

UNIVERZITET CRNE GORE
MEDICINSKI FAKULTET

Ognjenka Šarenac

UTICAJ PERIOPERATIVNO DATIH AMINOKISELINA,
LIDOKAINA I MAGNEZIJUMA NA SMANJENJE
SISTEMSKOG INFLAMATORNOG ODGOVORA I
POSTOPERATIVNOG BOLA KOD VELIKIH
ABDOMINALNIH OPERACIJA

DOKTORSKA DISERTACIJA

Podgorica, 2023.

UNIVERSITY OF MONTENEGRO
FACULTY OF MEDICINE

Ognjenka Šarenac

THE IMPACT OF PERIOPERATIVELY ADMINISTERED
AMINO ACIDS, LIDOCAINE AND MAGNESIUM ON THE
REDUCTION OF SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE
AND POSTOPERATIVE PAIN ASSOCIATED WITH MAJOR
ABDOMINAL SURGERY

DOCTORAL DISSERTATION

Podgorica, 2023.

PODACI O DOKTORANDU, MENTORU I ČLANOVIMA KOMISIJE

Doktorand

Ime i prezime: Ognjenka Šarenac

Datum rođenja: 03.05.1979.godine, Mostar, Bosna i Hercegovina

Naziv završenog studijskog programa i godina završetka: Medicinski fakultet Univerziteta Crne Gore, 2005.godina

Mentor: Akademik Prof. dr Ranko Lazović, redovni profesor, Univerzitet Crne Gore, Medicinski fakultet

Komentor: Prof. dr Ivan Palibrk, vanredni profesor, Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet

Komisija za ocjenu prijave doktorske disertacije:

Prof. dr Miodrag Radunović, redovni profesor, Univerzitet Crne Gore, Medicinski fakultet

Akademik Prof. dr Ranko Lazović, redovni profesor, Univerzitet Crne Gore, Medicinski fakultet

Prof. dr Ivan Palibrk, vanredni profesor, Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet

Prof. dr Ljubica Pejakov, redovna profesorica, Univerzitet Crne Gore, Medicinski fakultet

Prof. dr Milica Martinović, redovna profesorica, Univerzitet Crne Gore, Medicinski fakultet

Komisija za ocjenu i odbranu doktorske disertacije:

Prof. dr Miodrag Radunović, redovni profesor, Univerzitet Crne Gore, Medicinski fakultet

Akademik Prof.dr Ranko Lazović, redovni profesor, Univerzitet Crne Gore, Medicinski fakultet

Prof. dr Ivan Palibrk, vanredni profesor, Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet

Prof. dr Milica Martinović, redovna profesorica, Univerzitet Crne Gore, Medicinski fakultet

Prof. dr Predrag Stevanović, redovni profesor, Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet

Datum odbrane: 28.06.2023. godine

INFORMATIONS ON DOCTORAL STUDENT, MENTORS AND COMMITTEE MEMBERS

Information on doctoral student

Name and surname: Ognjenka Šarenac

Date and place of birth: 03.05.1979. godine, Mostar, Bosna i Hercegovina

Name of completed study program and year of graduation: Faculty of Medicina, University of Montenegro, 2005.

Mentor:

Acc. Prof. dr Ranko Lazović, University of Montenegro, Faculty of Medicine

Comentor:

Prof. dr Ivan Palibrk, University of Belgrade, Faculty of Medicine, Serbia

Thesis and candidate assessment committee:

Prof.dr Miodrag Radunović, University of Montenegro, Faculty of Medicine

Acc. Prof.dr Ranko Lazović, University of Montenegro, Faculty of Medicine

Prof. dr Ivan Palibrk, University of Belgrade, Faculty of Medicine, Serbia

Prof. dr Ljubica Pejakov, University of Montenegro, Faculty of Medicine

Prof. dr Milica Martinović, University of Montenegro, Faculty of Medicine

Doctoral dissertation evaluation and defense committee:

Prof. dr Miodrag Radunović, University of Montenegro, Faculty of Medicine

Acc. Prof. dr Ranko Lazović, University of Montenegro, Faculty of Medicine

Prof. dr Ivan Palibrk, University of Belgrade, Faculty of Medicine, Serbia

Prof. dr Milica Martinović, University of Montenegro, Faculty of Medicine

Prof. dr Predrag Stevanović, University of Belgrade, Faculty of Medicine, Serbia

Date of defense: 28.06.2023.

Izražavam veliku zahvalnost mojim mentorima – akademiku Ranku Lazoviću i profesoru Ivanu Palibrku; na savjetima, strpljenju, podršci i pomoći u toku pripreme i izrade doktorske disertacije.

Dugujem zahvalnost kolegama iz Kliničkog centra Crne Gore sa kojima svakodnevno saradujem u brojnim izazovima anesteziologije i hirurgije; a ta saradnja je bila od maksimalne pomoći u toku ovog dokorskog istraživanja.

Najiskrenije zahvaljujem svojoj porodici na podršci, ljubavi i vjerovanju u moj profesionalni i naučni put.

Dr Ognjenka Šarenac

PODACI O DOKTORSKOJ DISERTACIJI

Naziv doktorskih studija: Doktorske akademske studije Univerziteta Crne Gore, Medicinski fakultet, Doktorski studijski program: Medicina

Naslov doktorske disertacije: Uticaj perioperativno datih aminokiselina, lidokaina i magnezijuma na smanjenje sistemskog inflamatornog odgovora i postoperativnog bola kod velikih abdominalnih operacija

Datum prijave doktorske teze: 30.09.2021. godine

Datum sjednice Senata Univerziteta Crne Gore na kojoj je prihvaćena teza: 25.01.2022. godine

Rezime/Izvod iz teze

Uvod: Savremeni protokoli anestezije u abdominalnoj hirurgiji su usmjereni na ubrzani i poboljšani oporavak pacijenata koji uključuje redukciju postoperativne inflamacije i bola, brže uspostavljanje peristaltike, kao i prevenciju postoperativnih komplikacija. Moderna literatura sadrži više dokaza o antiinflamatornom i analgetskom dejstvu zasebno ordiniranih rastvora perioperativnog lidokaina, magnezijuma i aminokiselinskih rastvora. Ne postoje publikovani radovi o simultanom dejstvu sve tri navedene supstance u anesteziji.

Ciljevi: Odrediti stepen i obrazac inflamatornog odgovora povezanog sa abdominalnim operacijama u grupi pacijenata sa konvencionalnom anestezijom i grupi pacijenata kojoj je perioperativno ordiniran lidokain, aminokiselinski rastvor i magnezijum. Takođe, cilj je bio i uporediti stepen i obrazac inflamatornog odgovora u obje grupe pacijenata; kao i intenzitet postoperativnog bola i komplikacije između grupa.

Metode: Sprovedena je prospektivna, randomizirana klinička studija na 100 pacijenata (distribuiranih u dvije grupe po 50 pacijenata) sa velikim abdominalnim operacijama: Grupa 1 - interventna (sa perioperativno primijenjenim rastvorima lidokaina, magnezijuma

i aminokiselina) i Grupa 2 (kontrolna). Evaluirani su preoperativni, intraoperativni i postoperativni klinički i biohemijski parametri u pravcu analize uticaja navedene kombinacije lijekova na postoperativni inflamatorni odgovor, bol i pojavu komplikacija (gradiranih po Clavien-Dindo klasifikaciji). Među najznačajnijim postoperativnim parametrima uključenim u studiju izdvajaju se: broj leukocita, neutrofila, limfocita, trombocita; nivo fibrinogena, CRP (C-reaktivnog proteina), IL(interleukina)-6, PCT (prokalcitonina); aksilarna TT (tjelesna temperatura), intenzitet bola na NRS (numeričkoj rejting skali); kao i vrijeme pojave prvih gasova i stolice. Studija je odobrena od strane Etičkog komiteta Kliničkog centra Crne Gore (03/01-6031/1) i sprovedena u skladu sa Helsinškom deklaracijom.

Rezultati: Odnos pacijenata muškog i ženskog pola u Grupi 1 je bio 60%-40%, a u Grupi 2 50%-50%. Najčešća indikacija za operaciju u obje grupe je bio karcinom rektuma (40% u Grupi 1 i 42% u Grupi 2), dok je najčešći komorbiditet bila hipertenzija (28% u Grupi 1 i 38% u Grupi 2). Nije postojala statistički značajna razlika između grupa po polnoj distribuciji, indikaciji za operaciju i komorbiditetima. U analizi intraoperativnih parametara nađena je značajno niža vrijednost end-tidal CO₂ na uvodu u anesteziju (30,08±3,25 mmHg) i nakon vađenja preparata (29,70±3,75mmHg) u Grupi 1 u usporedbi sa Grupom 2 (32,00±3,93 i 32,86±3,55mmHg) (p=0.002; p<0.001). Takođe, intraoperativni bazni eksces je bio manje izražen u Grupi 1 u oba mjerenja (-2,28±1,83 i -4,02±1,66) u usporedbi sa Grupom 2 (-3,74±1,18 i -5,24±1,63) (p<0.001). U postoperativnom periodu, Grupa 1 je pokazala značajno niži broj leukocita i limfocita od 1.-5. postoperativnog dana; niži broj neutrofila od 2.-5. postoperativnog dana; niži nivo fibrinogena od 6h postoperativno do 5. postoperativnog dana; kao i niži nivo CRP, PCT i IL-6 od 2h postoperativno do 5. postoperativnog dana. Takođe, Grupa 1 je pokazala značajno nižu TT, niži skor na NRS i bržu pojavu gasova (2,12±0,59 dana vs. 4,16±1,02 dana) i stolice (3,18±0,80 dana vs. 6,40±1,29 dana) (p<0.001). Nije postojala statistički značajna razlika između grupa po pitanju postoperativnog broja trombocita; kao i nivoa hepatičnih enzima (izuzev gama-glutamyl transferaze koja je bila niža u Grupi 1). Najveći broj postoperativnih komplikacija u obje grupe pripadao je Clavien-Dindo gradusima I i

II, bez razlike između grupa po pitanju Clavien-Dindo gradusa ($p=0,476$) i vrsti komplikacija ($p=0,281$).

Zaključak: U ovdje prezentovanom istraživanju pokazan je antiinflamatorni, analgetski i prokinetski efekat perioperativne upotrebe aminokiselina, lidokaina i magnezijuma kod velikih abdominalnih operacija. Takođe, interventna grupa je intraoperativno pokazala bolju tkivnu oksigenaciju i smanjenu produkciju laktata. Ova studija može imati značajne implikacije u kliničkom radu; budući da sinergizam, bezbjednost upotrebe i niska cijena ispitivanih supstanci olakšavaju njihovu primjenu u anesteziji i multimodalnoj perioperativnoj analgeziji u abdominalnoj hirurgiji.

Ključne riječi: aminokiselinski rastvori, lidokain, magnezijum, inflamacija, postoperativni bol, analgezija

Naučna oblast: Medicina

Uža naučna oblast: Anesteziologija sa reanimatologijom i terapijom bola

UDK broj:

DATA ON THE DOCTORAL DISSERTATION

Name of doctoral studies: Doctoral academic studies at the University of Montenegro, Faculty of Medicine, Doctoral study program: Medicine

Doctoral thesis title: The impact of perioperatively administered amino acids, lidocaine and magnesium on the reduction of systemic inflammatory response and postoperative pain associated with major abdominal surgery

Thesis application date : 30.09.2021.

Thesis acceptance date (UoM Senate Session): 25.01.2022.

Abstract/ Thesis Overview:

Introduction: Modern anesthesia for abdominal surgery is focused on an enhanced and accelerated recovery of patients, involving the reduction of postoperative inflammation and pain, faster return of peristalsis, as well as prevention of complications. Contemporary literature contains many pieces of evidence of the anti-inflammatory and analgesic action of perioperatively administered lidocaine, magnesium and amino acids (used separately). There are no reports of action of all three substances used simultaneously in anesthesia.

Aims: To determine the extent and the form of the inflammatory response after abdominal surgery in the patients undergoing conventional anesthesia and the patients who received perioperative lidocaine, amino acids and magnesium. Furthermore, the inflammatory response was compared between the two groups, as well as the degree of postoperative pain and complications.

Methods: A prospective, randomized clinical study was performed involving 100 patients (two groups of 50 patients each) undergoing major abdominal surgery: Group 1 – experimental (receiving perioperative lidocaine, amino acids and magnesium) and Group 2 (controls). A set of preoperative, intraoperative and postoperative clinical and biochemical parameters was evaluated in order to examine the influence of this combination of drugs on the postoperative inflammatory response, pain and complications (graded using the

Clavien-Dindo classification). The most important postoperative parameters evaluated herein were: leukocyte, neutrophil, lymphocyte and platelet counts; fibrinogen, CRP (C-reactive protein), IL(interleukin)-6 and PCT (procalcitonin) levels; axillary BT (body temperature), pain intensity on NRS (numeric rating scale), as well as time to first flatus and bowel movement. The study was approved by the Ethics Committee of the Clinical Center of Montenegro (03/01-6031/1), in accordance with the Declaration of Helsinki.

Results: The ratio of male to female patients was 60%-40% in Group 1 and 50%-50% in Group 2. The most common indication for surgery was rectal cancer in both groups (40% in Group 1 and 42% in Group 2), and the most common comorbidity was arterial hypertension (28% in Group 1 and 38% in Group 2). There was no significant difference regarding sex, indication for surgery and comorbidities between the groups. Intraoperative analysis showed a significantly lower end-tidal CO₂ levels in Group 1 upon induction of anesthesia ($30,08 \pm 3,25$ mmHg) and after the specimen removal ($29,70 \pm 3,75$ mmHg) compared to Group 2 ($32,00 \pm 3,93$ and $32,86 \pm 3,55$ mmHg) ($p=0.002$; $p<0.001$). Intraoperative base excess was less severe in Group 1 in both measurements ($-2,28 \pm 1,83$ i $-4,02 \pm 1,66$) compared to Group 2 ($-3,74 \pm 1,18$ i $-5,24 \pm 1,63$) ($p<0.001$). Postoperatively, Group 1 showed significantly lower leukocyte and lymphocyte levels on POD (postoperative day) 1-5; lower neutrophil levels on POD 2-5; lower fibrinogen levels from 6h postoperatively to POD 5; as well as lower CRP, PCT and IL-6 levels from 2h postoperatively to POD 5. Group 1 also showed lower BT and NRS score, as well as shorter time to first flatus ($2,12 \pm 0,59$ days vs. $4,16 \pm 1,02$ days) and bowel movement ($3,18 \pm 0,80$ days vs. $6,40 \pm 1,29$ days) ($p<0.001$). There was no significant difference regarding the postoperative platelet count, as well as hepatic enzyme levels (except gamma-glutamyl transferase level, which was lower in Group 1). The majority of postoperative complications in both groups were Clavien-Dindo grades I and II, without any significant difference regarding the Clavien-Dindo grades ($p=0,476$) or the type of complications ($p=0,281$).

Conclusion: The research presented herein contains the description of the anti-inflammatory, analgesic and prokinetic effect of the perioperative use of amino acids, lidocaine and magnesium in major abdominal surgery. Furthermore, the experimental group showed a superior tissue oxygenation and a reduced production of lactate. This study may have certain implications in clinical work; owing to the fact that the synergism, the safety and the low price of the examined drugs facilitate their use in anesthesia and multimodal perioperative analgesia in abdominal surgery.

Keywords: amino acid solution, lidocaine, magnesium, inflammation, postoperative pain, analgesia

Scientific field: Medicine

The branch of scientific field: Anesthesiology, reanimatology and pain therapy

UDC number:

PREDGOVOR

Abdominalna hirurgija je povezana sa sistemskim inflamatornim odgovorom na traumu koji utiče na brzinu i kvalitet oporavka hirurškog pacijenta. Postoperativni inflamatorni odgovor se karakteriše aktivacijom pro- i antiinflamatornih mehanizama, posljedičnom imunodeficijencijom i poremećajima homeostaze koji mogu dovesti do pojave komplikacija. Među najčešćim faktorima koji su povezani sa produženom hospitalizacijom poslije abdominalne operacije u literaturi se navode postoperativna pareza crijeva i bol. Fokus mnogih savremenih studija je multimodalna perioperativna analgezija koja teži snižavanju intenziteta postoperativnog bola i što ranijem funkcionalnom oporavku pacijenta. Uzevši u obzir da postoperativna inflamacija potencira bol, adekvatna antiinflamatorna terapija predstavlja jedan od stubova multimodalne analgezije. Takođe, kontrola postoperativne inflamacije smanjuje rizik od nastanka komplikacija redukcijom hiperkatabolizma i disregulacije imunskog sistema.

Brojna istraživanja su usmjerena na antiinflamatorna i analgetska svojstva lidokaina i magnezijuma u hirurgiji. Lidokain, čije mjesto u hirurgiji je dominantno obilježeno dejstvom u lokalnoj anesteziji, snižava postoperativni bol blokadom natrijum-kalijum pumpe, kao i antagonizmom N-metil-D-aspartat (NMDA) receptora. Podudaran mehanizam dejstva ima i magnezijum; a ta dva lijeka u više studija ispoljavaju antiinflamatorno dejstvo. Takođe, potvrđen je prokinetski efekat lidokaina kod abdominalnih hirurških pacijenata. Manji broj studija je potvrdio antiinflamatorno dejstvo perioperativno ordiniranih aminokiselinskih rastvora.

Naučno-istraživački iskorak ove doktorske disertacije sastoji se u ispitivanju dejstva simultano ordiniranih rastvora lidokaina, magnezijuma i aminokiselina na postoperativnu inflamaciju, bol, crijevnu peristaltiku i pojavu komplikacija kod pacijenata sa velikim abdominalnim operacijama. Praktični i klinički značaj ove studije ogleda se u činjenici da se radi o svakodnevno dostupnim lijekovima čije bi povoljno dejstvo u ovdje ispitivanom pravcu značilo njihovu liberalnu upotrebu u anesteziji i analgeziji hirurških pacijenata.

SADRŽAJ

1.	UVOD.....	1
1.1.	Inflamatorni odgovor na traumu u hirurgiji.....	1
1.2.	Inflamatorni odgovor u abdominalnoj hirurgiji.....	11
1.2.a.	Translokacija endotoksina.....	11
1.2.b.	Promjene u zidu crijeva i peritonealnoj duplji.....	12
1.2.c.	Sistemske promjene.....	13
1.2.d.	SIRS u abdominalnoj hirurgiji.....	15
1.3.	Fiziologija i patofiziologija bola kod hirurških bolesnika.....	19
1.4.	Značaj aminokiselinskih rastvora; lidokaina i magnezijuma u anesteziologiji.....	24
1.4.a.	Aminokiselinski rastvori.....	24
1.4.b.	Lidokain.....	28
1.4.c.	Magnezijum.....	35
2.	CILJEVI ISTRAŽIVANJA I HIPOTEZE.....	38
2.1.	Ciljevi istraživanja.....	38
2.2.	Hipoteze.....	38
3.	MATERIJAL I METODE.....	39
3.1.	Prikaz studije i selekcija pacijenata.....	39
3.2.	Protokol anestezije.....	40
3.3.	Proces randomizacije.....	42
3.4.	Praćenje parametara od značaja za studiju.....	44
3.5.	Statistička analiza.....	45
4.	REZULTATI.....	46
4.1.	Preoperativni podaci.....	46
4.2.	Intraoperativni podaci.....	50
4.3.	Postoperativni podaci.....	52
5.	DISKUSIJA.....	81
6.	ZAKLJUČCI.....	98
7.	REFERENCE.....	100

1. UVOD

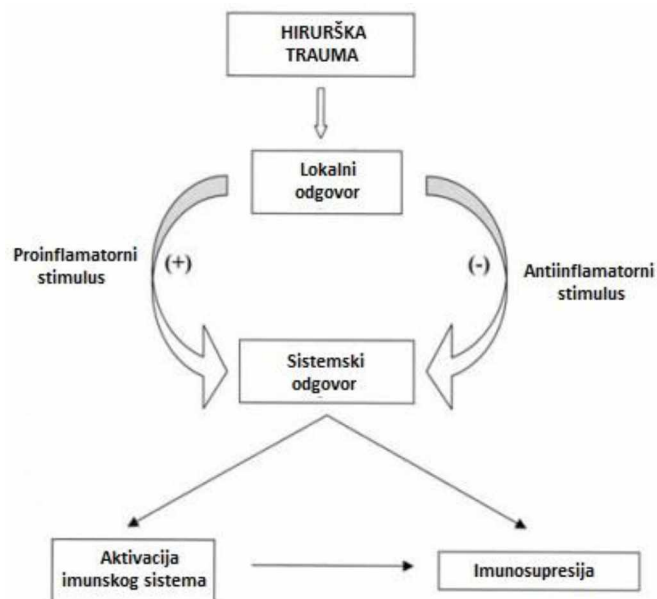
1.1. Inflamatorni odgovor na traumu u hirurgiji

Hirurški rad karakteriše lokalno oštećenje tkiva, prekid fizičkih barijera i izmjena fizioloških mehanizama homeostaze; što sveukupno predstavlja traumatsko dejstvo na organizam. Pored direktnog oštećenja tkiva i manipulacije organima, hirurško liječenje predstavlja i razne forme traumatskog dejstva na organizam u vidu intravenske kanulacije, endotrahealne intubacije i opšte anestezije, urinarne kateterizacije, ordiniranja medikamenata, transfuzije komponenti i derivata krvi. Rezultat je poremećaj homeostaze koji predstavlja kombinaciju inhibicije celularnog odgovora i oslobađanja proinflamatornih citokina. Takođe, razni anestetički agensi su prepoznati kao imunomodulatori; bilo kroz direktni uticaj na imunokompetentne ćelije, bilo kroz indirektno dejstvo na modifikaciju ćelijskog odgovora na stres (1).

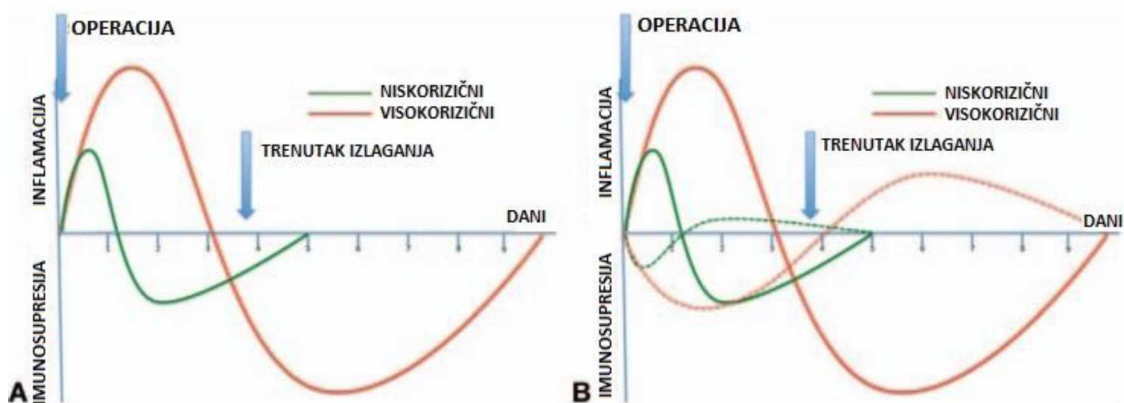
Disregulacija inflamatorne kaskade koja se javlja u perioperativnom periodu ima za posledicu hiperkatabolizam, izmjenu odbrambenih funkcija organizma, kao i povećan rizik od postoperativnih komplikacija (u prvom redu infektivnih, kao i cirkulatornih). Nivoi inflamatornih medijatora reflektuju prisustvo i intenzitet inflamacije, kao i stepen oštećenja tkiva (2). Takođe, direktno su povezani sa kliničkim ishodima poput stepena postoperativnog bola, vremena mobilizacije i dužine hospitalizacije (3).

Osnova mehanizma inflamatornog odgovora na hiruršku traumu prikazana je na Slici 1; dok je odnos između inflamacije i imunosupresije kod hirurškog pacijenta prikazan na Slikama 2 i 3. Odgovor organizma na traumu, uključujući i hirurški zahvat, obuhvata oslobađanje inflamatornih medijatora (reaktanata akutne faze) i depresiju celularnog imuniteta. Na početku hirurške intervencije, simpatički nervni sistem neuroendokrinim putem povećava lučenje kateholamina, kortikotropin-releasing hormona, hormona rasta i vazopresina. Efekat kortikotropin-releasing hormona javlja se u vidu porasta lučenja kortizola iz kore nadbubrežnih žlijezda (pik se javlja nakon 4-6h). Operativna trauma redukuje efekat negativne povratne sprege kortizola na kortikotropin-releasing hormon. Opšti endokrini i metabolički odgovor na hiruršku traumu se karakteriše porastom

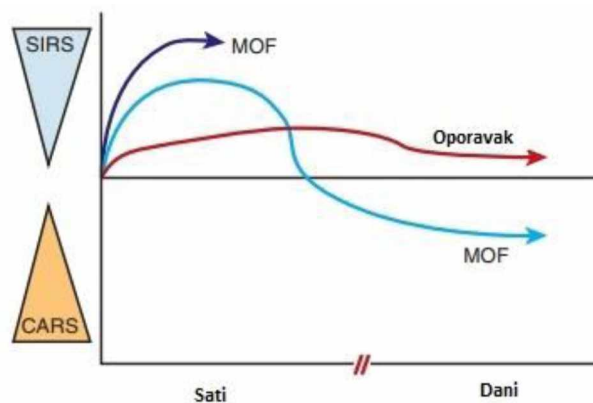
katabolizma, hiperglikemijom, razgradnjom skeletnih mišića, lipolizom, retencijom vode i natrijuma. (4). Neuroendokrini odgovor na hiruršku traumu je prikazan na Slici 4.



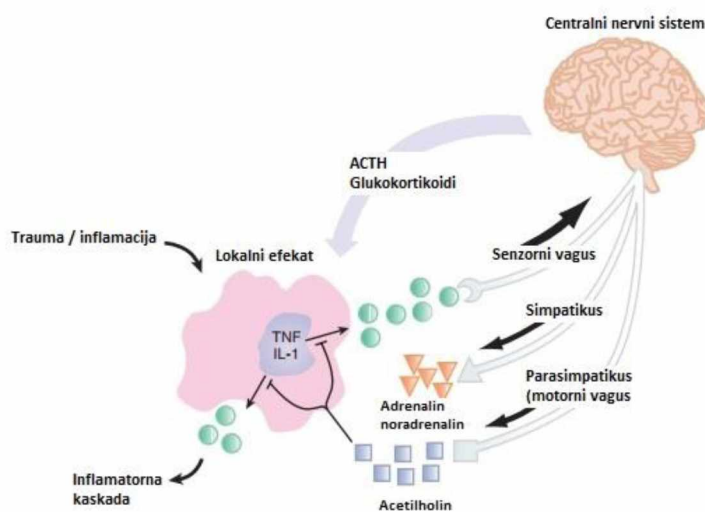
Slika 1. Osnova mehanizma inflamatornog odgovora na hiruršku traumu.



Slika 2. Konceptualni dijagram imunskog odgovora na hiruršku traumu (adaptirano iz rada Alazawi i saradnika (5)). A: ilustracija odnosa prve (proinflamatorne) i druge (imunosupresivne) postoperativne faze kod niskorizičnih i visokorizičnih pacijenata (obilježen je najznačajniji trenutak izlaganja patogenima). B: Ilustracija savremenog modela tumačenja postoperativne imunosupresije koji akcentuje postoperativni odgovor antiinflamatornih mehanizama (isprekidane linije).

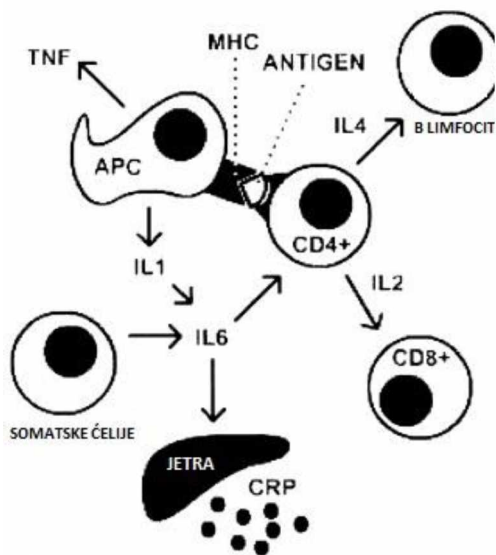


Slika 3. Šematski prikaz SIRS (eng. *systemic inflammatory response syndrome* – sindrom sistemskog inflamatornog odgovora) i CARS (eng. *compensatory anti-inflammatory response syndrome* – sindrom kompenzatornog antiinflamatornog odgovora). Ekscesivni SIRS dovodi do MOF (eng. *multiple organ failure* – višestruko zatajenje organa) u prvim satima nakon operacije; dok naglašeni CARS može dovesti do istog ishoda u prvim postoperativnim danima. Oporavak zahtijeva balansirani odnos između pro- i antiinflamatornih mehanizama (adaptirano iz Schwartz's Principles of Surgery) (6).

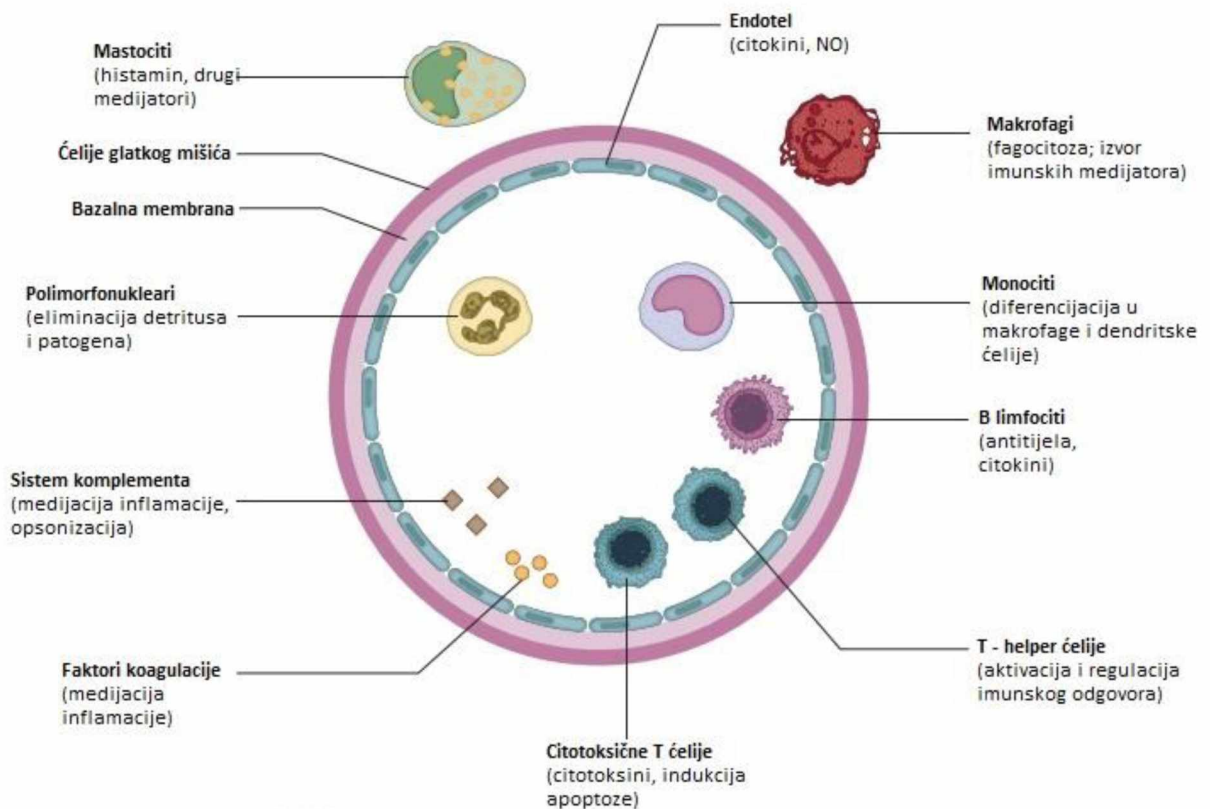


Slika 4. Neuroendokrini odgovor na traumu (adaptirano iz Schwartz's Principles of Surgery) (6).

Brojni medijatori inflamacije - uključujući TNF (eng. *tumor necrosis factor* – faktor nekroze tumora)- α ; IL (interleukin)-1; IL-2; IL-6; IL-12; GM-CSF (eng. *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor* - faktor stimulacije kolonija granulocita-makrofaga); metabolite arahidonske kiseline; komponente komplementa, kalikrein-kinin sistem; histamin, tip 1 interferon (IFN) - pokreću i pospješuju inflamatorni odgovor (7). Kratak prikaz inicijacije inflamatornog odgovora dat je na Slici 5; dok su osnovne komponente imunskog sistema prikazane na Slici 6. Istovremeno sa proinflamatornim reakcijama, aktiviraju se proporcionalni antiinflamatorni sistemi objedinjeni u pojmu CARS (eng. *compensatory anti-inflammatory response syndrome* – sindrom kompenzatornog antiinflamatornog odgovora) (8). *In vitro* i animalne studije su dokazale da produkcija IL-1, TNF i IL-6 stimuliše hipotalamo-hipofiznu osovinu sa uticajem na nadbubrežne žlijezde u pravcu hipersekrecije glukokortikoida. Glukokortikoidi smanjuju lučenje inflamatornih citokina (9). Fiziološke i patofiziološke karakteristike najznačajnijih citokina u inflamatornom odgovoru na traumu su date u Tabeli 1; dok se u Tabeli 2 nalazi sažetak kliničkih karakteristika nekih od najznačajnijih reaktanata akutne faze.



Slika 5. Šematski prikaz inicijacije inflamatornog odgovora u organizmu (adaptirano iz rada Buunen i saradnika (10)). TNF – eng. *tumor necrosis factor* (faktor nekroze tumora); MHC – eng. *major histocompatibility complex* (glavni kompleks histokompatibilnosti); IL – interleukin; APC – antigen-prezentujuće ćelije; CD – eng. *cluster of differentiation* (klaster diferencijacije površinskih celularnih molekula); CRP – C-reaktivni protein.



Slika 6. Osnovne komponente imunskog sistema (adaptirano iz Sabiston Textbook of Surgery) (11).

Tabela 1. Najznačajniji citokini u inflamatornom odgovoru na traumu (adaptirano iz Schwartz's Principles of Surgery) (6).

Citokin	Mjesto produkcije	Karakteristike
TNF (faktor nekroze tumora)	Makrofagi/monociti, Kupfferove ćelije, neutrofili	Među najranijim reaktantima; aktivira mehanizme šoka i katabolizma
IL (interleukin) - 1	Makrofagi/monociti, B i T limfociti, NK (eng. <i>natural killer</i>) ćelije	Kroz dvije forme (α i β) ispoljava slične kliničke efekte kao TNF; promoviše lučenje β -endorfina u hipofizi
IL-2	T limfociti	Promoviše proliferaciju i reguliše apoptozu limfocita; produkciju imunoglobulina (Ig)
IL-3	T limfociti, makrofagi, eozinofili, mastociti	Reguliše proliferaciju i diferencijaciju hematopoetskih progenitornih ćelija
IL-4	T limfociti, mastociti, bazofili	Indukuje produkciju IgG4 i IgE, inhibira produkciju TNF, IL-1, IL-6, IL-8
IL-5	T limfociti, eozinofili, mastociti, bazofili	Promoviše proliferaciju eozionofila i inflamaciju disajnih puteva
IL-6	Makrofagi, B limfociti, neutrofili	Proizvodi se od strane praktično svih imunogenih ćelija; cirkulišući nivoi su proporcionalni sa stepenom traume; prolongira vrijeme preživljavanja aktiviranih neutrofila
IL-8	Makrofagi/monociti, T limfociti, bazofili	Indukuje hemotaksiju neutrofila, bazofila, eozinofila i limfocita
IL-10	T i B limfociti, makrofagi, bazofili	Antiinflamatorni citokin
IL-12	Makrofagi/monociti, neutrofili	Promoviše diferencijaciju Th1 ćelija, sinergistička aktivnost sa IL-2
IL-13	T limfociti	Promoviše funkciju B limfocita
IL-15	Makrofagi/monociti, epitelne ćelije	Anti-inflamatorni efekat, promoviše aktivaciju limfocita
IL-18	Makrofagi, Kupfferove ćelije	Dejstvo podudarno sa IL-12
Interferon-γ	T limfociti, NK ćelije, makrofagi	Reguliše dejstvo IL-12 i IL-18
GM-CSF	T limfociti, fibroblasti, endotel	Promoviše inflamaciju i zarastanje rane aktivacijom leukocita
IL-21	T limfociti	Aktivira NK ćelije, B i T limfocite

Tabela 2. Sažetak kliničkih karakteristika nekih od najznačajnijih reaktanata akutne faze (adaptirano iz rada Pierrakos i Vincent (12)).

