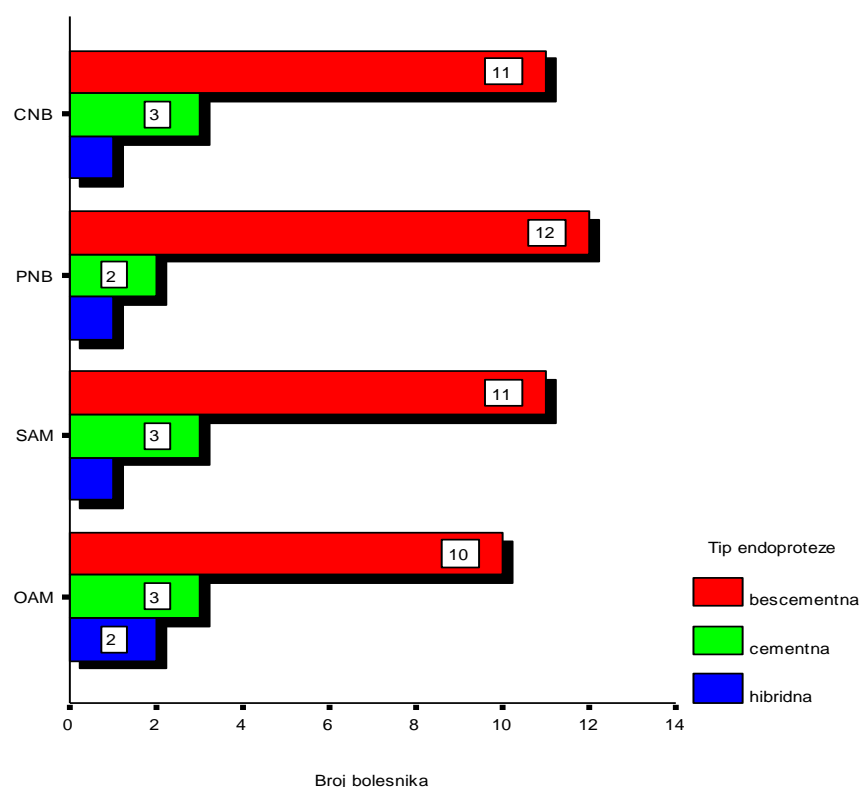
9.11. Vrsta ugrađene endoproteze

U našem radu analizirana je učestalost tipa endoproteze ugrađen kod naših bolesnika, a dobijene vrednosti prikazane su u na donjem grafikonu.

Analiza dobijenih rezultata pokazala je da nije postojala statistički značajna razlika između grupa u broju i vrsti ugrađene endoproteze (donji grafikon), odnosno da je kod bolesnika u posmatranim grupama uvek najčešće ugrađivana bescementna endoproteza (73,3%) a najređe hibridna kod svega 8,3% bolesnika ($\chi^2 = 0,349$; $p > 0,05$).

Dijagram 23.

**Vrsta ugrađene endoproteze (bescementna, cementna, hibridna)
kod 4 posmatrane grupe naših bolesnika (CNB, PNB, SAM, OAM)**



9.12. Vrsta proteze i postoperativno krvarenje

U daljem radu analizirane su prosečne vrednosti krvarenja tokom 24 sata i starosti naših bolesnika u odnosu na tip ugrađene proteze. Dobijena razlika je bila statistički visoko značajna kod količine krvi ($F = 2,598$; $p < 0,01$), a nastala je, jer je prosečna drenirana količina krvi za 24 sata bila najveća kod bescementnih proteza, a najmanja kod cementnih (donja tabela). Poređenje prosečne starosti pokazalo je, takođe, postojanje visoko statistički značajne razlike ($F = 90,946$; $p < 0,01$), a ona je posledica toga što su najstariji bolesnici bili u grupi ugrađenih cementnih proteza, a najmlađi prosečno u grupi ugrađenih bescementnih proteza.

Tabela 21.

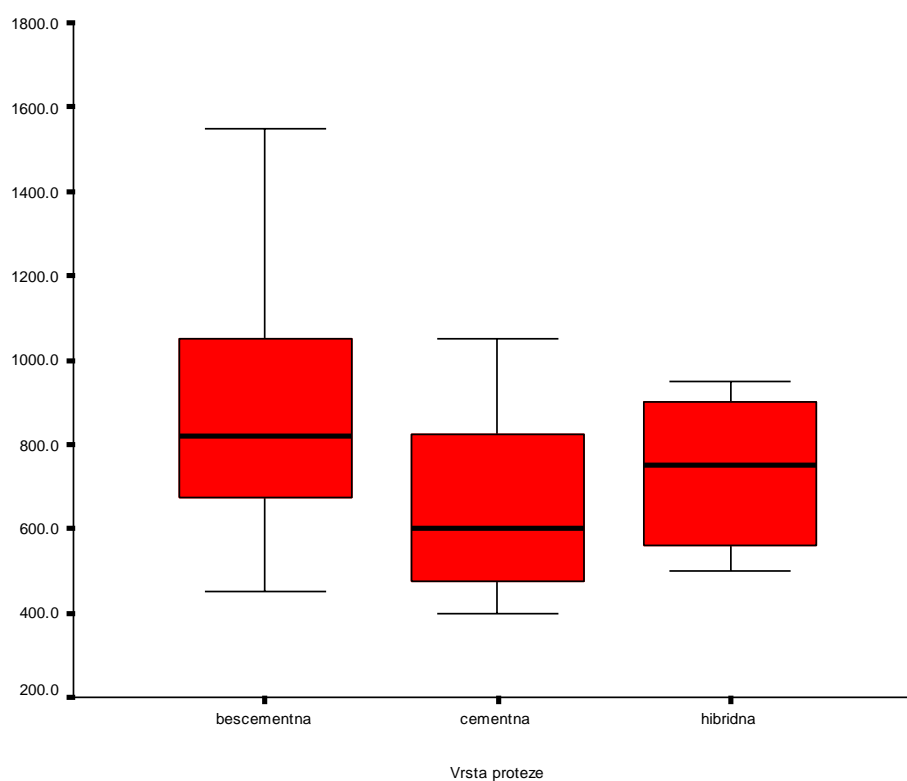
Deskriptivni parametri za krvarenje tokom 24h i uzrast bolesnika u odnosu na vrstu endoproteze (bescementna, cementna, hibridna)

Obeležje	Tip proteze	N*	Prosek**	SD [¥]	Minimum [†]	Maksimum [§]
Krvarenje tokom 24h	bescementna	44	872,72	275,59	450,00	1550,00
	cementna	11	668,18	236,93	400,00	1050,00
	hibridna	5	732,00	199,67	500,00	950,00
	Ukupno	60	823,50	273,11	400,00	1550,00
Uzrast	bescementna	44	54,56	5,47	40,0	65,0
	cementna	11	76,00	3,06	73,0	82,0
	hibridna	5	68,00	1,22	66,0	69,0
	Ukupno	60	59,61	9,92	40,0	82,0

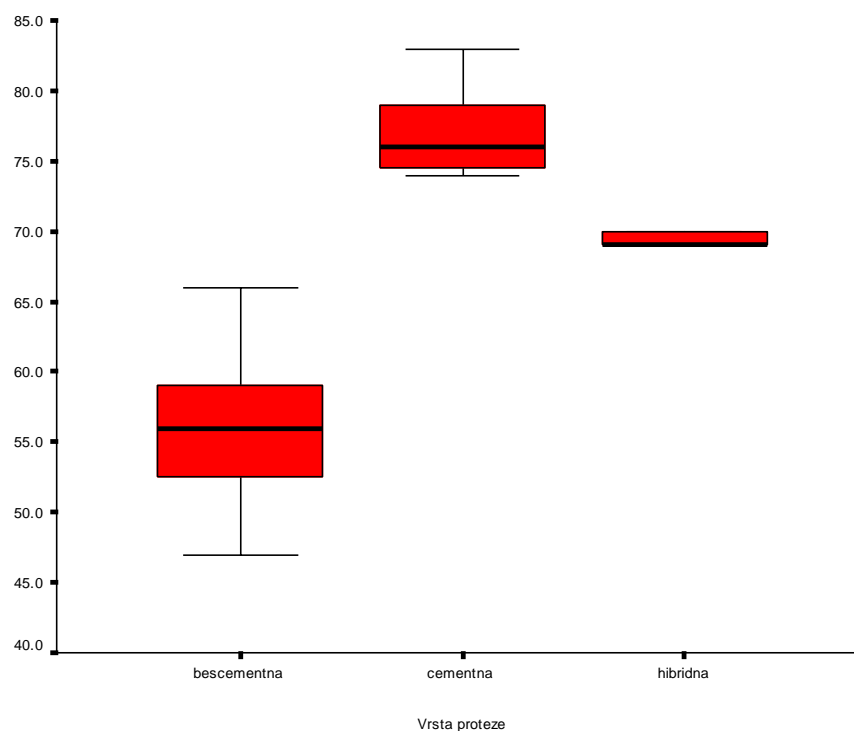
N* - broj bolesnika; Prosek** - prosečna starost bolesnika; SD[¥] - standardna devijacija (god.); Minimum[†] - Minimalna prosečna starost bolesnika (god.); Maksimum[§] - Maksimalna prosečna starost bolesnika u grupi (god.);

Dijagram 24.

Prosečno krvarenje (ml) u odnosu na vrstu ugrađene endoproteze (bescementna, cementna, hibridna)



**Prosečan uzrast pacijenata (god.) u odnosu na vrstu ugrađene endoproteze
(bescementna, cementna, hibridna)**



9.13. Kvalitet postoperativne analgezije

U našem radu analiziran je kvalitet postoperativne analgezije u ispitivanim grupama, a nivo bola procenjivan na osnovu vizuelne analogne skale, te su dobijene vrednosti obeležene na sledeći način: za nivo bola u miru - VAS 1, a za nivo bola pri pokretima operisanog ekstremiteta naših bolesnika - VAS 2. Deskriptivni parametri za te vrednosti prikazani su u tabeli broj 22.

Analiza dobijenih rezultata pokazala je, da je posle 4 sata od intervencije postojala statistički visoko značajna razlika u prosečnim vrednostima VAS 1 i VAS 2 (donji grafikoni), odnosno da su kod bolesnika u OAM grupi registrovani značajno veći skorovi za bol odnosu na ostale grupe, dok je u grupi CNB bio najniži prosečni nivo bola (VAS 1, VAS 2), posle 4 sata ($F = 21,827$; $p < 0,01$).