Biomarker	Evaluiran u kliničkim studijama	Evaluiran kao prognostički faktor	Komentar
Ceruloplazmin	A*	Da	Predviđa insuficijenciju jetre u sepsi
Serum-amiloid A	B**	Da	Korelira sa CRP u septičnom šoku
C-reaktivni protein	C***	Da	Predviđa terapijski odgovor
Feritin	B	Da	Predviđa preživljavanje
α 1 – kiseli glikoprotein	B	Da	Predviđa preživljavanje
Hepcidin	B	Ne	Povišen u sepsi
Lipopolisaharid-vezujući protein	C	Da	Povišen u sepsi
Prokalcitonin	C	Da	Povišen u infekcijama (determiniše infektivni od neinfektivnog SIRS)
Pentraksin 3	C	Da	Predviđa preživljavanje
<p>Pojašnjenje:</p> <p>* - Klinička studija sa manje od 20 pacijenata</p> <p>** - Klinička studija sa 20-50 pacijenata</p> <p>*** - Klinička studija sa više od 50 pacijenata</p>			

TNF- α je u celularnoj biologiji prepoznat kao „srž“ inflamatornog odgovora, čije dejstvo rezultira sekrecijom sekundarnih citokina: proinflamatornog IL-6 i antiinflamatornog IL-10. Dalje, stimuliše fagocitozu i utiče na metabolizam lipida u skladu sa odgovorom na traumu. U kliničkoj medicini, TNF- α se smatra odgovornim za fiziološke

reakcije na traumu, isprva opisane na pacijentima u septičnom šoku: hipotenzija, tahikardija, oligurija, porast tjelesne temperature (TT) i izmjene mentalnog statusa (13).

IL-6 je multipotentni proinflamatorni citokin sa brojnim efektima u inflamatornoj kaskadi, imunskom odgovoru i hematopoezi. IL-6 aktivira reaktante akutne faze (CRP (C-reaktivni protein) i PCT (prokalcitonin)), a dejstvom na GM-CSF mobilise progenitore neutrofila u kostnoj srži, dovodeći do periferne granulocitoze. Smatra se ključnim u finalnim stadijumima razvoja plazmocita. Simultano sa proinflamatornim dejstvima, IL-6 pospješuje antiinflamatornu kaskadu koja ima efekat negativne povratne sprege na lučenje IL-1 i TNF- α (5). Nivo cirkulišućeg IL-6 raste već 90 minuta nakon laparotomije (14), dok se pik nivoa IL-6 najčešće javlja između 12h i 24h nakon operacije (15); po određenim podacima čak i do 48-72h (4,16). Trend porasta IL-6 korelira sa generalnim kretanjem vrijednosti CRP nakon traume, sa početkom porasta 4-6h nakon traumatskog događaja i pikom oko 48h (17) (u rasponu od 24-72h nakon operacije) (2,4); a po pojedinim autorima može ostati eleviran i naredne 2 nedjelje poslije abdominalne operacije (18).

IL-10, proizvod Th2 ćelija sa antiinflamatornim dejstvom ostvaruje svoj efekat kroz inhibiciju produkcije IFN- γ , TNF- α , IL-6 i GM-CSF (1).

Prvi opis CRP datira iz 1930. godine, kada je otkriven od strane Tilleta i Francisa u lobarnoj pneumoniji; inicijalno sa mišljenjem da je u pitanju bakterijski faktor virulencije. Međutim, daljim studijama otkriveno je da je CRP pratilac brojnih infekcija i inflamatornih stanja, te je svrstan u reaktante akutne faze. CRP proizvode hepatociti dominantno nakon stimulacije od strane IL-6. Akutna ili hronična inflamacija dovodi do porasta CRP; a njegov nivo se prati kao parametar stepena inflamacije i pokazatelj terapijskog odgovora. CRP aktivira sistem komplementa i pospješuje fagocitozu, povećava sintezu azot-monoksida i ekspresiju adhezivnih molekula; u isto vrijeme stimulišući i antiinflamatornu kaskadu (stimulacijom lučenja IL-10 i inhibicijom sinteze IL-12, TNF- α i IFN- γ) (19).

PCT je prvi put opisan kao reaktant u sepsi 1993. godine. Fiziološko mjesto sekrecije PCT su parafolikularne C ćelije tireoidne žlijezde; a u toku inflamatornog odgovora na traumu i septičnog odgovora na patogene, PCT luče i neuroendokrine žlijezde pluća i gastrointestinalnog trakta (ekstratireoidno porijeklo). Nivo PCT kod zdravih ljudi je vrlo nizak (0,01 – 0,05 ng/ml) (20). PCT je povišen sklopu inflamatornog odgovora na

traumu i hirurgiju; kao i u sepsi i u neinfektivnom SIRS (eng. *systemic inflammatory response syndrome* – sindrom sistemskog inflamatornog odgovora). Endotoksin (snažan faktor virulencije Gram-negativnih bakterija) izaziva porast PCT već 4h nakon intravenske injekcije u eksperimentalnom modelu (21). Brzina odgovora PCT na dejstvo patogena u organizmu čini ovaj biomarker korisnim u svakodnevnoj kliničkoj praksi, u usporedbi sa standardnim mikrobiološkim pristupom dokazivanja septičnog uzroka inflamatornog stanja. Takođe, nivo PCT direktno korelira sa stepenom sistemske inflamacije (kao i sa nivoom cirkulišućeg TNF- α), te se određivanje PCT može koristiti u monitoringu terapijskog efekta (22). Vrijednost PCT je direktno proporcionalna sa intenzitetom hirurške traume (23), stepenom organske disfunkcije (24); hipovolemije nakon traume (25); kao i šansom letalnog ishoda u sepsi (26). Studija Balci i saradnika iz 2009. godine na 113 pacijenata sa teškom traumom liječenih u intenzivnoj njezi je pokazala da se porast PCT javlja na samom početku bakterijskih infekcija, dok CRP značajnije raste tek u slučaju teške sepse ili septičnog šoka. Autori predlažu upotrebu PCT kao skrining bakterijskih infektivnih komplikacija kod pacijenata u intenzivnoj njezi (27).

Leukocitoza se javlja unutar 24h od hirurške traume i nastaje na račun neutrofilije, a potom neutrofile iz plazme preuzimaju jetra, slezina i kostna srž što dovodi do regresije leukocitoze (4). Akutnu fazu odgovora na hiruršku traumu karakteriše inhibicija polimorfonukleara i deplecija T limfocita (prvenstveno T helper ćelija) (18,28). U studiji na 61 pacijentu sa elektivnom kolorektalnom resekcijom (bez intraabdominalnih komplikacija), Glatz i saradnici navode treći postoperativni dan kao najčešći trenutak regresije sistemske leukocitoze; dok se intraperitonealna koncentracija leukocita smanjivala četvrtog postoperativnog dana (29). Dokazan je deficit fagocitoze u serumu u neposrednom postoperativnom periodu. Smatra se da je fagocitoza inhibirana zbog neadekvatne opsonizacije od strane IgG (imunoglobulin G) i sistema komplementa; kao i zbog celularne inkompetencije (nezavisno od procesa opsonizacije) (30). Rezultat deficita fagocitoze je podložnost infekcijama u neposrednom postoperativnom periodu (31).

Zapaljenski odgovor na ćelijskom nivou uključuje regulaciju receptorskih mehanizama, transkripcione i translacione promjene koje pospješuju inflamaciju. Receptorski odgovor na hiruršku traumu se odvija dvostrukim putevima molekularnih

obrazaca povezanih sa oštećenjem tkiva (DAMP (eng. *damage-associated molecular patterns* – molekularni obrasci povezani sa oštećenjem) i PAMP (eng. *pathogen-associated molecular patterns* - molekularni obrasci povezani sa patogenima)) (5). Monociti predstavljaju sponu između urođenog i stečenog imuniteta; produkcijom citokina, fagocitozom i prezentacijom antigena T-limfocitima. Kroz reagovanje na DAMP i PAMP; monociti migriraju u područje koje trpi traumu, diferenciraju se u makrofage i promovišu inflamaciju i restituciju *ad integrum* (32).

Lokalna produkcija citokina od strane ćelija u tkivu koje je pogođeno traumom (kao i od strane monocita transformisanih u makrofage) ima za rezultat promjene u mikrocirkulaciji i aktivaciju sistema koagulacije. Aktivirani trombociti i povećana ekspresija adhezivnih molekula na leukocitima predstavljaju početak procesa zarastanja oštećenog tkiva (5).

Velike abdominalne operacije su povezane sa hipotermijom usljed direktnog gubitka toplote zbog ekspozicije abdominalnih organa ka spoljašnjoj sredini; kao i zbog poremećene termoregulacije. Monociti koji su izloženi hipotermiji imaju otežanu ekspresiju površinskih HLA (humani leukocitni antigen) receptora, kao i smanjen klirens TNF (8). Vaskularni endotel karakteriše prelazak iz fiziološkog antikoagulantnog dejstva u prokoagulantno stanje (6).

1.2. Inflamatorni odgovor u abdominalnoj hirurgiji

1. 2.a. Translokacija endotoksina

Istraživanja su pokazala da gastrointestinalni trakt predstavlja dominantan izvor plazmatskih endotoksina koji se oslobađaju prilikom odgovora na traumu (33,34). Manuelna manipulacija debelim crijevom i intraoperativna kontaminacija peritonealne šupljine sadržajem kolona povećavaju bakterijsku translokaciju i stimulišu endotoksemiju. S druge strane, endotoksemija kod elektivnih abdominalnih operacija je zapažena i u operacijama želuca i pankreasa bez kontaminacije peritonealne šupljine (34). Studija Buttenschoena i saradnika je pokazala da nivo endotoksina u sistemske cirkulaciji dostiže pik 1h nakon hirurškog zahvata u grupi pacijenata sa velikim abdominalnim operacijama. Mogućnost plazme da neutrališe endotoksin je bila značajno inhibirana već u toku operacije, kao i u prva 24h postoperativno (35).

Bolke i saradnici su na uzorku od 25 pacijenata sa operacijama štitaste žlijezde i 52 pacijenta sa velikom abdominalnom operacijom dokazali da je u grupi sa velikom abdominalnom operacijom veća plazmatska koncentracija endotoksina; kao i niži kapacitet neutralizacije endotoksina; u usporedbi sa grupom sa operacijama štitaste žlijezde. Takođe, velike abdominalne operacije su bile praćene većim porastom IL-6 i CRP. Zaključak autora je da endotoksemija predstavlja najznačajniji faktor u pokretanju inflamatorne kaskade nakon hirurške traume. U njihovoj studiji, uzorci krvi su uzimani u više navrata: preoperativno (neposredno nakon uvoda u anesteziju); nakon kožne incizije, nakon ekspozicije operativnog polja; nakon mobilizacije organa (a prije otvaranja šupljeg organa), prije zatvaranja rane; 2h poslije operacije; 6h poslije operacije; kao i 1., 2., 3. i 5. postoperativnog dana (34). Kirdak i saradnici su na eksperimentalnoj grupi pacova kod kojih su sprovedene abdominalne operacije (hepatektomija, splenektomija, gastrektomija, kolektomija i nefrektomija) pokazali da je porast IL-6 najveći neposredno postoperativno (6h nakon operacije), dok se nivo IL-6 postepeno smanjivao 24h i 48h nakon operacije (za sve vrste operacija uključenih u studiju izuzev hepatektomije, gdje je najveća koncentracija

IL-6 zabilježena 24h nakon operacije). Vrijednost CRP je bila najveća nakon kolektomije, što autori objašnjavaju značajnom translokacijom flore kolona u toku operacije (4).

1. 2.b. Promjene u zidu crijeva i peritonealnoj duplji

Manipulacija vijugama tankog i debelog crijeva rezultira povećanom ekspresijom adhezivnih molekula u krvnim sudovima mišićnog sloja zida crijeva (36), što dovodi do infiltracije neutrofilima i mastocitima, kao i aktivacije rezidentnih makrofaga (37). Imunohistohemijske studije su dokazale povećano lučenje IL-1 β , IL-6 i TNF- α u mišićnom sloju zida crijeva; dokazano od strane Kalffa i saradnika u analizi resektata humanog tankog crijeva. Njihova studija je pokazala da je ekspresija inflamatornih citokina u rezidentnim makrofagima u zidu crijeva direktno proporcionalna vremenu trajanja operacije (38). Inducibilna ciklooksigenaza-2 oslobađa eikosanoide iz arahidonske kiseline i dovodi do porasta koncentracije prostaglandina u peritonealnoj šupljini i u cirkulaciji (39). Funkcionalna posljedica inflamacije u mišićnom sloju je *in vivo* smanjen intestinalni tranzit, što se klinički manifestuje postoperativnom parezom crijeva (18). Eksperimentalno je dokazano da inhibicija dejstva ciklooksigenaze-2 u postoperativnom periodu poboljšava intestinalni motilitet (39).

Simultano sa promjenama u zidu crijeva, dolazi do hemotakse makrofaga i neutrofila u peritonealnu šupljinu. U skladu sa deplecijom celularnog imuniteta, fagocitna funkcija granulocita u peritonealnoj šupljini je inhibirana neposredno nakon laparotomije; što za posledicu ima tranzitornu lokalnu imunosupresiju i podložnost peritonitisu (40). Lokalna apoptoza neutrofila u peritonealnoj šupljini predstavlja regulatorni mehanizam koji dovodi do rezolucije postoperativne inflamacije peritoneuma (18). GM-CSF, IFN- γ i TNF- α inhibiraju apoptozu neutrofila, dok je IL-10 promoviše (41). Matsuda i saradnici su na humanom modelu dokazali da je apoptoza polimorfonukleara u peritonealnoj šupljini inhibirana prvog postoperativnog dana, a potom aktivirana u maniru direktno proporcionalnom sa postoperativnim vremenom (42).

Postoperativne izmjene citokina u peritonealnoj šupljini se karakterišu porastom TNF- α (pik oko 6-10h), IL-1 (pik oko 24h), IL-6 i IL-8 (pik oko 12-24h postoperativno).

Takođe, u prvom postoperativnom danu dolazi i do porasta intraperitonealne koncentracije GM-CSF. Raniji porast intraperitonealne koncentracije citokina u odnosu na serumsku koncentraciju sugeriraju lokalnu sekreciju u peritonealnoj šupljini (43). Tsukada i saradnici su dokazali da vrijednosti TNF- α , IL-1 β , IL-6 i IL-8 u peritonealnoj tečnosti prvog postoperativnog dana koreliraju sa dužinom elektivne abdominalne operacije. Njihov zaključak je da intraperitonealni citokini adekvatno odražavaju stepen hirurške traume (44). U studiji Fouda i saradnika na 56 pacijenata sa prednjom niskom resekcijom rektuma, dokazan je porast intraperitonealne koncentracije IL-6 i IL-10 kod pacijenata sa dehiscencijom anastomoze već prvog, trećeg i petog postoperativnog dana; iako je u njihovoj studiji dehiscencija anastomoze postala klinički vidljiva najčešće šestog postoperativnog dana (45).

1. 2.c. Sistemske promjene

Fokus brojnih eksperimentalnih studija je intraperitonealni inflamatorni odgovor, dok su kliničke studije uglavnom usmjerene na sistemska inflamatorna stanja i detekciju cirkulišućih citokina. U svom pregledu literature iz 2004. godine, Sido i saradnici skreću pažnju na činjenicu da su sistemski citokini podložni diluciji, degradaciji u raznim organima i adherenciji za solubilne ili ćelijske receptore; što čini analizu njihove koncentracije i trenda kretanja u postoperativnom periodu kompleksnim zadatkom (18). Postoje hipoteze o direktnoj sekreciji inflamatornih citokina iz crijeva u portomezenterični krvotok nakon manipulacije crijevima, inspirisano istraživanjima poput studije Wortela i saradnika – u kojoj je notiran značajno veći porast nivoa IL-6 u portnoj cirkulaciji (u usporedbi sa sistemskom) nakon pankreatikoduodenektomije (46). Takođe, potvrđena je značajno veća koncentracija IL-6 u donjoj mezenteričnoj veni (u usporedbi sa sistemskom cirkulacijom) nakon intraoperativnog klemovanja abdominalne aorte (47). Badia i saradnici su postavili hipotezu da postoperativni citokini izlučeni u peritonealnoj šupljini bivaju apsorbirani u portnu cirkulaciju i direktno stimulišu lučenje reaktanata akutne faze u jetri (43).

Zapažen je značajan porast koncentracije IL-6 u perifernoj venskoj krvi nakon abdominalnih operacija; a stepen koncentracije IL-6 direktno korelira sa stepenom oštećenja tkiva prilikom operativnog zahvata (1,15,48). Ova tvrdnja je podržana u studijama koje su poredile operacije sličnog trajanja sa različitim stepenom traume tkiva – rezultati ukazuju da IL-6 značajno više raste u postoperativnom toku nakon abdominalne hirurgije; u usporedbi sa ortopedskim operacijama (47). U skladu sa navedenim, IL-6 se koristi kao marker stepena sistemskog inflamatornog odgovora nakon hirurških intervencija (4). Dužina trajanja abdominalne operacije je direktno proporcionalna sa postoperativnim porastom nivoa TNF- α , IL-6 i IL-10 (49). Eksperimentalni model abdominalne hirurgije na pacovima pokazuje odsustvo značajne korelacije nivoa CRP sa vremenom proteklom od operacije (mjereno u prvih 48h) (4).

Sistemski nivo IL-6 raste 1-3h nakon laparotomije, pik dostiže između 4-24h a plato vrijednosti se održava u periodu 48-72h (18,47,50). Povišen IL-6 prvog postoperativnog dana predstavlja prediktor sepse među pacijentima sa resekcijom gastrointestinalnog tumora (51). Takođe, vrijednosti IL-6 su značajno veće kod pacijenata sa postoperativnim infektivnim komplikacijama, u usporedbi sa pacijentima koji pokazuju očekivan inflamatorni odgovor bez komplikacija (52). Dokazana je prediktivna vrijednost IL-6 i laktata za razvoj teške sepse ili septičnog šoka među pacijentima sa akutnim abdomenom (vrijednost biomarkera u ovoj studiji je određivana na prijemu pacijenta, tj. prije operacije) (53).

Koordinacija dejstava citokina, hemokina i faktora rasta je neophodna u procesu zarastanja crijevne anastomoze. Cirkulišući medijatori zapaljenja imaju negativan uticaj na proces zarastanja anastomoze. Alam i saradnici su u eksperimentalnoj studiji na pacovima podvrgnutim resekciji kolona sa anastomozom dokazali da cirkulišući TNF (u ovoj studiji unesen intravenski) izaziva depleciju bioloških markera zarastanja anastomoze; a da egzogeno unesena antitijela protiv TNF eliminišu ovaj efekat (54). Takođe, postoje eksperimentalni dokazi da intraperitonealna koncentracija citokina ima negativan efekat na zarastanje anastomoze. Ishimura i saradnici su na eksperimentalnom animalnom modelu peritonitisa (sa intraperitonealnom injekcijom endotoksina) dokazali veću koncentraciju TNF-ekspimirajućih ćelija u perianastomotičnoj regiji; sa značajno nižom koncentracijom

hidroksiprolina u anastomozi u grupi životinja podvrgnutih intraperitonealnom endotoksinu u usporedbi sa kontrolnom grupom (55).

1. 2.d. SIRS u abdominalnoj hirurgiji

SIRS se javlja u 16-89% hirurških pacijenata sa velikom abdominalnom operacijom (5,56,57). Tradicionalno, SIRS predstavlja kliničko i patofiziološko stanje koje karakteriše prisustvo dva ili više kriterijuma (5,58):

1. TT (tjelesna temperatura) $> 38\text{ }^{\circ}\text{C}$ ili TT $< 36\text{ }^{\circ}\text{C}$
2. Puls $> 90/\text{min}$
3. Broj respiracija $> 20/\text{min}$ ili parcijalni pritisak CO_2 (ugljen-dioksid) $< 32\text{ mmHg}$
4. Leukocitoza ($> 12 \times 10^9/\text{L}$) ili leukopenija ($< 4 \times 10^9/\text{L}$) ili preko 10% nezrelih formi.

Leukocitoza u prvim postoperativnim danima nakon abdominalne operacije ne mora predstavljati prediktor komplikacije i negativnog ishoda, već predstavlja sastavni dio inflamatornog odgovora (59). Sistematski pregled literature na 164 studije (ukupno 14362 hirurška pacijenta) je pokazao da stepen leukocitoze nije adekvatan pokazatelj opsega hirurške traume (48).

U posljednje dvije decenije, poboljšanja u hirurškoj tehnici i perioperativnoj anesteziji i njezi hirurških pacijenata dovela su do redukcije učestalosti SIRS sa 84% na 31% u hepato-pankreato-bilijarnoj hirurgiji, kao i sa 89% na 41% na operacijama aneurizme abdominalne aorte. Dalje, primijećeno je da se SIRS u postoperativnom toku javlja kasnije u odnosu na istraživanja iz prošlog vijeka - sa medijanom javljanja u šestom postoperativnom danu; u odnosu na nekadašnje rezultate koji navode prva tri postoperativna dana kao najčešći period za razvoj SIRS. Postoje hipoteze koje navode da je kasnija pojava SIRS posljedica razvoja anesteziološkog i hirurškog pristupa koji izaziva manji stepen traume i redukciju inflamatornog citokinskog odgovora (5).

Poseban problem u abdominalnoj hirurgiji predstavlja pojava septičnih komplikacija od kojih treba razlikovati postoperativni SIRS u sklopu inflamatorne reakcije

na hiruršku traumu (budići da se sepsa definiše kao SIRS sa pretpostavljenom ili potvrđenom infektivnom osnovom) (22). Meta-analiza Uzzana i saradnika iz 2006. godine na 33 studije iz databaze MEDLINE sa ukupno 3,943 pacijenta (od čega je 1,545 u neinfektivnom SIRS – uključujući i hirurške pacijente) pokazala je PCT kao superiorniji parametar detekcije infektivne pozadine SIRS u usporedbi sa CRP. Budući da je većina studija uključenih u analizu rađena na pacijentima liječenim u jedinicama intenzivne njege, te da je u navedenoj meta-analizi globalni mortalitet bio 29.3%; stiče se zaključak da je PCT koristan marker u praćenju i liječenju pacijenata sa teškim poremećajima homeostaze (21).

Ne postoji definitivan prediktivni biomarker koji bi, na osnovu stepena i obrasca inflamatornog odgovora na hiruršku traumu, ukazao na rizik od razvoja postoperativnih inflamatornih komplikacija. CRP, PCT i leukocitoza odražavaju akutno inflamatorno stanje, bez jasne predikcije razvoja SIRS-a (60). Pojedini biomarkeri (poput CRP i IL-6) su prepoznati kao moguća sredstva za ranu dijagnozu postoperativnih inflamatornih komplikacija (poput dehiscencije anastomoze ili intraabdominalne infekcije) u abdominalnoj hirurgiji, prije ispoljavanja kliničke slike ili radioloških znakova komplikacija (4,45). Studija IMACORS sprovedena u tri francuska centra (rezultati objavljeni 2015. godine) na 501 elektivnom hirurškom pacijentu sa kolorektalnom operacijom pokazala je da su nivoi CRP i PCT bili značajno veći u grupi pacijenata sa intraabdominalnom infekcijom već prvog postoperativnog dana (u usporedbi sa pacijentima bez komplikacija). Rezultati ove studije ukazuju da je najznačajnija prediktivna vrijednost ovih faktora ispoljena četvrtog postoperativnog dana; jedan dan ranije u odnosu na peti postoperativni dan koji je tradicionalno prihvaćen kao trenutak u kome se najčešće klinički ispoljavaju intraabdominalne infektivne komplikacije. Stoga, autori sugerišu da navedene biomarkere treba koristiti za identifikaciju pacijenata sa niskim rizikom od pojave intraabdominalnih komplikacija; samim tim regrutujući ih za bezbjedan otpust sa bolničkog liječenja u sklopu *fast-track* oporavka (saglasno sa zaključkom studije Garcia-Granero i saradnika iz 2013. godine (20)). S druge strane, autori smatraju da pacijente koji četvrtog postoperativnog dana imaju visoke vrijednosti CRP i PCT treba podvrgnuti dodatnoj dijagnostici (kompjuterizovanoj tomografiji) u cilju rane

detekcije komplikacija; sa kliničkim benefitom u smislu sprečavanja daljeg morbiditeta i skraćivanjem trajanja hospitalizacije (61).

Pojava SIRS parametara budi kliničku sumnju na sepsu; samim tim inspirišući ljekara u pravcu potrage za infekcijom, kao i empirijske upotrebe antibiotika. Imperativ naučnih saznanja na polju postoperativnog inflamatornog odgovora leži u razumijevanju fiziološke reakcije organizma na hiruršku traumu. Istraživanja na polju postoperativnog SIRS teže redukciji postoperativnog mortaliteta i morbiditeta (posebno uključujući infektivna stanja kao posljedice imunodeficijencije), kao i što ranijem uspostavljanju homeostaze hirurškog pacijenta (5).

Savremena istraživanja su takođe usmjerena na detekciju uticaja medikamenata korištenih u anesteziji na perioperativni inflamatorni odgovor. Opioidna anestezija ima za posljedicu supresiju lučenja u hipotalamusu i hipofizi. Dokazan je efekat fentanila na smanjenje lučenja hormona rasta i kortizola (kao i varijacije glikemije) u toku pelvične hirurgije, dok taj efekat nije izražen u hirurgiji gornjeg abdomena (62).

Kvarnstrom i saradnici su sproveli studiju na 50 pacijenata sa operacijom kolona zbog karcinoma ili inflamatorne bolesti (od čega je 25 pacijenata bilo podvrgnuto inhalacionoj anesteziji sa sevofluranom i fentanilom; dok je kod 25 pacijenata u pitanju bila TIVA (totalna intravenska anestezija) sa propofolom i remifentanilom). Sa ciljem ispitivanja aktivacije komponenti sistema komplementa; kao i oslobađanja pro- i antiinflamatornih citokina; uzorci krvi su uzimani u više navrata: preoperativno, 60 minuta nakon početka operacije, 30 minuta nakon završetka operacije i 24h postoperativno. Zabilježena je aktivacija C3a komponente sistema komplementa, proinflamatornih (IL-6 i IL-8) kao i antiinflamatornog (IL-10) citokina; bez značajne razlike između grupa pacijenata različitih po vrsti anestezije (63). Sličan zaključak su postigli Ihn i saradnici u studiji na pacijentkinjama sa histerektomijom, kod kojih je vrijednost IL-6 bila slična nakon TIVA ili inhalacione anestezije (64). Ke i saradnici su na grupi pacijenata sa klasičnom holecistektomijom opisali veću vrijednost IL-6 i TNF- α kod pacijenata sa inhalacionom anestezijom isofluranom, u usporedbi sa pacijenata sa TIVA (propofol i remifentanil). Takođe, vrijednost IL-10 je bila niža u grupi sa inhalacionom anestezijom.

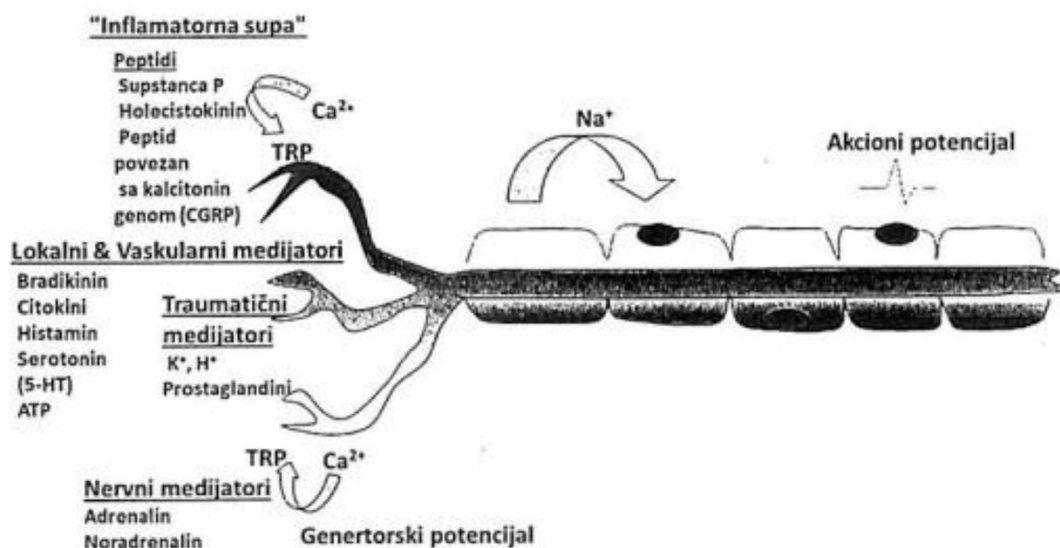
Autori smatraju da TIVA može imati antiinflamatorno dejstvo sa potencijalnim povoljnim kliničkim implikacijama u postoperativnom toku (1).

Studije koje ispituju uticaj elektivne abdominalne hirurgije na inflamatorni odgovor treba tumačiti u skladu sa populacijom koja podliježe ovoj vrsti operacija. Iako ti pacijenti podliježu sistemskoj inflamaciji poput pacijenata sa teškom traumom, mora se uzeti u obzir da su pacijenti sa elektivnom abdominalnom operacijom obično stariji i imaju prateće komorbiditete - u uspoređivanju sa mladim, zdravim i aktivnim stanovništvom koje najčešće podliježe teškoj traumi. S druge strane, bolesnici koji imaju SIRS septične etiologije su obično stariji i imaju više komorbiditeta od elektivnih hirurških pacijenata. Takođe, maligne bolesti kao najčešća indikacija za elektivnu abdominalnu hirurgiju (kao i u studiji prezentovanoj ovdje) - same po sebi predstavljaju posebno imunološko stanje, uračunavši i mogućnost prethodne hemioradioterapije i transfuzija krvi.

1.3. Fiziologija i patofiziologija bola kod hirurških bolesnika

Bol predstavlja neprijatno senzorno i emocionalno iskustvo udruženo sa aktuelnim ili potencijalnim oštećenjem tkiva. Step en reakcije na bol varira i zasnovan je na individualnoj osnovi, budući da je bol sprega fizičkih i psihičkih reakcija organizma – signal opomene. Fiziologija dijeli bol na brzi bol (koji se osjeti oko 0,1 sekundu nakon bolnog nadražaja kao oštar, akutni bol) i spori bol (koji počinje poslije jedne ili više sekundi i postepeno se pojačava). Patogeneza bola poznaje dvije kategorije:

1. nociceptivni bol – nastaje aktivacijom normalnih mehanizama bola kao odgovor na povredu ili inflamaciju tkiva. Kalijum, bradikinin, histamin i drugi medijatori aktiviraju nociceptivna vlakna i nadražuju ih u slučaju patološkog procesa (Slika 7); dok prostaglandini i supstanca P pojačavaju osjetljivost nervnih završetaka za bol, bez direktnog nadraživanja.
2. neurogeni bol – posljedica lezije perifernog ili centralnog nervnog sistema u dijelovima koji se bave obradom informacija u putevima prenosa bola (65).



Slika 7. Aktivacija nociceptivnog nervnog vlakna (preuzeto iz udžbenika „Medicina bola“ – Stevanović i saradnici) (65).

U Tabeli 3 se nalaze karakteristike nervnih vlakana zaduženih za prenos bolnog nadražaja. Sa perifernih visceralnih i somatskih nociceptora prenosi se bolni nadražaj A δ i C vlaknima do nukleusa u dorzalnim rogovima kičmene moždine (65). Dvojni putevi za prenos bola (neospinotalamički i paleospinotalamički put) su zaduženi za prenos brzog i sporog bola. Glutamat je neurotransmiter koji se oslobađa u toku sprovođenja informacija putem brzog bola, dok tu ulogu u putu sporog bola igra supstanca P. Određeni djelovi mozga (retikularna formacija, talamus i cerebralni korteks) vrše percepciju bola. Kroz transdukciju i transmisiju signala bola, kao i njihovu percepciju i modulaciju, centralni nervni sistem prihvata i obrađuje informacije o bolu (66). Korteks velikog mozga i talamus vrše descendntnu modulaciju informacije koja se prenosi putevima bola (65).

Tabela 3. Karakteristike najznačajnijih nervnih vlakana u prenosu bolnog nadražaja (adaptirano iz rada Lee i Neumeister) (67).

Karakteristika	Vrste vlakana		
	A δ	C	A β
Mijelinski omotač	Da	Ne	Da
Promjer	1 – 5 μ m	0,02 – 1.5 μ m	6 – 12 μ m
Brzina sprovodljivosti	2 – 20 m/s	< 2 m/s	> 20 m/s
Termalna osjetljivost	Da	Da	Ne
Funkcija	Nociceptivna / Dodir	Nociceptivna / Dodir	Proprioreceptorska / Mehanoreceptorska
Modalitet	Mehano-termalni Dodir na koži	Polimodalni (mehanički, termalni, hemijski)	Dodir i pritisak na koži

Paralelno sa putevima bola, centralni nervni sistem posjeduje i fiziološki sistem analgezije (kroz interakciju periakveduktalne sive mase mezencefalona, *nucleus raphe* u ponsu i jedara dorzalnih rogova kičmene moždine), čije neurotransmitere predstavljaju enkefalin i serotonin.

Receptori za bol su slobodni nervni završeci; rasprostranjeni u površnim slojevima kože i unutrašnjim tkivima (periostu, zidu arterija, zglobnim površinama, tentorijumu lobanje, visceralnim organima i dupljama). Polimodalne nociceptore aktiviraju medijatori zapaljenja (bradikinin, TNF- α , IL-1, serotonin, histamin, leukotrijeni, prostaglandini), H⁺ jon i K⁺ jon; adozin, kao i CGRP (eng. *calcitonin gene-related peptide* – kalcitoninski peptid). (66).

Spoznaja bola se odvija kroz četiri faze:

1. Transdukcija nociceptivnog stimulusa u akcioni potencijal
2. Transmisija akcionog potencijala kroz periferni i centralni nervni sistem
3. Modulacija – u descendentnom maniru; informacija o bolnom stimulusu trpi procese augmentacije i inhibicije
4. Percepcija bola u somatosenzornoj i limbičkoj kori (65).

U Tabeli 4 se nalazi pregled najznačajnijih medijatora inflamacije uključenih u prenos bola.

Tabela 4. Medijatori zapaljenja uključeni u prenos bola (adaptirano iz udžbenika „Medicina bola“ – Stevanović i saradnici (65).

Medijator	Porijeklo	Efekat
Bradikinin	Makrofagi i plazma kininogen	Aktivira nociceptore
Serotonin	Trombociti	Aktivira nociceptore
Histamin	Trombociti i mastociti	Povećava vaskularnu propustljivost, otok i svrab; pojačava odgovor nociceptora na bradikinin
Arahidonska kiselina Prostaglandini	Oštećenje tkiva; ciklooksigenazni put	Senzitizacija nociceptora (smanjenje praga nadražaja; povećavanje osjetljivosti na bradikinin i druge medijatore)
Leukotrijeni	Oštećenje tkiva; lipooksigenazni put	Senzitizacija nociceptora
H⁺ i K⁺ joni	Oštećenje tkiva; ishemija	Joni izlaze u ekstracelularni prostor i izazivaju bol
TNF – α; proinflamatorni citokini	Makrofagi	Senzitizacija nociceptora
Adenozin	Oštećenje tkiva	Bol i hiperalgezija
Neurotransmiteri (glutamat, supstanca P)	Oštećenje tkiva – oslobađanje iz aksona perifernih nerava	Supstanca P aktivira makrofage i mastocite i oslobađa histamin Glutamat aktivira nociceptore
Nervni faktor rasta	Makrofagi	Stimulacija mastocita za oslobađanje histamina i serotonina Termogeneza Senzitizacija nociceptora
Kalcitoninski peptid	Oštećenje tkiva – oslobađanje iz aksona perifernih nerava	Lokalna vazodilatacija i otok

Dokaz značajne uloge inflamacije u procesu nastanka bolnog nadražaja je činjenica da inhibitori TNF - α smanjuju perifernu senzitivaciju nociceptora. Takođe, direktnom inhibicijom inflamacije kroz supresiju aktiviranih neutrofila, kao i inhibicijom neurogenih

puteva inflamacije; lokalni anestetici ispoljavaju analgetsko i antihiperalgezijsko dejstvo (65).

Postoperativni bol je kombinacija inflamatornog i neuropatskog bola, sa komponentama povećane osjetljivosti za bol (68). Abdominalni nociceptori aktivirani hirurškom traumom prilikom operacija trbušnih organa pokreću refleksnu spinalnu inhibiciju gastrointestinalnog motiliteta (65). Postoperativni bol i ileus se smatraju najznačajnijim faktorima koji povećavaju troškove postoperativne njege i liječenja; usljed produžene hospitalizacije (68). Ilustrativan primjer su pacijenti sa kolorektalnom operacijom, od kojih oko 40% u neposrednom postoperativnom periodu pati od intestinalne pareze koja izaziva abdominalni bol, diskomfor i mučninu; a za posljedicu ima produženu hospitalizaciju (69). Visok stepen postoperativnog bola je povezan sa izraženim morbiditetom, slabijim funkcionalnim oporavkom i nižim kvalitetom života. Takođe, adekvatna kontrola bola i rani početak oralnog unosa predstavljaju značajan segment ukupne satisfakcije hirurškog pacijenta (70). Imperativ *fast-track* protokola je odgovarajuća analgezija sa malo neželjenih efekata, koja osposobljava pacijenta za samostalne aktivnosti i omogućava rani otpust sa bolničkog liječenja (68). Efektivna multimodalna analgezija koja smanjuje potrebe pacijenta za opioidnim analgeticima predstavlja jedan od ključnih segmenata ERAS (eng. *enhanced recovery after surgery* – program unaprijeđenog oporavka poslije operacije protokola) (69).

Nekontrolisan perioperativni bol putem transmisije nociceptivnih impulsa sa periferije ka centralnom nervnom sistemu pokreće neuroendokrini odgovor na stres; rezultirajući u sistemskom i lokalnom inflamatornom odgovoru. Usljed aktivacije renin-angiotenzin-aldosteron sistema, dolazi do narušavanja distribucije intravaskularne i ekstravaskularne tečnosti, što za posljedicu ima hemodinamske i kardiovaskularne komplikacije. Aditivni efekat na opisane cirkulatorne promjene ima perioperativna hipovolemija i hipotermija, kao i kardiodepresivni efekat proinflamatornih medijatora (65).

U savremenoj kliničkoj praksi, upotreba instrumenata za mjerenje bola je imperativ u terapiji i kontroli bola. Jednodimenzionalne skale (poput VAS (vizuelne analogne skale), NRS (numeričke rejting skale) i VRS (verbalne rejting skale)) su usmjerene ka kvantifikaciji intenziteta bola, dok multidimenzionalne skale evaluiraju i druge

karakteristike bola (osim intenziteta; uzimaju u obzir vrstu i lokalizaciju bolnog nadražaja, promjene raspoloženja, anksioznost, depresiju, svakodnevno funkcionisanje itd.) (65). Značaj instrumenata za mjerenje bola leži u adekvatnom praćenju terapijskog efekta analgezije, bržem funkcionalnom oporavku pacijenata i razvoju naučnih saznanja u kliničkoj medicini.

1.4. Značaj aminokiselinskih rastvora; lidokaina i magnezijuma u anesteziologiji

1. 4.a. Aminokiselinski rastvori

Poznato je da su aminokiseline prekursori peptida i da imaju značajnu ulogu kod preoperativnog gladovanja u prevenciji kataboličkih procesa. Takođe, imaju regulatorno dejstvo na imuni sistem i specifično dinamsko djelovanje na termogenezu ukoliko se daju intraoperativno - smanjuju hipotemiju i acidozu, čime smanjuju postoperativne zahtjeve i potrošnju kiseonika, preveniraju nekontrolisano krvarenje (koje se javlja zbog disfunkcije trombocita i lezije endotela) i smanjuju perioperativni morbiditet i mortalitet. Aminokiseline se razlažu u glukozu procesom glikoneogeneze kao i u ketokiseline procesom ketogeneze, te mogu povećati nivo glikemije zajedno sa kortizolom (čija je koncentracija visoka zbog perioperativnog stresa). Deaminacijom se dobija energija iz aminokiselina i oslobađa se toplota; a aktivnost simpatikusa se povećava kod gladovanja i hipotermije (66).

Opšta anestezija je sama po sebi povezana sa hipotermijom usljed sniženog metabolizma i snižene centralne termoregulacije (71,72); a aditivni faktor predstavljaju radijacija, konvekcija i evaporacija (73). Pad TT se javlja neposredno nakon uvida u anesteziju, a smatra se da je taj efekat djelimično posljedica dejstva anestetika na centar za termoregulaciju u hipotalamusu, koji tranzitorno gubi mogućnost započinjanja termoregulacione vazokonstrikcije dok TT ne dostigne nivo od 33-34 °C. U isto vrijeme, pacijenti u anesteziji prolaze kroz smanjenje periferne metaboličke termogeneze (72). Hipotermija u perioperativnom periodu za posledicu može imati poremećaj koagulacije,

srčanu ishemiju, prolongiranu hospitalizaciju i oporavak od operacije (74), negativan azotni bilans i sklonost infekcijama hirurške rane (75). Studije na pacijentima sa transekcijom kičmene moždine su dokazale da postoji mogućnost uticaja na periferni metabolizam i sljedstvenu termogenezu nezavisno od centralnih termoregulatora – unosom oralnih proteina i intravenskih aminokiselinskih rastvora (76,77). Smatra se da je termogeni efekat intravenskih aminokiselina značajno izraženiji kod pacijenata u opštoj anesteziji nego u budnom stanju; a potencijalni razlog leži u inhibiciji oksidativnog metabolizma od strane centralnog sistema termoregulacije (koji su u opštoj anesteziji inhibirani) (78).

Sistematski pregled Aoki i saradnika (14 randomiziranih kliničkih studija, ukupno 626 pacijenata sa operacijama iz domena abdominalne hirurgije, kardiohirurgije, neurohirurgije, vaskularne hirurgije i dr.) pokazao je termogeni efekat perioperativno ordiniranih rastvora aminokiselina; kao i kraće vrijeme do ekstubacije i kraće trajanje hospitalizacije u grupi pacijenata koji su primili aminokiselinski rastvor. Autori donose zaključak da je perioperativna upotreba aminokiselinskih rastvora korisna u svakodnevnoj kliničkoj praksi (79).

Chandrasekaran i saradnici su dokazali termogeni efekat intraoperativne infuzije aminokiselinskih rastvora u grupi pacijenata sa velikim kolorektalnim operacijama (74); podudarno sa zaključkom Selldena i saradnika (78). Chandrasekaran i saradnici su na 10 pacijenata sa velikom abdominopelvičnom operacijom upotrijebili Vamin 18 aminokiselinski rastvor (proizvođač Fresenius Kabi Ltd, Cheshire, Ujedinjeno Kraljevstvo; u sastavu: alanin, arginin, aspartat, cistein, glutamat, glicin, histidin, izoleucin, leucin, lizin-acetat, metionin, fenilalanin, prolin, serin, treonin, triptofan, tirozin, valin). Kontrolnu grupu je sačinjavalo 10 pacijenata koji su takođe imali veliku abdominopelvičnu operaciju; a dvije grupe su bile međusobno podudarnog ASA (eng. *American Society of Anaesthesiologists* – Američko udruženje anesteziologa) skora. Između grupa nije bilo statistički značajne razlike u TT na uvodu u anesteziju i u toku incizije. Međutim, porast TT u toku neposrednog postoperativnog perioda je bio značajno veći u grupi koja je primila aminokiselinski rastvor (74). U studiji iz 1994. godine, Sellden i saradnici su takođe ispitali efekat intravenskih aminokiselina na 10 pacijenata sa abdominalnom

operacijom; dokazavši da u eksperimentalnoj grupi dolazi do značajno manje izraženog pada TT unutar prvih 20 minuta anestezije, u usporedbi sa kontrolnom grupom. U neposrednom postoperativnom periodu, eksperimentalna grupa je dostigla normotermijsko stanje, dok je kontrolna grupa bila hipotermična sa značajnim generalizovanim tremorom (78). Sljedeća studija Sellden i saradnika iz 1996. godine je ispitala odloženi efekat aminokiselinskih rastvora na pacijentkinjama sa histerektomijom. Rezultati ove studije ukazuju da povoljni termogeni efekat na metabolizam u neposrednom postoperativnom toku imaju aminokiselinski rastvori ordinirani 2h prije uvoda u anesteziju; kao i aminokiselinski rastvori ordinirani unutar perioda od 1h prije uvoda i 1h nakon uvoda u anesteziju. Zaključak autora je da aminokiselinski rastvor obezbjeđuje prevenciju postoperativne hipotermije akumulacijom toplote kroz odloženu metaboličku stimulaciju. Takođe, u ovoj studiji je nađeno da su pacijentkinje koje su bile premedicirane lorazepamom i primile aminokiselinski rastvor (1h nakon lorazepama) imale značajno veći porast TT u usporedbi sa grupom zdravih volontera koji su primili intravenski aminokiselinski rastvor (bez premedikacije i bez opšte anestezije). Budući da je utvrđeno da su plazmatske koncentracije aminokiselina bile veće u grupi zdravih volontera (u usporedbi sa pacijentkinjama koje su primale premedikaciju i bile u opštoj anesteziji); autori hipotetišu da premedikacija lorazepamom može imati povoljan efekat na periferno preuzimanje i iskoristljivost aminokiselina (75).

Imunodeficijencija nakon velikih operacija i značajne fizičke traume je praćena deficitom neesencijalne aminokiseline arginina – neophodne za rast i razvoj, kao i oporavak organizma. T limfociti zavise od arginina u procesu proliferacije i normalnog funkcionisanja; a arginin je takođe jedina aminokiselina koja može poslužiti kao supstrat za produkciju azot-monoksida (značajnog u procesu vazodilatacije i mikrocirkulacije u inflamaciji). Arginin je sastavni dio kombinovane imunonutricije zajedno sa omega-3 masnim kiselinama i nukleotidima (80). Imunomodulatorni efekat aminokiselina (u prvom redu glutamina i arginina korišten u sklopu imunonutricije) je posebno ispitan i dokazan kao efikasan kod pacijenata sa velikim abdominalnim operacijama. Glutamin služi kao donor azota u procesu oporavka, suportivni faktor dejstva GALT (eng. *gut-associated lymphoid tissue* - limfno tkivo digestivnog trakta); dok arginin suzbija prekomjerno lučenje

IL-1; IL-6, IL-18 i TNF- α (81). Meta-analiza Shu i saradnika iz 2016. godine (21 randomizirane kliničke studije na pacijentima sa abdominalnom operacijom) pokazala je da ordiniranje glutamina smanjuje nivo CRP, IL-6 i TNF- α (82). Studija Richarda i saradnika iz 2014. je pokazala da perioperativna oralna suplementacija glutaminom redukuje postoperativni inflamatorni odgovor nakon hepatektomije. Razlika u stepenu inflamatornog odgovora se ogledala u nižem nivou CRP petog postoperativnog dana u grupi pacijenata koja je uzimala oralno glutamin tri dana preoperativno i četiri dana postoperativno, u usporedbi sa kontrolnom grupom (83). Njihov zaključak je podudaran zaključku studije Yeh i saradnika iz 2008. godine u kojoj je ispitan efekat parenteralno ordiniranog rastvora glutamina u perioperativnom periodu (1 dan prije velike abdominalne operacije, kao i u prvih 6 postoperativnih dana). Studija je pokazala značajno niži nivo CRP šestog postoperativnog dana u grupi pacijenata koja je primala parenteralni rastvor glutamina, u usporedbi sa kontrolnom grupom (84). Takođe, dokazano je da oralna suplementacija glutaminom u perioperativnom periodu redukuje intestinalni permeabilitet kod pacijenata sa abdominalnom operacijom (82,85).

Morlion i saradnici su dokazali povoljan efekat suplementacije glutaminom na sprečavanje imunodeficijencije u totalnoj parenteralnoj nutriciji (TPN) pacijenata sa abdominalnom operacijom. U njihovoj studiji, pacijenti koji su primali glutamin u postoperativnom toku pokazali su veći broj limfocita u usporedbi sa kontrolnom grupom (koja je primala TPN bez glutamina). Takođe, grupa koja je primila glutamin pokazala je brži funkcionalni oporavak izolovanih polimorfonukleara (evaluirano stimulacijom lučenja leukotrijena) (86). U slično dizajniranoj studiji, Lu i saradnici su dokazali niži postoperativni nivo IL-6 i CRP u grupi pacijenata koja je primala TPN obogaćenu glutaminom; u usporedbi sa kontrolnom grupom koja je primala TPN bez suplementacije glutaminom. Njihova studija je sprovedena na 50 pacijenata operisanih zbog gastrointestinalnog karcinoma (87). Sličan zaključak je imala studija Lin i saradnika, koja je pokazala niži postoperativni nivo IL-6 u grupi pacijenata koja je nakon abdominalne operacije primala glutamin. Međutim, ovaj efekat je izostao kod bolesnika teškog opšteg stanja. Autori smatraju da je suplementacija glutaminom sprovedena u ovoj studiji bila

suficijentna za bolesnike boljeg opšteg stanja, te da je neophodno ispitati da li je veća doza glutamina dovoljna kod bolesnika sa izraženijom težinom bolesti (88).

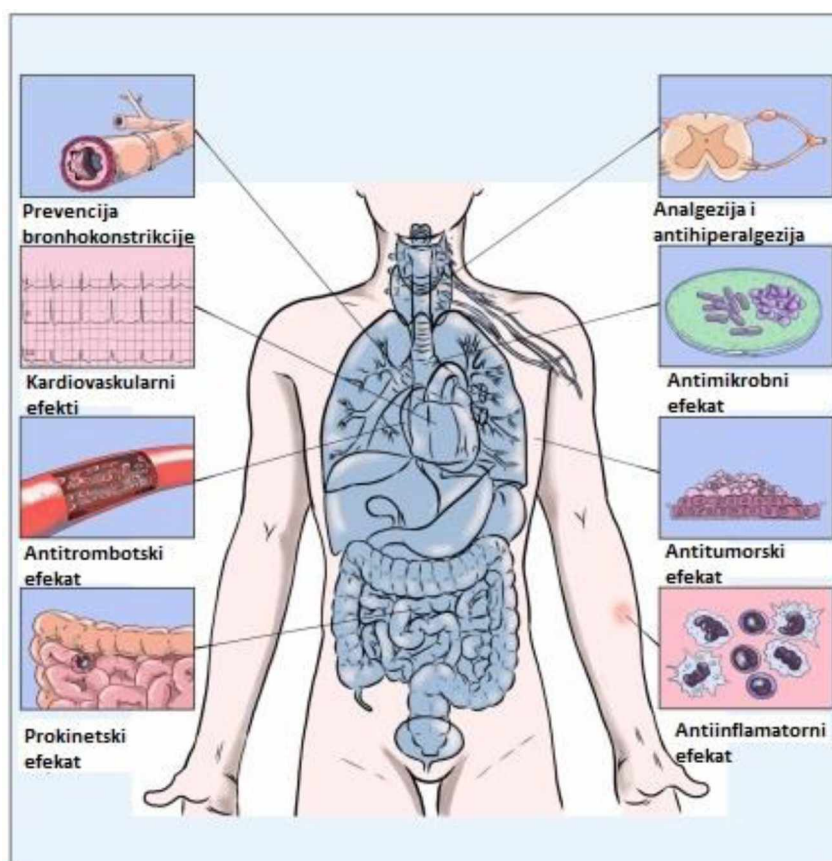
Norouzi i saradnici su na 60 pacijenata sa kardiohirurškom operacijom ispitivali efekat peroralne kombinacije hidrokсимetilbutirata, arginina i glutamina na postoperativni inflamatorni odgovor. Navedene aminokiseline su ordinirane u toku jednog mjeseca preoperativno. Interventna grupa je u ovoj studiji imala značajno niže vrijednosti IL-6, hs-CRP (eng. *high sensitivity* CRP – visoko osjetljivi CRP), limfocita i manju brzinu sedimentacije eritrocita prvog postoperativnog dana, u usporedbi sa kontrolnom grupom (89).

1. 4.b. Lidokain

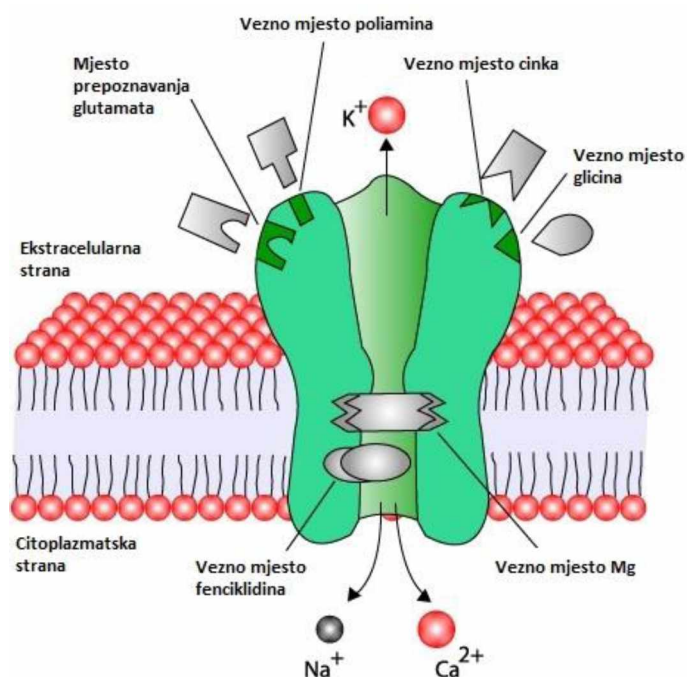
Lidokain je lokalni anestetik koji blokadom natrijumsko-kalijumskog gejta (90) smanjuje postoperativni bol; ispoljavajući sljedeća svojstva: analgetsko, anti-hiperalgezijsko i anti-nociceptivno (91). Farmakološki efekti lidokaina su šematski prikazani na Slici 8. Smanjenjem lučenja neurotransmitera za bol, dovodi do redukcije transmisije bolnih impulsa tj. smanjene aktivacije postsinaptičke spojnice na receptorima bola. Kontinuirano dat lidokain u toku operativnog zahvata smanjuje stimulaciju adrenergičkog sistema i potrebu za opioidima (92-94). Lidokain funkcioniše, između ostalog, kao antagonist NMDA (N-metil-D-aspartat) receptora (kao i magnezijum) (95). Šematski prikaz NMDA receptora dat je na Slici 9. Lidokain takođe povećava intracelularnu koncentraciju kalcijuma. Postoji mogućnost da je ovo jedan od mehanizama supresije nociceptivnog bola (budući da su niskovoltažni T-tip kalcijumski kanali uključeni u puteve somatskog i visceralnog bola) (91).

Pored direktne blokade natrijumsko-kalijumske pumpe, sistemski lidokain ima antiinflamatorna svojstva (91), time suprimirajući inflamatornu komponentu postoperativnog bola (96,97). Lidokain inhibira aktivaciju i migraciju leukocita, sintezu i oslobađanje prostaglandina, kao i histamina iz mastocita i bazofila. Animalni model endotoksemije je pokazao smanjenu adherenciju leukocita za endotel nakon infuzije lidokaina (98). Određene studije u abdominalnoj hirurgiji su pokazale smanjeno lučenje proinflamatornih citokina nakon ordiniranja lidokaina (91,98).

Perioperativno dat lidokain stimuliše postoperativno uspostavljanje digestivnih funkcija i pojavu gasova i stolice kod hirurškog pacijenta. Lokalni anestetici imaju direktan ekscitatorni efekat na glatkomišićne ćelije, što može biti posljedica blokade inhibitornih refleksa koji potiču iz mienteričkog plexusa u zidu crijeva (99,100). Smanjenjem potrebe za opioidima, lidokain prevenira njihovo neželjeno dejstvo u vidu intestinalne pareze (98, 101). Akutna faza postoperativne pareze crijeva je posredovana neuralno, dok kasnu fazu uzrokuje hemotaksa leukocita i aktivacija inhibitornog adrenergičkog puta. Antiinflamatorni efekat sistemski apliciranog lidokaina pospješuje uspostavljanje crijevne peristaltike (91,99,100,102); a potvrđena je direktna korelacija između niskih vrijednosti inflamatornih citokina nakon ordiniranja lidokaina (IL-1, IL-6 i IL-8) sa brzim uspostavljanjem crijevnog tranzita (103).



Slika 8. Šematski prikaz farmakoloških efekata lidokaina (adaptirano iz rada Beaussier i saradnika (98).



Slika 9. Šematski prikaz NMDA (N-metil-D-aspartat) receptora.

Intravenska upotreba lidokaina se smatra bezbjednom na osnovu višedecenijske upotrebe u antiaritmijske svrhe (još od pedesetih godina prošlog vijeka) (103). Najčešće publikovana klinički efektivna doza lidokaina iznosi 1-2 mg/kg/h (91). Studije u abdominalnoj hirurgiji su pokazale da analgetski efekat intraoperativno ordiniranog lidokaina prevazilazi 8.5h, dok njegovo poluvrijeme eliminacije iznosi približno 90 min. Stoga, smatra se da perioperativno ordiniran lidokain ima preventivni analgetski efekat – u skladu sa definicijom preventivne analgezije koja predstavlja redukciju postoperativnog bola u periodu dužem od 5.5 perioda eliminacije lijeka (94). Povoljan efekat lidokaina u preventivnoj analgeziji i bržem uspostavljanju digestivnih funkcija je zabilježen i nakon prostatektomije u studiji Groudine i saradnika iz 1998. godine. Zbog produženog antiinflamatornog dejstva amidnih lokalnih anestetika (kojima pripada i lidokain); autori ove studije predlažu ordiniranje lidokaina prije uvida u anesteziju i hirurške manipulacije tkivom i organima (101).

Cochrane pregled literature iz 2015. godine (45 randomiziranih kliničkih studija, ukupno 2802 pacijenata) je pokazao da intravenski lidokain ordiniran perioperativno smanjuje bol u prva 4 postoperativna sata, kao i 24h postoperativno (sa manjom potrebom za opioidnom analgezijom), dok nije bilo značajnog efekta na bol nakon 48h od operacije. Bol je evaluiran uz pomoć VAS, NRS, kao i VRS. Takođe, lidokain je doveo do smanjenja učestalosti postoperativnog ileusa (4.8% pacijenata u grupi koja je primila lidokain u usporedbi sa 13.9% u kontrolnoj grupi); kao i skraćanja vremena do ponovnog uspostavljanja crijevne peristaltike i pojave gasova. Posljedično, pacijenti koji su primili lidokain su ranije otpušteni na kućno liječenje. Značajan rezultat ovog pregleda literature je da u svih 45 studija nijesu prijavljeni značajni neželjeni efekti intraoperativno datog lidokaina (68,104). Budući da je Cochrane pregled literature obuhvatao širok spektar specijalnosti (osim abdominalne hirurgije, bile su uključene i operacije iz domena urologije, ginekologije, kardiohirurgije, grudne hirurgije, neurohirurgije, otorinolaringologije i ortopedije), identifikovano je da je lidokain imao najbolji analgetski efekat u otvorenoj i laparoskopskoj abdominalnoj hirurgiji. Rezultati drugih istraživanja takođe pokazuju da lidokain prvenstveno ispoljava produženi analgetski efekat u abdominalnoj hirurgiji; te da je njegovo dejstvo u drugim hirurškim granama manje izraženo (105,106). Navedeno je potvrđeno i u meta-analizi McCarthy i saradnika iz 2010. godine na 16 studija (ukupno 395 pacijenata koji su perioperativno primili lidokain u raznim hirurškim granama) – lidokain nije ispoljio analgetski efekat nakon totalne artroplastike kuka, tonzilektomije i aortokoronarnog bajpasa u kardiohirurgiji (103). Dopuna navedenog Cochrane pregleda literature objavljena 2018. (sada na ukupno 68 randomiziranih kliničkih studija, ukupno 4525 pacijenata) navodi manji stepen dokaza za analgetski i prokinetski značaj perioperativnog lidokaina (u usporedbi sa prethodnim Cochrane pregledom literature iz 2015. godine) (107). Iako autori ovog dopunjenog pregleda literature ne navode značajnu razliku između efektivnosti lidokaina u abdominalnoj hirurgiji i drugim hirurškim disciplinama; treba uzeti u obzir da je u novijoj verziji iz 2018. godine sadržano ukupno 42 rada o laparoskopskoj i otvorenoj abdominalnoj hirurgiji i 46 radova o drugim hirurškim granama, što je potencijalno uticalo

na slabiji rezultat lidokaina (prethodna verzija je uključivala 25 radova iz abdominalne hirurgije i 20 radova iz drugih hirurgijskih disciplina).

De Oliveira i saradnici su 2012. sproveli studiju na 63 pacijenta sa laparoskopskom dnevnom hirurgijom, dokazavši manji postoperativni bol u grupi pacijenata koja je intraoperativno primila lidokain u usporedbi sa kontrolnom grupom (evaluivano uz pomoć NRS); kao i veći stepen fizičkog komfora i nezavisnosti u obavljanju aktivnosti neposredno nakon operacije. Takođe, ordiniranje lidokaina je za posljedicu imalo manju potrebu za oralnim opioidnim analgeticima nakon otpusta. Autori predlažu lidokain u kontroli postoperativnog bola u dnevnoj hirurgiji kao jeftin, bezbjedan i efikasan lijek (108). Studija na 50 morbidno gojaznih pacijenata sa laparoskopskom barijatrijskom operacijom je pokazala manji NRS skor u grupi pacijenata koja je primala lidokain; 25% veći QoR-40 (eng. *quality of recovery* – upitnik o kvalitetu oporavka) skor u prvih 24h, kao i manju potrebu za opioidnom analgezijom u usporedbi sa kontrolnom grupom. Autori navode da je smanjena potreba za opioidima posebno korisna u gojaznoj populaciji, usljed velike incidence opstruktivne sleep apnee i smanjene respiratorne rezerve – koja gojazne pacijente čini sklonijim respiratornim komplikacijama opioidne analgezije (97). U obje navedene studije lidokain je ordiniran intraoperativno u bolusu 1.5 mg/kg, a potom 2 mg/kg/h u infuziji do kraja operacije.

Herroeder i saradnici su 2007. objavili rezultate randomizirane kliničke studije na 31 pacijentu sa kolorektalnom operacijom, u kojoj je lidokain ordiniran u bolusu 1.5 mg/kg prije uvida u anesteziju, a potom 2 mg/min u kontinuiranoj infuziji do isteka 4h poslije završetka operacije. Pacijenti koji su primili lidokain su uspostavili crijevnu peristaltiku prosječno 8h ranije i dobijali stolicu prosječno 16h ranije u usporedbi sa kontrolnom grupom; a otpušteni kući u prosjeku jedan dan prije pacijenata iz kontrolne grupe. Postoperativni bol (kvantifikovan uz pomoć VAS u više navrata: 2h i 4h postoperativno, a potom na 12h svakog narednog dana do otpusta) je bio manjeg intenziteta u grupi sa lidokainom, mada nije postojala statistički značajna razlika. Isti rezultat je dobijen analizom potrebe za opioidnim analgetikom. Značaj rezultat ove studije je da lidokain snižava postoperativni nivo proinflammatoryh citokina (IL-6, IL-1 i IL-8), kao i C3a komponente komplementa (102).

Iako je potvrdila analgetsko i prokinetsko dejstvo lidokaina, studija Kaba i saradnika na 40 pacijenata sa laparoskopskom kolektomijom nije pokazala razliku u leukocitozi i nivou CRP između pacijenata sa i bez aplikacije lidokaina. Autori sugerišu da je potrebna izraženija blokada nociceptora da bi se redukovao inflamatorni odgovor na traumu. Njihov zaključak je da glavni benefit od lidokaina predstavlja upravo njegovo povoljno dejstvo na postoperativni bol i parezu crijeva – koje se odvija bez značajne inhibicije odgovora organizma na operativni stres (109). Yon i saradnici su na 36 pacijenata sa otvorenom subtotalnom gastrektomijom dokazali značajno nižu vrijednost CRP trećeg postoperativnog dana u grupi koja je primila intravenski lidokain perioperativno (inicijalno u bolusu 1.5 mg/kg, potom kontinuirano 2 mg/kg/h); dok je razlika u odnosu na kontrolnu grupu izostala za vrijednosti CRP prvog i petog postoperativnog dana. Komentar autora ove studije na gorepomenuto istraživanje Kaba i saradnika se nalazi u formi hipoteze da je otvorena subtotalna gastrektomija veći operativni stres od laparoskopске kolektomije, te da je iz tog razloga u studiji Yon i saradnika zapažen antiinflamatorni efekat lidokaina koji je izostao u studiji Kaba i saradnika (110).

Antiinflamatorni efekat sistemskog lidokaina je potvrđen i u studiji Yardeni i saradnika na 32 pacijentkinje sa abdominalnom histerektomijom i ordiniranim lidokainom – u prva 3 postoperativna dana perioperativni lidokain je rezultirao u smanjenom lučenju IL-6 *ex vivo* (iz izolovanih mononukleara laboratorijski stimulisanih endotoksinom) (111).

Choi i saradnici su 2016. objavili studiju na 58 pacijenata sa totalnom tireoidektomijom u kojoj je perioperativno ordiniran lidokain (inicijalno u bolusu 1.5 mg/kg, potom u kontinuiranoj infuziji 2 mg/kg/h u toku operacije). Osim manjeg stepena postoperativnog bola 4h nakon operacije, zapažena je značajno niža koncentracija hs-CRP prvog i trećeg postoperativnog dana u grupi koja je primila lidokain (70).

Song i saradnici su na 80 pacijenata sa laparoskopskom holecistektomijom (u istoj dozi kao u navedenoj studiji Choi i saradnika) detektovali rani sistemski antiinflamatorni efekat lidokaina. Neposredno po završetku operacije, kao i 12h nakon operacije, grupa koja je primila lidokain je imala značajno nižu koncentraciju IL-6 i IL-8 u usporedbi sa kontrolnom grupom (112). Kuo i saradnici su, osim analgetskog i prokinetskog, dokazali i sistemski antiinflamatorni efekat intravenski ordiniranog lidokaina (kao i lidokaina

ordiniranog u epiduralnoj anesteziji) na pacijentima sa operacijom kolona - kroz nižu koncentraciju IL-6 i IL-8 12h i 24h nakon operacije. Budući da serumska koncentracija citokina nije mjerena nakon 24h, autori navode da u ovoj studiji zapravo nije evaluiran pravi pik IL-6 i IL-8 (113). Sličan zaključak se može izvesti i za gorepomenutu studiju Song i saradnika, gdje koncentracija citokina nije mjerena nakon 12h od operacije (112). Sridhar i saradnici su 2014. objavili randomiziranu kliničku studiju na 134 pacijenta sa otvorenom abdominalnom operacijom u kojoj je ispitivan efekat perioperativnog lidokaina na sistemski inflamatorni odgovor neposredno nakon operacije, kao i nakon 24h. Intravenski lidokain je ordiniran inicijalno u bolusu 1.5 mg/kg paralelno sa intubacijom, a potom u infuziji 1.5 mg/kg/h u toku operacije i prvog postoperativnog sata. U grupi pacijenata koja je primila lidokain, koncentracija leukocita i nivo IL-6 su bili značajno niži nego u kontrolnoj grupi neposredno nakon operacije i nakon 24h, dok je CRP bio značajno niži neposredno postoperativno (a razlika nakon 24h nije bila statistički značajna). Takođe, potvrđen je analgetski efekat u prvih 24h, kao i efekat u snižavanju potrebe za opioidnim analgetikom (114).

Kim i saradnici su 2017. upoređivali uticaj lidokaina i magnezijuma na funkcionalni oporavak, akutni i hronični bol kod 126 pacijentkinja sa mastektomijom. Oba lijeka su u zasebnim grupama ordinirani isprva u bolusu (2 mg/kg za lidokain i 20 mg/kg za magnezijum) neposredno poslije uvoda u anesteziju, a potom u kontinuiranoj infuziji do kraja operacije (2 mg/kg/h i 20 mg/kg/h). Neposredno postoperativno, kao i 24h nakon operacije, lidokain i magnezijum su imali međusobno podudaran analgetski efekat; a grupe koje su primale jedan ili drugi lijek su pokazale bolji NRS skor u usporedbi sa kontrolnom grupom. Međutim, lidokain se pokazao efikasnijim u redukciji hroničnog bola (evaluiranog nakon jednog mjeseca i nakon tri mjeseca od operacije). Autori postavljaju hipotezu da su multipli mehanizmi analgezije koje lidokain eksprimira – u prvom redu antiinflamatorni mehanizmi, kao i blokada natrijumsko-kalijumskog gejeta - zaslužni za bolje rezultate u kontroli hroničnog bola (95). U komentaru navedene studije od strane Kim i saradnika, Dunn i Durieux navode simultanu intraoperativnu upotrebu lidokaina i magnezijuma u perioperativnoj analgeziji u velikim abdominalnim i ginekološkim operacijama (115).

1. 4.c. Magnezijum

Magnezijum - četvrti najprisutniji katjon u ljudskom organizmu i kofaktor oko 300 enzimskih procesa - je antagonista NMDA receptora (90,116-119); koji redukuje ili prevenira centralnu senzitivaciju nakon periferne lezije i inflamacije tkiva blokadom NMDA receptora u dorzalnim rogovima kičmene moždine (u voltažno zavisnom maniru) (117,120,121); kao i inhibicijom lučenja kateholamina (120). Takođe, njegovo dejstvo na kalcijumske kanale ima generalni depresorni efekat na centralni nervni sistem; a postoji i njegova modulatorna aktivnost na natrijumsko-kalijumski kanal sa uticajem na membranski potencijal (122). Magnezijum se u kliničkoj praksi upotrebljava u vidu jedinjenja magnezijum-sulfata ($MgSO_4$); dok se magnezijum-hlorid ($MgCl_2$) najčešće koristi u istraživačkim laboratorijama (117).

Prva randomizirana klinička studija koja je dokazala pozitivan efekat magnezijuma kao adjuvantne terapije u postoperativnoj analgeziji potiče iz 1996. godine – Tramer i saradnici su na uzorku od 42 pacijentkinje sa abdominalnom histerektomijom prikazali manju potrebu za opioidnim analgeticima nakon intraoperativnog ordiniranja magnezijuma (116). Magnezijum dokazano smanjuje rani postoperativni bol; a postoje i navodi da smanjuje postoperativnu mučninu (119), te da poboljšava ukupni kvalitet oporavka (118). Takođe, potvrđena je manja potreba za opioidnim analgeticima nakon upotrebe magnezijuma (117,123,124). Raspon doziranja magnezijuma kao adjuvantnog lijeka u literaturi je 30 – 50 mg/kg u bolusu, praćeno infuzionom dozom od 6 – 20 mg/kg/h (117,122). Postoje i literaturni dokazi o analgetskom efektu intravenskog magnezijuma u spinalnoj anesteziji (125).

Prva meta-analiza o značaju perioperativne upotrebe magnezijuma u analgeziji je objavljena od strane Albrecht i saradnika 2013. godine (25 istraživanja, ukupno 1461 pacijent). Ordiniranje magnezijuma je redukovalo intravensku upotrebu morfina za 24.4% (nezavisno od načina ordiniranja magnezijuma - izolovani bolus, bolus praćen infuzijom ili izolovana infuzija; kao i od vrste hirurgije – abdominalna hirurgija, ginekologija, ortopedija i druge hirurške grane). Takođe, zapaženo je i smanjenje nivoa bola nakon 24h

(izraženo kroz NRS), u manje izraženoj mjeri nego redukcija potrebe za opioidima (121). Sličan zaključak pružila je i meta-analiza De Oliveira i saradnika iz iste godine (20 randomiziranih kliničkih studija, ukupno 1257 pacijenata), u kojoj je upotreba magnezijuma rezultirala u smanjenom bolu nakon 24h i redukovanoj potrebi za opioidima (sa većim efektom na redukciju potrebe za opioidima u usporedbi sa redukcijom postoperativnog bola). Osim abdominalne hirurgije, njihova meta-analiza je obuhvatila grudnu hirurgiju, kardiohirurgiju, ortopediju, urologiju, otorinolaringologiju itd (119). Autori ove meta-analize se osvrću na sistematski pregled koji su 2007. objavili Lysakowski i saradnici (14 randomiziranih kliničkih studija, ukupno 778 pacijenata) – koji nije pokazao značaj magnezijuma u redukciji postoperativnog bola (126). De Oliveira i saradnici navode da razlika u rezultatima između njihove meta-analize i navedenog sistematskog pregleda Lysakowskog i saradnika leži u razlici u broju ispitanika, kao i u činjenici da su Lysakowski i saradnici uzeli u obzir pedijatrijske pacijente i različite vrste anestezije (uključujući i neuraksijalni blok), dok su De Oliveira i saradnici ispitivali isključivo efekat magnezijuma u opštoj anesteziji na pacijentima starijim od 18 godina (119). Randomizirana klinička studija Mendonca i saradnika iz 2020. na 120 pacijentkinja sa mastektomijom ispitivala je kombinovani efekat, kao i zasebne uticaje lidokaina i magnezijuma na postoperativni bol i potrebu za opioidnim analgeticima. Lidokain je ordiniran u inicijalnoj bolus dozi od 2 mg/kg, a potom u infuzionoj dozi od 3 mg/kg/h. Magnezijum-sulfat je ordiniran u inicijalnoj bolus dozi od 50 mg/kg, a potom u infuzionoj dozi od 15 mg/kg/h. Intenzitet bola je evaluiran neposredno postoperativno, kao i nakon 12h i 24h uz pomoć VRS i NRS. Grupa pacijentkinja sa kombinacijom lidokaina i magnezijuma je iskazala manju potrebu za opioidnim analgeticima (u usporedbi sa zasebnom upotrebom magnezijuma i kontrolnom grupom koja je primila isključivo remifentanil). Takođe, kombinacija lidokaina i magnezijuma je pokazala značajno manji stepen postoperativnog bola (u usporedbi sa izolovanom upotrebom tih lijekova, kao i u usporedbi sa kontrolnom grupom). Izolovana upotreba magnezijuma nije pokazala benefit u smislu potrebe za opioidima (u usporedbi sa kontrolnom grupom), dok je postoperativni bol bio značajno niži nego u kontrolnoj grupi tek 24h nakon operacije. Takođe, izolovani lidokain je bio superioran u odnosu na izolovani magnezijum kada je u pitanju smanjenje

upotrebe opioida. Značajan zaključak ove studije je podrška sinergističkom efektu lidokaina i magnezijuma u analgeziji, koji se ostvaruje kroz zajedničku inhibiciju NMDA receptora, atenuaciju akcionog potencijala (regulacijom transporta jona Na^+ , K^+ i Ca^{++}), kao i kroz antiinflamatornu funkciju oba lijeka (122).

Studija Lu i saradnika objavljena 2021. na 114 pacijenata sa laparoskopskom holecistektomijom je potvrdila značajan analgetski efekat zasebno ordiniranog lidokaina i magnezijuma u usporedbi sa kontrolnom grupom (evaluirano uz pomoć NRS). Izolovana upotreba lidokaina je rezultirala u manjoj potrebi za opioidima u usporedbi sa izolovanim magnezijumom i kontrolnom grupom (127).