Takođe, i posle 12 sati od operacije, prosečne vrednosti VAS 1 i VAS 2 po grupama se razlikuju statistički visoko značajno ($F = 41,925$; $p < 0,01$), odnosno kod bolesnika u

OAM grupi je registrovana značajno veća vrednost i VAS 1 i VAS 2 u odnosu na ostale grupe, dok je u grupi CNB bila najniža prosečna vrednost i VAS 1 i VAS 2, posle 12 sati.

Konačno, posle 24 sata od operacije, dolazi do daljeg blagog pada prosečnih vrednosti i VAS1 i VAS2 kod naših bolesnika, ali one se i dalje razlikuju statistički visoko značajno po grupama ($F = 33,768$; $p < 0,01$), odnosno ponovo je kod bolesnika u OAM grupi registrovana značajno veća vrednost i VAS 1 i VAS 2 u odnosu na ostale grupe, dok je u grupi CNB bila najniža prosečna vrednost i VAS 1 i VAS 2, posle 24 sata od intervencije.

Tabela 22.

**Deskriptivni parametri za vrednosti nivoa bola u miru (VAS 1),
kod 4 posmatrane grupe naših bolesnika (CNB, PNB, SAM, OAM)**

VAS 1	grupa	N*	Prosek**	SD [¥]	Minimum [†]	Maksimum [§]
Posle 4h	CNB	15	0,07	0,25	0,0	1,0
	PNB	15	1,47	1,24	0,0	4,0
	SAM	15	1,27	0,88	0,0	3,0
	OAM	15	3,93	2,12	1,0	9,0
	Ukupno	60	1,68	1,99	0,0	9,0
Posle 12h	CNB	15	0,00	0,00	0,0	0,0
	PNB	15	0,93	0,96	0,0	3,0
	SAM	15	2,47	0,99	1,0	4,0
	OAM	15	2,73	1,22	1,0	6,0
	Ukupno	60	1,53	1,44	0,0	6,0
Posle 24h	CNB	15	0,00	0,00	0,0	0,0
	PNB	15	0,47	0,51	0,0	1,0
	SAM	15	1,67	0,72	0,0	3,0
	OAM	15	2,20	0,77	1,0	3,0
	Ukupno	60	1,08	1,06	0,0	3,0

CNB - Centralni nervni blok (epidural); PNB - Periferni nervni blok (blok lumbalnog pleksusa); SAM - Spinalna anestezija + IV Morfin-hidrohlid; OAM – Opšta anestezija + IV Morfin-hidrohlid; N* - broj bolesnika; Prosek** - prosečna vrednost nivoa bola prema VAS skali (1-10); SD[¥] - standardna devijacija; Minimum[†] - Minimalna vrednost nivoa bola u grupi; Maksimum[§] - Maksimalna vrednost nivoa bola u grupi;

Tabela 23.

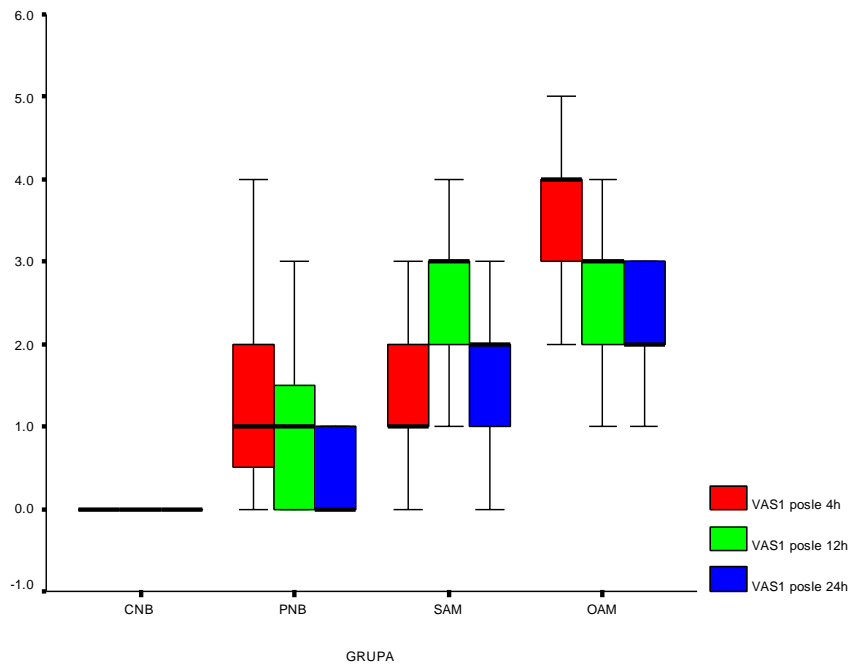
Deskriptivni parametri za vrednosti nivoa bola pri pokretima ekstremiteta (VAS 2), kod 4 posmatrane grupe naših bolesnika (CNB, PNB, SAM, OAM)

VAS 2	Grupa	N*	Prosek**	SD[¥]	Minimum[†]	Maksimum[§]
Posle 4h	CNB	15	0,40	0,73	0,0	2,0
	PNB	15	3,20	1,97	0,0	6,0
	SAM	14	3,07	1,54	1,0	6,0
	OAM	15	6,80	1,93	2,0	9,0
	Ukupno	59	3,37	2,80	0,0	9,0
Posle 12h	CNB	15	0,13	0,35	0,0	1,0
	PNB	15	2,80	1,61	1,0	6,0
	SAM	14	5,07	1,14	4,0	7,0
	OAM	15	5,47	1,88	2,0	8,0
	Ukupno	59	3,39	2,53	0,0	8,0
Posle 24h	CNB	15	0,27	0,45	0,0	1,0
	PNB	15	1,53	1,06	0,0	4,0
	SAM	14	3,57	0,93	2,0	5,0
	OAM	15	4,86	1,84	2,0	8,0
	Ukupno	59	2,54	2,14	0,0	8,0

CNB - Centralni nervni blok (epidural); PNB - Periferni nervni blok (blok lumbalnog pleksusa); SAM - Spinalna anestezija + IV Morfin-hidrochlorid; OAM – Opšta anestezija + IV Morfin-hidrochlorid; N*-broj bolesnika; Prosek** - prosečna vrednost nivoa bola prema VAS skali (1-10); SD[¥]-standardna devijacija; Minimum[†] - Minimalna vrednost nivoa bola u grupi; Maksimum[§] - Maksimalna vrednost nivoa bola u grupi;

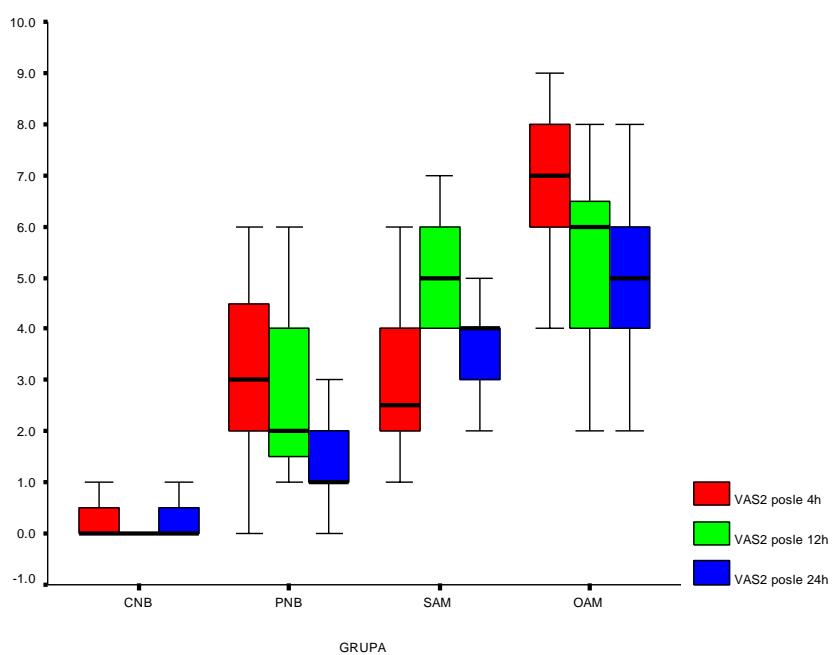
Dijagram 26.

**Nivo postoperativnog bola u miru, po grupama (CNB, PNB, SAM, OAM),
4h, 12h i 24h nakon ugradnje endoproteze (VAS 1)**



Dijagram 27.

**Nivo postoperativnog bola pri pokretima, po grupama (CNB, PNB, SAM, OAM),
4h, 12h i 24h nakon ugradnje endoproteze (VAS 2)**



9.14. Učestalost nuspojava (retencija urina, mučnina, epizode hipotenzije)

Retencija urina

U radu je analizirana i pojava retencije urina kod naših bolesnika, a dobijene učestalosti u odnosu na posmatranu grupu prikazane su na donjim tabelama.

Tabela 24.

**Učestalost retencije urina, 4h postoperativno,
kod 4 posmatrane grupe naših bolesnika (CNB, PNB, SAM, OAM)**

		Retencija urina posle 4 sata		Broj bolesnika
		ne	da	
GRUPA	CNB	12	3	15
	PNB	12	3	15
	SAM	13	2	15
	OAM	15	0	15
Ukupno		52	8	60

Analiza dobijenih rezultata pokazala je, da nije postojala statistički značajna razlika u broju bolesnika sa retencijom urina 4 sata posle intervencije, odnosno da je kod bolesnika u svim posmatranim grupama bio približno jednak broj slučajeva retencije urina (do 20%), ali retencija se, ipak, najređe javljala u OAM grupi ($\chi^2 = 2,342$; $p > 0,05$).

U daljem postupku, praćena je pojava retencije urina kod naših bolesnika posle 12 sati od operacije, a dobijene učestalosti u odnosu na posmatranu grupu prikazane su na donjoj tabeli.

Tabela 25.

**Učestalost retencije urina, 12h postoperativno,
kod 4 posmatrane grupe naših bolesnika (CNB, PNB, SAM, OAM)**

		Retencija urina posle 12 sati		Broj bolesnika
		ne	da	
GRUPA	CNB	10	5	15
	PNB	15	0	15
	SAM	15	0	15
	OAM	15	0	15
Ukupno		55	5	60

Analiza dobijenih rezultata pokazala je, da je postojala statistički značajna razlika u broju bolesnika sa retencijom urina 12 sati posle intervencije, odnosno da je kod bolesnika u CNB grupi bilo više slučajeva retencije (33,3%) nego u ostalim grupama bolesnika (0,0%) pa je ($\chi^2 = 16,365$; $p < 0,01$).

U daljem postupku, praćena je pojava retencije urina kod naših bolesnika posle 24 sata od operacije, a dobijene učestalosti u odnosu na posmatranu grupu prikazane su na donjoj tabeli.