Sistemske antiinflamatorne efekte magnezijuma je ispitivan u randomiziranoj kliničkoj studiji Mojtahedzadeh i saradnika iz 2016. na 18 pacijenata sa operacijom abdominalne aorte. U navedenoj studiji je pacijentima u neposrednom postoperativnom toku u dvanaestočasovnoj infuziji ordinirano 50 ml 20%-tnog rastvora MgSO_4 . U trenutku završetka infuzije magnezijuma, pacijenti su imali statistički značajno niži nivo IL-6 u usporedbi sa kontrolnom grupom. U toku ordiniranja infuzije i u narednih 24h nije zabilježena razlika u nivou CRP između interventne i kontrolne grupe. Autori navode da je inflamatorni efekat magnezijuma kratkotrajan, oslanjajući se na rezultate svoje studije u kojoj je zabilježen porast nivoa IL-6 u sljedećih 24h po završetku infuzije magnezijuma. Na osnovu rapidnog pada nivoa IL-6 neposredno poslije završetka infuzije, autori smatraju da je dominantan put inflamatornog dejstva magnezijuma ekstracelularan. U navedenoj studiji nije zabilježen inhibitorni efekat magnezijuma na nivo CRP; što se može objasniti prekratkom redukcijom nivoa IL-6 i nedovoljnim vremenom inhibicije sprege između IL-6 i CRP (128). Xiao i saradnici su potvrdili inhibitorni efekat magnezijuma na nivo IL-6 u grupi pacijentkinja sa preeklampsijom (129). Aryana i saradnici su 2014. ispitali uticaj perioperativno ordiniranog magnezijuma na inflamatorni odgovor kod kardiohirurških pacijenata. U njihovoj studiji, MgSO_4 je ordiniran inicijalno u bolusu 30 mg/kg u toku 5 minuta nakon uvoda u anesteziju; a potom je nastavljena kontinuirana infuzija 10 mg/kg/h. Inflamatorni parametri su evaluirani 2h nakon operacije. U grupi koja je primila magnezijum je primijećen značajno niži nivo IL-6 i $\text{TNF-}\alpha$ u usporedbi sa kontrolnom grupom (130).

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA I HIPOTEZE

2.1. Ciljevi istraživanja:

1. Odrediti stepen i obrazac inflamatornog odgovora povezanog sa abdominalnim operacijama u obje grupe pacijenata (grupa pacijenata sa konvencionalnom anestezijom i grupa pacijenata koja će perioperativno primati lidokain, aminokiselinski rastvor i magnezijum)
2. Uporediti stepen i obrazac inflamatornog odgovora u obje grupe pacijenata
3. Uporediti postoperativne komplikacije između ove dvije grupe bolesnika
4. Uporediti stepen postoperativnog bola u obje grupe pacijenata

2.2. Hipoteze:

1. Perioperativna upotreba lidokaina, aminokiselinskog rastvora i magnezijuma dovodi do smanjenog porasta inflamatornih parametara povezanog sa abdominalnim operacijama.
2. Perioperativna primena rastvora lidokaina, aminokiselina i magnezijuma vodi ka smanjenju postoperativnih komplikacija, kao posljedica smanjenog inflamatornog odgovora
3. Perioperativna upotreba rastvora lidokaina, aminokiselina i magnezijuma smanjuje postoperativni bol.

3. MATERIJAL I METODE

3.1. Prikaz studije i selekcija pacijenata

Prospektivna studija je sprovedena u periodu od septembra 2021. do avgusta 2022. na 100 pacijenata (u dvije grupe po 50 pacijenata) u Kliničkom centru Crne Gore (Podgorica, Crna Gora).

Svaki bolesnik je prije ulaska u ispitivanje potpisao Informisani pristanak o dobrovoljnom učešću u ispitivanju, a kompletna studija je odobrena od strane Etičkog komiteta Kliničkog centra Crne Gore (03/01-6031/1 od 24.03.2022.). Istraživanje je sprovedeno u skladu sa Helsinškom deklaracijom.

U pitanju je prospektivno, randomizovano i dvostruko slijepo istraživanje na dvije grupe pacijenata: Grupa 1 - interventna (u kojoj su pored standardnih anestezioloških procedura perioperativno bili primijenjeni rastvori lidokaina, magnezijuma i aminokiselina) i Grupa 2 - kontrolna (u kojoj su sprovedene konvencionalne, standardne anesteziološke procedure).

U istraživanje su uključeni svi bolesnici oba pola, starosti 35-75 godina kod kojih je bilo indikovana elektivna hirurška abdominalna procedura iz opsega resekcije dijela digestivne cijevi sa formiranjem anastomoze: totalna/subtotalna gastrektomija; resekcija tankog crijeva sa anastomozom; desna, proširena desna i lijeva hemikolektomija / subtotalna i totalna kolektomija sa anastomozom; prednja visoka i prednja niska resekcija rektuma sa anastomozom (uključujući transekciju mezorektuma ili totalnu mezorektalnu eksciziju).

Primijenjeni su sljedeći kriterijumi za neuključenje u istraživanje (primijenjeni zbog moguće izmjene inflamatornog odgovora organizma na hirurgiju tj. traum):

1. pridružena maligna oboljenja (osim malignog oboljenja digestivne cijevi zbog kojeg se vrši operacija)
2. autoimuna oboljenja ili oboljenja karakterisana urođenom/stečenom imunodeficijencijom
3. prethodna ili trenutna upotreba imunomodulatorne terapije
4. hitna hirurška stanja (zbog inicijalno izmijenjenih parametara inflamacije)

5. postoperativne komplikacije koje se karakterišu izmjenom inflamatornog odgovora (uključujući i infektivne komplikacije, dehiscenciju anastomoze itd.)
6. ranije alergijske reakcije na neku od supstanci koje su korištene u istraživanju.

3.2. Protokol anestezije

Svi pacijenti kod kojih je indikovano operativno liječenje su preoperativno pregledani i pripremljeni od strane anesteziologa u skladu sa komorbiditetima; po institucijskom protokolu. U toku 24h prije operacije je sprovedena rehidracija pacijenata (2l vode ili čaja i rehidracija venskim putem sa 1000ml Ringer-laktata i 1000ml 5% rastvora glukoze sa 6 internacionalnih jedinica Actrapid insulina; dok je kod dijabetičara doza Actrapida korigovana u skladu sa glikemijom. Izbjegavane su vrijednosti glikemije <6 mmol/l i >10 mmol/l). Takođe, peroralni unos čvrste hrane je obustavljen 24h prije operacije, dok je unos tečne hrane (uključujući visokokalorične tečne napitke) obustavljen 4h prije operacije. Pacijenti su uzimali oralno alprazolam u dozi 1mg 6h prije početka operacije. Gastroprotekcija je sprovedena ordiniranjem pantoprazola intravenski (40mg) 1h prije operacije. Antibiotiska profilaksa je sprovedena intravenski 60min prije hirurške incizije (cefalosporinom I generacije i metronidazolom). U slučaju alergije ordinirani su klindamicin 600mg i gentamicin 240mg). Svakom pacijentu je ordiniran niskomolekularni heparin 12h prije operacije (enoksaparin ili dalteparin u dozi usklađenoj sa tjelesnom masom i komorbiditetima).

Ispitivano je 100 bolesnika u dvije grupe (u Grupi 1 – interventnoj i Grupi 2 – kontrolnoj po 50 bolesnika).

Uvod u opštu anesteziju i njeno održavanje u obje grupe bolesnika je intravenski uz prethodnu oksigenaciju 100% kiseonikom; ordiniranjem propofola (2-2.5 mg/kg TM (tjelesna masa)); fentanila (5 mcg/kg TM) i cisatrakurijuma (0.2 mcg/kg TM). Disajni put je obezbijeđen endotrahealnim tubusom sa cuff-om. Plasirana je nazogastrična sonda i kod svih pacijenata je kanulirana unutrašnja jugularna vena (*v. jugularis interna*) ili potključna vena (*v. subclavia*) za aplikaciju medikamenata, mjerenje i praćenje trenda centralnog

venskog pritiska. Upotrebljavan je invazivni monitoring arterijskog pritiska. TT je mjerena putem nazofaringealne temperaturne sonde. Praćena je satna diureza.

Kod pacijenata kod kojih se očekuju velike izmjene cirkulatornog volumena, plasiran je i visokoprotlačni sistem preko koga je moguće plasirati Swan-Ganz kateter za hemodinamska mjerenja. Mehanička ventilacija bolesnika je kontrolisana pritiskom (PEEP (pozitivni end-ekspiratorni pritisak) od 5 mmHg; PS (eng. *pressure support* – pritisak koji smanjuje otpor u endotrahealnom tubusu u mehaničkoj ventilaciji) od 7 mmHg; vršni inspiratorni pritisak od 20 mmHg; frekvencija disanja 10-12/min), a vrijednost CO₂ u ekspiratornom vazduhu je održana u granicama normokapnije (end-tidal CO₂ od 30 mmHg – 45 mmHg) (aparatus za anesteziju koji se standardno upotrebljava u Kliničkom centru Crne Gore je Primus (Draeger)). Održavanje anestezije sprovedeno je hipnotskim volum koncentracijama sevoflurana (0.7%), dok je intraoperativna analgezija bazirana na opioidima. Relaksacija je održana intravenskim bolusima cisatracurijuma koji se razlaže putem plazmaesteraza i spada u grupu relaksanata sa kratkim dejstvom.

Na buđenju je vršena reverzija neuromuskularnog bloka (uz pomoć neostigmina i atropina za preostalih 10% relaksanta koji se teorijski ne razgradi plazmaesterazom, u uobičajenoj dozi za adultnu populaciju - neostigmin 2.5 mg i atropin 1mg); a 40 minuta prije buđenja je ordiniran morfijum intravenski u dozi 7-10mg. U toku operativnog zahvata; nadoknada tečnosti, elektrolita, krvi i krvnih derivata vršena je na osnovu praćenja krvne slike i laboratorijskih parametara koagulacije, hemodinamskih parametara, diureze, promjene vrijednosti ekspiratornog CO₂, pojave otoka crijeva i sufuzija konjunktive. Takođe, praćeni su vidljivi gubici (aspirator, hirurške gaze, uklonjeni preparat, diureza), a pretpostavljani su i nevidljivi gubici (evaporacija, gubitak u treći prostor).

Sve intravenske infuzije su bile zagrijane na 37 °C. Pacijenti su bili pokriveni plastificiranim sterilnim kompresama, bez sredstava za zagrijavanje.

Procjena dubine opšte anestezije je vršena monitoringom bispektralnog indeksa (BIS), sa održavanjem vrijednosti u rasponu od 40 do 60.

Svi pacijenti (u obje grupe) postoperativno dobijaju istu analgetsku i antiemetsku terapiju (kontinuirana infuzija 300mg tramadola, 5g metamizol-natrijuma i 3mg ondansetrona u 500 ml rastvora 0.9% NaCl (natrijum-hlorid) i.v. za 24h, prosječnom

brzinom 25 ml/h). Na osnovu kliničke slike pacijenta i njegove subjektivne procjene bola u prvih 48h dodavana se bolus doza od 2mg morfijuma i.v. (u slučaju pojave bola snažnijeg od NRS > 5).

Svi pacijenti su postoperativno 2h bili na CPAP (eng. *continuous positive airway pressure*) uređaju 2h zbog prevencije posterobazalnih plućnih atelektaza. Inicijalna mobilizacija pacijenata je bila sprovedena 6-8 h postoperativno.

U Grupi 1 (interventnoj grupi), pored konvencionalnog načina vođenja anestezije, apliciran je lidokain 2% u dozi 100mg intravenski u 100ml 0.9%NaCl prije hirurške incizije (brzinom 200ml/h pola sata), a potom 300mg u 300ml 0.9%NaCl. Sve vrijeme trajanja operativnog zahvata prosječna brzina infuzije sa lidokainom je bila 250ml/h. Infuzija sa lidokainom se po isteku nije ponavljala. Maksimalna doza lidokaina nije prevazilazila 300mg/h (brzina kontinuirane infuzije 1-4mg/min).

U Grupi 1 je ordinirana i infuzija magnezijum-sulfata 1% (2gr u 100 ml 0.9%NaCl), tokom 20 minuta prije uvoda u anesteziju. 10%-tni rastvor aminokiselina Aminosol® (proizvođač Hemomont d.o.o. Podgorica, Crna Gora) je ordiniran intravenski, centralnim venskim kateterom, poslije uvoda u anesteziju (500ml); maksimalnom brzinom 250ml/h, sve vrijeme trajanja operacije (maksimalna doza iznosi 2gr aminokiselina / kg TM). (Aminosol® predstavlja preformirani rastvor sljedećih aminokiselina: izoleucin, leucin, valin, lizin, metionin, treonin, fenilalanin, alanin, arginin, glicin, histidin, prolin, serin, tirozin, taurin, triptofan) (131).

3.3. Proces randomizacije

Prije početka studije je pripremljeno 50 listića označenih kao „Grupa 1“ i 50 listića označenih kao „Grupa 2“. Jutro prije intervencije ljekar na odjeljenju izvlačio je listić za tog pacijenta i predavao ga anestetičaru koji treba da pripremi rastvore sa lijekovima (na taj način anesteziolog-istraživač koji vodi anesteziju bolesniku nije znao kojoj grupi pripada bolesnik).

Anestetičar je pripremao sljedeće rastvore sa lijekovima:

Za Grupu 1 (interventnu grupu):

- 100 ml 0.9% NaCl sa 100 mg lidokaina (koji dobija prije intervencije) – rastvor obilježen „Studija I rastvor“
- 300 ml 0.9% NaCl sa 300 mg lidokaina (koji dobija tokom intervencije 250 ml/h) – rastvor obilježen „Studija III rastvor“
- 100 ml 0.9% NaCl sa magnezijum-sulfata 1% 2gr (koji dobija prije intervencije) – rastvor obilježen „Studija II rastvor“
- 500 ml 10% aminokiselina (koji dobija tokom intervencije 250 ml/h) – rastvor obilježen „Studija IV rastvor“

Za Grupu 2 (kontrolnu grupu):

- 100 ml 0.9% NaCl bez lidokaina (koji dobija prije intervencije) – rastvor obilježen „Studija I rastvor“
- 300 ml 0.9% NaCl bez lidokaina (koji dobija tokom intervencije 250 ml/h) – rastvor obilježen „Studija III rastvor“
- 100 ml 0.9% NaCl bez magnezijuma (koji dobija prije intervencije) – rastvor obilježen „Studija II rastvor“
- 500 ml 0.9% NaCl rastvor bez aminokiselina (koji dobija tokom intervencije 250 ml/h) – rastvor obilježen „Studija IV rastvor“

Na osnovu izvučenog listića za pacijenta (koji je dobio od strane ljekara na odjeljenju); anestetičar koji priprema lijekove je davao odgovarajuće rastvore anestetičaru u sali (koji aplicira rastvore sa lijekovima bolesniku) prema protokolu.

Na taj način, anesteziolog (koji u sali vodi anesteziju bolesniku) i anestetičar u sali (koji aplicira rastvore sa lijekovima), kao ni istraživač, nisu znali kojoj grupi pripada pacijent (u pitanju je dvostruko slijepa, randomizovana i prospektivna studija).

U slučaju komplikacija i neželjenih događaja postojala je mogućnost da se otkrije kojoj grupi pripada bolesnik; koji se u tom slučaju isključivao iz istraživanja.

3.4. Praćenje parametara od značaja za studiju

Praćeni su sljedeći parametri:

1. Preoperativni parametri: pol, godina rođenja, TM, tjelesna visina, pridružena oboljenja i stanja, oboljenje kao indikacija za operativni tretman; kao i vrijednost laboratorijskih inflamatornih parametara jutro prije operacije – broj leukocita, neutrofila, limfocita, trombocita, fibrinogen, CRP, IL-6, PCT

2. Intraoperativni parametri (mjereno na samom uvodu u anesteziju prije hirurške incizije, a zatim ponovo neposredno nakon vađenja preparata)

- arterijski pritisak, end-tidal CO₂ monitoring, diureza, BIS; bazni eksces (iz arterijskih gasnih analiza). Navedeni parametri su mjereni u dva navrata: na samom uvodu u anesteziju prije hirurške incizije (označeni „A“ u Rezultatima); kao i neposredno nakon vađenja preparata (označeni „B“ u Rezultatima).

- temperatura u operacionoj sali i TT pacijenta. Navedeno je mjerene u više navrata: na uvodu u anesteziju prije hir. incizije (označeno „A“ u Rezultatima); po uklanjanju preparata (označeno „B“ u Rezultatima); na kraju intervencije (označeno „C“ u Rezultatima).

- količina opioidnog analgetika koji je ordiniran u toku operacije, kao i ukupna dužina trajanja operacije.

3. Postoperativni parametri: broj leukocita, neutrofila, limfocita, broj trombocita; fibrinogen, CRP, PCT, IL-6, AST (aspartat aminotransferaza), ALT (alanin aminotransferaza), GGT (gama-glutamil transferaza), ALP (alkalna fosfataza), TBIL (totalni bilirubin), DBIL (direktni bilirubin); aksilarna TT, intenzitet bola prije dnevne analgetske terapije (evaluirano kroz NRS, gradirano od 0-10).

Svaki od navedenih postoperativnih parametara je mjereno u 6 navrata:

1. 2h postoperativno (označeno brojem 1 u Rezultatima)
2. 6h postoperativno (označeno brojem 2 u Rezultatima)
3. Prvi postoperativni dan u 06h (označeno brojem 3 u Rezultatima)
4. Drugi postoperativni dan u 06h (označeno brojem 4 u Rezultatima)
5. Treći postoperativni dan u 06h (označeno brojem 5 u Rezultatima)
6. Peti postoperativni dan u 06h (označeno brojem 6 u Rezultatima)

Takođe, za svakog pacijenta je registrovana pojava prvih postoperativnih gasova i stolice; kao i pojava postoperativnih komplikacija (korištena je Clavien-Dindo klasifikacija postoperativnih hirurških komplikacija). Clavien-Dindo klasifikacija je reproducibilan sistem koji prvenstveno uzima u obzir liječenje i zbrinjavanje komplikacija kao parametar u gradiranju težine komplikacije. Sastoji se od 7 gradusa (I, II, IIIa, IIIb, IVa, IVb i V) sa mogućnošću dodatka sufiksa „d“ (eng. *disability*- invaliditet) kod komplikacija povezanih sa dugoročnom nesposobnošću za obavljanje životnih funkcija nakon otpusta sa bolničkog liječenja (132).

3.5. Statistička analiza

Statistička analiza podataka odrađena je uz pomoć metoda deskriptivne i analitičke statistike. Značajnost razlike u učestalosti kvalitativnih varijabli ispitivana je uz pomoć Hi-kvadrat testa. Normalnost raspodjele ispitivana je uz pomoć Kolmogorov-Smirnov testa. Značajnost razlike između numeričkih varijabli bez normalne distribucije ispitivana je uz pomoć Mann-Whitney U testa. Korelacija između različitih parametara (starosti i BMI (eng. *body mass index* – indeks tjelesne mase) sa inflamatornim parametrima u postoperativnom toku) vršena je putem Spearmanovog ρ testa korelacije. Kao indirektni pokazatelj eventualne povezanosti upotrebe ispitivanih supstanci (aminokiselina, lidokaina i magnezijuma) sa promjenom vrijednosti postoperativnih inflamatornih parametara i nivoa bola; za dodatnu analizu razlike između vrijednosti postoperativnih parametara od posebnog značaja među grupama korištena je ROC (eng. *receiver operating characteristic*) krivulja sa izračunavanjem AUC (eng. *area under the curve* – oblast pod krivom). Statistička obrada podataka odrađena je u softverskom paketu *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) for Windows 22.0. Vrijednost $p < 0.05$ se smatrala statistički značajnom.

4. REZULTATI

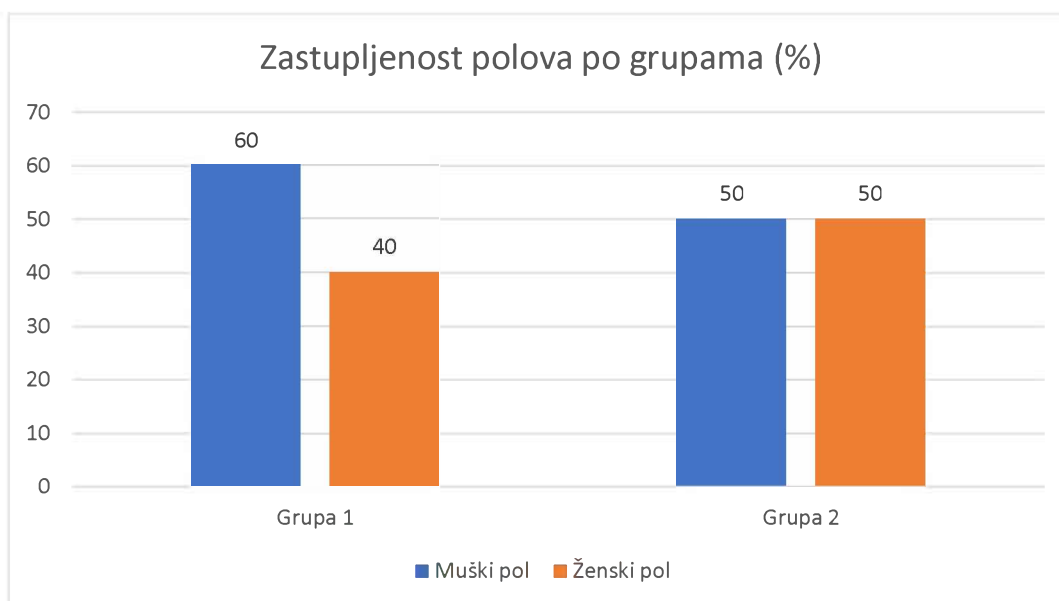
4.1. Preoperativni podaci

U istraživanje je uključeno ukupno 100 pacijenata, 50 iz interventne grupe (Grupa 1) i 50 iz kontrolne grupe (Grupa 2). Više od polovine pacijenata iz Grupe 1 bilo je muškog pola (30 pacijenta - 60%), a 20 pacijenata (40%) bilo je ženskog pola. U Grupi 2 je bilo 25 pacijenata muškog i 25 pacijenata ženskog pola. Nije uočena statistički značajna razlika u učestalosti polova između ispitivanih grupa ($p=0,315$) (Grafik 1).

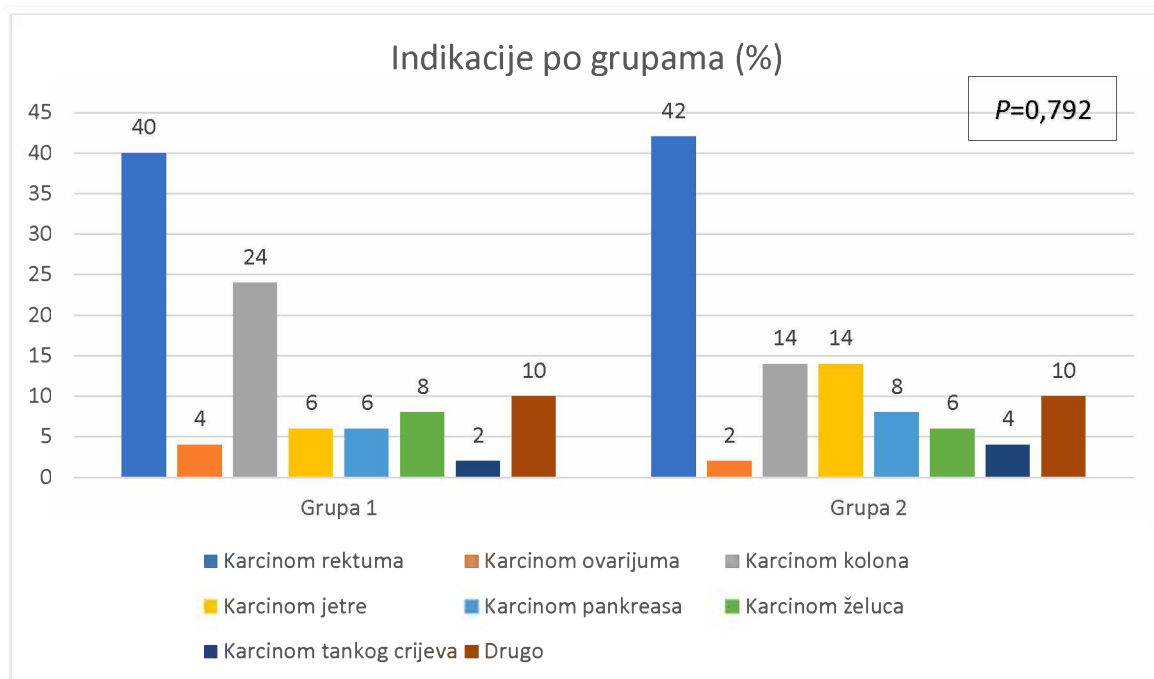
U obje grupe je najčešća indikacija za liječenje bio karcinom rektuma (20 pacijenata iz Grupe 1 - 40% i 21 pacijent iz Grupe 2 - 42%, $p=0,792$) (Grafik 2).

Starosna struktura pacijenata u obje grupe prikazana je na Grafiku 3 i u Tabeli 5.

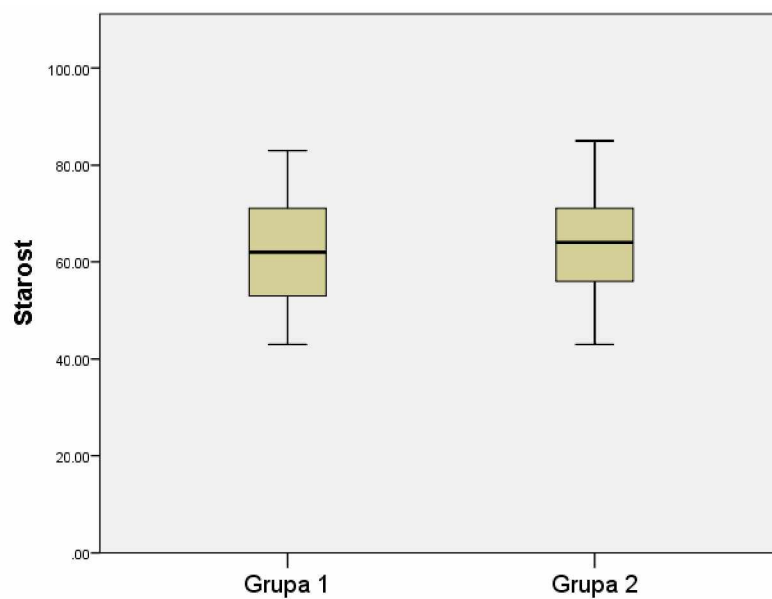
Uočena je statistički značajna razlika u vrijednosti trombocita i IL-6 prije intervencije između ispitivanih grupa. Karakteristike ispitivanih grupa prije intervencije prikazane su u Tabeli 5.



Grafik 1. Distribucija pacijenata u Grupi 1 i Grupi 2 po polovima.



Grafik 2. Distribucija pacijenata u Grupi 1 i Grupi 2 po indikacijama.



Grafik 3. Distribucija pacijenata u Grupi 1 i Grupi 2 po starosti.

Tabela 5. Preoperativne karakteristike ispitanika iz Grupe 1 i Grupe 2. Boldovana je statistički značajna razlika između grupa ($p < 0.05$).

	Karakteristika	Grupa 1 (n = 50)	Grupa 2 (n = 50)	p-vrijednost
	Starost u godinama (Xsr (SD))	61,71±9,61	63,72±11,30	0,452**
	Tjelesna masa (kg) (Xsr (SD))	80,12±20,563	76,50±15,73	0,497**
	Tjelesna visina (cm) (Xsr (SD))	173,45±6,87	172,20±6,77	0,395**
	BMI ¹ (kg/m ²) (Xsr (SD))	26,77±6,66	25,67±4,47	0,795**
Pol (n (%))	Muški	30 (60,0)	25 (50,0)	
	Ženski	20 (40,0)	25 (50,0)	0,315*
Indikacija (n (%))	Karcinom rektuma	20 (40,0)	21 (42,0)	0,792*
	Karcinom ovarijuma	2 (4,0)	1 (2,0)	
	Karcinom kolona	12 (24,0)	7 (14,0)	
	Karcinom jetre	3 (6,0)	7 (14,0)	
	Karcinom pankreasa	3 (6,0)	4 (8,0)	
	Karcinom želuca	4 (8,0)	3 (6,0)	
	Karcinom tankog crijeva	1 (2,0)	2 (4,0)	
	Drugo	5 (10,0)	5 (10,0)	
Laboratorijski parametri (Xsr (SD))	Leukociti (10 ⁹ /l)	7,79±3,30	8,49±3,15	0,215**
	Neutrofili (10 ⁹ /l)	5,57±3,20	6,23±2,73	0,089**
	Limfociti (10 ⁹ /l)	1,51±1,67	1,18±0,71	0,181**
	Trombociti (%)	259,63±75,37	225,00±107,43	0,030**
	Fibrinogen (g/l)	3,57±0,95	3,40±1,09	0,359**
	CRP ² (mg/l)	29,53±41,88	47,72±60,35	0,055**
	IL-6 ³ (pg/ml)	48,10±37,92	107,76±188,05	0,005**
	PCT ⁴ (ng/ml)	0,29±0,46	0,27±0,41	0,988**
Skraćenice:				
1 - eng. <i>body mass index</i> – indeks tjelesne mase				
2 – C-reaktivni protein				
3 – interleukin-6				
4 – prokalcitonin				
Upotrijebljeni statistički testovi:				
*Hi kvadrat test				
** Mann-Whitney U test				

Četiri petine ispitanika iz Grupe 1 je imalo komorbiditete (40 ispitanika- 80%), dok su komorbiditeti bili prisutni kod 72% (36) ispitanika iz Grupe 2, ali razlika nije bila statistički značajna ($p=0,349$). Takođe, nije bilo statistički značajne razlike u kategoriji komorbiditeta između dvije grupe. Hipertenzija je bila najčešći komorbiditet u obje grupe (Tabela 6).

Tabela 6. Komorbiditeti u Grupi 1 i Grupi 2.

	Komorbiditeti (n (%))	Grupa 1 (n = 50)	Grupa 2 (n = 50)	p- vrijednost
	Da	40 (80,0)	36 (72,0)	
	Ne	10 (20,0)	14 (28,0)	0,349*
Komorbiditeti	Aneurizma abdominalne aorte	0 (0)	1 (2,0)	
	Atrijalna fibrilacija	1 (2,0)	2 (4,0)	
	Anemija	5 (10,0)	2 (4,0)	
	Ciroza jetre	0 (0)	2 (4,0)	
	Kardiomiopatija	1 (2,0)	2 (4,0)	
	Depresija	1 (2,0)	1 (2,0)	
	<i>Diabetes mellitus</i>	8 (16,0)	9 (18,0)	
	Hronična opstruktivna bolest pluća	5 (10,0)	3 (6,0)	
	Arterijska hipertenzija	14 (28,0)	19 (38,0)	
	Hipertireoidizam	1 (2,0)	0 (0)	
	Gojaznost	4 (8,0)	1 (2,0)	
	Parkinsonov sindrom	0 (0)	1 (2,0)	
	Multipla skleroza	0 (0)	1 (2,0)	
	Angina pectoris	1 (2,0)	0 (0)	
	Hashimoto tireoiditis i hipotireoza	0 (0)	1 (0)	0,383*
*Hi-kvadrat test				

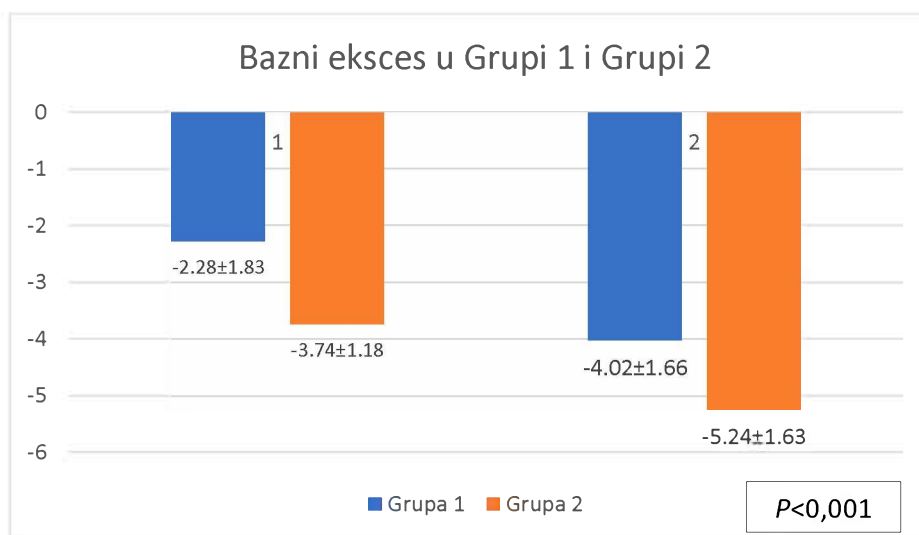
4.2. Intraoperativni podaci

Intraoperativni podaci prikazani su u Tabeli 7. Vrijednosti arterijskog pritiska, end-tidal CO₂, diureze, BIS, baznog ekscesa i saturacije arterijske krvi su prikazane kao A tj. prvo mjerenje (vrijednost na samom uvodu u anesteziju prije hirurške incizije) i B tj. drugo mjerenje (vrijednost neposredno nakon vađenja preparata). Vrijednosti TT i temperature u sali su prikazane kao A tj. prvo mjerenje (na uvodu u anesteziju), B tj. drugo mjerenje (po uklanjanju preparata) i C tj. treće mjerenje (na kraju operacije).

Uočena je statistički značajna razlika u prosječnoj vrijednosti end-tidal CO₂ u oba mjerenja tokom operacije između grupa.

U obje grupe je bazni eksces bio negativan; dok su se njegove vrijednosti značajno razlikovale između Grupe 1 i Grupe 2. Prosječan bazni eksces bio je $-2,28 \pm 1,83$ u Grupi 1 i $-3,74 \pm 1,18$ u Grupi 2 na prvom mjerenju ($p < 0,001$); dok je vrijednost bila $-4,02 \pm 1,66$ u Grupi 1 i $-5,24 \pm 1,63$ u Grupi 2 na drugom mjerenju ($p < 0,001$) (Grafik 4).

Nije uočena statistički značajna razlika u prosečnoj dozi opioida ordiniranih Grupi 1 i Grupi 2 ($969,00 \pm 222,67$ vs. $915,00 \pm 163,90$, $p = 0,545$), izraženo u mikrogramima.



Grafik 4. Bazni eksces u Grupi 1 i Grupi 2 (Mann-Whitney U test).

Tabela 7. Karakteristike ispitanika iz Grupe 1 i Grupe 2 u toku operacije.

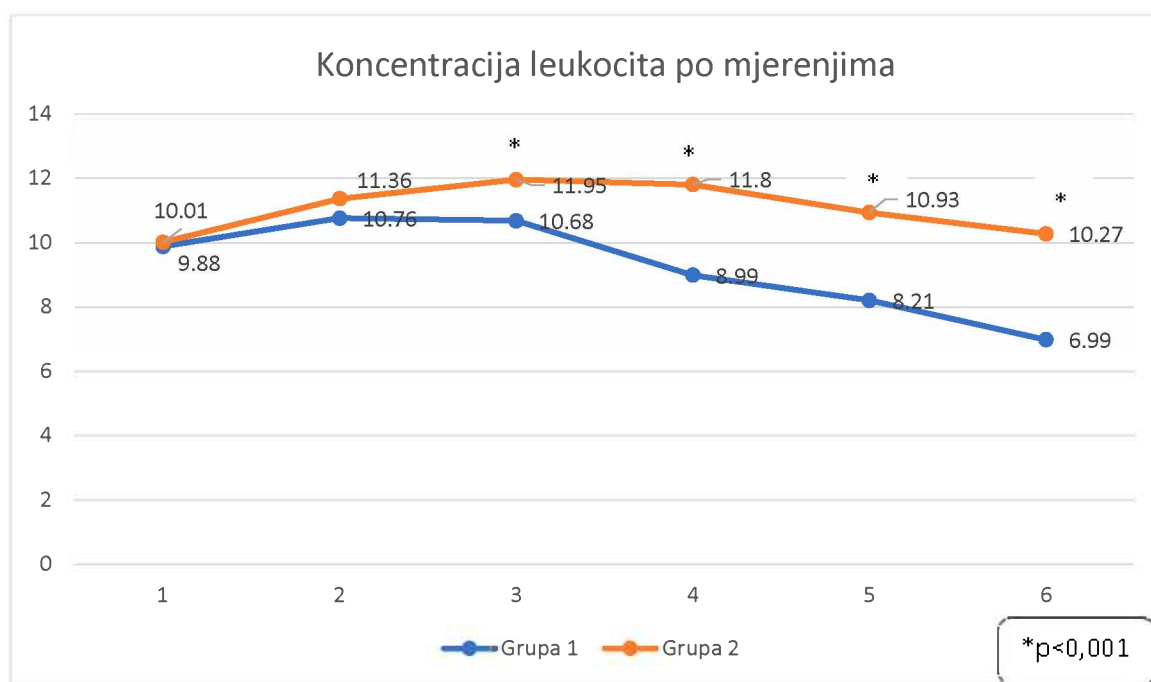
Boldovana je statistički značajna razlika između grupa ($p < 0.05$).

Karakteristika (Xsr (SD))	Grupa 1 (n = 50)	Grupa 2 (n = 50)	p-vrijednost
TA ^{A1} (sistolni) (mmHg)	127,36±10,70	127,20±14,85	0,965*
TA ^A (dijastolni)	79,40±,70	79,00±4,16	0,761*
TA ^B (sistolni)	123,98±17,02	126,20±12,27	0,781*
TA ^B (dijastolni)	76,72±9,12	77,80±5,82	0,992*
End-tidal CO ₂ ^{A2} (mmHg)	30,08±3,25	32,00±3,93	0,002*
End-tidal CO ₂ ^B	29,70±3,75	32,86±3,55	0,001*
Diureza ^A (ml)	89,00±39,50	87,00±66,09	0,225*
Diureza ^B	501,40±315,90	474,00±267,50	0,895*
Bispektralni indeks ^A	84,80±8,86	82,80±12,30	0,220*
Bispektralni indeks ^B	42,80±11,26	41,20±6,27	0,953*
Saturacija ^A (%)	99,78±1,56	99,90±0,71	0,989*
Saturacija ^B (%)	99,70±2,12	99,90±0,71	0,989*
Vrijeme operacije (min)	84,80±42,20	81,60±44,14	0,205*
TT ^{A3} (°C)	36,51±0,18	36,48±0,10	0,208*
TT ^B	36,22±0,50	36,45±0,35	0,012*
TT ^C	36,36±0,37	36,49±0,71	0,070*
TOP ^{A4} (°C)	19,26±0,44	19,04±0,20	0,002*
TOP ^B	19,26±0,44	19,04±0,20	0,002*
TOP ^C	19,22±0,46	19,04±0,20	0,012*
<p>Skraćenice: 1 - <i>tensio arterialis</i> (arterijski krvni pritisak) 2 - ugljen-dioksid (vrijednost end-tidal CO₂ monitoringa) 3 – tjelesna temperatura 4 – temperatura u operacionoj sali Upotrijebljeni test: *Mann-Whitney U test</p>			

4.3. Postoperativni podaci

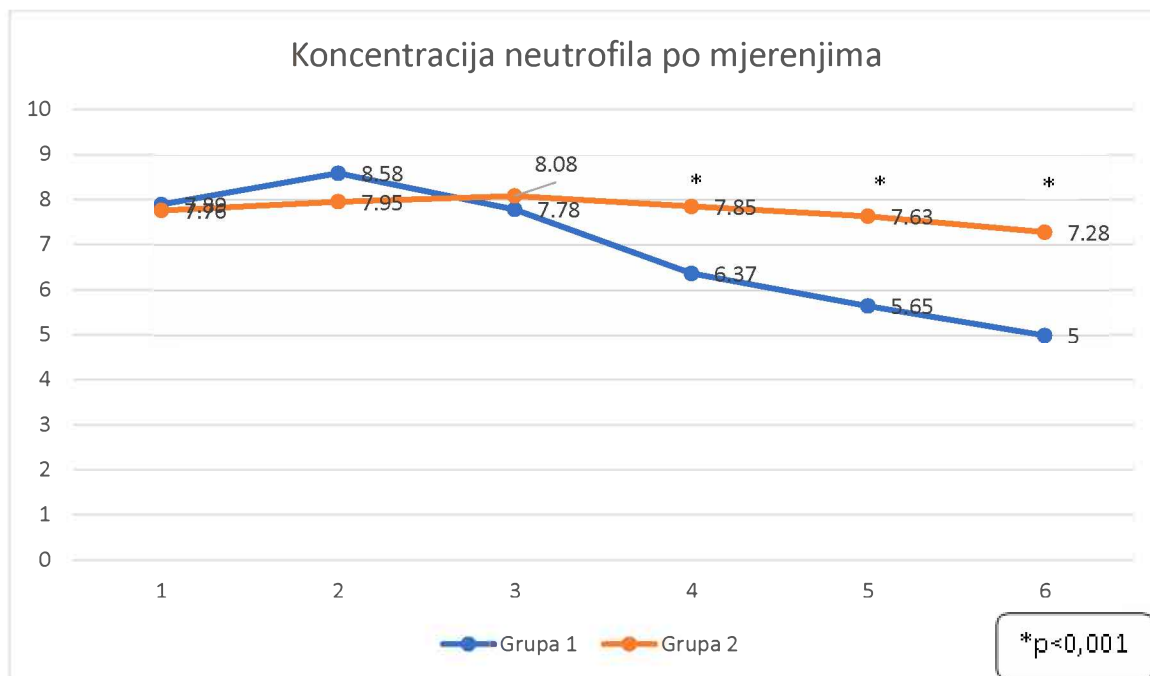
Postoperativni parametri su prikazani kroz 6 mjerenja: 1 (prvo mjerenje) – 2h postoperativno; 2 (drugo mjerenje) – 6h postoperativno; 3 (treće mjerenje) – prvi postoperativni dan); 4 (četvrto mjerenje) – drugi postoperativni dan; 5 (peto mjerenje) – treći postoperativni dan; 6 (šesto mjerenje) – peti postoperativni dan.

Uočena je statistički značajna razlika između grupa u vrijednosti koncentracije leukocita na trećem, četvrtom, petom i šestom mjerenju. Vrijednosti koncentracije leukocita u obje grupe na svim mjerenjima prikazani su na Grafiku 5.



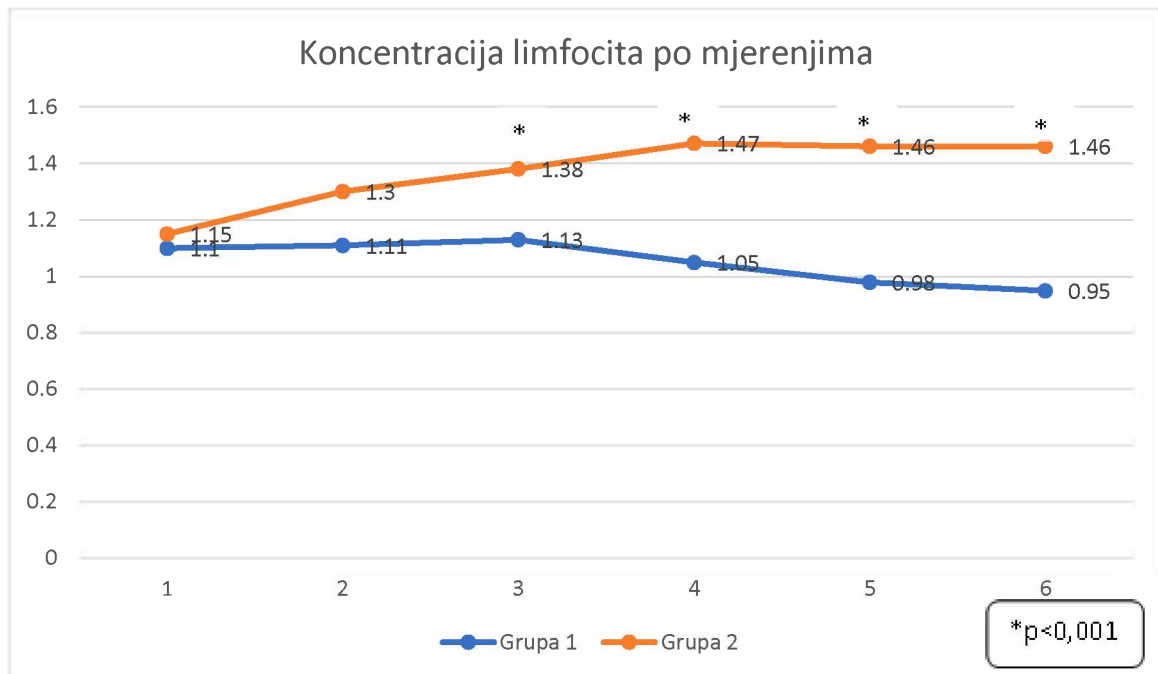
Grafik 5. Postoperativne vrijednosti leukocita ($10^9/l$) (zvjezdicom je obilježen statistički značajan rezultat $p < 0.001$; Mann-Whitney U test).

Vrijednost neutrofila se između ispitivanih grupa statistički značajno razlikovala u četvrtom, petom i šestom mjerenju ($p < 0,001$). Vrijednosti neutrofila po mjerenjima u obje grupe prikazane su na Grafiku 6.



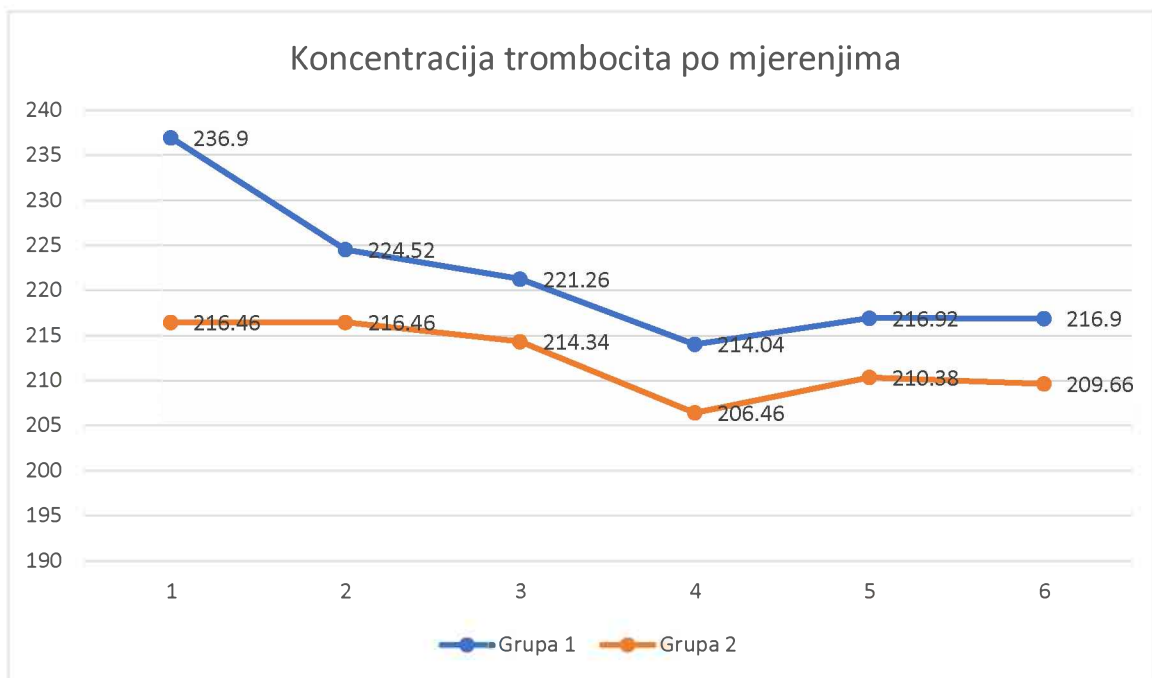
Grafik 6. Postoperativne vrijednosti neutrofila ($10^9/l$) (zvjezdicom je obilježen statistički značajan rezultat $p < 0.001$; Mann-Whitney U test).

Uočena je statistički značajna razlika u vrijednosti limfocita u trećem, četvrtom, petom i šestom mjerenju ($p < 0,001$). Vrijednosti limfocita na svim mjerenjima prikazani su na Grafiku 7.



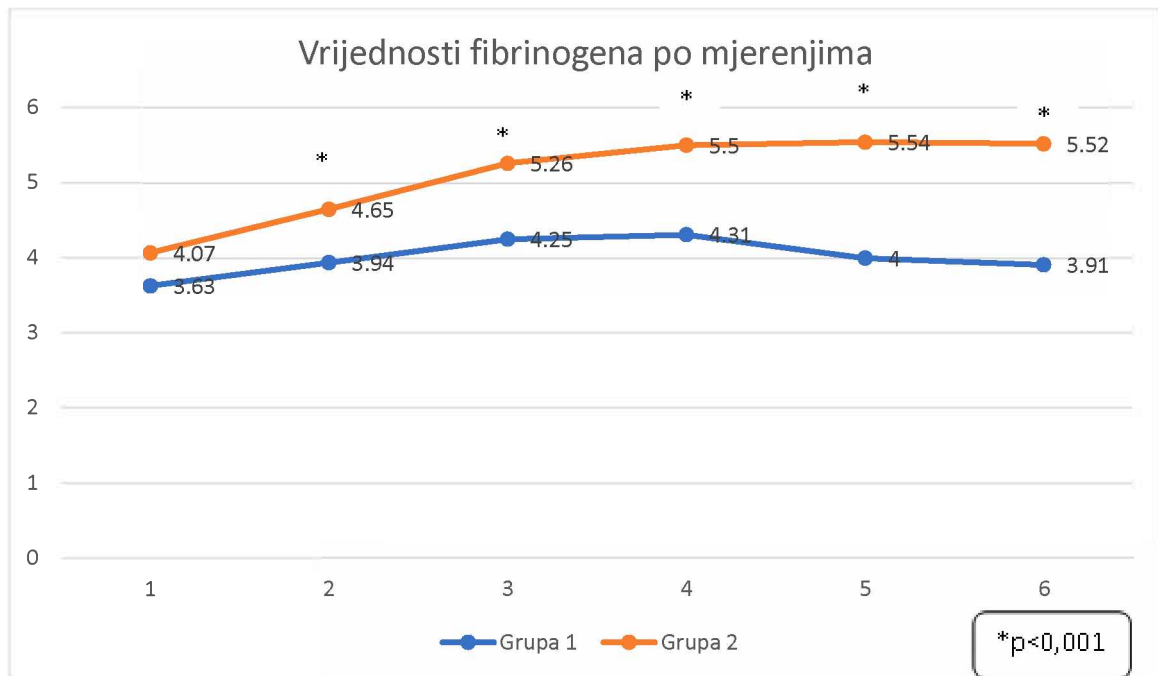
Grafik 7. Postoperativne vrijednosti limfocita ($10^9/l$) (zvjezdicom je obilježen statistički značajan rezultat $p < 0.001$; Mann-Whitney U test).

Nije uočena statistički značajna razlika između Grupe 1 i Grupe 2 u vrijednosti koncentracije trombocita u različitim mjerenjima. Vrijednosti koncentracije trombocita po mjerenjima prikazane su na Grafiku 8.



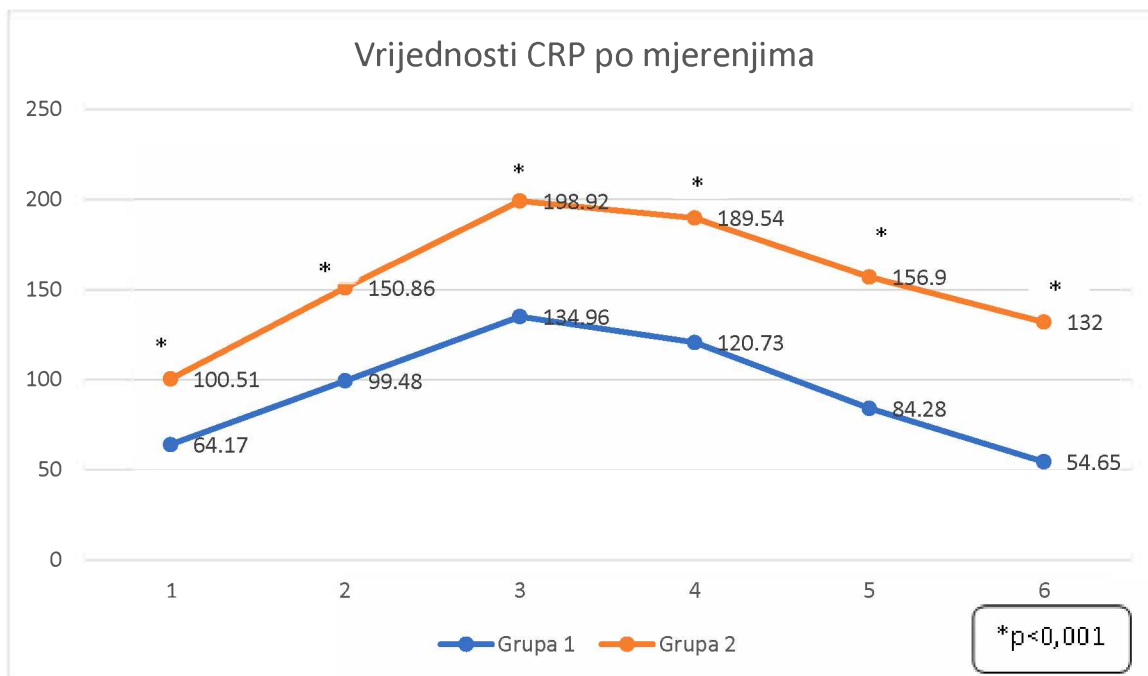
Grafik 8. Postoperativne vrijednosti trombocita ($10^9/l$) (Mann-Whitney U test).

Uočena je statistički značajna razlika u prosječnoj vrijednosti fibrinogena u drugom, trećem, četvrtom, petom i šestom mjerenju. Vrijednosti fibrinogena po mjerenjima prikazane su na Grafiku 9.



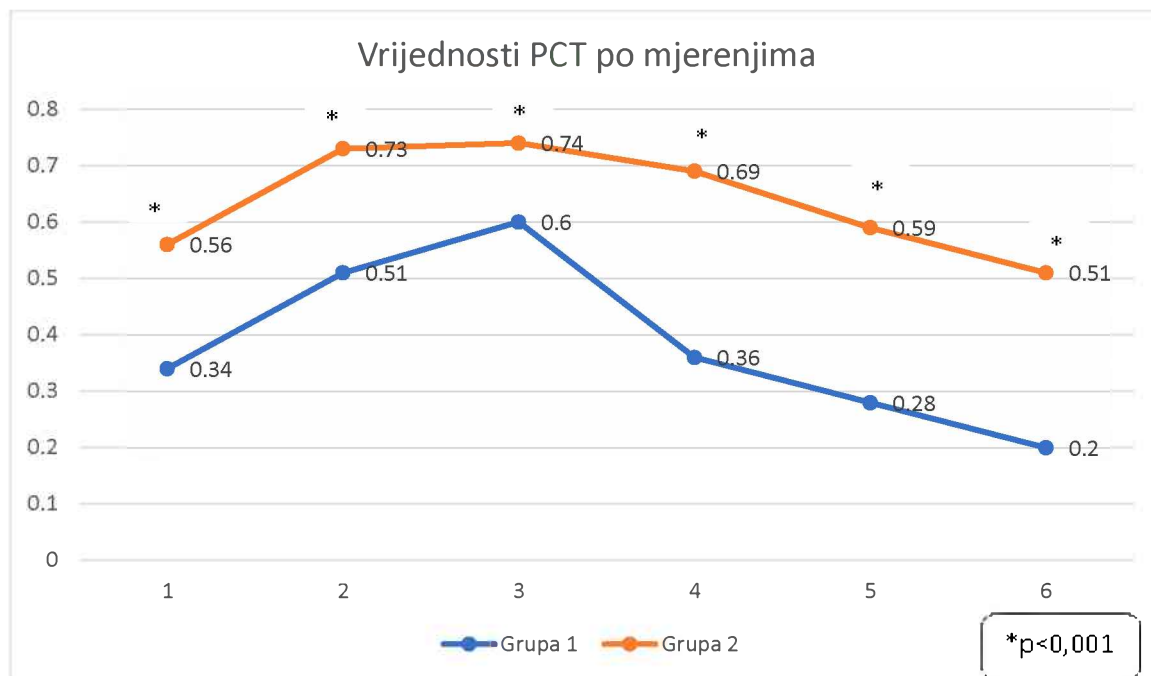
Grafik 9. Postoperativne vrijednosti fibrinogena (g/l) (zvjezdicom je obilježen statistički značajan rezultat $p < 0.001$; Mann-Whitney U test).

Uočena je statistički značajna razlika u prosječnoj vrijednosti CRP između Grupe 1 i Grupe 2 u svim mjerenjima. Vrijednosti CRP u svim mjerenjima u obje grupe prikazane su na Grafiku 10.



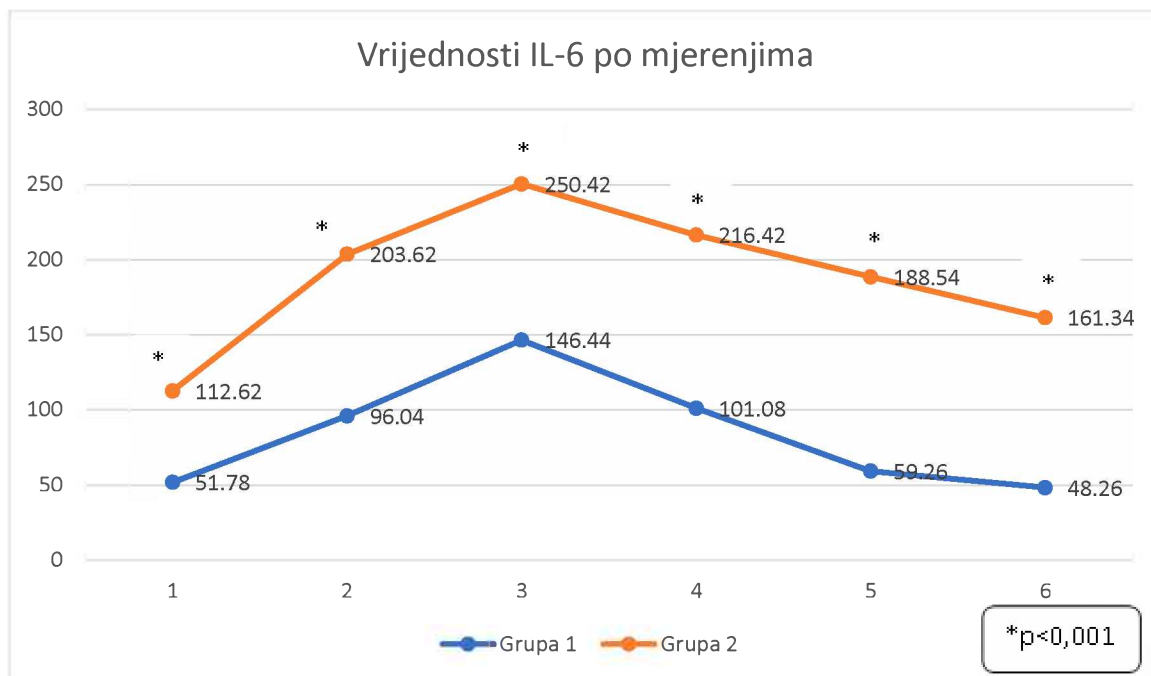
Grafik 10. Postoperativne vrijednosti C-reaktivnog proteina (mg/l) (zvjezdicom je obilježen statistički značajan rezultat $p < 0.001$; Mann-Whitney U test).

Uočena je statistički značajna razlika u vrijednosti PCT između ispitivanih grupa u svim mjerenjima ($p < 0,001$). Vrijednosti PCT po mjerenjima u obje grupe prikazane su na Grafiku 11.



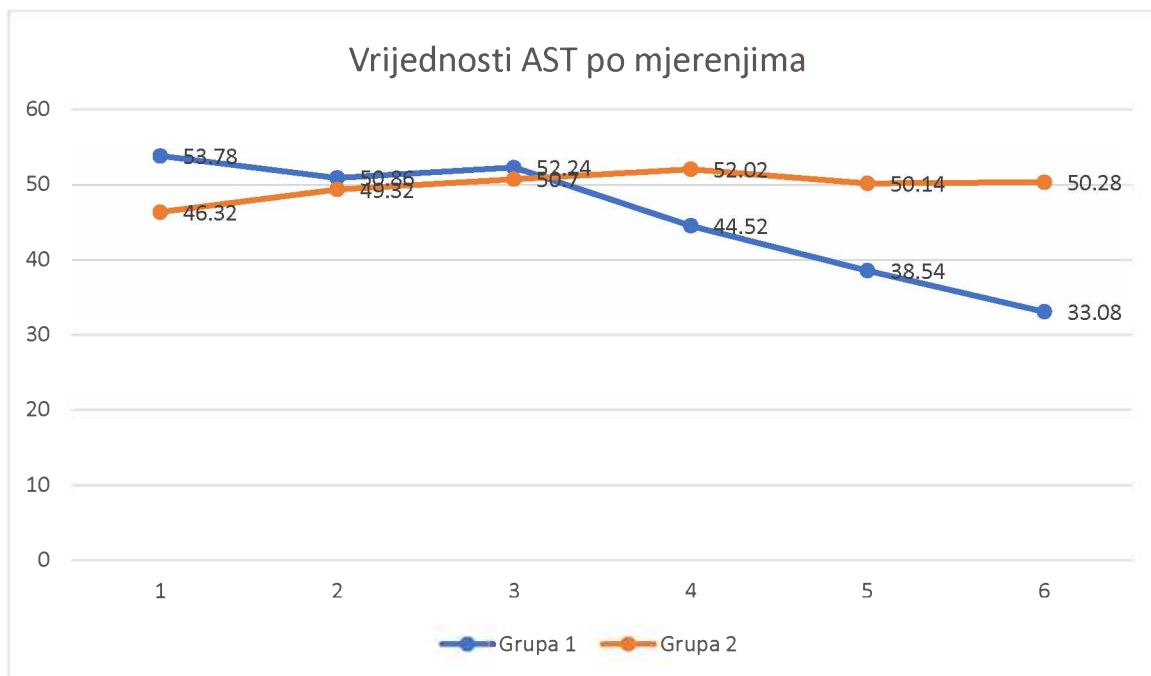
Grafik 11. Postoperativne vrijednosti prokalcitonina (ng/ml) (zvjezdicom je obilježen statistički značajan rezultat $p < 0.001$; Mann-Whitney U test).

Uočena je statistički značajna razlika u vrijednosti IL-6 između grupa u svim mjerenjima. Vrijednosti IL-6 u svakom od mjerenja u obje grupe prikazane su na Grafiku 12.



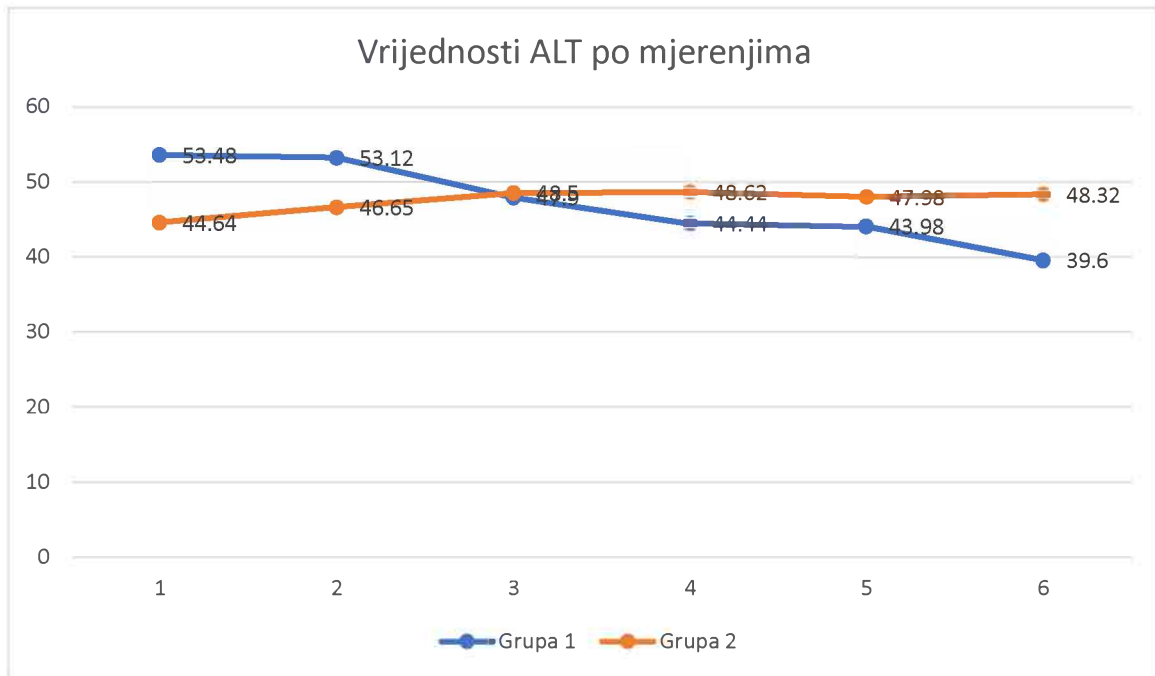
Grafik 12. Postoperativne vrijednosti interleukina-6 (pg/ml) (zvjezdicom je obilježen statistički značajan rezultat $p < 0.001$; Mann-Whitney U test).

Nije uočena statistički značajna razlika u vrijednosti AST između grupa po mjerenjima. Vrijednost AST po mjerenjima prikazana je na Grafiku 13.



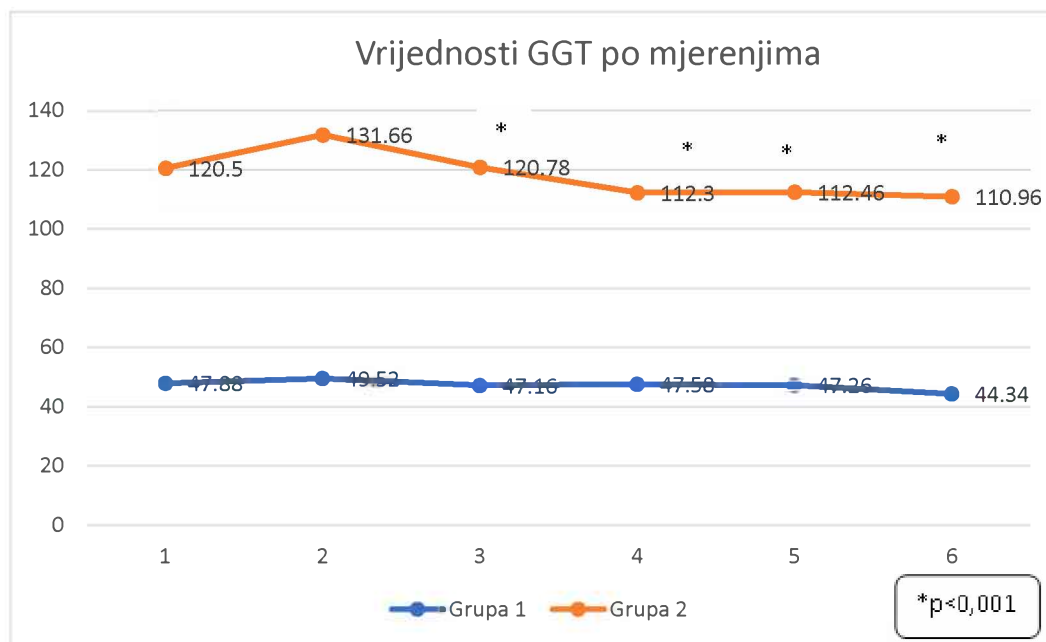
Grafik 13. Postoperativne vrijednosti aspartat aminotransferaze (IU/L) (zvjezdicom je obilježen statistički značajan rezultat $p < 0.001$; Mann-Whitney U test).

Nije uočena statistički značajna razlika u vrijednosti ALT između grupa po mjerjenjima. Vrijednost ALT po mjerjenjima prikazana je na Grafiku 14.



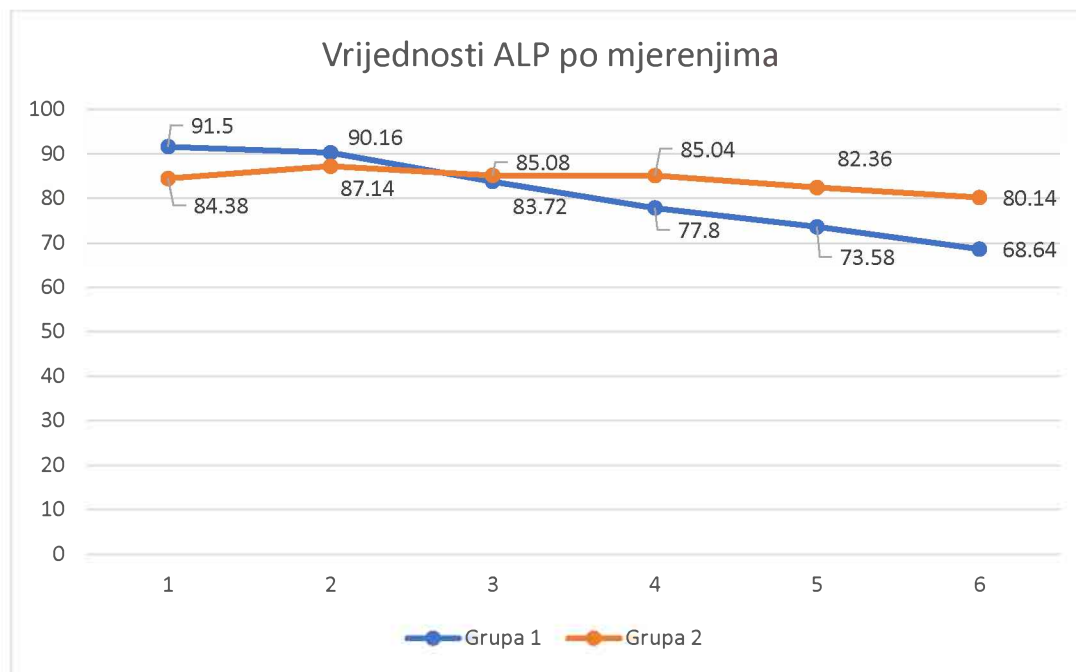
Grafik 14. Postoperativne vrijednosti alanin aminotransferaze (IU/L) (zvjezdicom je obilježen statistički značajan rezultat $p < 0.001$; Mann-Whitney U test).

Uočena je statistički značajna razlika između grupa u vrijednosti GGT u trećem, četvrtom, petom i šestom mjerjenju. Vrijednost GGT po mjerjenjima prikazana je na Grafiku 15.



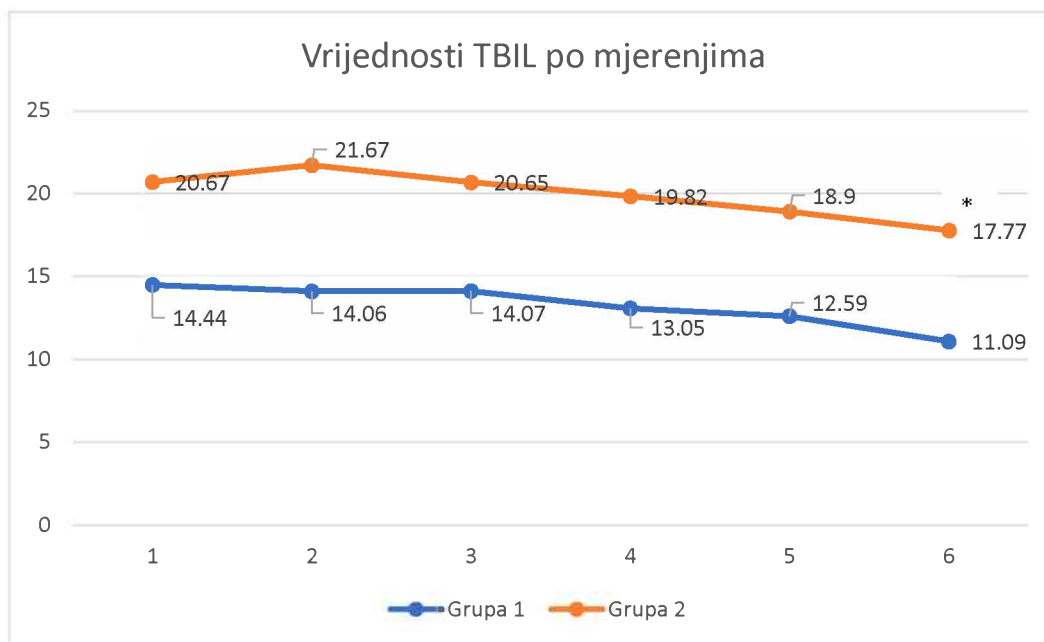
Grafik 15. Postoperativne vrijednosti gama-glutamil transferaze (IU/L) (zvjezdicom je obilježen statistički značajan rezultat $p < 0.001$; Mann-Whitney U test).

Nije uočena statistički značajna razlika u vrijednosti ALP između Grupe 1 i Grupe 2. Vrijednost ALP po svim mjerenjima prikazana je na Grafiku 16.



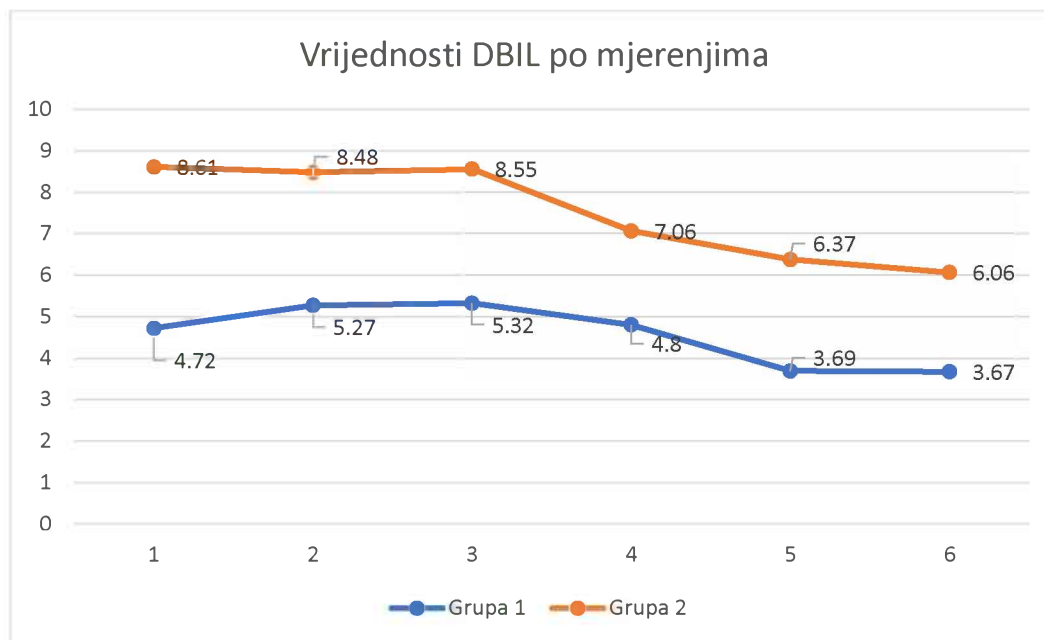
Grafik 16. Postoperativne vrijednosti alkalne fosfataze (IU/L) (Mann-Whitney U test).