Tabela 26.

**Učestalost retencije urina, 24h postoperativno,
kod 4 posmatrane grupe naših bolesnika (CNB, PNB, SAM, OAM)**

		Retencija urina posle 24 sata		Broj bolesnika
		ne	da	
GRUPA	CNB	14	1	15
	PNB	15	0	15
	SAM	15	0	15
	OAM	15	0	15
Ukupno		59	1	60

Analiza dobijenih rezultata pokazala je, da nije postojala statistički značajna razlika u broju bolesnika sa retencijom urina 24 sata posle intervencije, odnosno da je kod bolesnika u svim posmatranim grupama bilo približno jednako slučajeva retencije urina (do 7%) pa je ($\chi^2 = 2,061$; $p > 0,05$).

Mučnina

U radu je analizirana i pojava mučnine kod naših bolesnika, a dobijene učestalosti u odnosu na posmatranu grupu prikazane su na donjim tabelama.

Tabela 27.

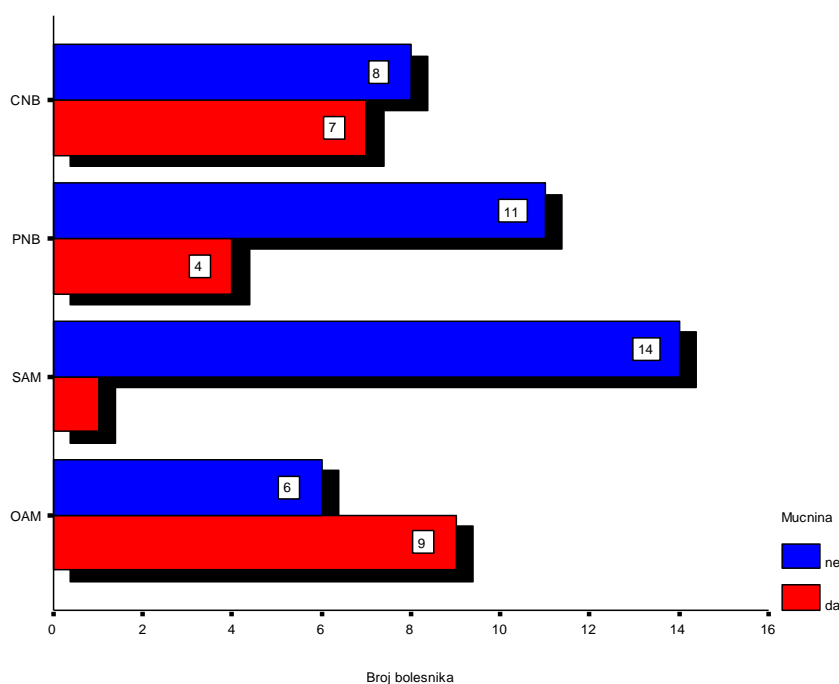
**Učestalost mučnine, 4h postoperativno,
kod 4 posmatrane grupe naših bolesnika (CNB, PNB, SAM, OAM)**

		Mučnina posle 4 sata		Broj bolesnika
		ne	da	
GRUPA	CNB	8	7	15
	PNB	11	4	15
	SAM	14	1	15
	OAM	6	9	15
Ukupno		39	21	60

Analiza dobijenih rezultata pokazala je, da je postojala statistički visoko značajna razlika u broju bolesnika sa pojavom mučnine 4 sata posle intervencije, odnosno da je kod bolesnika u OAM grupi bilo značajno više bolesnika sa mučninom (60,0%), kao i u grupi CNB (46,7%) u odnosu na ostale grupe. U grupi SAM, mučnina se javljala najređe (6,7%), pa je ($\chi^2 = 10,769$; $p < 0,01$).

Dijagram 28.

**Učestalost mučnine, 4h postoperativno,
kod 4 posmatrane grupe naših bolesnika (CNB, PNB, SAM, OAM)**



U daljem postupku, praćena je pojava mučnine kod naših bolesnika 12 sati nakon operacije, a dobijene učestalosti u odnosu na posmatranu grupu prikazane su na donjoj tabeli.

Tabela 28.

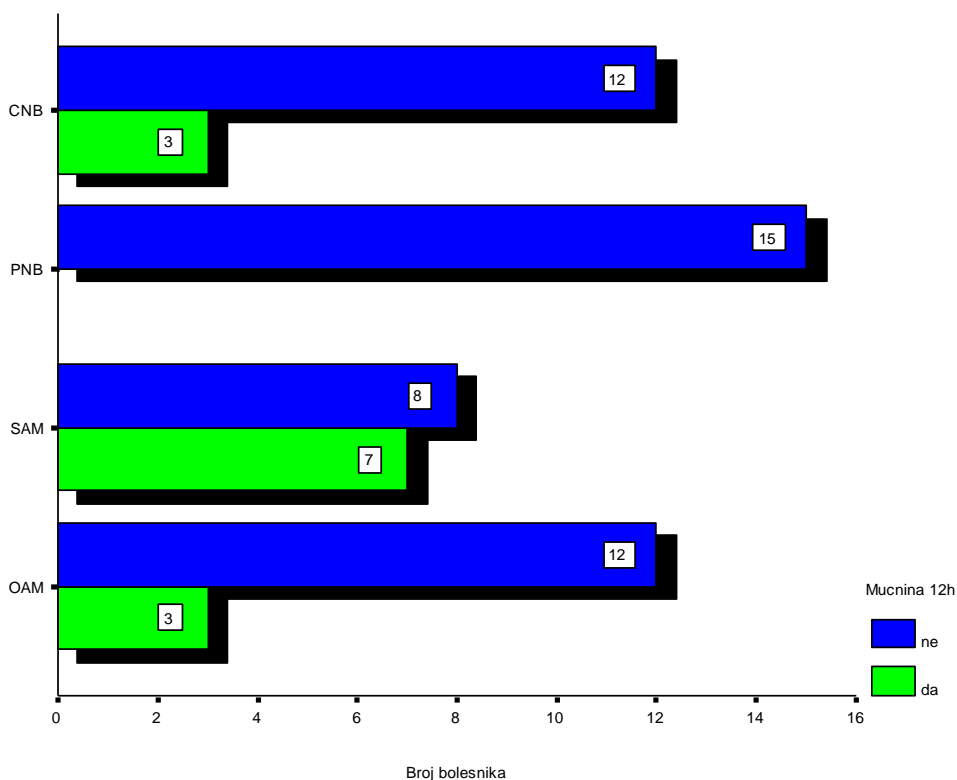
**Učestalost mučnine, 12h postoperativno,
kod 4 posmatrane grupe naših bolesnika (CNB, PNB, SAM, OAM)**

		Mučnina posle 12 sati		Broj bolesnika
		ne	da	
GRUPA	CNB	12	3	15
	PNB	15	0	15
	SAM	8	7	15
	OAM	12	3	15
Ukupno		47	13	60

Analiza dobijenih rezultata pokazala je, da je postojala statistički visoko značajna razlika u broju bolesnika sa pojavom mučnine 12 sati posle intervencije, odnosno da je kod bolesnika u SAM grupi bilo značajno više bolesnika sa mučninom (46,7%), u odnosu na ostale grupe, a posebno u grupi PNB gde posle 12 sati nije više bilo mučnine ($\chi^2 = 9,712$; $p < 0,01$).

Dijagram 29.

**Učestalost mučnine, 12h postoperativno,
kod 4 posmatrane grupe naših bolesnika (CNB, PNB, SAM, OAM)**



U daljem postupku praćena je pojava mučnine kod naših bolesnika, 24 sata nakon operacije, a dobijene učestalosti u odnosu na posmatranu grupu prikazane su na donjoj tabeli.

Tabela 29.

**Učestalost mučnine, 24h postoperativno,
kod 4 posmatrane grupe naših bolesnika (CNB, PNB, SAM, OAM)**

		Mučnina posle 24 sata		Broj bolesnika
		ne	da	
GRUPA	CNB	14	1	15
	PNB	15	0	15
	SAM	14	1	15
	OAM	14	1	15
Ukupno		57	3	60

Analiza dobijenih rezultata pokazala je, da nije postojala statistički značajna razlika u broju bolesnika sa pojavom mučnine 24 sata posle intervencije, odnosno da je kod bolesnika u svim posmatranim grupama bio približno jednak broj ispitanika sa mučninom, a on je bio vrlo mali (do 5,0%) pa je ($\chi^2 = 1,053$; $p > 0,05$).

Epizode hipotenzije

U radu je analizirana i pojava hipotenzije kod naših bolesnika, a dobijene učestalosti u odnosu na posmatranu grupu prikazane su na donjim tabelama.

Tabela 30.

**Učestalost epizoda hipotenzije, 4h postoperativno,
kod 4 posmatrane grupe naših bolesnika (CNB, PNB, SAM, OAM)**

		Hipotenzija posle 4 sata		Broj bolesnika
		ne	da	
GRUPA	CNB	10	5	15
	PNB	12	3	15
	SAM	14	1	15
	OAM	14	1	15
Ukupno		50	10	60

Analiza dobijenih rezultata pokazala je, da nije postojala statistički značajna razlika u broju bolesnika sa pojavom hipotenzije 4 sata posle intervencije, odnosno da je kod bolesnika u svim posmatranim grupama bio približno jednak broj ispitanika sa registrovanom hipotenzijom (od 6,7 do 33,0%) pa je ($\chi^2 = 3,057$; $p > 0,05$).

U daljem radu, analizirana je pojava hipotenzije kod naših bolesnika, 12 sati posle operacije, a dobijene učestalosti u odnosu na posmatranu grupu prikazane su na donjoj tabeli.

Tabela 31.

**Učestalost hipotenzije, 12h postoperativno,
kod 4 posmatrane grupe naših bolesnika (CNB, PNB, SAM, OAM)**

		Hipotenzija posle 12 sati		Broj bolesnika
		ne	da	
GRUPA	CNB	12	3	15
	PNB	14	1	15
	SAM	14	1	15
	OAM	15	0	15
Ukupno		55	5	60

Analiza dobijenih rezultata pokazala je da nije postojala statistički značajna razlika u broju bolesnika sa pojavom hipotenzije 12 sati posle intervencije, odnosno, da je kod bolesnika u svim posmatranim grupama bio približno jednak broj ispitanika sa registrovanom hipotenzijom (od 6,7 do 20,0%) pa je ($\chi^2 = 2,243$; $p > 0,05$).

U daljem radu, analizirana je pojava hipotenzije kod naših bolesnika, 24 sata posle operacije, a dobijene učestalosti pokazale su da nijedan od 60 posmatranih bolesnika nije imao hipotenziju 24 sata posle operacije.