Uočena je statistički značajna razlika u vrijednosti TBIL u šestom mjerenju između Grupe 1 i Grupe 2. Vrijednosti TBIL u svim mjerenjima u obe grupe prikazane su na Grafiku 17.



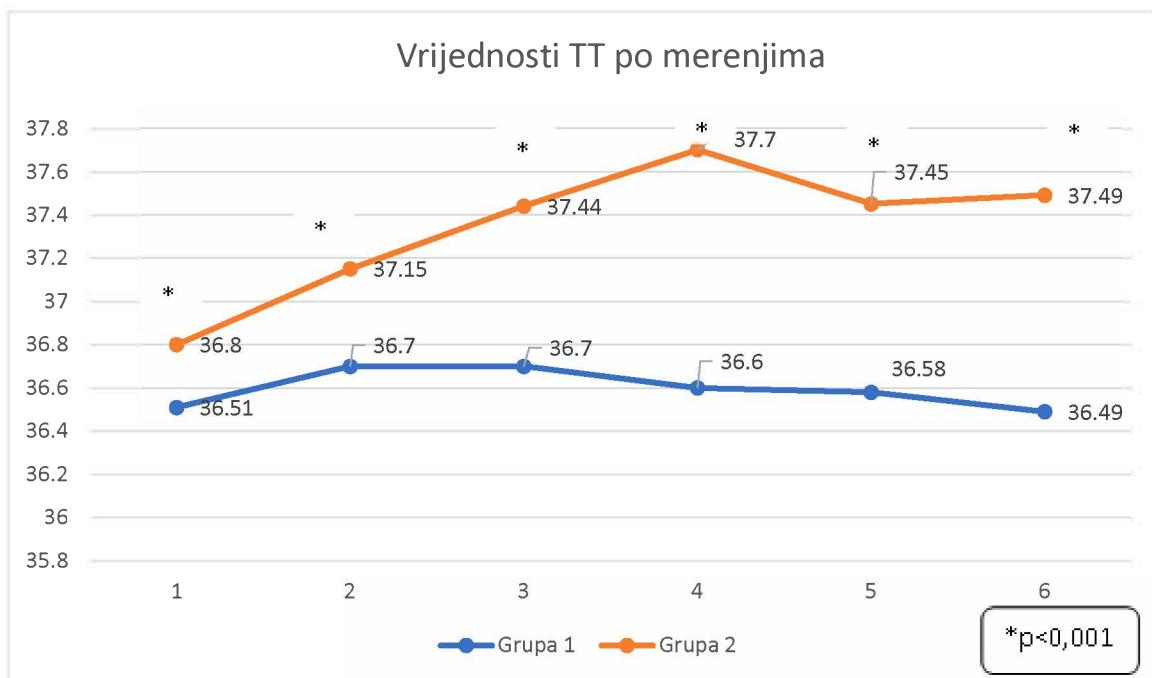
Grafik 17. Postoperativne vrijednosti totalnog bilirubina ($\mu\text{mol/l}$) (zvjezdicom je obilježen statistički značajan rezultat $p < 0.001$; Mann-Whitney U test).

Nije uočena statistički značajna razlika u vrijednostima DBIL između ispitivanih grupa. Vrijednosti DBIL u obje grupe po mjerenjima prikazane su na Grafiku 18.



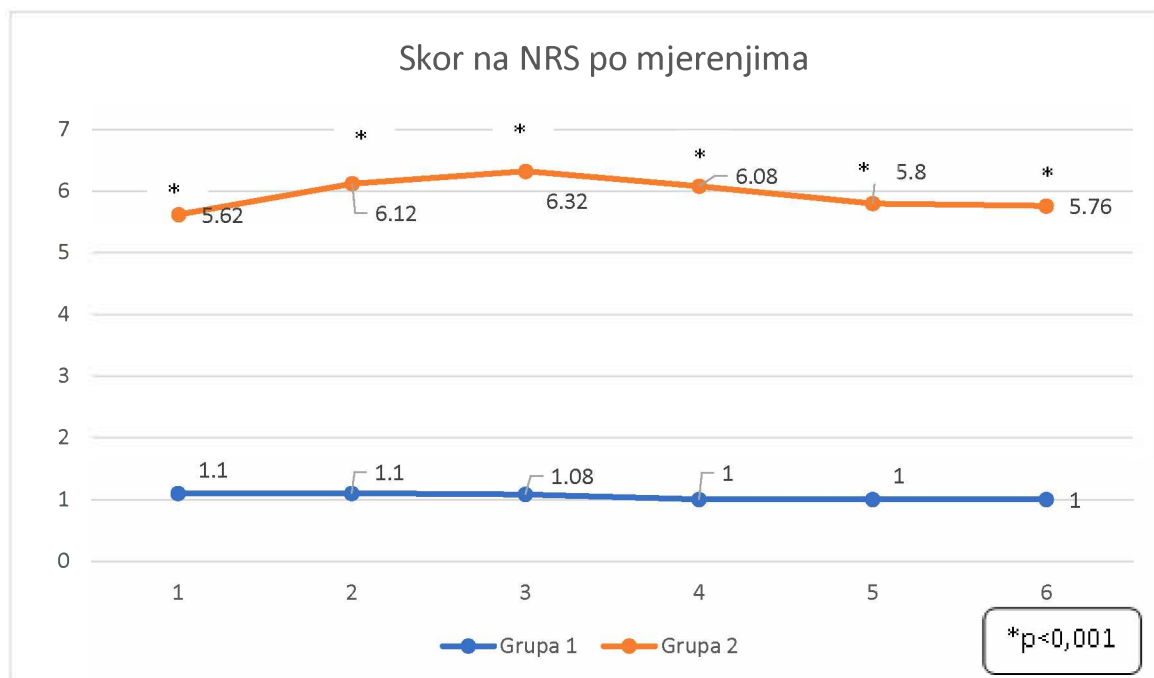
Grafik 18. Postoperativne vrijednosti direktnog bilirubina ($\mu\text{mol/l}$) (Mann-Whitney U test).

Uočena je statistički značajna razlika u prosečnoj vrijednosti TT između ispitivanih grupa u svim mjerenjima. Prosječne vrijednosti TT u svim mjerenjima u obje grupe prikazane su na Grafiku 19.



Grafik 19. Prosječne vrijednosti tjelesne temperature (°C) u svim mjerenjima u obje grupe (zvjezdicom je obilježen statistički značajan rezultat $p < 0.001$; Mann-Whitney U test).

Uočena je statistički značajna razlika u prosječnom skoru NRS u svim mjerenjima između Grupe 1 i Grupe 2. Prosječan skor na NRS u svim mjerenjima u obje grupe prikazan je na Grafiku 20.



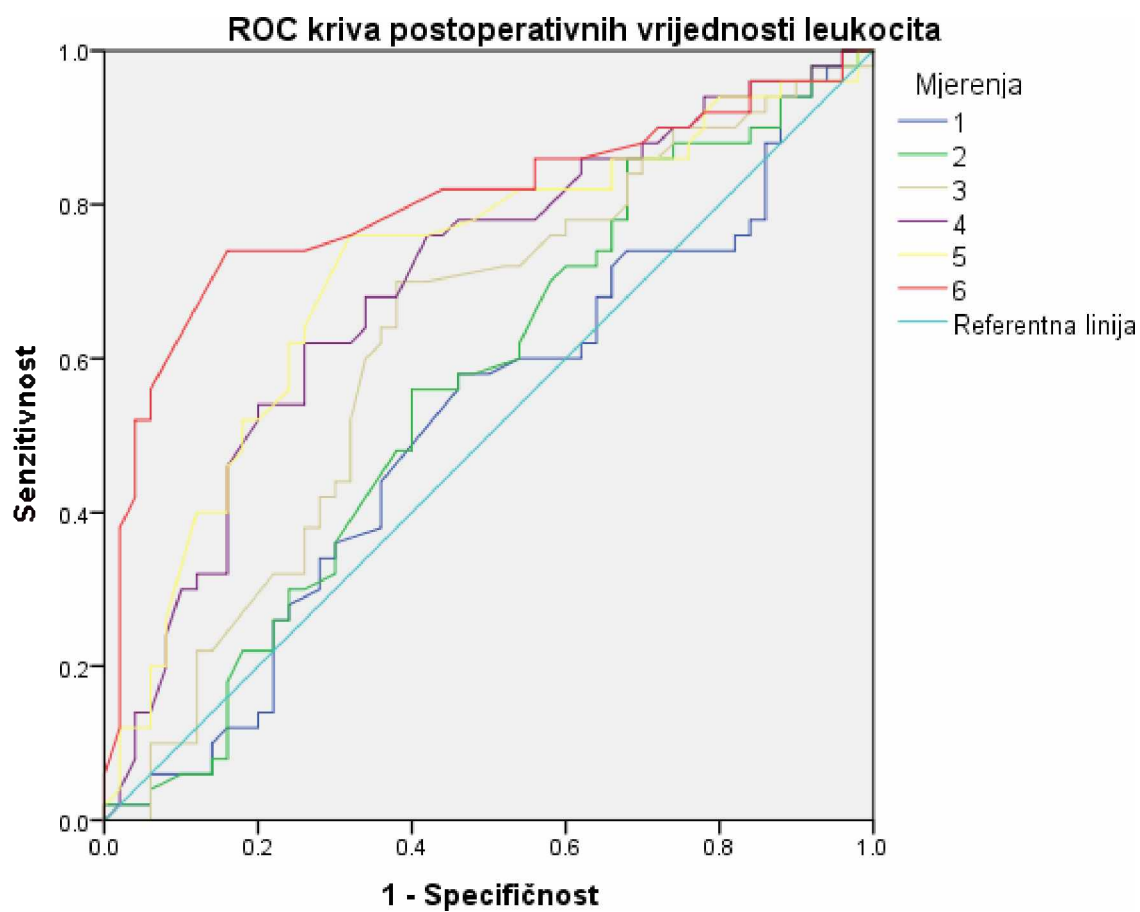
Grafik 20. Prosječan skor na numeričkoj rejting skali (NRS) u svim mjerenjima u obje grupe (zvjezdicom je obilježen statistički značajan rezultat; Mann-Whitney U test).

Spearmanovim ρ testom korelacije analizirana je potencijalna korelacija između starosti pacijenata sa vrijednostima postoperativnih inflamatornih parametara (leukociti, neutrofil, limfociti, fibrinogen, CRP, IL-6, TT) i vrijednostima ostvarenim na mjernom instrumentu za bol (NRS). Takođe, analiziran je i odnos između BMI i navedenih parametara (Tabela 8). Navedena analiza je rađena na ukupnom uzorku (obje grupe). Nađeno je da postoji diskretna pozitivna korelacija između BMI i vrijednosti leukocitoze u šestom mjerenju. Takođe, nađena je pozitivna korelacija između BMI i vrijednosti limfocita u četvrtom, petom i šestom mjerenju; BMI i vrijednosti IL-6 u četvrtom mjerenju; kao i BMI i TT u prvom mjerenju. Nije nađena statistički značajna korelacija BMI i drugih postoperativnih parametara. Takođe, analizom odnosa starosti pacijenata i postoperativnih parametara nisu nađene statistički značajne korelacije.

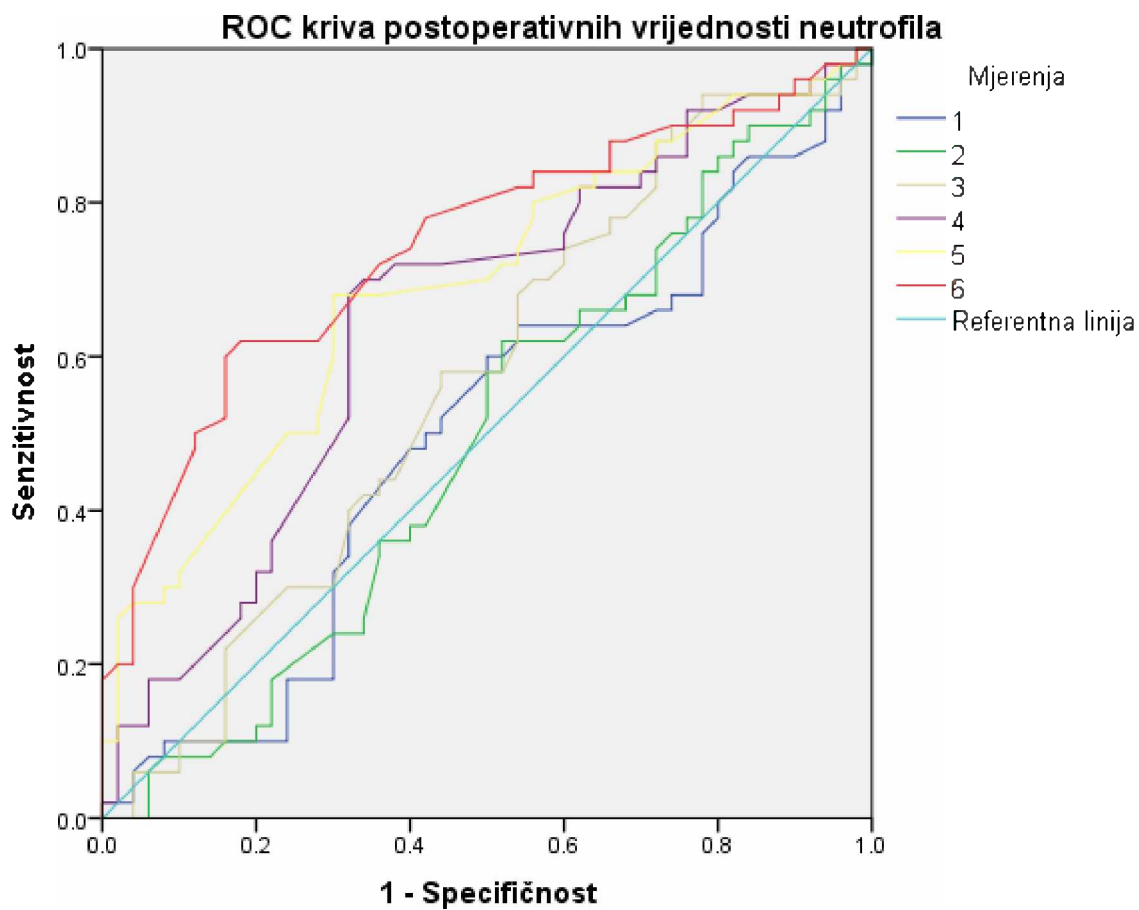
Tabela 8. Spearmanov ρ test korelacije starosti i indeksa tjelesne mase pacijenata sa postoperativnim inflamatornim parametrima i intenzitetom bola.

	Mjerenje	Starost (ρ koeficijent)	p	BMI (ρ koeficijent)	p
Leukociti	1	-0,040	0,695	0,046	0,652
	2	-0,086	0,396	0,050	0,621
	3	-0,054	0,591	0,128	0,204
	4	0,067	0,505	0,137	0,175
	5	0,038	0,710	0,107	0,290
	6	-0,095	0,346	0,198	0,048
Neutrofili	1	-0,113	0,264	-0,048	0,637
	2	-0,052	0,607	0,009	0,926
	3	-0,057	0,571	0,145	0,151
	4	-0,040	0,693	0,135	0,180
	5	0,007	0,943	0,131	0,195
	6	-0,051	0,615	0,147	0,145
Limfociti	1	-0,001	0,994	0,177	0,077
	2	0,029	0,773	0,187	0,063
	3	-0,004	0,965	0,165	0,101
	4	0,072	0,477	0,256	0,010
	5	0,016	0,871	0,244	0,014
	6	0,052	0,605	0,227	0,023
Fibrinogen	1	-0,053	0,592	0,182	0,070
	2	-0,012	0,909	0,181	0,071
	3	0,043	0,669	0,099	0,327
	4	0,151	0,133	0,119	0,238
	5	0,064	0,527	0,108	0,284
	6	0,019	0,848	0,042	0,680
C-reaktivni protein	1	-0,057	0,576	0,015	0,881
	2	-0,063	0,533	0,037	0,714
	3	0,033	0,745	0,072	0,476
	4	0,086	0,394	0,099	0,328
	5	0,044	0,667	0,094	0,354
	6	0,012	0,906	0,098	0,333
Prokalcitonin	1	-0,044	0,666	0,050	0,621
	2	-0,108	0,283	0,061	0,544
	3	-0,106	0,296	0,052	0,604
	4	0,103	0,310	-0,141	0,163
	5	0,183	0,069	-0,139	0,167
	6	0,032	0,751	-0,077	0,449
Interleukin-6	1	-0,054	0,594	0,088	0,383
	2	-0,065	0,522	0,132	0,189
	3	-0,062	0,538	0,119	0,239
	4	-0,056	0,582	0,214	0,032
	5	-0,014	0,891	0,158	0,115
	6	-0,003	0,972	0,146	0,147
Tjelesna temperatura	1	-0,036	0,721	0,236	0,018
	2	-0,094	0,350	0,085	0,399
	3	-0,004	0,971	0,079	0,436
	4	0,074	0,465	0,008	0,934
	5	0,064	0,529	0,000	0,997
	6	0,056	0,598	0,005	0,960
Skor na NRS	1	0,102	0,314	0,005	0,965
	2	0,130	0,196	0,022	0,828
	3	0,127	0,208	0,024	0,812
	4	0,110	0,278	0,014	0,888
	5	0,107	0,288	0,051	0,612
	6	0,098	0,330	0,020	0,841

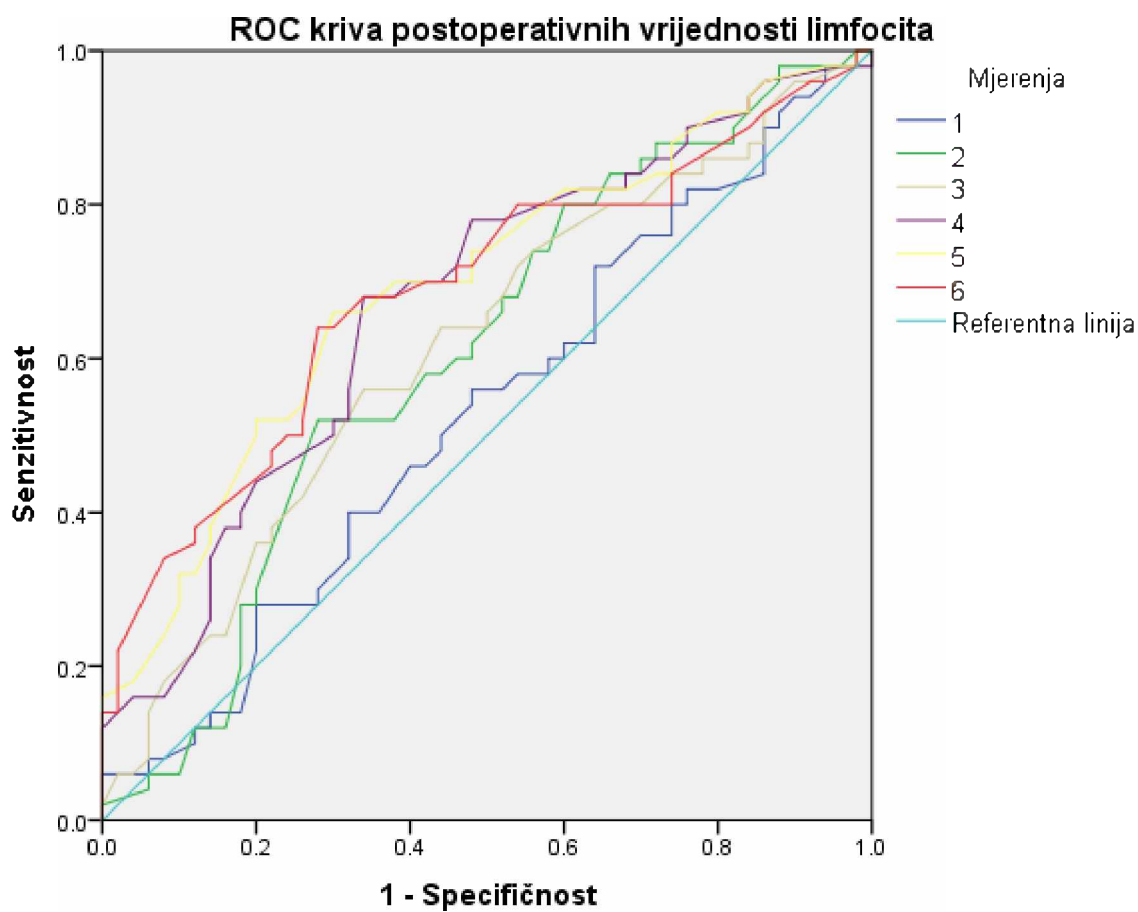
Dodatnom statističkom analizom (ROC krivuljom i kalkulacijom AUC) evaluiran je uticaj aminokiselina, lidokaina i magnezijuma u Grupi 1 na pojedinačna mjerenja postoperativnih parametara inflamacije (broja leukocita, neutrofila, limfocita; nivoa fibrinogena, CRP, PCT i IL-6) kao i skora NRS (Tabela 9; Grafici 21-28.) Analizom ROC krivulja potvrđene su značajne razlike između Grupe 1 i Grupe 2 u analiziranim varijablama: u broju leukocita i limfocita (od trećeg do šestog mjerenja), neutrofila (od četvrtog do šestog mjerenja), fibrinogena (od drugog do šestog mjerenja); kao i vrijednosti CRP, PCT, IL-6, TT, NRS (u svim mjerenjima). Prikazani Grafikoni 21-28 ilustruju značajan odnos između distribucije pacijenata po grupama i vrijednosti ispitivanih varijabli. Što je rastojanje od krivulja za pojedinačna mjerenja do referentne (dijagonalne) linije veće - to je razlika između Grupe 1 i Grupe 2 u tom konkretnom mjerenju veća (tj. veći je uticaj distribucije po grupama na razliku u vrijednostima između dvije grupe).



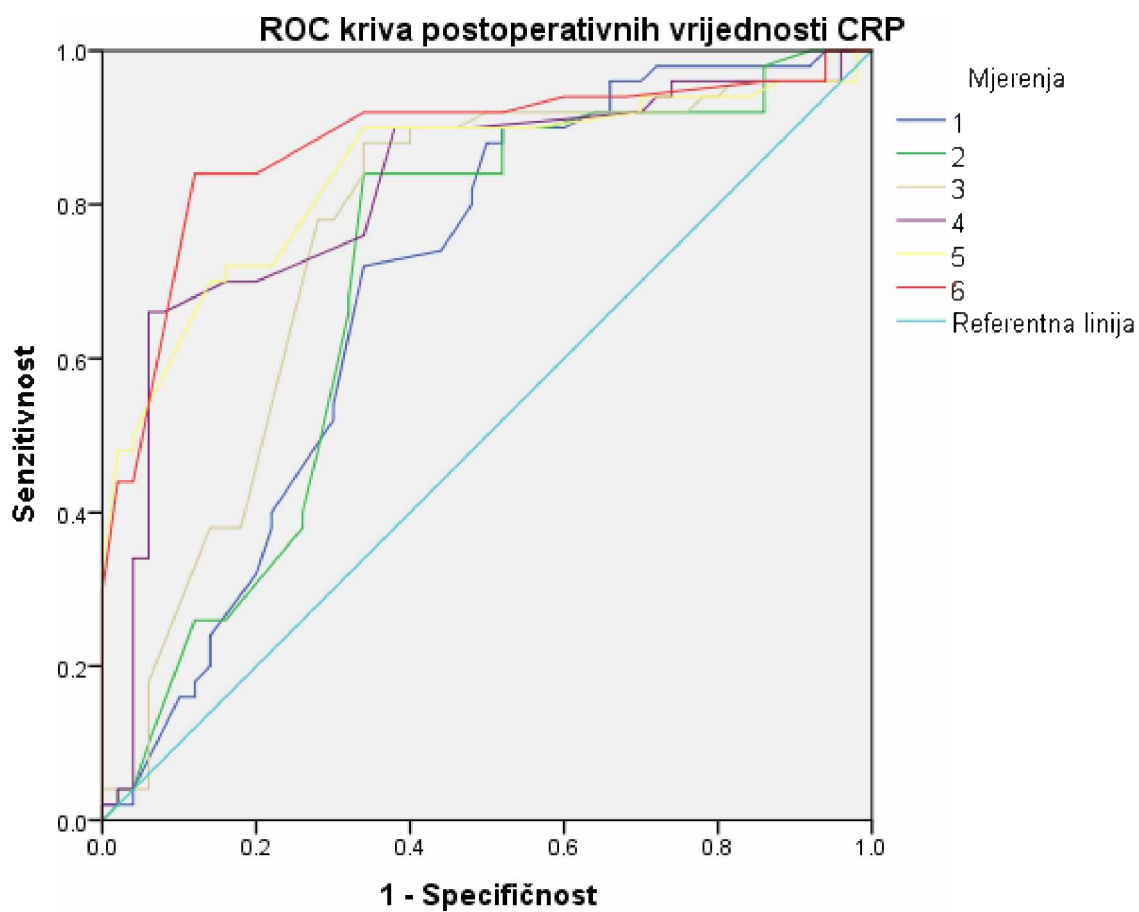
Grafik 21. ROC kriva postoperativnih vrijednosti leukocita u različitim mjerenjima.



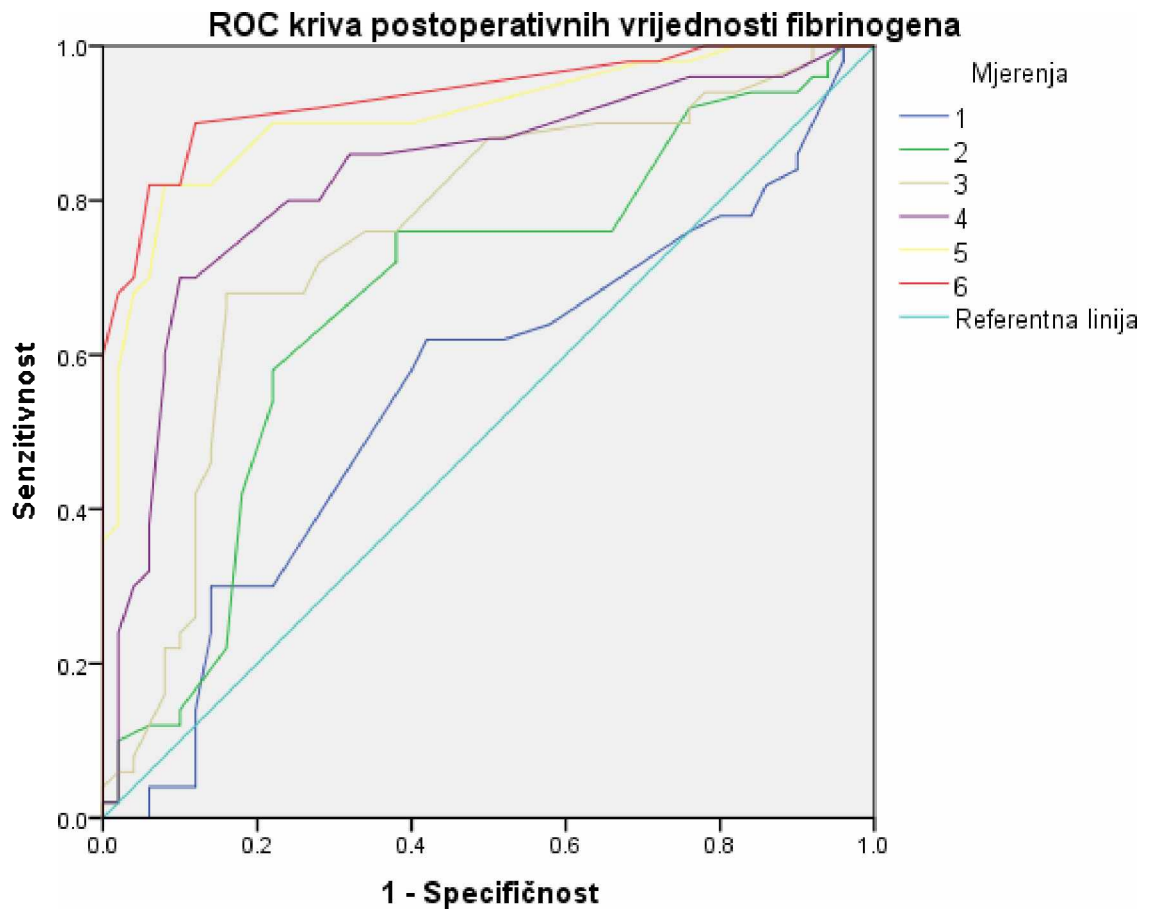
Grafik 22. ROC kriva postoperativnih vrijednosti neutrofila u različitim mjerenjima.



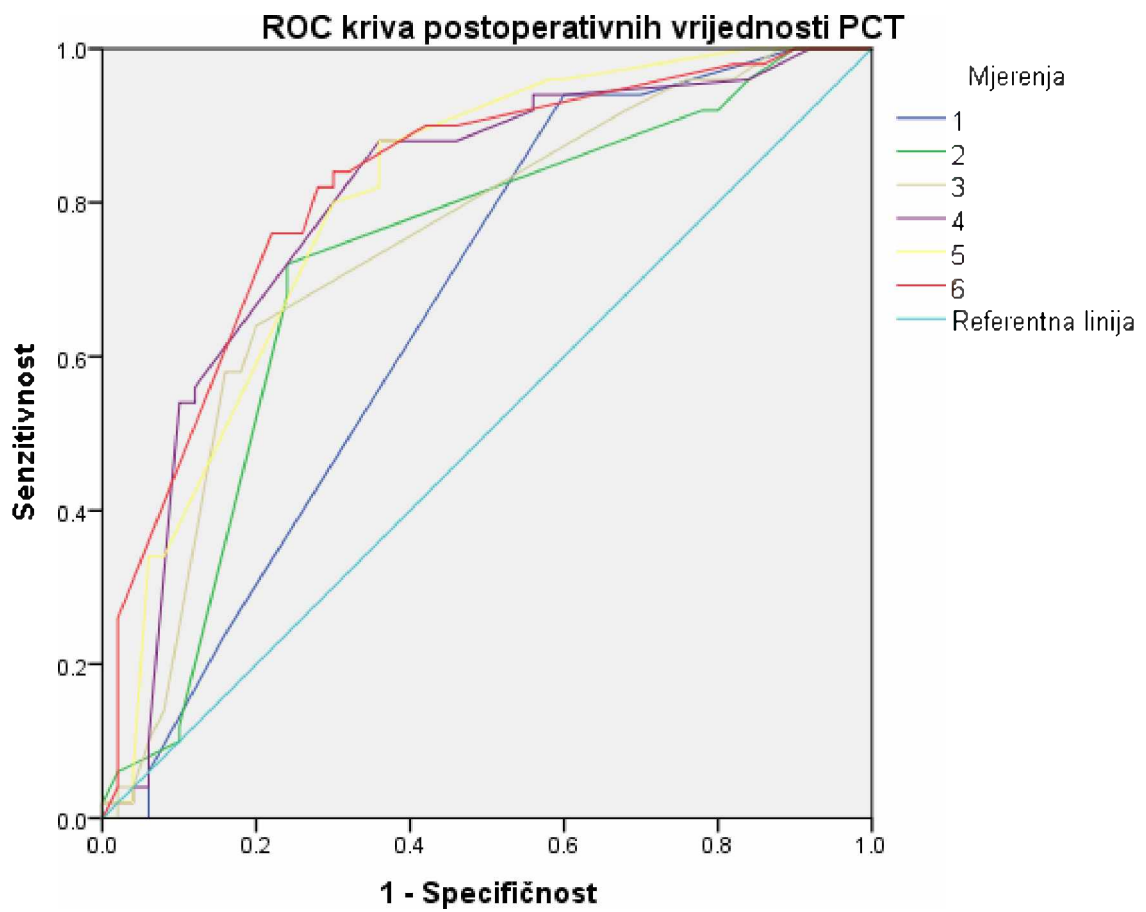
Grafik 23. ROC kriva postoperativnih vrijednosti limfocita u različitim mjerenjima.



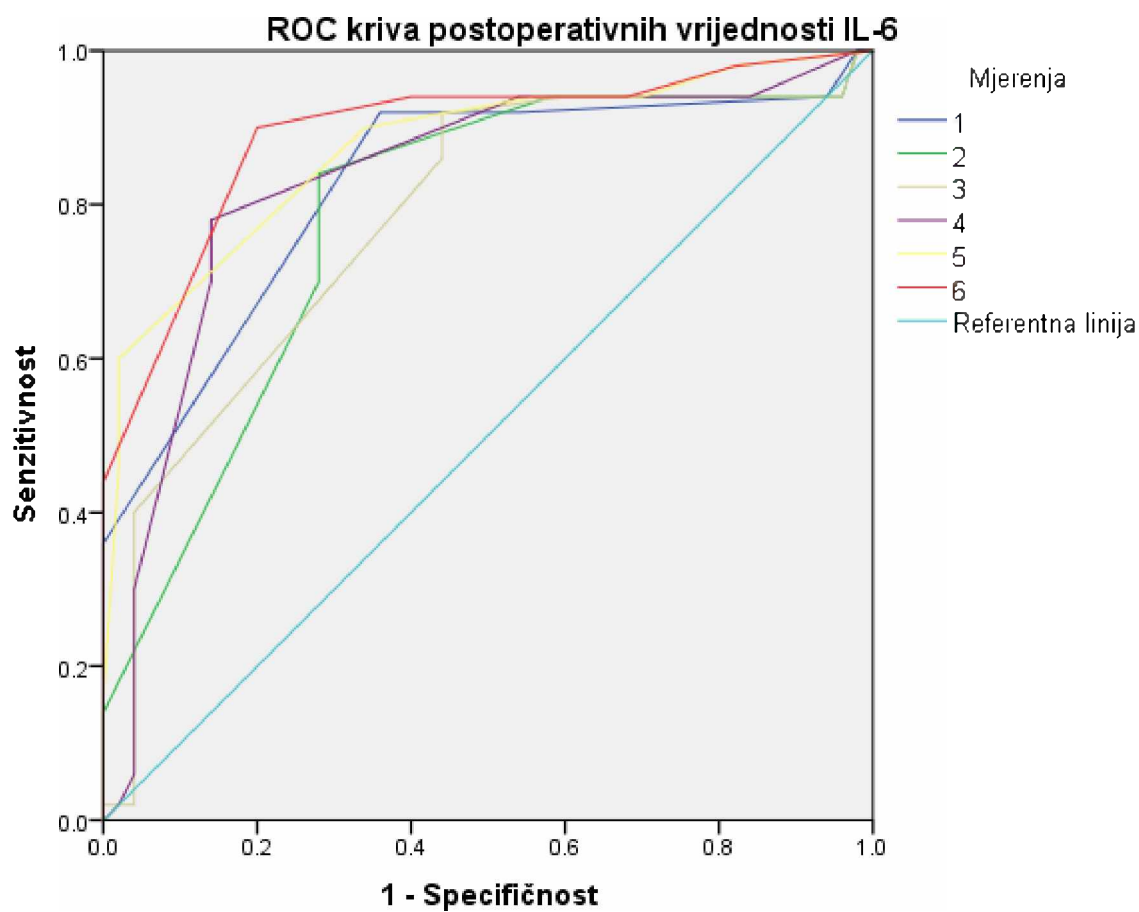
Grafik 24. ROC kriva postoperativnih vrijednosti CRP u različitim mjerenjima.



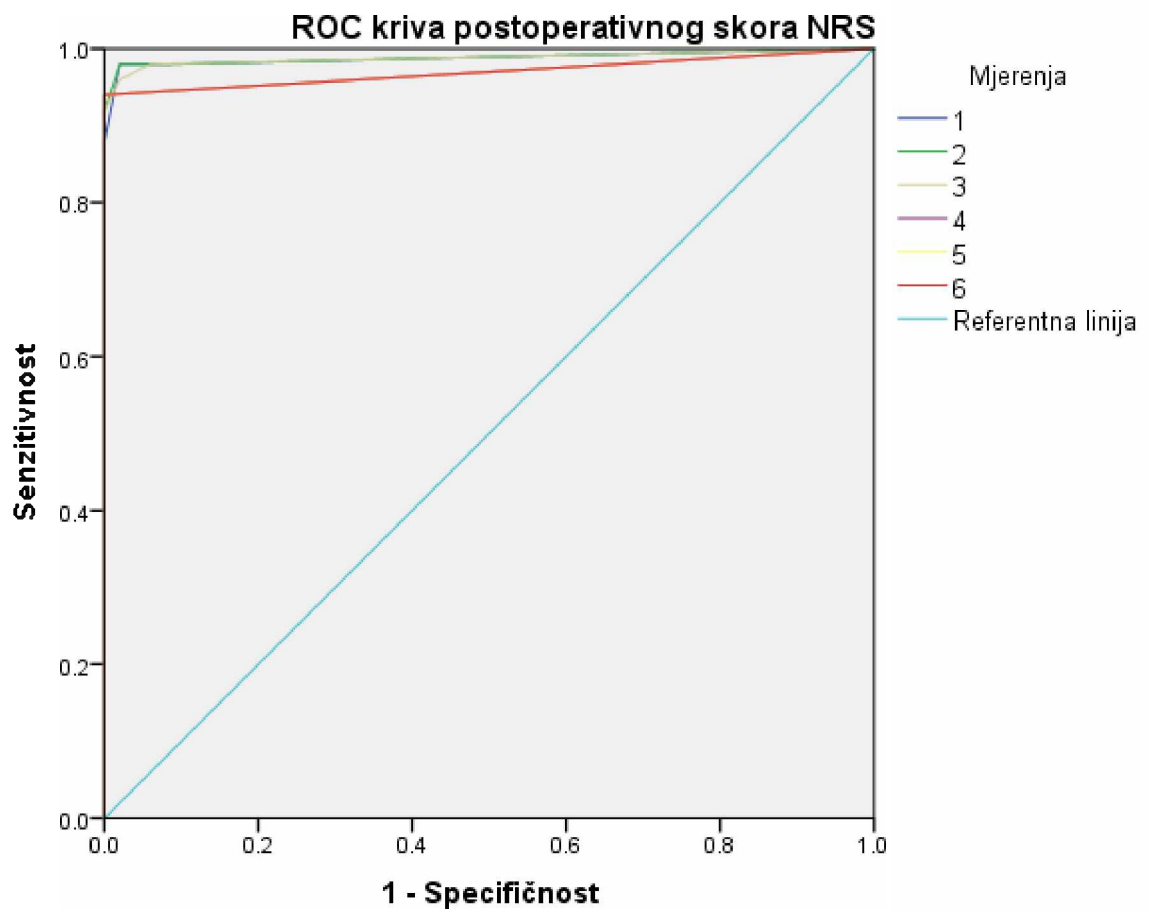
Grafik 25. ROC kriva postoperativnih vrijednosti fibrinogena u različitim mjerenjima.



Grafik 26. ROC kriva postoperativnih vrijednosti PCT u različitim mjerenjima.



Grafik 27. ROC kriva postoperativnih vrijednosti IL-6 u različitim mjerenjima.



Grafik 28. ROC kriva postoperativnog skora NRS u različitim mjerenjima.

Tabela 9. Prikaz rezultata analize ROC krive za postoperativne parametre od statističkog značaja. Boldovana je statistički značajna razlika između grupa ($p < 0.05$).

Parametar	Mjerenje	AUC	Standardna greška	<i>p</i> - vrijednost	95% interval pouzdanosti
Leukociti	1	0,515	0,058	0,791	0,401 – 0,630
	2	0,559	0,058	0,308	0,446 – 0,673
	3	0,621	0,057	0,037	0,510 – 0,732
	4	0,700	0,053	0,001	0,586 – 0,803
	5	0,717	0,052	0,001	0,614 – 0,819
	6	0,801	0,046	0,001	0,710 – 0,892
Neutrofili	1	0,497	0,059	0,959	0,382 – 0,612
	2	0,492	0,058	0,885	0,377 – 0,606
	3	0,566	0,058	0,257	0,453 – 0,679
	4	0,648	0,056	0,011	0,539 – 0,757
	5	0,689	0,053	0,001	0,585 – 0,793
	6	0,743	0,050	0,001	0,645 – 0,841
Limfociti	1	0,529	0,058	0,622	0,412 – 0,642
	2	0,607	0,057	0,066	0,495 – 0,718
	3	0,616	0,056	0,045	0,506 – 0,727
	4	0,672	0,054	0,003	0,567 – 0,778
	5	0,694	0,053	<0,001	0,591 – 0,797
	6	0,689	0,053	<0,001	0,584 – 0,793
Fibrinogen	1	0,554	0,059	0,356	0,439 – 0,668
	2	0,676	0,055	0,002	0,568 – 0,783
	3	0,757	0,050	<0,001	0,659 – 0,855
	4	0,832	0,043	<0,001	0,748 – 0,916
	5	0,909	0,030	<0,001	0,850 – 0,968
	6	0,936	0,025	<0,001	0,888 – 0,984
C-reaktivni protein	1	0,698	0,053	<0,001	0,594 – 0,803
	2	0,704	0,054	<0,001	0,598 – 0,810
	3	0,760	0,050	<0,001	0,661 – 0,859
	4	0,818	0,045	<0,001	0,730 – 0,905
	5	0,843	0,041	<0,001	0,763 – 0,923
	6	0,881	0,037	<0,001	0,809 – 0,952
Prokalcitonin	1	0,663	0,055	0,005	0,554 – 0,771
	2	0,721	0,053	<0,001	0,617 – 0,824
	3	0,743	0,050	<0,001	0,645 – 0,842
	4	0,800	0,046	<0,001	0,709 – 0,891
	5	0,802	0,045	<0,001	0,714 – 0,889
	6	0,822	0,042	<0,001	0,739 – 0,905
Interleukin-6	1	0,827	0,043	<0,001	0,743 – 0,910
	2	0,781	0,048	<0,001	0,688 – 0,875
	3	0,779	0,048	<0,001	0,686 – 0,872
	4	0,833	0,044	<0,001	0,747 – 0,918
	5	0,874	0,036	<0,001	0,804 – 0,944
	6	0,894	0,033	<0,001	0,829 – 0,959
Tjelesna temperatura	1	0,747	0,049	<0,001	0,651 – 0,844
	2	0,770	0,047	<0,001	0,677 – 0,863
	3	0,846	0,040	<0,001	0,767 – 0,925
	4	0,932	0,026	<0,001	0,881 – 0,982
	5	0,936	0,027	<0,001	0,883 – 0,989
	6	0,938	0,027	<0,001	0,885 – 0,992
Skor na NRS	1	0,988	0,012	<0,001	0,964 – 1,000
	2	0,989	0,012	<0,001	0,965 – 1,000
	3	0,988	0,012	<0,001	0,965 – 1,000
	4	0,970	0,020	<0,001	0,931 – 1,000
	5	0,970	0,020	<0,001	0,931 – 1,000
	6	0,970	0,020	<0,001	0,931 – 1,000

Pojava gasova je registrovana u prosjeku drugog dana ($2,12 \pm 0,59$ dana) u Grupi 1 i četvrtog dana ($4,16 \pm 1,02$ dana) u Grupi 2, a pojava stolice u prosjeku trećeg ($3,18 \pm 0,80$ dana) u Grupi 1, a šestog ($6,40 \pm 1,29$ dana) dana u Grupi 2. Uočena je statistički značajna razlika između grupa i u vremenu registrovanja gasova, i u vremenu registrovanja prve stolice ($p < 0,001$).

Nije uočena statistički značajna razlika u učestalosti komplikacija između Grupe 1 i Grupe 2. Takođe, nije bilo statistički značajne razlike u učestalosti Clavien-Dindo gradusa između grupa. Učestalosti komplikacija i njihovi gradusi u obje grupe prikazane su u Tabeli 10.

Tabela 10. Učestalost komplikacija i Clavien-Dindo gradusa u Grupi 1 i 2.

	Karakteristika (n (%))	Grupa 1 (n = 50)	Grupa 2 (n = 50)	p-vrijednost
	Bez komplikacija	45 (90,0)	40 (80,0)	
Komplikacije	<i>Arrhythmia absoluta</i>	1 (2,0)	1 (2,0)	
	Bazalna atelektaza	1 (2,0)	0 (0)	
	Pleuralni izliv	2 (4,0)	1 (2,0)	
	Mučnina i povraćanje	0 (0)	5 (10,0)	
	Pareza crijeva	1 (2,0)	2 (4,0)	
	Retencija urina	0 (0)	1 (2,0)	0,281*
	Clavien Dindo kategorije	0	45 (90,0)	40 (80,0)
I		2 (4,0)	6 (12,0)	
II		2 (4,0)	3 (6,0)	
IIIA		1 (2,0)	1 (2,0)	0,476*
*Hi-kvadrat test				

5. DISKUSIJA

Savremeni protokoli anestezije podrazumijevaju fokus na restituciji homeostaze hirurškog pacijenta u perioperativnom periodu – samim tim, redukciju morbiditeta i mortaliteta, skraćivanje trajanja hospitalizacije i poboljšanje kvaliteta života u postoperativnom periodu. Brojna savremena istraživanja su fokusirana na ispitivanje efekata perioperativno ordiniranih lijekova na postoperativni inflamatorni odgovor i bol, kao i na mogućnost predikcije i rane detekcije septičnih postoperativnih komplikacija na osnovu nivoa postoperativnih inflamatornih parametara. Rezultati ovdje prezentovanog istraživanja ukazuju na antiinflamatorni, analgetski i prokinetski efekat kombinacije lidokaina, magnezijuma i aminokiselinskog rastvora u abdominalnoj hirurgiji. Ispitivana kombinacija supstanci (lidokain, magnezijum i aminokiselinski rastvor) je jeftina i dostupna; te ovdje prezentovani rezultati imaju korisne implikacije u svakodnevnoj kliničkoj praksi.

U ovom istraživanju nije uočena statistički značajna razlika u učestalosti komorbiditeta između ispitivanih grupa. Više od dvije trećine pacijenata u obje grupe je imalo komorbiditete. Najveću učestalost među komorbiditetima imala je arterijska hipertenzija - prisutna kod 38% pacijenata u kontrolnoj i 28% pacijenata u eksperimentalnoj grupi, što je u skladu sa prosječnom prevalencijom hipertenzije u svijetu među osobama starosti 30 do 79 godina (32% među ženama i 34% među muškarcima) (133). Sljedeći po učestalosti bio je *diabetes mellitus* koji je bio prisutan kod 18% pacijenata iz kontrolne i 16% iz interventne grupe pacijenata, što je značajno više u odnosu na globalni prosjek od 9.3% iz 2019. godine (134). Međutim, navedeni globalni podaci se odnose na pacijente starosti od 20 do 79 godina, dok je u našem istraživanju prosječna starost bila nešto više od 60 godina u obje grupe - što objašnjava veću učestalost šećerne bolesti u našem uzorku.

U prezentovanom istraživanju, najčešća indikacija za operativno liječenje u interventnoj i kontrolnoj grupi bio je karcinom rektuma. Grupe se nijesu značajno razlikovale po zastupljenosti polova, starosti pacijenata, tjelesnoj masi i visini, kao i BMI.

Spearman testom korelacije nije utvrđena značajna veza između starosti i BMI pacijenata sa postoperativnim inflamatornim parametrima. Castelo-Branco i Soveral u pregledu literature iz 2014. navode termin „*inflamm-aging*“ (eng.) koji prezentuje hroničnu niskogradusnu sistemsku inflamaciju u starijem životnom dobu (ilustrovanu povećanom koncentracijom cirkulišućih proinflamatornih citokina). Takođe, autori navode da se u starijoj populaciji posebno zapaža porast koncentracije IL-1, IL-6 i TNF- α ; praćeno kompenzatornim porastom antiinflamatornog IL-10. Rezultat ovih promjena u sistemskom imunitetu u starosti je povećana osjetljivost na infekcije i veća incidenca malignih bolesti (135). Uzevši u obzir da je najveći broj pacijenata u ovdje prezentovanoj studiji bio u sedmoj deceniji života (u obje grupe) – u životnom dobu sa najvećom incidencom malignih tumora abdominalnih organa – fokus sljedećih studija se može premjestiti na ispitivanje dejstva lidokaina, magnezijuma i aminokiselinskog rastvora na mlađoj populaciji sa benignim indikacijama za operaciju.

Analizom preoperativnih karakteristika nije zapažena razlika između grupa u vrijednosti ukupnih leukocita, neutrofila, limfocita; kao ni u nivou fibrinogena, CRP i PCT. Zapažena je značajno niža preoperativna koncentracija trombocita u kontrolnoj grupi, kao i značajno niža preoperativna vrijednost IL-6 u interventnoj grupi. Razlika u preoperativnim vrijednostima IL-6 između grupa je mogla da utiče na postojanje postoperativne razlike u nivou IL-6. Međutim, redukcija nivoa drugih inflamatornih parametara (uz redukciju nivoa IL-6) govori u prilog antiinflamatornog dejstva supstanci ispitivanih u ovom istraživanju. Postoperativni inflamatorni odgovor je izraženiji kod pacijenata koji se preoperativno nalaze u stanju inflamacije (136); što je dokazano u radu de Buck van Overstraetena i saradnika na 112 pacijenata operisanih zbog Kronove bolesti. Postoperativne vrijednosti CRP u ovoj grupi pacijenata su bile 27% veće u odnosu na grupu pacijenata sa karcinomom kolona (kod kojih je rađena ista operacija tj. laparoskopska desna hemikolektomija). Autori smatraju da se uzrok intenzivnije postoperativne inflamacije kod pacijenata sa Kronovom bolešću nalazi u izraženijoj bakterijskoj translokaciji u mezenterijalne limfne čvorove (137). U istraživanju prezentovanom ovdje, jedan od kriterijuma za uključivanje u studiju je bilo odsustvo aktivne inflamacije u trenutku operacije, kako bi se na adekvatan način evaluirao

postoperativni inflamatorni odgovor. Budući da je dokazan značaj endotoksemije u pokretanju inflamatornog odgovora nakon operacije (34), a kako Kirdak i saradnici smatraju da inflamatorni odgovor nakon kolektomije može biti izraženiji u usporedbi sa drugim abdominalnim operacijama (zbog značajnije translokacije flore kolona) (4); u sljedećim istraživanjima je poželjno komparirati efekte ovdje prezentovane kombinacije lidokaina, magnezijuma i aminokiselinskog rastvora među različitim vrstama abdominalnih operacija. Takođe, sljedeća istraživanja mogu obuhvatiti uticaj ove kombinacije lijekova na suzbijanje postoperativnog inflamatornog odgovora nakon operacija povezanih sa visokim preoperativnim parametrima zapaljenja (uključujući i septična stanja); kao i na produkciju citokina od strane mononukleara stimulisanih *in vitro*. Antonakos i saradnici su 2017. objavili rezultate randomizirane kliničke studije na 95 pacijenata sa najmanje 2 kriterijuma za SIRS i akutnim pijelonefritisom / intraabdominalnom infekcijom / primarnom bakterijemijom izazvanom Gram – negativnim bakterijama. U navedenoj studiji je potvrđen negativan uticaj teškog septičnog stanja na produkciju citokina od strane mononukleara (TNF- α ; IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IFN- γ , GM-CSF). Takođe, mortalitet u ovoj studiji je bio značajno povezan sa neadekvatnim lučenjem TNF- α od strane mononukleara stimulisanih lipopolisaharidom *in vitro*; a kardiovaskularna nestabilnost na prijemu je bila značajan prediktor kasnije neadekvatne produkcije TNF- α . Autori donose zaključak da je neadekvatna produkcija TNF- α od strane mononukleara dominantan mehanizam imunodeficijencije u septičnim stanjima (138).

Grupa 1 i Grupa 2 nisu pokazale međusobne razlike u intraoperativnim vrijednostima arterijskog krvnog pritiska, BIS, saturacije, kao ni u diurezi i u količini intraoperativno primljenog opioidnog analgetika. Operacije u objema grupama se nijesu razlikovale po trajanju. Uzevši u obzir prethodno iznesene podatke da nivoi IL-6 direktno koreliraju sa dužinom operacije i stepenom inflamatorne traume (1,4,15,47-49); činjenica da su Grupa 1 i Grupa 2 u ovom istraživanju imale podudarne indikacije za operaciju i podudarno trajanje operacija ih čini pogodnim za komparaciju postoperativnog nivoa inflamatornih parametara.

Zapažena je značajno niža koncentracija end-tidal CO₂ u interventnoj grupi u oba mjerenja (na uvodu u anesteziju i neposredno poslije vađenja preparata). Takođe, bazni eksces (negativan u obje grupe) je bio niži u interventnoj grupi u oba mjerenja. Niže vrijednosti end-tidal CO₂ u Grupi 1 ukazuju na bolju oksigenaciju, smanjenje potrošnje kiseonika u tkivima i u ćeliji, kao i – indirektno – na smanjenu produkciju laktata. Obije grupe su bile u granicama normokapnije, što znači da produkcija i brzina eliminacije CO₂ nije mogla remetiti perfuziju mozga i drugih vitalnih organa. Uklanjanje hirurškog preparata je kritičan trenutak u abdominalnoj hirurgiji, budući da se gubi izvjesna količina kvalitetnog volumena sa preparatom. U drugom intraoperativnom mjerenju (nakon vađenja preparata), Grupa 1 je takođe imala manji trend ćelijske acidoze u usporedbi sa Grupom 2. Bazni eksces u arterijskim gasnim analizama kod normalne perfuzije iznosi -2 do +2 i u tim vrijednostima predstavlja potvrdu normalne perfuzije i aerobnog metabolizma ćelije. Bazni eksces negativniji od -2 govori u prilog prisutne ćelijske acidoze i anaerobnog metabolizma (6). U ovoj studiji, Grupa 1 je pokazala manji minus u baznom ekscesu, što ukazuje na bolju oksigenaciju i manju produkciju kiselih metabolita-laktata, u usporedbi sa Grupom 2.

Postoperativni parametri su mjereni 2h i 6h postoperativno, a potom prvog, drugog, trećeg i petog postoperativnog dana u 6h (ukupno 6 mjerenja).

Interventna grupa je pokazala značajno nižu koncentraciju leukocita u usporedbi sa kontrolnom grupom - od trećeg do šestog mjerenja, tj. od prvog do petog postoperativnog dana. Isti rezultat je nađen komparacijom koncentracije limfocita; dok je vrijednost neutrofila bila značajno niža u interventnoj grupi od drugog do petog postoperativnog dana.

Pik koncentracije leukocita u obje grupe je bio prvog postoperativnog dana, podudarno rezultatima iz literature (4,29); poput pika koncentracije neutrofila u kontrolnoj grupi; dok je u interventnoj grupi pik koncentracije neutrofila bio 6h poslije operacije. Pik koncentracije limfocita je bio prvog postoperativnog dana u interventnoj grupi i drugog postoperativnog dana u kontrolnoj grupi.

Niži broj limfocita u eksperimentalnoj grupi je podudaran sa rezultatom gorepomenute studije Norouzi i saradnika o uticaju preoperativno ordiniranih aminokiselina na redukciju postoperativnog inflamatornog odgovora u kardiohirurgiji (89). Među ispitivanim pacijentima u obje grupe nijesu registrovani slučajevi leukopenije, što ukazuje na bezbjednost kombinacije lidokaina, magnezijuma i aminokiselina u pogledu eventualne supresije kostne srži u postoperativnom periodu. Budući da stepen leukocitoze nije u korelaciji sa opsegom hirurške traume (48), nameće se zaključak da je neophodno evaluirati i druge inflamatorne parametre (poput IL-6, CRP i PCT) u sklopu ocjenjivanja uticaja supstanci na perioperativni inflamatorni odgovor.

Koncentracija trombocita je bila veća u interventnoj grupi u svim mjerenjima, ali bez statistički značajne razlike u odnosu na kontrolnu grupu. Analizom učestalosti postoperativnih komplikacija, stiče se utisak da se grupe nijesu razlikovale po učestalosti eventualne disfunkcije trombocita. Upotreba hipertoničnih aminokiselinskih rastvora je teoretski mogla dovesti do disfunkcije endotela i do posljedične aktivacije prokoagulacionih mehanizama (139).

Vrijednost fibrinogena je bila značajno niža u interventnoj grupi od drugog do šestog mjerenja (od 6h postoperativno do petog postoperativnog dana); sa pikom drugog postoperativnog dana u obje grupe. Krivulja koncentracije fibrinogena je pokazala regresiju nakon drugog postoperativnog dana u interventnoj grupi, dok je u kontrolnoj grupi održavan plato koncentracije fibrinogena. Brža regresija nivoa fibrinogena u eksperimentalnoj grupi, kao i niži nivo u usporedbi sa kontrolnom grupom, predstavlja posljedicu uticaja ispitivane kombinacije supstanci na produkciju fibrinogena kao reaktanta akutne faze (140), bez razvoja hipofibrinogenemije.

Vrijednost CRP je bila značajno niža u interventnoj grupi u svim mjerenjima, a obje grupe su pokazale pik vrijednosti CRP prvog postoperativnog dana. Takođe, vrijednost IL-6 je bila značajno niža u interventnoj grupi u svim mjerenjima, sa istim pikom kao CRP. Isti zaključak je dobijen komparacijom vrijednosti PCT, sa pikom prvog postoperativnog dana u interventnoj grupi (nakon čega je u toj grupi nastupio značajan pad vrijednosti PCT već drugog postoperativnog dana). Pik postoperativnih vrijednosti CRP, IL-6 i PCT u ovdje prezentovanom istraživanju podudaran je sa navedenim rezultatima iz

literature (2,4,18,47,50). Razlike u praćenim parametrima inflamacije između ispitivanih grupa nam ukazuju na brzo i istovremeno prolongirano dejstvo koje zajedno primijenjeni lidokain, magnezijum i aminokiselinski rastvor imaju. Nešto kasnije uočene su statistički značajne razlike u ukupnom broju leukocita, kao i pojedinačnom broju neutrofila i limfocita; najvjerojatnije usljed sporijeg uticaja ispitivanih supstanci na broj krvnih ćelija.

Između kontrolne i interventne grupe nije bilo razlike u postoperativnoj vrijednosti AST, ALT, ALP, DBIL; dok je TBIL bio značajno niži u interventnoj grupi petog postoperativnog dana. GGT je bio značajno niži u interventnoj grupi od prvog do petog postoperativnog dana.

AST i ALT su enzimi uključeni u metabolizam transferina. ALT posjeduje veću specifičnost za tkivo jetre, dok se AST osim u jetri nalazi i u srcu, skeletnim mišićima, bubrezima i mozgu (66). Činjenica da nije bilo značajne razlike u nivou AST, ALT i DBIL (kao i u prvih 5 mjerenja TBIL) između dvije grupe ukazuje da je kombinacija ispitivanih supstanci (lidokain, magnezijum i aminokiselinski rastvor) bezbjedna u pogledu hepatotoksičnosti. GGT učestvuje u transportu aminokiselina kroz hepatocite (66). Statistički značajna razlika u nivou GGT između Grupe 1 i Grupe 2 je najvjerojatnije posljedica povećanog katabolizma u postoperativnom toku u kontrolnoj grupi. Veća vrijednost TBIL u kontrolnoj grupi petog postoperativnog dana se potencijalno može pripisati izraženijim kataboličkim procesima i hemolizi u toj grupi pacijenata.

Utvrđena je značajno niža TT u interventnoj grupi u svim mjerenjima; sa pikom TT drugog postoperativnog dana u kontrolnoj grupi. Kretanje TT u interventnoj grupi je bilo u formi platoa u svim mjerenjima.

Postoperativni intenzitet bola je bio značajno niži u interventnoj grupi u svim mjerenjima, evaluirano instrumentom za kvantifikaciju bola – NRS. Interventna grupa je pokazala značajno raniju pojavu gasova (drugog postoperativnog dana) u usporedbi sa kontrolnom grupom (četvrtog postoperativnog dana). Isti zaključak je donesen

komparacijom pojave prve postoperativne stolice (trećeg dana u interventnoj i šestog dana u kontrolnoj grupi).

Gorepomenuta istraživanja na pacijentima sa abdominalnom hirurškom operacijom su pokazala antiinflamatorni efekat aminokiselina (u prvom redu glutamina i arginina) sa zabilježenom redukcijom nivoa IL-6 (81,87,88), IL-1, IL-18, TNF- α (81) i CRP (82-84). Među navedenim studijama postoji heterogenost u načinu ordiniranja aminokiselina – parenteralnim ili enteralnim putem. Pomenute studije Richarda i saradnika (83) na pacijentima sa hepatektomijom i Yeh i saradnika (84) sa pacijentima sa velikim abdominalnim operacijama obuhvatale su ordiniranje glutamina i u neposrednom postoperativnom periodu. S druge strane, predmet istraživanja prezentovanog ovdje je ispitivanje efekata intraoperativno primijenjenog preformiranog rastvora aminokiselina, sa rezultatima koji ukazuju na antiinflamatorno dejstvo u postoperativnom toku.

Kao što je ranije navedeno, hipotermija je pratilac opšte anestezije (71,72). Dokazi o termogenom efektu perioperativno ordiniranih aminokiselinskih rastvora u abdominalnoj hirurgiji (74,78); kao i kardiohirurgiji, neurohirurgiji i vaskularnoj hirurgiji (79) favorizuju upotrebu ovih rastvora u hirurškim granama sa značajnim rizikom od perioperativne hipotermije. U ovdje prezentovanom istraživanju, obje grupe pacijenata su intraoperativno bile u normotermiji; te termogeni efekat aminokiselinskog rastvora nije došao do izražaja. Postoperativna redukcija TT u interventnoj grupi je najvjerojatnije posljedica redukcije sistemske inflamacije u sklopu antiinflamatornog djelovanja ispitivanih supstanci.

Antiinflamatorni efekat perioperativnog lidokaina je u literaturi dominantno ilustrovan kroz redukciju postoperativnih nivoa IL-6 i IL-8 (102,112,113), IL-1 (102) i CRP (70). Prokinetski efekat perioperativnog lidokaina je potvrđen u pomenutom Cochrane pregledu literature iz 2015. godine; kao i analgetski efekat u prvih 24 poslije operacije (68).

U literaturi postoje različiti navodi o dužini trajanja analgetskog efekta perioperativno ordiniranog lidokaina. Značajan broj studija o analgetskom dejstvu perioperativnog lidokaina se bazira na ispitivanju intenziteta bola isključivo u prvih 24h (92,97,141) i 48h (100) poslije operacije, bez evaluacije kasnijeg postoperativnog bola - što treba uzeti u obzir prilikom analize rezultata u literaturi. Rezultati studija koje ispituju

analgetski efekat lidokaina 72h nakon operacije su oprečni (99,142). Sun i saradnici su 2012. godine objavili meta analizu na 21 studiji (ukupno 1108 pacijenata sa abdominalnom operacijom) u kojoj je samo 8 studija uključivalo evaluaciju postoperativnog bola u prvih 72h nakon operacije. Njihova meta-analiza je pokazala najbolje rezultate u analgetskom dejstvu lidokaina 6h i 24h nakon operacije, dok je efekat izostao nakon 72h. Lidokain je najčešće ordiniran isprva u bolusu 1.5 – 2 mg/kg, a potom u infuziji 1.5 – 3 mg/kg/h do kraja operacije, ili do isteka 1h, 4h ili 24h nakon operacije (99). S druge strane, podaci Kopperta i saradnika na 20 pacijenata sa velikom abdominalnom operacijom koji su intraoperativno primili lidokain (i 20 pacijenata u kontrolnoj grupi, koji su primili fiziološki rastvor) pokazala je manji postoperativni bol i manju potrebu za opioidnim analgeticima u dužem periodu – u toku prvih 72h poslije operacije. Takođe, grupa koja je primila lidokain je ranije uspostavila crijevni tranzit. Lidokain je ordiniran neposredno nakon uvida u anesteziju u bolusu 1.5 mg/kg, a potom 1.5 mg/kg/h u infuziji do isteka prvog postoperativnog sata. (142). Autori gorepomenute dopunjene verzije Cochrane pregleda literature iz 2018. navode da perioperativno ordiniran lidokain nema klinički efekat na skale bola po isteku prva 24h nakon operacije (107).

Kao što je ranije navedeno, najčešće publikovana efektivna doza lidokaina je 1-2 mg/kg/h (91). U radovima o efektu lidokaina u perioperativnoj anesteziji prikazani su različiti režimi ordiniranja ovog lijeka: bolus 1.5 mg/kg a potom 1.5 mg/kg/h kontinuirano (114,142); bolus 1.5 mg/kg a potom 2 mg/kg/h kontinuirano (70,97,108,110); bolus 1.5 mg/kg a potom 2 mg/min kontinuirano (102); sa različitim vremenima trajanja infuzije – do kraja operacije ili do isteka 1-24h postoperativno (99). Protokol koji je upotrebljavan u ovoj studiji uključivao je fiksnu dozu lidokaina (bolus od 100mg praćen kontinuiranom infuzijom od 300mg prosječnom brzinom 250ml/h do kraja operacije); dok je magnezijum-sulfat ordiniran u dozi od 2gr u dvadesetominutnoj infuziji prije uvida u anesteziju. U literaturi najčešće predlaže bolusna doza od 30 – 50 mg/kg a potom 6 – 20 mg/kg/h (117,122). U ovdje prezentovanoj studiji nijesu registrovane intraoperativne komplikacije vezane za upotrebu lidokaina, magnezijuma i aminokiselinskog rastvora.

Savremeni podaci u meta-analizi Hung i saradnika iz 2021. (14 randomiziranih kliničkih studija, 1148 pacijenata sa elektivnim hirurškim procedurama) govore u prilog

upotrebe lidokaina u povećavanju QoR-40 skora i smanjenju potrebe za opioidnom analgezijom (nezavisno od demografskih karakteristika pacijenata, vrste i dužine operacije, kao i od doze lidokaina). Najveći broj studija obuhvaćen ovom meta-analizom je uzimao u obzir QoR-40 skor u prva 24h poslije operacije (141). U pregledu literature objavljenom 2022. godine, Lee i Schraag smatraju da je perioperativna upotreba lidokaina isplativa i rasprostranjena metoda redukcije postoperativne upotrebe opioidnih analgetika, u savremenoj eri multimodalne analgezije (91). Savremeni ERAS vodiči za elektivnu kolorektalnu hirurgiju preporučuju intravenski lidokain (u sklopu multimodalne analgezije) u svrhu smanjenja potrebe za opioidima (69,123).

Albrecht i saradnici i De Oliveira i saradnici su 2013. u svojim meta-analizama potvrdili analgetski efekat perioperativnog magnezijuma (119,121). Rezultati studije Kim i saradnika iz 2017. su pokazali podudaran analgetski efekat lidokaina i magnezijuma kod pacijentkinja sa mastektomijom u prvih 24h postoperativno (95), dok su Mendonca i saradnici 2020. godine dokazali sinergizam dejstva lidokaina i magnezijuma na postoperativni bol; superioran u odnosu na izolovanu upotrebu lidokaina ili magnezijuma (122). Sinergizam analgetskog efekta ova dva lijeka je najvjerojatnije posljedica njihovog antiinflamatornog dejstva; kao i udruženog efekta na NMDA receptor i na atenuaciju membranskog potencijala (modulacijom transporta natrijuma, kalijuma i kalcijuma). Saadawy i saradnici navode da redukcija spinalne i periferne hipersenzitivnosti takođe doprinosi udruženom i prolongiranom analgetskom efektu lidokaina i magnezijuma. Navedena grupa autora je 2010. na 120 pacijenata sa laparoskopskom holecistektomijom ispitala zasebni uticaj magnezijuma i lidokaina na intraoperativnu upotrebu fentanila; postoperativni bol i upotrebu opioida (u prva 24h poslije operacije); vrijeme pojave prvih gasova; kao i kvalitet sna. Lidokain je ordiniran u bolusu 2 mg/kg, potom u infuziji 2 mg/kg/h; dok je magnezijum ordiniran u bolusu 50 mg/kg, praćeno infuzijom od 25 mg/kg/h. Ordinirani lidokain i magnezijum su značajno smanjili postoperativni abdominalni bol, bol u ramenu i potrebu za opioidnim analgetikom u prva 24h; dok je grupa koja je primila lidokain imala značajno manji abdominalni bol u prvih 12h u usporedbi sa grupom koja je primila magnezijum. Takođe, lidokain je doveo do značajno kraćeg vremena do pojave prvih gasova (prosječno 5.7h) u usporedbi sa magnezijumom

(8.9h) i kontrolnom grupom (10.8h). Grupa koja je primila magnezijum je navela kvalitetniji san prve postoperativne noći u usporedbi sa drugim grupama u studiji. Autori sugeriraju da prolongirani efekat analgezije od strane oba lijeka može biti posljedica inhibicije NMDA receptora; kao i prevencije spinalne ili periferne hipersenzitivnosti. Dalje, autori predlažu da se fokus budućih istraživanja usmjeri na efekat sinhrono upotrebe lidokaina i magnezijuma u perioperativnoj analgeziji – sa potencijalno većim benefitom, upoređeno sa izolovanom upotrebom ovih lijekova (143).

Antiinflamatorni uticaj magnezijuma ordiniranog perioperativno je prepoznat u vaskularnoj hirurgiji (kroz redukciju nivoa IL-6) (128) kao i kardiohirurgiji (kroz redukciju nivoa IL-6 i TNF- α) (130). U relevantnoj literaturi ne postoje dokazi o antiinflamatornom efektu perioperativnog magnezijuma u abdominalnoj hirurgiji. Uzevši u obzir da Mojtahedzadeh i saradnici smatraju da je antiinflamatorni efekat magnezijuma kratkotrajan (i to prvenstveno zbog ekstracelularnog djelovanja) (128), rezultati ovdje prezentovane studije koji govore o bezbjednosti kombinovanja magnezijuma sa drugim antiinflamatornim supstancama (poput aminokiselinskog rastvora i lidokaina) predstavljaju značajan dodatak kvantumu znanja o multimodalnoj antiinflamatornoj terapiji.

Ovdje prezentovana studija sadrži podatke o zajedničkom dejstvu aminokiselina, lidokaina i magnezijuma u pravcu inhibicije postoperativne inflamacije i bola u prvih 5 postoperativnih dana – koliko je obuhvaćeno ovom studijom. Stiče se utisak da je sinergistički efekat ovih supstanci rezultirao u prolongiranom povoljnom uticaju na postoperativni bol i inflamaciju u abdominalnoj hirurgiji. Odluka o evaluaciji prvih 5 postoperativnih dana je donesena u pravcu ispitivanja pika i početka regresije proinflammatoryh parametara. Pokazano je da postoji značajna interakcija između proinflammatoryh citokina i bola - odnosno da proinflammatory citokini moduliraju osetljivost perifernih receptora na bol, a bol utiče na sintezu i oslobađanje citokina (111). Sinergističkom inhibicijom postoperativne inflamacije; aminokiselinski rastvor, lidokain i magnezijum predstavljaju značajan dodatak perioperativnoj analgetskoj terapiji u abdominalnoj hirurgiji. McCarthy i saradnici apostrofiraju značaj redukcije inflamatoryh citokina u uspostavljanju digestivnih funkcija poslije operacije – potencirajući značajan inverzan odnos između nivoa inflamatoryh citokina i postoperativne peristaltike (103). S

tim u vezi, inhibirana inflamacija u eksperimentalnoj grupi u ovdje prezentovanom istraživanju rezultirala je u značajno kraćem vremenu do uspostavljanja postoperativne crijevne peristaltike.

Interventna i kontrolna grupa se nijesu značajno razlikovale po učestalosti postoperativnih komplikacija (komplikacije su registrovane u 20% pacijenata u kontrolnoj grupi i 10% pacijenata u interventnoj grupi), kao ni po učestalosti pojedinačnih Clavien-Dindo gradusa komplikacija. U obje grupe najčešći gradusi komplikacija su bili I i II. U kontrolnoj grupi je zapažen veći broj pacijenata sa postoperativnom mučninom i povraćanjem (ali bez statistički značajne razlike u odnosu na interventnu grupu). Navedena pojava se može objasniti sporijim uspostavljanjem peristaltike u ovoj grupi pacijenata, ali i potencijalnim antiemetičkim dejstvom ispitivanih supstanci.

Uzevši u obzir da su komplikacije sa izmjenom inflamatornog odgovora bile jedan od kriterijuma za neuključivanje u ovu studiju (kako bi se prikazao neizmijenjen inflamatorni odgovor u obje grupe); potrebno je da sljedeća istraživanja na ovu temu obuhvate i pacijente sa infektivnim/inflamatornim komplikacijama. Na taj način može se ispitati i uticaj ispitivanih supstanci (lidokain, magnezijum i aminokiseline) na inflamatorni odgovor u ovim stanjima.

Buduća istraživanja o antiinflamatornom i analgetskom efektu kombinacije lidokaina, aminokiselina i magnezijuma se mogu usmjeriti i na eventualnu razliku u dejstvu navedene kombinacije u otvorenoj i laparoskopskoj hirurgiji; što u ovdje prezentovanoj studiji nije ispitivano. Rezultati studija koje su upoređivale otvorenu i laparoskopsku hirurgiju pokazuju manji nivo proinflamatorne citokinske ekspresije poslije laparoskopskih operacija (povezanih sa manjom hirurškom traumom, u usporedbi sa otvorenom hirurgijom) (144-146); kao i niži stepen leukocitoze (147). Niži stepen ekspresije serumske inflamatorne reakcije nakon laparoskopije je praćen i manjim nivoom intraperitonealnih citokina (29,148), ali i boljom prezervacijom broja i funkcije intraperitonealnih makrofaga, što rezultira u boljem imunskom odgovoru peritoneuma na infekciju (145). Dalje, navodi se da je i nivo antiinflamatornih citokina bio niži nakon laparoskopske hirurgije, što potvrđuje da hirurški stimulus za inflamaciju simultano

aktivira i antiinflamatornu kaskadu (5). Iako su rezultati u literaturi heterogeni, većina randomiziranih kliničkih studija pokazuje niže nivoe IL-6 i CRP nakon laparoskopskih u usporedbi sa otvorenim operacijama (18). Sličan zaključak imaju i animalne eksperimentalne studije (10). Smatra se da je niži stepen inflamacije nakon laparoskopskih operacija posljedica izbjegavanja velikog reza, kao i manje ekspozicije trbušne duplje sobnom vazduhu i redukovane manipulacije crijevima. Brži funkcionalni oporavak i pacijenta i manji stepen postoperativnog bola se mogu pripisati atenuisanom inflamatornom odgovoru nakon laparoskopije (145).