9.15. Potrošnja morfin-hidrohlorida za pacijent-kontrolisanu analgeziju (PKA)

Pacijenti iz grupe SAM i OAM su metodom PKA ubrizgavali sebi morfin-hidrohlord intravenskim putem. Prosečna potrošnja morfina u grupi SAM je bila 47,73 mg, a u grupi OAM - 48, 87 mg. Nije bilo statistički značajne razlike u potrošnji morfina između ove dve grupe ($p > 0,05$).

10. DISKUSIJA

Pojam sistemskog odgovora na hirurški stres je poznat u hirurgiji još od tridesetih godina prošlog veka. Interesantno je da je ovaj pojam pomenut prvi put baš u vezi sa povredom donjih ekstremiteta (Cuthberson, 1932) (37). Sistemski odgovor na hirurški stres zavisi od vrste i ekstenzivnosti operativnog zahvata i može biti moduliran u zavisnosti od primenjene anestezije i vrste postoperativne analgezije. Lečenje hirurških pacijenata je u poslednjim dekadama značajno napredovalo, a velikim delom zbog redukcije stresnog odgovora. Redukcija stresnog odgovora je usko povezana sa uspešnim oporavkom nakon

operacije, smanjenim rizikom od komplikacija i skraćanjem hospitalizacije i rehabilitacije pacijenta. „Fast-track“ hirurgija je kombinacija različitih tehnika sa ciljem da se ubrza oporavak nakon elektivnih operacija (38,39). Ona uključuje epiduralnu ili druge tehnike regionalne anestezije, minimalno invazivne operativne tehnike, optimalnu kontrolu postoperativnog bola, agresivnu postoperativnu rehabilitaciju, rano uvođenje enteralne ishrane i rano ustajanje iz postelje. Kada se radi o ugradnji proteze kuka, jasno je da uspeh ove elektivne operacije značajno zavisi od primenjene anestezije i analgezije. Pa ipak, do danas nije poznat odgovor na pitanje: Da li se za pacijente koji se podvrgavaju ugradnji totalne proteze kuka preporučuje opšta ili regionalna anestezija? Naša studija je nedvosmisleno pokazala, da je sistemski odgovor na hiruški stres značajan nakon ugradnje totalne proteze kuka i da su pokazatelji korišćeni kao markeri stresa bili značajno niži u grupama gde je primenjena regionalna anestezija. Različite tehnike anestezije i analgezije su imale različit uticaj na modulaciju stresa kod naših pacijenta, u prvom redu na povećanu sekreciju kataboličkih hormona, smanjenu sekreciju ili smanjene efekte anaboličkih hormona, hipermetabolizam i postoperativni bol.

10.1. Kortizol

Kortizol, poznat i kao “hormon stresa”, u značajnoj meri je istraživan u medicinskoj literaturi, u nameri da se pronađe „idealni“ izbor tehnike anestezije i analgezije koji će moći da poništi sistemski odgovor na hirurški stres. U našoj studiji, kortizol se pokazao kao osetljiv marker stresnog odgovora u svim ispitivanim grupama.

Neki od intravenskih anestetika, na primer, propofol u uobičajenoj dozi 1,5-2,5 mg/kg, mogu smanjiti oslobađanje kortizola nakon uvoda u anesteziju. Opioidi koji se najčešće koriste (fentanil i morfin), mogu takođe imati značajan uticaj na nivo serumskog kortizola, ali u manjoj meri u odnosu na tehnike regionalne anestezije (40). Studije na hirurškim pacijentima su pokazale da je postoperativna epiduralna analgezija izuzetno efikasna u sprečavanju porasta nivoa kortizola i kateholamina (41). Njeni efekti na lučenje kataboličkih hormona su više izraženi kod ortopedskih pacijenata podvrgnutih operacijama donjih ekstremiteta u poređenju sa abdominalnim i kardiohirurškim operacijama. Moguće objašnjenje je, da je kod operacija kao što je ugradnja proteze kuka, bez obzira na ekstenzivnost hirurgije i značajno intraoperativno i postoperativno krvarenje, zbog specifičnosti inervacije ekstremiteta u odnosu na abdomen i grudni koš, potrebno da se

analgzijom pokrije mnogo manji broj dermatoma, da bi se sprečili nociceptivni impulsi sa mesta operativnog reza.

Prema našim rezultatima, neposredno nakon operacije, pacijenti iz CNB, PNB i SAM grupe, kod kojih je bilo koji tip regionalne anestezije primenjen intraoperativno (epiduralna, periferni blok, spinalna), imali su statistički značajno niži nivo kortizola u poređenju sa pacijentima iz OAM grupe. Najniži nivo kortizola je zabeležen nakon spinalne anestezije (u SAM grupi), sve dok je spinalna anestezija trajala (oko 4-5h). U ovoj grupi pacijenata, neposredni postoperativni nivo kortizola, meren posle 4h, je bio čak niži nego preoperativno. Objašnjenje ovog fenomena je činjenica da spinalna anestezija dovodi do kompletnog prekidanja nociceptivnih impulsa, kako motornih, tako i senzitivnih, u zoni od T10-S5 dermatoma, što se pored idealnog senzitivnog i motornog bloka, neuporedivog sa drugim vrstama intraoperativne regionalne anestezije, manifestuje i odsustvom stimulacije hipotalamo-adrenalnog aksisa. Međutim, nakon prestanka dejstva lokalnog anestetika primenjenog za spinalnu anesteziju, 12h postoperativno, u SAM grupi dolazi do naglog porasta nivoa serumskog kortizola (Dijagram 1). U ostalim grupama, gde je nastavljeno sa primenom regionalne anestezije postoperativno (CNB i PNB grupa), nije došlo do signifikantnog porasta kortizola postoperativno.

Rodžers (Rodgers) i sar. su u ekstenzivnoj meta-analizi (141 studija, 9559 pacijenata) pokazali da postoji razlika u ukupnom postoperativnom mortalitetu kod hirurških pacijenata operisanih u regionalnoj anesteziji u odnosu na operisane u opštoj anesteziji (41). Oni su otkrili da postoji razlika od 30% u učestalosti rizika od smrtnog ishoda prouzrokovanog plućnom embolijom, pneumonijom, cerebrovaskularnim insultom, infekcijom rane i koronarnim sindromom. Najveći procenat uzroka smrtnog ishoda se povezuje sa nemogućnošću da se oslabi sistemski odgovor na hirurški stres. Kada su poredili smrtnost kod spinalne i epiduralne anestezije, nije uočena jasna razlika u riziku. Ukupna smrtnost u obe grupe bila izuzetno niska, bilo da je regionalna (spinalna ili epiduralna) anestezija primenjena samo intraoperativno ili je pomoću „kateter tehnike“ nastavljena postoperativna analgezija.

Kelet (Kehlet) i sar. su u članku koji je nedavno objavljen naglasili da je, zbog nedostatka dobro dizajniranih prospektivnih studija koje poredi modernu regionalnu i opštu anesteziju za zamenu proteze kuka i kolena, danas nemoguće postaviti standarde i načiniti protokole anestezije za ovu vrstu hirurgije (20).

10.2. Inzulin

Promene u lučenju insulina, kao i u odgovoru ćelija na inzulini postoperativno, mogu biti značajan marker stresa i uticati na ishod lečenja i kod zdravih pacijenata. Smanjenje sekrecije insulina se usko povezuje sa rizikom od infekcije u predelu hirurške rane. Veliki problem u lečenju pacijenata nakon operacije ugradnje totalne proteze kuka predstavlja i činjenica da je u grupi operisanih sve veći procenat obolelih od šećerne bolesti, kod kojih je još teže titrirati perioperativne potrebe za insulinom (43).

Donateli (Donatelli) i sar. su proučavali inzulinsku rezistenciju kod 60 pacijenata podvrgnutih ugradnji proteze kuka i kolena, pod epiduralnom anestezijom/postoperativnom analgezijom ili opštom anestezijom koja je praćena postoperativnom intravenskom PKA (44). Insulinska rezistencija je procenjivana na osnovu skora izvedenog iz homeostatskog modela (HOMA - homeostatic model assessment). HOMA skor je izračunavan na sledeći način – $\text{insulin natašte (microU/mL)} \times \text{glikemija natašte (mmol/L)} / 22.5$. Autori nisu otkrili statistički značajnu razliku u insulinskoj rezistenciji između grupa, sem ako su pacijenti unutar grupe imali inzulinsku rezistenciju preoperativno. Nasuprot tome, u našoj studiji postoji statistički značajna razlika u nivou serumskog insulina između ispitivanih grupa, 4h i 12h postoperativno (Dijagram 2).

Naši rezultati su pokazali značajnu razliku u nivou serumskog insulina između ispitivanih grupa, 4h i 12h postoperativno (Tabela 5). Najveće koncentracije su zabeležene u CNB i PNB grupi, jer je u ovim grupama 24h sata održavana regionalna anestezija koja je sprečila stresni odgovor. Iako je u većini ispitivanih grupa (CNB, PNB, OAM), nivo serumskog insulina značajno porastao, nivo serumske glukoze je takođe bio u značajnom porastu. Ova činjenica potvrđuje teoriju da je periferna utilizacija glukoze bila oštećena nakon normalizacije lučenja insulina zbog inzulinske rezistencije. U grupi SAM zbog kašnjenja sistemskog odgovora, uprkos značajnom porastu nivoa nivoa serumske glukoze ne dolazi u prva 24h do rasta nivoa serumskog insulina (Tabela 7). Dakle, prema našim rezultatima, kontinuirana primena regionalne anestezije preko katetera (epiduralna analgezija, blok lumbalnog pleksusa) utiče pozitivno na sekreciju insulina, ali ne može da spereči inzulinsku rezistenciju, koja je bila prisutna u svim ispitivanim grupama.

Hiperglikemija indukovana inzulinskom rezistencijom može u značajnoj meri uticati na ishod hirurškog lečenja kod pacijenata nakon ugradnje totalne proteze kuka. Ona se povezuje sa komplikacijama, kao što su – infekcija hirurške rane, sepsa i disfunkcija organa (45, 46, 47). Pored značajnog broja studija koje dokazuju negativne efekte inzulinske rezistencije nakon hirurških zahvata, Han (Hahn) i sar. su otkrili i neke pozitivne efekte ovog

fenomena (48). Ova studija je dizajnirana tako što je, na osnovu oralnog testa tolerancije glukoze (OGTT), procenjeno da li pacijenti imaju inzulinsku rezistenciju preoperativno. Autori su pokazali da postoji smanjena incidenca ranih neželjenih efekata, nakon ugradnje proteze kuka u spinalnoj anesteziji kod pacijenata koji nisu dijabetičari, a imaju preoperativno potvrđenu inzulinsku rezistenciju. U ovoj opservacionoj studiji, beležene su epizode mučnine, povraćanja i epizode hipotenzije (sistolni arterijski pritisak < 80 mmHg). Pacijenti sa preoperativnom inzulinskom rezistencijom su imali značajno manji broj ranih neželjenih efekata – mučnine i povraćanja ($p < 0,04$) i hipotenzije ($p < 0,05$). Naša studija je pokazala da je veći broj hipotenzivnih epizoda primećen kod pacijenata nakon primene centralnog neurobloka (spinalne i epiduralne anestezije), u odnosu na periferni blok i opštu anesteziju. Najveću incidencu hipotenzivnih epizoda je imala CNB grupa. U ovoj grupi su nakon 4h postoperativno, kod 33,3% pacijenata registrovane hipotenzivne epizode, a nakon 12h kod 20% pacijenata (tabele 30, 31). Prema našem mišljenju, uzrok hipotenzivnih epizoda u CNB i SAM grupi 4h postoperativno, a u CNB grupi nakon 12h postoperativno je vrlo verovatno bila simpatička blokada, a ne odsustvo inzulinske rezistencije. Epizode mučnine su registrovane u SAM grupi kod 6,7% pacijenata, 4h postoperativno (tabela 27, dijagram 28). Međutim, 12h nakon operacije, one su primećene kod 46,7% ispitanika u istoj (SAM) grupi (tabela 28, dijagram 29). Uzrok ove pojave bi mogla biti pojačana upotreba morfin-hidroklorida PKA metodom, nakon prekida senzitivne blokade kod spinalne anestezije. Mučnina je česta nuspojava nakon primene narkotičkih analgetika. Incidenca mučnine bila je niska u drugim grupama, posebno u PNB grupi, gde nijedan pacijent nije imao mučninu (Tabela 28), ($\chi^2 = 9.712$; $p < 0,01$).

10.3. TSH i tiroidni hormoni (T3 i T4)

Tiroidni hormoni imaju značajnu metaboličku ulogu. T3 je pet puta aktivniji od T4. Oni se u cirkulaciji vezuju u značajnoj meri za albumin, a cirkulišuće koncentracije su obrnuto proporcionalne simpatičkoj aktivnosti. Većina autora se slažu da postoji sniženje njihove aktivnosti nakon većih hirurških zahvata, koja se vraća u normalu nekoliko dana nakon operacije (49, 50). Naša studija je u saglasnosti sa drugim autorima, jer smo potvrdili da dolazi do blagog pada nivoa tiroidnih hormona u cirkulaciji u ranom postoperativnom periodu (do 24h), ali bez statističke značajnosti između grupa.

10.4. Metabolizam glukoze

Poremećen metabolizam glukoze nakon ugradnje totalne proteze kuka je usko povezan sa rizikom od infekcije rane, koronarnim događajima i tromboembolijskim komplikacijama (51). Smatra se, da čak i male oscilacije serumske glukoze u perioperativnom periodu utiču statistički značajno na povećanje broja postoperativnih komplikacija, posebno u populaciji pacijenata odmaklog životnog doba (52, 53, 54). Zbog toga, adekvatan izbor anesteziološke tehnike može imati povoljne efekte na glikoregulaciju i posledično, na broj komplikacija, smanjenjem sistemskog odgovora na hirurški stres. Prema preporukama Američkog udruženja za dijabetes iz 2015. godine, vrednosti serumske glukoze 7,8-10 mmol/l se smatraju hiperglikemijom. Ukoliko vrednosti prelaze 10 mmol/l, potreban je farmakološki tretman hipoglikemicima, jer se rizik za postoperativne komplikacije značajno povećava (55).

Laterman (Lattermann) i sar. su proučavali razlike u vrednostima serumske glukoze, intraoperativno i postoperativno, nakon ugradnje totalne proteze kuka, kod dve grupe pacijenata – operisanih u kombinovanoj spinalnoj-epiduralnoj anesteziji (KSE) ili opštoj anesteziji (56). Kao i u našoj studiji, postoperativna analgezija je u KSE grupi održavana preko epiduralnog katetera, a nakon opšte anestezije PKA opioidima. Serumske koncentracije glukoze su bile signifikantno niže nakon KSE anestezije, kako intraoperativno, tako i neposredno postoperativno ($p < 0,05$). Prvog postoperativnog dana, 24h od operativnog zahvata, vrednosti serumske glukoze su bile slične u obe grupe. Nedavno objavljena studija Gotšalka (Gottschalk) i sar. je potvrdila da su nivoi serumske glukoze bili značajno niži, neposredno nakon hirurškog zahvata, kao i 1h postoperativno, kod zdravih pacijenata nakon ugradnje totalne proteze kuka, kada je primenjena spinalna anestezija u poređenju sa opštom anestezijom ($p < 0,05$), (57).

Naša studija je potvrdila da je postoperativna kontrola glikemije bila superiorna u grupama gde je postoperativna analgezija održavana preko perifernog ili epiduralnog katetera. U grupi gde je naglo prekinuta regionalna anestezija postoperativno (SAM grupa), došlo je do naglog skoka nivoa serumske glukoze, 12h postoperativno. Porast serumske glukoze je u tom periodu u SAM grupi premašio vrednosti koje su izmerene u grupi pacijenata sa najlošijom glikoregulacijom (grupa OAM). Ovom studijom su potvrđeni i rezultati Latermana i sar. (56), vezanih za nivo serumske glukoze nakon 24h od operacije. Prema našim rezultatima, prvog postoperativnog dana, nije bilo statistički značajne razlike u nivou glukoze između ispitivanih grupa (dijagram 9, tabela 13).

Studija Karlija (Carli F.) je pokazala, da je postoperativni bol važan uzrok oslobađanja hormona stresa i da ima značajne metaboličke efekte na postoperativni metabolizam glukoze i inzulinsku rezistenciju (58). Naša studija je takođe potvrdila, da su istovremeno i nivo glukoze u serumu i nivo inzulina bili statistički značajno niži, u grupama gde je postoperativna analgezija održavana preko epiduralnog ili spinalnog katetera (CNB i PNB grupa), (tabele 5, 13; dijagrami 2,10).

10.5. Inflamatorni odgovor na hirurški stres

Naučni dokazi koji potvrđuju uticaj anesteziološke tehnike na inflamatorni odgovor na hirurški stres nisu tako konzistentni kao dokazi o hormonskom i metaboličkom odgovoru nakon ugradnje totalne proteze kuka. Larson (Larsson) i sar. su otkrili signifikantan porast nivoa CRP-a nakon elektivnih operacija u ortopedskoj hirurgiji (ugradnja proteze kuka i kolena i mikrodiscektomija), koji nisu mogli da povežu sa tehnikom anestezije, ni sa drugim mogućim uzrocima –krvarenjem, primenom transfuzije krvnih elemenata i dužinom operacije (59). Nasuprot tome, Bagri (Bagry) i sar. su pokazali, da je nivo C-reaktivnog proteina i broj leukocita bio značajno niži, kada je za postoperativnu analgeziju primenjen periferni blok kontinuiranom tehnikom u odnosu na postoperativnu PKA morfinom ($p < 0.05$), (60).

Hloropulu (Chloropoulou) i sar. su pokazali da epiduralna anestezija praćena postoperativnom kontinuiranom epiduralnom analgezijom, smanjuje inflamatorni odgovor na hirurški stres nakon ugradnje proteze kolena, u poređenju sa postoperativnom analgezijom intravenskim morfinom (61). U ovoj studiji, ispitivani su uzorci krvi uzeti preoperativno, neposredno nakon završene operacije i 24h postoperativno. Autori su zaključili da neki noviji markeri, a posebno ekspresija molekula CD11b i CD62l na površini leukocita, pokazuju veću senzitivnost u poređenju sa nivoom CRP-a i interleukina.

Naša studija je u potpunosti u saglasnosti sa studijom Larsona i sar. (59), jer pokazuje kontinuirani rast nivoa serumskog CRP-a, nezavisnog od vrste intraoperativne anestezije i postoperativne analgezije.

10.6. Anesteziološke tehnike i postoperativni bol

Postoje brojni dokazi u stručnoj literaturi koji sugerišu da akutni bol, koji nastaje zbog ugradnje totalne proteze kuka, vrlo često nije adekvatno tretiran (62). Glavni razlog predstavlja činjenica da su tehnike postoperativne analgezije tehnički zahtevne, a za njihovo izvođenje je neophodna skupa oprema i obučeno osoblje. Pa ipak, zbog toga što ugradnja

totalne proteze kuka prouzrokuje umerene ili jake bolove, sa primenom regionalne anestezije bi trebalo nastaviti u ranom postoperativnom periodu (63, 64).

Brojni tipovi perifernih blokova su ispitivani sa ciljem da postanu tehnika izbora za postoperativnu analgeziju nakon ugradnje totalne proteze kuka. Moguća analgetska alternativa bloku lumbalnog pleksusa je kontinuirani femoralni nervni blok. Marino (Marino) i sar. su poredili pacijente podvrgnute operaciji ugradnje proteze kuka, koji su imali u postoperativnom periodu katetere za blokadu lumbalnog pleksusa, sa pacijentima koji su imali kontinuirani femoralni nervni blok (65). Grupa sa blokom lumbalnog pleksusa je pokazala bolje skorove satisfakcije pacijenta tokom 24h postoperativno, u poređenju sa grupom pacijenata koja su imali femoralni kateter. Senzitivni blok je nakon blokade lumbalnog pleksusa bio bolji u predelu inervacije femoralnog živca i n. cutaneus femoris lateralis-a, ali najveća razlika je uočena u regiji koju inerviše obturatorni živac. Naše istraživanje je potvrdilo rezultate Marina i sar (65), pokazujući da je primena kontinuiranog bloka lumbalnog pleksusa obezbedila efikasnu analgeziju u miru i pri pokretima operisanog ekstremiteta, tokom 24h nakon aloartoplastike kuka.

Nasuprot tome, Ilfeld (Ilfeld) i sar. su demonstrirali da, prema njihovim rezultatima, kontinuirani femoralni blok može biti analgetska alternativa bloku lumbalnog pleksusa (66). Prosečni nivo bola prema VAS skali je kod pacijenata sa kontinuiranim femoralnim blokom bio 3,6 (1-8), dok je kod pacijenata sa kontinuiranim blokom lumbalnog pleksusa prosečan nivo bola bio 3,5 (1-8). Pacijenti sa femoralnim blokom su imali jači motorni blok i nisu mogli da hodaju 24h postoperativno, što je ograničavajući faktor nakon ugradnje totalne proteze kuka, gde se preporučuje rana mobilizacija pacijenta, tj. istog dana kada je pacijent operisan. Naši rezultati su pokazali mnogo niže prosečne skorove bola prema VAS skali u grupi pacijenata sa blokom lumbalnog pleksusa (PNB grupa). Naši pacijenti su u miru, bez pokretanja operisanog ekstremiteta nakon 4h postoperativno imali prosečan nivo bola prema VAS skali 1,47 (0-4), 12h postoperativno 0,93 (0-3), a 24h postoperativno 0,47 (0-1). Moguće objašnjenje za ovako značajnu razliku u nivou bola je činjenica, da je u našoj studiji započeto sa primenom bloka lumbalnog pleksusa preoperativno, kada su pacijenti dobili bolus lokalnog anestetika (30ml levobupivakaina 0,25%). Na taj način smo započeli analgeziju preemptivno, te obezbedili da na buđenju iz opšte anestezije pacijent ima adekvatnu postoperativnu analgeziju, koju je na ovaj način kasnije lakše titrirati. Svi pacijenti iz PNB grupe u našoj studiji su neposredno postoperativno imali nivo bola niži od 5 prema VAS skali. Pored adekvatne analgezije, prednosti bloka lumbalnog pleksusa za hirurgiju kuka u predelu psoas kompartmenta su - kompletna blokada svih grana lumbalnog pleksusa, kao i

najveća udaljenost mesta insercije katetera od mesta hirurškog reza. Blokada lumbalnog pleksusa u predelu psoas kompartmenta je najproksimalnija mogućnost za izvođenje ovog bloka. Ukoliko se kateter ne fiksira adekvatno, može doći do ispadanja, čime se onemogućava dalja kontinuirana analgezija, što može proći i neprimećeno, a potencijalno može ugroziti pacijenta na ortopedskom odeljenju (67).

U studiji Vološina (Voloshin) i sar, koji su opservirali efikasnost službe za tretman akutnog bola (Acute pain service) nakon ugradnje proteza za velike zglobove, 1343 pacijenta sa postoperativnom epiduralnom analgezijom podvrgnuta aloartroplastici kuka, je bilo uključeno (68). Prosečni nivo bola je bio 2 (20mm), prema VAS skali. Meta-analiza Hojja (Choi) i sar. je poredila postoperativnu epiduralnu analgeziju sa ostalim metodama za tretman postoperativnog bola (69). Rezultati su pokazali standardizovanu prosečnu razliku od 0,77 (0,31-1,24; sa intervalom poverenja (CI) od 95%), sugerišući da su pacijenti u prvih 4-6h postoperativno imali manje bola u miru ako su dobijali epiduralnu analgeziju, u poređenju sa grupom koja je primala sistemske analgetike. Pa ipak, oni su zaključili da pozitivni efekti epiduralne analgezije mogu biti ograničeni samo na rani postoperativni period. Naša studija je potvrdila superiornost epiduralne postoperativne analgezije u odnosu na druge ispitivane metode kod aloartroplastike kuka. Pacijenti iz epiduralne grupa su imali minimalne vrednosti na VAS skali za bol u miru, 4h postoperativno ($0,07 \pm 0,25$), a nakon 12h i 24h su bili praktično potpuno obezboljeni.

Neki autori, kao što je Tecunaga (Tetsunaga T.) i sar. i Singelin (Singelyn FJ.) i sar. nisu otkrili statistički značajne razlike između različitih tipova postoperativne analgezije nakon zamene totalne proteze kuka (70, 71). Prema njihovim rezultatima, kvalitet postoperativne analgezije, efikasnost postoperativne rehabilitacije operisanog kuka i dužina hospitalizacije su bili slični u svim posmatranim grupama (IV morfín, epiduralna analgezija i periferni blok). Naši rezultati su u suprotnosti sa ovim studijama kada je u pitanju postoperativna analgezija. Obe grupe kod kojih je primenjena sistemska analgezija morfín-hidrohloridom (OAM i SAM grupa), imale su najviše nivoe bola prema VAS skali. Pošto je u našoj studiji epiduralna analgezija i periferni blok započet preoperativno, pacijentima je na buđenju obezbeđena kvalitetna analgezija. Pokazano je da preemtivna analgezija snižava nivo bola prevencijom senzitivacije puteva bola aktiviranih operativnom traumom. Zbog toga nije neobično što su naši pacijenti iz OAM grupe, kod kojih nije primenjena ni jedna od tehnika regionalne anestezije intraoperativno (spinalna, epiduralna, periferni blok), imali najviši nivo pri prvoj proceni posle operacije. Analgetska efikasnost perifernih blokova je značajno bolja, a broj neželjenih efekata manji u poređenju sa parenteralnom primenom

opioida. Jednokratni (single shot) periferni blokovi imaju ograničeno vreme delovanja analgetičkog efekta. Uvođenjem „kateter“ tehnike, omogućen na je produžena postoperativna analgezija i smanjena dodatna primena opioida.

Marino i sar. (65) su proučavali prosečne skorove na vizuelnoj analognoj skali (VAS) bola, kod pacijenata sa blokom lumbalnog plexusa ili intravenskom primenom hidromorfona, u miru i prilikom izvođenja fizikalne terapije (2h, 24h i 48h postoperativno). Prema njihovim rezultatima, skorovi bola tokom prva 24h su bili značajno niži u grupi sa kontinuiranim blokom lumbalnog plexusa (3,5 [95% CI, 3,0-4,0] i 2,6 [95% CI, 2,0-3,2], u poređenju sa izolovanom upotrebom PKA opioidima (6,4 [95% CI, 5,9-6,9] i 4,8 [95% CI, 4,3-5,3]), ($p < 0,05$). Rezultati naše studije su približni rezultatima Marina i sar. Prosečni skorovi za procenu bola u miru, 4h i 24h nakon operacije u PNB grupi su bili $1,47 \pm 1,24$ [95% CI; 0-4,0], odnosno $0,47 \pm 0,51$ [95% CI; 0-1,0]. U grupi OAM, gde je postoperativna analgezija održavana pomoću PKA morfin-hidrohloridom, prosečni skorovi, zabeleženi 4h i 24h nakon operacije, su bili signifikantno veći [95% CI; $3,93 \pm 2,12$ i $2,20 \pm 0,77$], (tabela 22, dijagram 26).

Hidromorfon je derivat morfina i od njega je značajno potentniji. Procenjuje se, da je odnos relativne potentnosti hidromorfona u odnosu na morfin 7,5:1. Prosečna potrošnja hidromorfona u studiji Marina i sar. je bila 9,4 mg (7,7-11,1), što bi bilo ekvivalentno dozi od 70,5 mg morfina. Ukupna potrošnja morfina u našoj studiji je bila nešto niža. Prema našim rezultatima, pacijenti iz SAM grupe su za 24h, prosečno ubrizgavali 47,7 mg (28-72 mg), dok su pacijenti iz OAM grupe prosečno trošili 48,8 mg (23-78 mg) morfina, da bi postigli adekvatnu analgeziju. Naše iskustvo je pokazalo, da je raspon doza u obe grupe bio izuzetno veliki, te je maksimalna potrošnja u grupi 4 puta veća od minimalne. Ovo se može objasniti činjenicom, da je doživljaj bola subjektivan. Svakako, naša studija je potvrdila da potrošnja opioida značajna nakon ugradnje totalne proteze kuka.

10.7. Anesteziološke tehnike i učestalost nuspojava

Meta-analiza Čana (Chan) i sar, koja je uključila 45 randomizovanih kontrolisanih ispitivanja, poredila je femoralni nervni blok (FNB) sa PKA opioidima, epiduralnom analgezijom, lokalnom infiltracijom operativnog polja i oralno primenjenim analgeticima, za operaciju ugradnje proteze kolena (72). FNB grupa je imala niži rizik od mučnine/povraćanja (RR (Relative risk ratios) 0,63, 95% CI) i bolje skorove satisfakcije pacijenata (standardized mean differences (SMD) 0,60, 95% CI), kada je poređena sa epiduralnom grupom. Naši

rezultati su usaglašeni sa studijom Čana i sar, potvrđujući da je epiduralna grupa (CNB) imala veću incidencu mučnine u poređenju sa PNB grupom.

Takođe, dobili smo slične rezultate u poređenju sa studijom Žila-Elisija (Jules-Elysee K.) i sar, koji su potvrdili statistički značajno više skorove za mučninu, povraćanje i svrab u grupi epiduralne analgezije ($p < 0,05$), (73).

U sistematskom preglednom članku (systematic review) Hoiija i sar. (69), je analizirana razlika u učestalosti mučnine i povraćanja između epiduralne analgezije i sistemske analgezije nakon ugradnje proteze kuka i kolena. Oni nisu otkrili da postoji signifikantna razlika između ispitivanih grupa ($OR^{**} 0,95$; 95% $CI^{\S} 0,60-1,49$). Pa ipak, učestalost retencije urina ($OR^{**} 3,50$, 95% $CI^{\S} 1,63-7,51$; $NNH^* 4,5$, 95% $CI^{\S} 2,3-12,2$) i epizoda hipotenzije ($OR^{**} 2,78$, 95% $CI^{\S} 1,15-6,72$; $NNH^* 6,7$, 95% $CI^{\S} 3,5-103$), bila je značajno češća u epiduralnoj grupi, u odnosu na grupu koja je primala sistemske analgetike. Takođe, važno je naglasiti da su Hoi i sar. koristili epiduralnu analgeziju sa tzv. „niskom koncentracijom” lokalnog anestetika, po istom protokolu kao i u našoj studiji. Ove „niskodozne“ epiduralne analgezije su poznate po značajno manjoj učestalosti neželjenih efekata, kao što su mučnina, svrab, hipotenzija i retencija urina. Inače, u literaturi postoje brojne razlike, od autora do autora, kada su u pitanju izbor vrste i koncentracije lokalnih anestetika i kombinacija sa opioidima za epiduralnu analgeziju.

Studija Misirana (Misiran) i sar. je potvrdila, da ne postoji statistički značajan broj postoperativnih komplikacija, kao što su hipotenzija, pruritus, sedacija, jači motorni blok, kada primenjen ropivakain ili levobupivakain u niskim koncentracijama za epiduralnu analgeziju, nakon velikih operacija u ortopedskoj hirurgiji (74).

Tecunaga i sar. (70), su poredili neželjene efekte kontinuirane epiduralne analgezije, PKA morfinom i kontinuiranog 3-u-1 femoralnog bloka nakon ugradnje totalne proteze kuka. Oni su otkrili signifikantno nižu incidencu muke i povraćanja u grupi pacijenata kod kojih je primenjen periferni blok za postoperativnu analgeziju ($p < 0,05$). Prema našoj studiji, incidenca muke je bila ekstremno niska u PNB grupi, u svim ispitivanim vremenima. Razlika u odnosu na druge ispitivane grupe je bila značajna, posebno u poređenju sa grupama kod kojih su postoperativno korišćeni opioidi (SAM i OAM), ($\chi^2 = 9.712$; $p < 0.01$).

NNH^* - (Number needed to harm) Broj pacijenata koji treba lečiti da bi jedna imao neželjeno dejstvo.

OR^{**} - (Odds ratio) - Odnos rizika u ispitivanoj grupi u odnosu na kontrolnu, značajan ako je ≥ 4 .

CI^{\S} - (Confidence interval) Interval poverenja je interval za koji postoji određena verovatnoća da slučajna promenljiva uzme vrednost iz njega.

Uprkos značajnoj upotrebi opioida u SAM grupi za 24h, u prva 4h nije bilo značajno više mučnine u ovoj grupi. Razlog za ovu pojavu je činjenica, da se nakon spinalne anestezije još uvek održavao senzitivni i motorni blok, te pacijenti nisu u ranom postoperativnom periodu koristili pumpu za PKA analgeziju.

Meta-analiza Džefrija (Jeffrey M.) i sar. je uključila 19 studija sa kontinuiranim perifernim blokom ili sistemskim opioidima primenjenim za postoperativnu analgeziju nakon ortopedskih operacija. Pacijenti koji su primali opioide, imali su neželjena dejstva narkotika mnogo češće: mučnina/povraćanje, sedacija i pruritus, a razlika među grupama je bila statistički visoko značajna ($p < 0,001$). Naši rezultati pokazuju superiornost bloka pleksusa lumbalisa u odnosu na druge grupe prema incidenci ispitivanih neželjenih efekata - mučnine, retencije urina i epizoda hipotenzije.

10.8. Ograničenja studije

Ograničenja ove studije su predstavljali – relativno mali broj pacijenata u svakoj ispitivanoj grupi, kao i superponiranje lekova koji su dati intraoperativno sa lekovima primenjenim za postoperativnu analgeziju u periodu neposredno nakon završenog operativnog zahvata.

11. ZAKLJUČCI

1. Intraoperativna primena centralnog neurobloka (spinalne i epiduralne anestezije) značajno ublažava hormonski i metabolički odgovor na hirurški stres nakon operacije ugradnje totalne proteze kuka odnosu na opštu anesteziju.
2. Spinalna anestezija u najvećoj meri omogućava intraoperativno umanjeње sistemskog odgovora na stres kod ugradnje totalne proteze kuka. Nakon oporavka od spinalne anestezije, stresni odgovor ne može biti adekvatno umanjen postoperativnom, pacijent-kontrolisanom analgezijom intravenskim morfin-hidrochloridom.
3. Postoperativna primena centralnog neurobloka (epiduralne analgezije) značajno ublažava hormonski i metabolički odgovor na hirurški stres nakon operacije ugradnje totalne proteze kuka u odnosu na intravensku analgeziju narkoticima.
4. Primena kontinuiranog bloka lumbalnog pleksusa nakon ugradnje totalne proteze kuka za postoperativnu analgeziju, statistički značajno umanjuje sistemski

odgovor na stres u poređenju sa postoperativnom pacijent-kontrolisanom analgezijom intravenskim morfin-hidrohloridom.

5. Epiduralna analgezija je superiorna u poređenju sa drugim ispitivanim metodama u umanjenju sistemskog odgovora na hirurški stres i ublažavanju postoprativnog bola do 24h, nakon ugradnje totalne proteze kuka.
6. Efekti kontinuiranog bloka lumbalnog pleksusa nakon zamene totalne proteze kuka na sistemski odgovor na hirurški stres su približni efektima kontinuirane epiduralne analgezije.
7. Kontinuirani blok lumbalnog pleksusa u postoperativnom periodu, do 24h, ima najmanje neželjenih efekata (mučnina, povraćanje, epizode hipotenzije i retencija urina), u odnosu na sve ostale ispitivane metode postoperativne analgezije.

12. LITERATURA

1. Singh M. Stress response and anaesthesia. *Indian J Anaesth* 2003; 47(6):427-434
2. Ahonen J, Jokela R, Uutela K. Surgical stress index reflects surgical stress in gynaecological laparoscopic day-case surgery *Br J Anaesth* 2007; 98(4): 456-461
3. Shimizu T, Lu L, Yokotani K. Possible inhibitory roles of endogenous 2-arachidonoylglycerol during corticotropin-releasing factor-induced activation of central sympatho-adrenomedullary outflow in anesthetized rats. *Eur J Pharmacol* 2010; 641(1):54-60
4. Tacconi F, Pompeo E, Sellitri F, Mineo TC. Surgical stress hormones response is reduced after awake videothoracoscopy. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*; 2010 May;10(5):666-71
5. Hong JY, Yang SC, Yi J, Kil HK. Epidural ropivacaine and sufentanil and the perioperative stress response after a radical retropubic prostatectomy. *Acta Anaesthesiol Scand* 2011; 55(3):282-9.
6. Sapin R, Schlienger JL. Thyroxine (T4) and tri-iodothyronine (T3) determinations: techniques and value in the assessment of thyroid function. *Ann Biol Clin* 2003; 61(4):411-20
7. Muniyappa R, Lee S, Cheen H, Quon MJ. Current approaches for assessing insulin sensitivity and resistance in vivo: advantages, limitations and appropriate usage. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008; 294:15-26
8. Hall GM, Peerbhoy D, Shenkin A, Parker CJ et al. Hip and knee arthroplasty: a comparison and the endocrine, metabolic and inflammatory response. *Science* 2000; 98:71-9
9. Zhu F, Lee A, Chee YE. Fast-track cardiac care for adult cardiac surgical patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Oct 17; 10:CD003587. Epub 2012 Oct 17.
10. Ahmed J, Khan S, Lim M, Chandrasekaran TV, MacFie J. Enhanced recovery after surgery protocols - compliance and variations in practice during routine colorectal surgery. *Colorectal Dis*. 2012 Sep; 14(9):1045-51.
11. Spanjersberg WR, Reurings J, Keus F, van Laarhoven CJ. Fast track surgery versus conventional recovery strategies for colorectal surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Feb 16; (2):CD007635. Epub 2011 Feb 16.
12. Pham-Marcou TA, Gentili M, Asehnoune K, Fletcher D. Effect of neurolytic nerve block on systemic carrageenan-induced inflammatory response in mice. *Br J Anaesth* 2005; 95:243-246
13. Beloeil H, Asehnoune K, Moine P, Benhamou D, Mazoit JX. Bupivacaine's action on the carrageenan induced inflammatory response in mice: cytokine production by leukocytes after ex-vivo stimulation. *Anesth Analg* 2005;100:1081-1086
14. de Beer JdeV, Winemaker MJ, Donnelly GAE et al. Efficacy and safety of controlled-release oxycodone and standard therapies for postoperative pain after knee or hip replacement. *Can J Surg* 2005;48:277-83

15. Maheshwari AV, Blum YC, Shekhar L, Ranawat AS. Multimodal pain management after total hip and knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 2009; 467(6):1418-23
16. Grant RK, Checketts MR. Analgesia for primary hip and knee arthroplasty: the role of regional anaesthesia *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain* 2008; 8(2): 56-61
17. Choi PT, Bhandari M, Scott J, Douketis J. Epidural analgesia for pain relief following hip or knee replacement. Cochrane data base systematic review 2003;(3):CD003071.
18. Casati A, Santorsola R, Aldegheri G, Ravasi F et al. Intraoperative epidural anesthesia and postoperative analgesia with levobupivacaine for major orthopedic surgery: a double-blind, randomized comparison of racemic bupivacaine and ropivacaine. *Clin Anesth.* 2003; 15(2): 126-31
19. Sitsen E, van Poorten F, van Alphen W, Rose L, Dahan A. Postoperative epidural analgesia after total knee arthroplasty with sufentanil 1 microg/ml combined with ropivacaine 0.2%, ropivacaine 0.125%, or levobupivacaine 0.125%: a randomized, double-blind comparison. *Reg Anesth Pain Med,* 2007; 32(6):475-80
20. Kehlet H, Aasvang EK. Regional or general anesthesia for fast-track hip and knee replacement - what is the evidence? *F1000Res.* 2015; 4. Epub 2015 Dec 15.
21. P.J. Devereaux et al. Accelerated care versus standard care among patients with hip fracture: the HIP ATTACK pilot trial. *CMAJ.* 2014; 186(1):E52-60. doi: 10.1503/cmaj.130901. Epub 2013 Nov 18.
22. Helwani MA, Avidan MS, Ben Abdallah A, Kaiser DJ, Clohisy JC, Hall BL et al. Effects of regional versus general anesthesia on outcomes after total hip arthroplasty. *Bone Joint Surg Am.* 2015; 97 (3): 186-193
23. Singelyn FJ, Vanderelst PE, Gouverneur JM. Extended femoral nerve sheath block after total hip arthroplasty: continuous Vs. patient controlled analgesia. *Anesth Analg* 2001;92:455-9
24. Marino J, Russo J, Kenny RN, Hereinstein R. et al. Continuous lumbar plexus block for postoperative pain control after total hip arthroplasty. *JBJS* 2009; 91: 29-37
25. Paul JE, Arya A, Hurlburt L, Cheng J et al. Femoral nerve block improves analgesia outcomes after total knee arthroplasty: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesiology.* 2010 Nov; 113(5):1144-62.
26. Breivik H, Stubhaug A. Management of acute postoperative pain: still a long way to go! *Pain* 2008; 137(2):233–234.
27. Birnbaum K, Prescher A, Hessler S, Heller KD. The sensory innervation of the hip joint - an anatomical study. *Surgical and Radiologic Anatomy* 1997; 19 (6): 371-375
28. Ji R, Kohno T, Moore K, Woolf C. Central sensitization and LTP: do pain and memory share similar mechanisms? *Trends Neurosci* 2003;26(12):696–705.

29. Horlocker TT, Kopp SL, Pagnano MW, Hebl JR. Analgesia for total hip and knee arthroplasty: a multimodal pathway featuring peripheral nerve block. *J Am Acad Orthop Sur* 2006;14:126–135.
30. Indelli PF, Grant SA, Nielsen K, Vail TP. Regional anesthesia in hip surgery. *Clin Orthop Relat Res* 2005; 441:250–255.
31. Meding JB. Patient-Controlled Epidural Analgesia After Total Hip Arthroplasty: Ready for Prime Time? *J Bone Joint Surg Am* 2015; 97(10):e46. doi: 10.2106/JBJS.O.00256.
32. Maheshwari AV, Blum YC, Shekhar L, Ranawat AS, Ranawat CS. Multimodal pain management after total hip and knee arthroplasty at the Ranawat Orthopaedic Center. *Clin Orthop Relat Res* 2009; 467(6):1418-23. doi: 10.1007/s11999-009-0728-7.
33. Iffeld BM, Mariano ER, Madison SJ, Loland VJ et al. Continuous femoral versus posterior lumbar plexus nerve blocks for analgesia after hip arthroplasty: a randomized, controlled study. *Anesth Analg* 2011; 113(4):897-903.
34. Hogan MV, Grant RE, Lee LJ. Analgesia for total hip and knee arthroplasty: a review of lumbar plexus, femoral, and sciatic nerve blocks. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)* 2009; 38(8):E129-33.
35. https://en.wikipedia.org/wiki/Lumbar_plexus
36. Capdevila X, Macaire P, Dadure C, et al. Continuous psoas compartment block for post-operative analgesia after total hip arthroplasty: new landmarks, technical guidelines, and clinical evaluation. *Anesth Analg* 2002; 94:1606-13.
37. Cuthbertson DP. Observations on the disturbance of metabolism produced by injury to the limbs. *Quart J Med* 1932; 25: 233–246.
38. Wilmore DW, Kehlet H. Management of patients in fast track surgery. *Br Med J* 2001; 322: 473–476
39. Wilmore DW. From Cuthbertson to Fast-Track Surgery: 70 Years of Progress in Reducing Stress in Surgical Patients. *Annals of Surgery*. 2002; 236(5):643-648.
40. Miller RD. Miller's anesthesia. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone/Elsevier, 2010; (7th ed.): 2940-43
41. Kehlet H. Modifications of responses to surgery by Neural Blockade. M.J. Cousins, P.O. Bridenbaugh (Eds.), Neural blocked in clinical anesthesia and management of pain, (vol. 5) Lippincot-Raven (1998), pp. 129–175
42. Rodgers A, Walker N, Schug S, McKee A, Kehlet H, van Zundert A et al. Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anaesthesia: results from overview of randomised trials. *BMJ*. 2000 Dec 16 ; 321(7275):1493.
43. Triantafyllopoulos G, Stundner O, Memtsoudis S, Poultides LA. Patient, Surgery, and Hospital Related Risk Factors for Surgical Site Infections following Total Hip Arthroplasty. *The Scientific World Journal*. 2015; 2015:979560. doi:10.1155/2015/979560.

44. Donatelli F, Vavassori A, Bonfanti S, Parrella P, Lorini L, Fumagalli R. et al. Epidural anesthesia and analgesia decrease the postoperative incidence of insulin resistance in preoperative insulin-resistant subjects only. *Anesth Analg* 2007; 104(6):1587-93
45. Ljungqvist O, Soop M, Hedström M. Why metabolism matters in elective orthopedic surgery: a review. *Acta Orthop.* 2007;78((5)):610–5. [PubMed]
46. Frisch A, Chandra P, Smiley D et al. Prevalence and Clinical Outcome of Hyperglycemia in the Perioperative Period in Noncardiac Surgery. *Diabetes Care* 2010; 33:1783-1788.
47. Esa Jämsen, Ove Furnes, Lars B Engesæter, Yrjö T Konttinen, Anders Odgaard, Anna Stefánsdóttir et al. Prevention of deep infection in joint replacement surgery. *Acta Orthop.* 2010 Dec; 81(6): 660–666. doi: 10.3109/17453674.2010.537805
48. Robert G Hahn, Stefan Ljunggren. Preoperative insulin resistance reduces complications after hip replacement surgery in non-diabetic patients (under spinal anesthesia) *BMC Anesthesiol* 2013; 13: 39. doi: 10.1186/1471-2253-13-39
49. Burton D, Nicholson G, Hall George. Endocrine and metabolic response to surgery. *Contin Educ Anaesth Crit Care* 2004; 4 (5): 144-147. doi: 10.1093/bjaceaccp/mkh040
50. P. G. Barash, B. F. Cullen and R. K. Stoelting. *Clinical Anesthesia*, 5th Edn.2009; Published by Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia, USA pp.1280-82
51. Schricker T, Lattermann R. Perioperative catabolism. *Can J Anaesth.* 2015 Feb ;62 (2):182-93. doi: 10.1007/s12630-014-0274-y.
52. Evans CH, Lee J, Ruhlman MK. Optimal glucose management in the perioperative period. *Surg Clin North Am.* 2015 Apr; 95(2):337-54.
53. Jämsen E, Nevalainen P, Eskelinen A, Kalliovalkama J, Moilanen T. Risk factors for perioperative hyperglycemia in primary hip and knee replacements. *Acta Orthopaedica.* 2015 Apr; 86(2)175
54. Velickovic I, Yan J, Gross JA. Modifying the neuroendocrine stress response. *Seminars in Anaesthesia, Perioperative Medicine and Pain.* 2002; 21, No 1 (March) 16-25.
55. 2015 American Diabetes Association (ADA) Diabetes Guidelines Summary Recommendations from NDEI Source: American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2015. *Diabetes Care.* 2015; 38 (suppl 1): S1-S93.
56. Lattermann R, Belohlavek G, Wittmann S, Füchtmeier B, Gruber M. The anticatabolic effect of neuraxial blockade after hip surgery. *Anesth Analg.* 2005 Oct; 101(4):1202-8
57. Gottschalk A, Rink B, Smektala R, Piontek A, Ellger B, Gottschalk A. Spinal anesthesia protects against perioperative hyperglycemia in patients undergoing hip arthroplasty. *J Clin Anesth.* 2014 Sep ; 26(6):455-60. doi: 10.1016/j.jclinane.2014.02.001.
58. Carli F. Physiologic considerations of Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) programs: implications of the stress response. *Can J Anaesth.* 2015; 62(2):110-9

59. Larsson S, Thelander U, Friberg S. C-reactive protein (CRP) levels after elective orthopedic surgery. *Clin Orthop Relat Res*. 1992 Feb; (275):237-42.
60. Bagry H, de la Cuadra Fontaine JC, Asenjo JF, Bracco D, Carli F. Effect of a continuous peripheral nerve block on the inflammatory response in knee arthroplasty. *Reg Anesth Pain Med*. 2008 Jan-Feb; 33(1):17-23.
61. Chloropoulou P, Iatrou C, Vogiatzaki T, Kotsianidis I, Trypsianis G, Tsigalou C et al. Epidural anesthesia followed by epidural analgesia produces less inflammatory response than spinal anesthesia followed by intravenous morphine analgesia in patients with total knee arthroplasty. *Med Sci Monit*. 2013 Jan 28; 19:73-80.
62. Imani F, Safari S. Pain Relief is an Essential Human Right”, We Should be Concerned about It. *Anesthesiol Pain Med* 2011;1(2):55–7. doi: 10.5812/aapm.2306.
63. Amiri HR, Zamani MM, Safari S. Lumbar plexus block for management of hip surgeries. *Anesth Pain Med*. 2014 Aug; 4(3):e19407.
64. de Leeuw MA, Zuurmond WWA, Perez RSGM. The Psoas Compartment Block for Hip Surgery: The Past, Present, and Future. *Anesthesiol Res Practice* 2011; 2011:1–6. doi: 10.1155/2011/159541.
65. Marino J, Russo J, Kenny M, Herenstein R, Livote E, Chelly JE. Continuous lumbar plexus block for postoperative pain control after total hip arthroplasty. A randomized controlled trial. *J Bone Joint Surg Am*. 2009; 91 (1): 29-37. doi: 10.2106/JBJS.H.00079.
66. Ilfeld BM, Mariano ER, Madison SJ, Loland VJ, Sandhu NS, Suresh PJ, Bishop ML, Kim TE, Donohue MC, Kulidjian AA, et al. Continuous femoral versus posterior lumbar plexus nerve blocks for analgesia after hip arthroplasty: a randomized, controlled study. *Anesth Analg*. 2011 Oct; 113(4):897-903.
67. Hogan MV, Grant RE, Lee L Jr. Analgesia for total hip and knee arthroplasty: a review of lumbar plexus, femoral, and sciatic nerve blocks. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)* 2009; 38(8): E129-33.
68. Voloshin AG, Lyadov KV, Kiryushin DN, Mukutsa IG, Serebryakov AB. Clinical aspects of the service of acute postoperative pain treatment. *Anesteziol Reanimatol* 2015; 60(1): 25-9.
69. Choi PT, Bhandari M, Scott J, Douketis J. Epidural analgesia for pain relief following hip or knee replacement. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003; (3): CD003071.
70. Tetsunaga T, Sato T, Shiota N, Tetsunaga T, Yoshida M, Okazaki Y, Yamada K. Comparison of Continuous Epidural Analgesia, Patient-Controlled Analgesia with Morphine, and Continuous Three-in-One Femoral Nerve Block on Postoperative Outcomes after Total Hip Arthroplasty. *Clin Orthop Surg* 2015; 7(2):164-70
71. Singelyn FJ, Ferrant T, Malisse MF, Joris D. Effects of intravenous patient-controlled analgesia with morphine, continuous epidural analgesia, and continuous femoral nerve sheath block on rehabilitation after unilateral total-hip arthroplasty. *Reg Anesth Pain Med*. 2000; 30(5):452-7.

72. Chan EY, Fransen M, Parker DA, Assam PN, Chua N. Femoral nerve blocks for acute postoperative pain after knee replacement surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 5:CD009941.
73. Jules-Elysee KM, Goon AK, Westrich GH, Padgett DE et al. Patient-controlled epidural analgesia or multimodal pain regimen with periarticular injection after total hip arthroplasty: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Bone Joint Surg Am.* 2015 May 20;97(10):789-98. doi: 10.2106/JBJS.N.00698.
74. Misiran KB, Yahaya LS. The effectiveness of patient-controlled epidural analgesia with ropivacaine 0.165% with fentanyl 2.0 micro g/ml or levobupivacaine 0.125% with fentanyl 2.0 micro g/ml as a method of postoperative analgesia after major orthopaedic surgery. *Middle East J Anaesthesiol.* 2013 Feb;22(1):59-64.
75. Jeffrey M. Richman, Spencer S. Liu, MD, Genevieve Courpas, Robert Wong, et al. Does Continuous Peripheral Nerve Block Provide Superior Pain Control to Opioids? A Meta-Analysis. *Anesth Analg* 2006;102:248 –57