Postoje studije koje ne navode značajnu razliku u postoperativnoj sistemske inflamaciji nakon različitih hirurških pristupa u abdominalnoj hirurgiji (148,149). U studiji na 40 pacijenata sa karcinomom rektuma iz 2019. godine, Alamili i saradnici su upoređivali nivo CRP i leukocitozu nakon transanalne i laparoskopske totalne mezorektalne ekscizije (transanalna totalna mezorektalna ekscizija uključuje ekstrakciju resektata kroz anus, tj. izbjegava se laparotomija). Takođe, upoređivani su različiti laparoskopski pristupi – konvencionalni i single port pristup (koji predstavlja laparoskopsku operaciju kroz jedan rez na truhu). Zaključak je da ne postoji razlika u stepenu inflamacije nakon opisanih procedura – faktori prisustva ili dužine laparotomije u njihovoj studiji nisu uticali značajno na inflamatorni odgovor. Autori smatraju da postoperativnu inflamaciju prvenstveno pokreće manipulacija abdominalnim organima (3). Sammour i saradnici su upoređivali stepen postoperativne sistemske infamacije nakon laparoskopske resekcije kolona (50 pacijenata) i otvorene resekcije kolona (25 pacijenata). Rezultati njihove studije ukazuju da ne postoji značajna razlika u koncentraciji IL-6, IL-8, IL-10 i TNF- α mjerenih 20-24h nakon operacije (148). Raznolikost podataka proističe iz varijabilnosti dizajna studija – različiti komorbiditeti, indikacije za operaciju, trajanje operacije, intraoperativno krvarenje itd.

S druge strane, laparoskopske operacije predstavljaju specifičnu traumu za abdomen - uzevši u obzir faktore kao što su pritisak, temperatura i vlažnost insufliiranog gasa koji kreira i održava pneumoperitoneum; porast intraperitonealnog pritiska, kao i mehanička distenzija trbušnog zida. CO₂ koji se najčešće koristi za kreiranje pneumoperitoneuma suprimira lokalni celularni imunitet; a translokacija endotoksina iz

crijevnog lumena u plazmu ili peritonealni prostor je minimalna u usporedbi sa pneumoperitoneumom kreiranim uz pomoć vazduha (18). Prisustvo CO₂ u peritonealnoj šupljini u eksperimentalnom modelu na pacovima pokazuje manju intraperitonealnu koncentraciju IL-1 i IL-6 u usporedbi sa prisustvom vazduha (150).

U posljednjim decenijama, istraživački fokus je usmjeren ka evaluaciji značaja nivoa zapaljenskih parametara u predikciji i detekciji postoperativnih komplikacija u abdominalnoj hirurgiji i drugim hirurškim granama (2,20,21,22,26,136,151-168).

U studiji Santonocita i saradnika iz 2014. godine na 151 hirurškom pacijentu (kardiohirurgija, neurohirurgija; vaskularna, torakalna i abdominalna hirurgija), praćen je postoperativni nivo CRP sa komparacijom između pacijenata koji su imali infektivnu komplikaciju i pacijenata čiji je postoperativni tok prošao bez komplikacija. U grupi pacijenata bez infekcije, vrijednost CRP je rasla do trećeg postoperativnog dana, a potom se snižavala do sedmog postoperativnog dana (od četvrtog postoperativnog dana vrijednost CRP je bila manja od 110 mg/l). S druge strane, u grupi pacijenata sa infekcijom vrijednost CRP je postepeno rasla sve do sedmog postoperativnog dana; a njihova vrijednost CRP je već prvog postoperativnog dana bila značajno veća od vrijednosti CRP prvog postoperativnog dana u grupi bez infekcije. Kod inficiranih pacijenata, infekcija je najčešće dijagnostikovana od drugog do četvrtog postoperativnog dana, a cut-off vrijednost CRP od 100mg/l u petom postoperativnom danu je pokazala senzitivnost od 69% i specifičnost od 64% za dijagnozu postoperativne infekcije. U grupi pacijenata sa abdominalnom operacijom, CRP je takođe bio značajno veći u svim postoperativnim danima kod inficiranih pacijenata (sa prosječnom procijenjenom razlikom od 140,3 mg/l) (151). Njihovi rezultati su podudarni sa rezultatima Kornera i saradnika iz 2009. godine u studiji sprovedenoj na 231 pacijentu sa kolorektalnom operacijom. Autori navode da je vrijednost CRP od 190 mg/l trećeg postoperativnog dana imala senzitivnost od 82% i specifičnost od 73% za dijagnozu infekcije nakon kolorektalnih operacija (152). U studiji na 136 hirurška pacijenta iz 2011. godine, Dutta i saradnici navode vrijednost CRP veću od 180 mg/l trećeg postoperativnog dana kao indikator razvoja dehiscencije anastomoze u grupi pacijenata sa resekcijom jednjaka ili želuca zbog karcinoma. U njihovoj studiji je 17 pacijenata imalo dehiscenciju anastomoze; a pomenuta vrijednost CRP je imala

senzitivnost od 82% i specifičnost od 63% za detekciju dehiscencije anastomoze. Ista vrijednost CRP četvrtog postoperativnog dana je imala senzitivnost od 71% i specifičnost od 83% (153). Meta-analiza Gans i saradnika iz 2015. (16 studija sa ukupno 2215 pacijenata sa velikom abdominalnom operacijom) pokazala je da cut-off vrijednost CRP od 159 mg/l u trećem postoperativnom danu može biti korištena kao prediktivni faktor razvoja infektivnih komplikacija sa senzitivnošću i specifičnošću od 77%; dok je cut-off vrijednost CRP petog postoperativnog dana iznosila 114 mg/l (sa senzitivnošću i specifičnošću od 86%) (159). Slične podatke su prezentovali Ortega-Deballon i saradnici u studiji iz 2010., sa cut-off vrijednošću CRP od 125 mg/l četvrtog postoperativnog dana (senzitivnost od 81.8% i specifičnost od 64.4%) (160).

Dominguez-Comesana i saradnici su 2017. objavili studiju na 120 pacijenata sa elektivnom operacijom karcinoma kolorektuma; u kojoj je upoređivan inflamatorni panel (leukocitoza, CRP i PCT) prva tri postoperativna dana kod pacijenata sa i bez intraabdominalne infekcije kao hirurške komplikacije. Grupa sa intraabdominalnom infekcijom je imala veći nivo PCT prvog i trećeg postoperativnog dana u usporedbi sa kontrolnom grupom. Cut-off vrijednost PCT od 0.45 ng/ml trećeg postoperativnog dana je bila povezana sa intraabdominalnom infekcijom sa značajnom senzitivnošću i specifičnošću (100% i 73.8%). S druge strane, vrijednost CRP se značajno razlikovala između grupa tek trećeg postoperativnog dana; dok nije bilo razlike u vrijednostima koncentracije leukocita. Autori sugerišu da se PCT može koristiti u svrhu rane detekcije pacijenata koji su u riziku od intraabdominalnih komplikacija; te da se trećeg postoperativnog dana pacijenti sa zadovoljavajućim nivoom PCT mogu regrutovati u grupu niskog rizika – što rezultira u ranijem otpustu sa bolničkog liječenja (161). Garcia-Granero su na sličnom modelu od 205 pacijenata sa elektivnom kolorektalnom operacijom opisali cut-off vrijednost PCT od 0.31 ng/ml petog postoperativnog dana u detekciji pacijenata sa dehiscencijom anastomoze koja je zahtijevala reoperaciju ili perkutanu drenažu (sa senzitivnošću od 100% i specifičnošću od 72%). Njihovi rezultati ukazuju da je nivo CRP i PCT bio značajno veći u grupi pacijenata sa dehiscencijom anastomoze od trećeg do petog postoperativnog dana. Zaključak njihove studije je da rutinsko određivanje ovih inflamatornih parametara u tim postoperativnim danima može prepoznati pacijente sa

rizikom od dehiscencije anastomoze, te da je detaljna evaluacija tih pacijenata imperativ (20). Meta-analiza Cousina i saradnika iz 2016. na 11 studija (ukupno 2692 pacijenata sa elektivnom kolorektalnom operacijom) pokazala je heterogenost u vrijednosti CRP i PCT za predikciju intrabdominalne infekcije. Trećeg postoperativnog dana, senzitivnost CRP-a je bila u rasponu 61-89%; dok je specifičnost bila 56-86%. PCT je pokazao senzitivnost od 57-76% i specifičnost od 50-95% u istom postoperativnom danu. Takođe, cut-off vrijednosti su bile heterogene – za CRP je ta vrijednost iznosila 130-190 mg/l, a za PCT 0.27-0.68 ng/ml. Autori ove meta-analize koriste termin „inflamatorna buka“ u opisu očekivano visokih vrijednosti CRP i PCT drugog postoperativnog dana, što čini taj trenutak preranim za upotrebu inflamatornih biomarkera u predikciji komplikacija. Međutim, kumulativna negativna prediktivna vrijednost za oba biomarkera je iznosila preko 95%, što čini kombinaciju CRP i PCT korisnom u detekciji pacijenata koji su spremni za otpust sa bolničkog liječenja. (162). Sličan zaključak imaju Giaccaglia i saradnici, koji favorizuju analizu nivoa CRP i PCT trećeg i petog postoperativnog dana u predikciji intraabdominalnih komplikacija nakon kolorektalne operacije (163,164). Meta-analiza Warschkowa i saradnika iz 2012. godine na 1832 hirurška pacijenta je pokazala da cut-off vrijednost CRP od 135 mg/l četvrtog postoperativnog dana ima negativnu prediktivnu vrijednost od 89% (165); dok je meta-analiza Singha i saradnika iz 2014. godine na 2483 pacijenta pokazala da cut-off vrijednost CRP od 172 mg/l trećeg postoperativnog dana ima negativnu prediktivnu vrijednost od 97% (166). Takakura i saradnici navode da je PCT koristan biomarker u predikciji razvoja infekcije operativne rane kod pacijenata sa elektivnom kolorektalnom operacijom (nivo PCT je bio značajno viši u grupi pacijenata sa infekcijom u usporedbi sa neinficiranim pacijentima već prvog postoperativnog dana) (167). Studija Warschkow i saradnika iz 2012. na 280 hirurških pacijenata je pokazala da izolovana analiza CRP u predikciji postoperativnih inflamatornih komplikacija nije imala statističku značajnost, kada je u pitanju hirurgija pankreasa. PCT nije analiziran u njihovoj studiji (168).

Postoje i podaci koji umanjuju značaj CRP u detekciji infektivne osnove SIRS ili septičnih komplikacija u hirurškim pacijentima (154). Cole i saradnici smatraju da nije

preporučljiva analiza CRP u prva 3 postoperativna dana u svrhu predikcije infektivnih komplikacija (136). Cicarelli i saradnici su 2009. sprovedi studiju na 29 pacijenata sa septičnim šokom (od čega 21 sa gastrointestinalnom operacijom) i 25 pacijenata sa neinfektivnim SIRS (od čega 15 sa gastrointestinalnom operacijom), u kojoj nije opisana značajna razlika u vrijednosti CRP između dvije grupe. Stoga, autori smatraju da CRP nije validan parametar detekcije prisustva infekcije u postoperativnom periodu (2). Kada je u pitanju detekcija infektivne pozadine postoperativnog SIRS; PCT se smatra senzitivnijim markerom od CRP (21,26,155,156), te se nakon trećeg postoperativnog dana može koristiti kao marker infektivnog SIRS-a u paleti sa IL-6 i jetrenim transaminazama. Navedeno je opisano u radu Durila i saradnika na 38 pacijenata sa resekcijom jednjaka. Od toga, 9 pacijenata je u postoperativnom toku dobilo septične komplikacije sa značajno većim nivoom AST i ALT, IL-6 i PCT u odnosu na operisane pacijente bez komplikacija. Cut-off vrijednost IL-6 trećeg postoperativnog dana za predikciju septičnih komplikacija bila je 134.7 pg/ml (sa senzitivnošću od 77.78% i specifičnošću 86.21%) (157). Sličan zaključak je imala studija Macrina i saradnika iz 2005. godine na 32 kardiohirurška pacijenta, kod kojih je postoperativni nivo PCT bio statistički značajno povezan sa pojavom komplikacija, dok nivo CRP nije imao statističku značajnost (158). 2001. godine, Harbarth i saradnici su objavili istraživanje na 78 pacijenata liječenih u intenzivnoj njezi sa najmanje 2 kriterijuma za SIRS u trenutku uključanja u studiju. Ispitivan je efekat nivoa PCT, CRP, IL-6 i IL-8 u detekciji septičnog uzroka SIRS. Od tri ispitivana biomarkera, PCT je imao najveći diskriminativni značaj (sa cut-off vrijednošću od 1.1 ng/ml koja je imala senzitivnost od 97% i specifičnost od 78%). Značaj ove studije leži i u detekciji visokog stepena korelacije između nivoa PCT i cirkulišućeg TNF- α (stepen korelacije 0.86) i nivoa IL-6 i cirkulišućeg TNF- α (stepen korelacije 0.92). Zaključak autora je da PCT pouzdano identifikuje prisustvo infektivnog procesa u organizmu, dok nivo IL-6 treba tumačiti kao odraz stepena sistemske inflamacije (22).

Studija Du i saradnika iz 2003. godine na 51 pacijentu liječenom u intenzivnoj njezi (od čega 20 sa sepsom i 31 sa neinfektivnim SIRS) pratila je vrijednosti PCT, IL-6, CRP, leukocita, neutrofila i TT u detekciji infektivne osnove sistemske inflamacije. Zaključak je da su PCT i IL-6 imali najveći značaj u detekciji infekcije, sa senzitivnošću

preko 80% i specifičnošću većom od 70% (169). Luzzani i saradnici su 2003. na uzorku od 70 pacijenata u intenzivnoj njezi potvrdili prednost PCT ispred CRP u detekciji infektivne osnove SIRS, sa prosječnom vrijednošću PCT u neinfektivnoj grupi 0.4 ng/ml i 3.65 ng/ml u infektivnoj grupi. S druge strane, prosječna vrijednost CRP u infektivnoj i neinfektivnoj grupi je bila 79.9 mg/l i 115.6 mg/l (155).

Gorepomenuta meta-analiza Uzzana i saradnika iz 2006. godine. pokazala je odnos šansi za dijagnozu infektivne podloge SIRS od 15.7 u studijama koje su koristile PCT, a 5.4 u studijama koje su koristile CRP kao detektor infekcije. Dalje, meta-analiza je pokazala da su studije koje su upotrebljavale PCT rezultirale u senzitivnosti od 42-100% i specifičnosti od 48-100%; a optimalni cut-off vrijednosti PCT nalazio se u rasponu od 0.6 – 5 ng/ml. S druge strane, optimalni cut-off vrijednosti CRP nalazio se u rasponu od 39 – 180 mg/l; a senzitivnost i specifičnost CRP su bili 35-100% i 18-85% (21).

6. ZAKLJUČCI

- Ovdje prezentovano istraživanje je pokazalo da intraoperativna upotreba kombinacije lidokaina, magnezijuma i aminokiselinskog rastvora redukuje inflamatorni odgovor u prvih 5 postoperativnih dana nakon velikih abdominalnih operacija kroz redukciju nivoa leukocita, limfocita, neutrofila, fibrinogena, CRP, IL-6, PCT i TT. Istraživanje je obuhvatalo komparaciju navedenih varijabli između interventne i kontrolne grupe pacijenata; koje su bile podudarne po zastupljenosti polova, starosti, BMI, komorbiditetima i indikacijama za operaciju.
- Interventna grupa je intraoperativno pokazala znake bolje tkivne oksigenacije i smanjene produkcije laktata (indirektno) kroz niže intraoperativne vrijednosti end-tidal CO₂ i baznog ekscesa.
- Koncentracija leukocita i limfocita je bila značajno niža u interventnoj grupi od prvog do petog postoperativnog dana. Razlika u koncentraciji neutrofila je primijećena od drugog do petog postoperativnog dana. Koncentracija CRP, IL-6, kao i vrijednost TT i skor na NRS su se značajno razlikovali između grupa u svim mjerenjima (od 2h postoperativno do petog postoperativnog dana).
- Navedena kombinacija lijekova je takođe rezultirala u bržem uspostavljanju crijevne peristaltike (ilustrovano kraćim vremenom do pojave prvih postoperativnih gasova i stolice u interventnoj grupi).
- Između eksperimentalne i kontrolne grupe nije bilo razlike u učestalosti i intenzitetu postoperativnih neinflamatornih komplikacija, evaluirano komparacijom Clavien-Dindo gradusa. Najveći broj komplikacija je pripadao gradusu I i II u Clavien-Dindo klasifikaciji.
- Rezultati ove doktorske disertacije ukazuju na sinergističko prolongirano antiinflamatorno i analgetsko dejstvo lidokaina, magnezijuma i aminokiselinskog rastvora. Budući da postoji klinička i praktična potvrda

sprege između postoperativne inflamacije i bola, stiče se utisak da je adekvatna antiinflamatorna terapija neophodan korak u efektivnoj multimodalnoj perioperativnoj analgeziji.

- Uzevši u obzir porast incidence abdominalnih malignih tumora i sve veći broj pacijenata koji se podvrgavaju velikim abdominalnim operacijama, rezultati ove doktorske disertacije imaju značajne implikacije u kliničkom radu. Stiče se utisak da kombinacija lidokaina, magnezijuma i aminokiselinskog rastvora može smanjiti troškove liječenja i skratiti hospitalizaciju pacijenata koji se oporavljaju od abdominalnih operacija (prevencijom postoperativnog ileusa i smanjenjem bola). Ovaj efekat je potrebno ispitati dodatnim *cost-benefit* analizama.

7. REFERENCE

1. Ke JJ, Zhan J, Feng XB, Wu Y, Rao Y, Wang YL. A comparison of the effect of total intravenous anaesthesia with propofol and remifentanyl and inhalational anaesthesia with isoflurane on the release of pro- and anti-inflammatory cytokines in patients undergoing open cholecystectomy. *Anaesth Intensive Care* 2008; 36(1):74-78
2. Cicarelli DD, Vieira JE, Benseñor FE. C-reactive protein is not a useful indicator for infection in surgical intensive care units. *Sao Paulo Med J* 2009; 127(6):350-354
3. Alamili M, Levic K, Kanstrup K, Bisgaard T, Bulut O. Inflammatory response after transanal total mesorectal excision. *Dan Med J* 2019; 66(7):A5555
4. Kirdak T, Uysal E, Sezgin E, Cecen GS, Cavun S. Inflammatory response markers in rats undergoing abdominal surgical procedures. *Ann Gastroenterol* 2020;33:528-535
5. Alazawi W, Pirmadjid N, Lahiri R, Bhattacharya S. Inflammatory and immune responses to surgery and their clinical impact. *Ann Surg* 2016; 264(1):73-80
6. Brunicaudi CF (urednik) i saradnici. *Schwartz's Principles of Surgery* (10th ed). McGraw Hill; Njujork, SAD. 2015;14-65
7. Dinarello CA. Infection, fever, and exogenous and endogenous pyrogens: some concepts have changed. *J Endotoxin Res* 2004; 10:201–222
8. Buttenschoen K, Fathimani K, Buttenschoen DC. Effect of major abdominal surgery on the host immune response to infection. *Curr Opin Infect Dis* 2010; 23(3):259-267
9. Hogevoid HE, Lyberg T, Kahler H, Haug E, Reikeras O. Changes in plasma IL-1beta, TnF-alpha and IL-6 after total hip replacement surgery in general or regional anaesthesia. *Cytokine* 2000; 12:1156-1159.
10. Buunen M, Gholghesaei M, Veldkamp R, Meijer DW, Bonjer HJ, Bouvy ND. Stress response to laparoscopic surgery: a review. *Surg Endosc.* 2004; 18(7):1022-1028

11. Townsend JCM, Beauchamp RD, Evers BM, Mattox KL. Sabiston Textbook of Surgery (20th ed.). Elsevier; Filadelfija, SAD. 2016;25-44
12. Pierrakos C, Vincent JL. Sepsis biomarkers: a review. *Crit Care* 2010;14(1):R15
13. Cavaillon JM, Annane D. Compartmentalization of the inflammatory response in sepsis and SIRS. *J Endotoxin Res* 2006; 12:151-170
14. Lin E, Calvano SE, Lowry SF. Inflammatory cytokines and cell response in surgery. *Surgery* 2000; 127:117-126
15. Cruickshank AM, Fraser WD, Burns HJ, Van Damme J, Shenkin A. Response of serum interleukin-6 in patients undergoing elective surgery of varying severity. *Clin Sci (Lond)* 1990; 79:161-165
16. Baigrie RJ, Lamont PM, Kwiatkowski D, Dallman MJ, Morris PJ. Systemic cytokine response after major surgery. *Br J Surg* 1992; 79(8):757-760
17. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999; 340(6):448-454
18. Sido B, Teklote JR, Hartel M, Friess H, Büchler MW. Inflammatory response after abdominal surgery. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2004; 18(3):439-454
19. Vincent JL, Donadello K, Schmit X. Biomarkers in the Critically Ill Patient: C-reactive Protein. *Crit Care Clin* 2011; 27(2):241-251
20. Garcia-Granero A, Frasson M, Flor-Lorente B, Blanco F, Puga R, Carratalá A, Garcia-Granero E. Procalcitonin and C-reactive protein as early predictors of anastomotic leak in colorectal surgery: a prospective observational study. *Dis Colon Rectum* 2013; 56(4):475-483
21. Uzzan B, Cohen R, Nicolas P, Cucherat M, Perret GY. Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma: A systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2006; 34(7):1996-2003
22. Harbarth S, Holeckova K, Froidevaux C, Pittet D, Ricou B, Grau GE, Vadas L, Pugin J; Geneva Sepsis Network. Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6, and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164(3):396-402

23. Meisner M, Tschaikowsky K, Hutzler A, Schick C, Schüttler J. Postoperative plasma concentrations of procalcitonin after different types of surgery. *Intensive Care Med* 1998; 24(7):680-684
24. Castelli GP, Pognani C, Meisner M, Stuani A, Bellomi D, Sgarbi L. Procalcitonin and C-reactive protein during systemic inflammatory response syndrome, sepsis and organ dysfunction. *Crit Care* 2004; 8(4):R234-42
25. Mimoz O, Benoist JF, Edouard AR, Assicot M, Bohuon C, Samii K. Procalcitonin and C-reactive protein during the early posttraumatic systemic inflammatory response syndrome. *Intensive Care Med* 1998; 24(2):185-188
26. Novotny A, Emmanuel K, Matevossian E, Kriner M, Ulm K, Bartels H, Holzmann B, Weighardt H, Siewert JR. Use of procalcitonin for early prediction of lethal outcome of postoperative sepsis. *Am J Surg* 2007; 194:35–39
27. Balci C, Sivaci R, Akbulut G, Karabekir HS. Procalcitonin Levels as an Early Marker in Patients with Multiple Trauma under Intensive Care. *The Journal of International Medical Research* 2009; 37:1709-1717
28. Nishiguchi K, Okuda J, Toyoda M, Tanaka K, Tanigawa N. Comparative evaluation of surgical stress of laparoscopic and open surgeries for colorectal carcinoma. *Dis Colon Rectum* 2001; 44:223–230
29. Glatz T, Lederer AK, Kulemann B, Seifert G, Holzner PA, Hopt UT, Hoepfner J, Marjanovic G. The degree of local inflammatory response after colonic resection depends on the surgical approach: an observational study in 61 patients. *BMC Surg* 2015; 15:108.
30. Holzer K, Konietzny P, Wilhelm K, Encke A, Henrich D. Phagocytosis by emigrated, intra-abdominal neutrophils is depressed during human secondary peritonitis. *Eur Surg Res* 2002; 34(4):275-284
31. Wiezer MJ, Meijer C, Prins HA, Meijer S, van Leeuwen PA. Potential applications of N-terminal recombinant fragments of bactericidal/permeability-increasing protein in liver surgery. *Liver Transpl Surg* 1999; 5(2):126-135
32. Andersson U, Tracey KJ. HMGB1 is a therapeutic target for sterile inflammation and infection. *Annu Rev Immunol* 2011; 29:139–162

33. Deitch EA, Winterton J, Li M, Berg R. The gut is a portal entry for bacteremia: role of protein malnutrition. *Ann Surg* 1987; 205:681-692
34. Bolke E, Jehle PM, Graf M, Baier A, Wiedeck H, Steinbach G, Storck M, Orth K. Inflammatory response during abdominal and thyroid surgery: a prospective clinical trial on mediator release. *Shock* 2001; 16(5):334-339
35. Buttenschoen K, Buttenschoen DC, Berger D, Vasilescu C, Schafheutle S, Goeltenboth B, Seidelmann M, Beger HG. Endotoxemia and acute-phase proteins in major abdominal surgery. *Am J Surg* 2001; 181(1):36-43
36. Kalff JC, Carlos TM, Schraut WH, Billiar TR, Simmons RL, Bauer AJ. Surgically induced leukocytic infiltrates within the rat intestinal muscularis mediate postoperative ileus. *Gastroenterology* 1999; 117:378–387
37. Kalff JC, Buchholz BM, Eskandari MK, Hierholzer C, Schraut WH, Simmons RL, Bauer AJ. Biphasic response to gut manipulation and temporal correlation of cellular infiltrates and muscle dysfunction in rat. *Surgery* 1999; 126:498–509
38. Kalff JC, Türler A, Schwarz NT, Schraut WH, Lee KK, Twardy DJ, Billiar TR, Simmons RL, Bauer AJ. Intra-abdominal activation of a local inflammatory response within the human muscularis externa during laparotomy. *Ann Surg* 2003; 237(3):301-315
39. Josephs MD, Cheng G, Ksontini R, Moldawer LL, Hocking MP. Products of cyclooxygenase-2 catalysis regulate postoperative bowel motility. *J Surg Res* 1999; 86(1):50-54.
40. Redmond HP, Hofmann K, Shou J, Leon P, Kelly CJ, Daly JM. Effects of laparotomy on systemic macrophage function. *Surgery* 1992; 111:647–655
41. Keel M, Ungethüm U, Steckholzer U, Niederer E, Hartung T, Trentz O, Ertel W. Interleukin-10 counterregulates proinflammatory cytokine induced inhibition of neutrophil apoptosis during severe sepsis. *Blood* 1997; 90:3356–3363
42. Matsuda T, Saito H, Fukatsu K, Han I, Inoue T, Furukawa S, Ikeda S, Hidemura A. Cytokine-modulated inhibition of neutrophil apoptosis at local site augments exudative neutrophil functions and reflects inflammatory response after surgery. *Surgery* 2001; 129(1):76-85

43. Badia JM, Whawell SA, Scott-Coombes DM, Abel PD, Williamson RC, Thompson JN. Peritoneal and systemic cytokine response to laparotomy. *British Journal of Surgery* 1996; 83:347–348
44. Tsukada K, Takenoshita S, Nagamachi Y. Peritoneal interleukin-6, interleukin-8 and granulocyte elastase activity after elective abdominal surgery. *APMIS* 1994; 102(11):837-840
45. Fouda E, El Nakeeb A, Magdy A, Hammad EA, Othman G, Farid M. Early detection of anastomotic leakage after elective low anterior resection. *J Gastrointest Surg* 2011; 15(1):137-144.
46. Wortel CH, van Deventer SJ, Aarden LA, Lygidakis NJ, Büller HR, Hoek FJ, Horikx J, ten Cate JW. Interleukin-6 mediates host defense responses induced by abdominal surgery. *Surgery* 1993; 114:564–570
47. Biffl WL, Moore EE, Moore FA, Peterson VM. Interleukin-6 in the injured patient. Marker of injury or mediator of inflammation? *Ann Surg* 1996; 224:647–664
48. Watt DG, Horgan PG, McMillan DC. Routine clinical markers of the magnitude of the systemic inflammatory response after elective operation: a systematic review. *Surgery* 2015; 157(2):362-380
49. Dimopoulou I, Armaganidis A, Douka E, Mavrou I, Augustatou C, Kopterides P, Lyberopoulos P, Tzanela M, Orfanos SE, Pelekanou E, Kostopanagiotou G, Macheras A, Giamarellos-Bourboulis EJ. Tumour necrosis factor-alpha (TNF α) and interleukin-10 are crucial mediators in post-operative systemic inflammatory response and determine the occurrence of complications after major abdominal surgery. *Cytokine* 2007; 37(1):55-61
50. Mehigan BJ, Hartley JE, Drew PJ, Saleh A, Dore PC, Lee PW, Monson JR. Changes in T cell subsets, interleukin-6 and C-reactive protein after laparoscopic and open colorectal resection for malignancy. *Surg Endosc* 2001; 15(11):1289-1293.
51. Mokart D, Merlin M, Sannini A, Brun JP, Delpero JR, Houvenaeghel G, Moutardier V, Blache JL. Procalcitonin, interleukin 6 and systemic inflammatory

- response syndrome (SIRS): early markers of postoperative sepsis after major surgery. *Br J Anaesth* 2005; 94:767–773.
52. Rettig TC, Verwijmeren L, Dijkstra IM, Boerma D, van de Garde EM, Noordzij PG. Postoperative interleukin-6 level and early detection of complications after elective major abdominal surgery. *Ann Surg* 2015; 263(6):1207-1212
 53. Ravishankaran P, Shah AM, Bhat R. Correlation of interleukin-6, serum lactate, and C-reactive protein to inflammation, complication, and outcome during the surgical course of patients with acute abdomen. *J Interferon Cytokine Res* 2011; 31(9):685-690
 54. Alam HB, Kim D, Bonnet I, Kirkpatrick JR, Provido H. Acquired immunity to TNF: effects on intestinal wound healing. *J Surg Res* 1996; 62:251–254
 55. Ishimura K, Moroguchi A, Okano K, Maeba T, Maeta H. Local expression of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-10 on wound healing of intestinal anastomosis during endotoxemia in mice. *J Surg Res* 2002; 108:91–97
 56. Bown MJ, Nicholson ML, Bell PR, Sayers RD. The systemic inflammatory response syndrome, organ failure, and mortality after abdominal aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg* 2003; 37:600–606
 57. Kelly KJ, Greenblatt DY, Wan Y, Rettammel RJ, Winslow E, Cho CS, Weber SM. Risk stratification for distal pancreatectomy utilizing ACS-NSQIP: preoperative factors predict morbidity and mortality. *J Gastrointest Surg* 2011; 15:250–259
 58. Chakraborty RK, Burns B. Systemic Inflammatory Response Syndrome. *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022:31613449.
 59. Jung GH, Hwang HK, Lee WJ, Kang CM. Extremely high white blood cell counts on postoperative day 1 do not predict severe complications following distal pancreatectomy. *Ann Hepatobiliary Pancreat Surg* 2019; 23(4):377-384
 60. Oberhofer D, Juras J, Pavčić AM, Zurić IR, Rumenjak V. Comparison of C-reactive protein and procalcitonin as predictors of postoperative infectious complications after elective colorectal surgery. *Croat Med J* 2012; 53:612–619
 61. Facy O, Paquette B, Orry D, Binquet C, Masson D, Bouvier A, Fournel I, Charles PE, Rat P, Ortega-Deballon P; IMACORS Study. Diagnostic Accuracy of

- Inflammatory Markers As Early Predictors of Infection After Elective Colorectal Surgery: Results From the IMACORS Study. *Ann Surg* 2016; 263(5):961-966
62. Desborough JP. The stress response to trauma and surgery. *Br J Anaesth* 2000; 85(1):109-117
63. Kvarnström AL, Sarbinowski RT, Bengtson JP, Jacobsson LM, Bengtsson AL. Complement activation and interleukin response in major abdominal surgery. *Scand J Immunol* 2012; 75(5):510-516
64. Ihn CH, Joo JD, Choi JW, Kim DW, Jeon YS, Kim YS, Jung HS, Kwon SY. Comparison of stress hormone response, interleukin-6 and anaesthetic characteristics of two anaesthetic techniques: volatile induction and maintenance of anaesthesia using sevoflurane versus total intravenous anaesthesia using propofol and remifentanyl. *J Int Med Res* 2009; 37(6):1760-1771.
65. Stevanović P, Nešić D, Lađević N. *Medicina bola*. CIBID, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu; Beograd, Srbija. 2020
66. Hall JE (urednik) i saradnici. *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology* (13th ed). Elsevier; Filadelfija; SAD. 2019
67. Lee GI, Neumeister MW. Pain: Pathways and Physiology. *Clin Plast Surg* 2020; 47(2):173-180
68. Weibel S, Jokinen J, Pace NL, Schnabel A, Hollmann MW, Hahnenkamp K, Eberhart LH, Poepping DM, Afshari A, Kranke P. Efficacy and safety of intravenous lidocaine for postoperative analgesia and recovery after surgery: a systematic review with trial sequential analysis. *Br J Anaesth* 2016; 116(6):770-783
69. Pirie K, Traer E, Finniss D, Myles PS, Riedel B. Current approaches to acute postoperative pain management after major abdominal surgery: a narrative review and future directions. *Br J Anaesth* 2022; 129(3):378-393
70. Choi GJ, Kang H, Ahn EJ, Oh JI, Baek CW, Jung YH, Kim JY. Clinical Efficacy of Intravenous Lidocaine for Thyroidectomy: A Prospective, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *World J Surg* 2016; 40(12):2941-2947

71. Sessler DI. Central thermoregulatory inhibition by general anesthesia. *Anesthesiology* 1991; 75:557–559
72. Sessler DI. Mild perioperative hypothermia. *N Engl J Med* 1997; 336:1730–1737
73. Roe CF. Effect of bowel exposure on body temperature during surgical operations. *Am J Surg* 1971; 122:13–15
74. Chandrasekaran TV, Morgan RN, Mason RA, Mangat PS, Watkins AJ, Carr ND. Nutrient induced thermogenesis during major colorectal excision--a pilot study. *Colorectal Dis* 2005; 7(1):74-78
75. Selldén E, Bränström R, Brundin T. Preoperative infusion of amino acids prevents postoperative hypothermia. *Br J Anaesth* 1996; 76(2):227-234.
76. Aksnes A-K, Brundin T, Hjeltnes N, Maehlum S, Wahren J. Meal-induced rise in resting energy expenditure in patients with complete cervical spinal cord lesions. *Paraplegia* 1993; 31:462–472
77. Aksnes A-K, Brundin T, Wahren J. Metabolic, thermal and circulatory effects of intravenous infusion of amino acids in tetraplegic patients with complete spinal cord lesions. *Clin Physiol* 1995; 15:377–396.
78. Selldén E, Brundin T, Wahren J. Augmented thermic effect of amino acids under general anaesthesia: a mechanism useful for prevention of anaesthesia-induced hypothermia. *Clin Sci (Lond)* 1994; 86(5):611-618
79. Aoki Y, Aoshima Y, Atsumi K, Kaminaka R, Nakau R, Yanagida K, Kora M, Fujii S, Yokoyama J. Perioperative Amino Acid Infusion for Preventing Hypothermia and Improving Clinical Outcomes During Surgery Under General Anesthesia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Anesth Analg* 2017; 125(3):793-802
80. Zhu X, Herrera G, Ochoa JB. Immunosuppression and infection after major surgery: a nutritional deficiency. *Crit Care Clin* 2010; 26(3):491-500
81. Jabłońska B, Mrowiec S. The Role of Immunonutrition in Patients Undergoing Pancreaticoduodenectomy. *Nutrients* 2020; 12:2547
82. Shu XL, Yu TT, Kang K, Zhao J. Effects of glutamine on markers of intestinal inflammatory response and mucosal permeability in abdominal surgery patients: A meta-analysis. *Exp Ther Med* 2016; 12(6):3499-3506

83. Richard V, Dahiya D, Kaman L, Raj P, Behera A. Effect of perioperative glutamine administration on C-reactive protein and liver function tests in patients undergoing hepatic resection. *Pol Przegl Chir* 2014; 86(1):11-16
84. Yeh CN, Lee HL, Liu YY, Chiang KC, Hwang TL, Jan YY, Chen MF. The role of parenteral glutamine supplement for surgical patient perioperatively: result of a single center, prospective and controlled study. *Langenbecks Arch Surg* 2008; 393(6):849-855
85. Quan ZF, Yang C, Li N, Li JS. Effect of glutamine on change in early postoperative intestinal permeability and its relation to systemic inflammatory response. *World J Gastroenterol* 2004; 10(13):1992-1994
86. Morlion BJ, Stehle P, Wachtler P, Siedhoff HP, Köller M, König W, Fürst P, Puchstein C. Total parenteral nutrition with glutamine dipeptide after major abdominal surgery: a randomized, double-blind, controlled study. *Ann Surg* 1998; 227(2):302-308
87. Lu CY, Shih YL, Sun LC, Chuang JF, Ma CJ, Chen FM, Wu DC, Hsieh JS, Wang JY. The inflammatory modulation effect of glutamine-enriched total parenteral nutrition in postoperative gastrointestinal cancer patients. *Am Surg* 2011; 77(1):59-64
88. Lin MT, Kung SP, Yeh SL, Liaw KY, Wang MY, Kuo ML, Lee PH, Chen WJ. Glutamine-supplemented total parenteral nutrition attenuates plasma interleukin-6 in surgical patients with lower disease severity. *World J Gastroenterol* 2005; 11(39):6197-201
89. Norouzi M, Nadjarzadeh A, Maleki M, Khayyatzadeh SS, Hosseini S, Yaseri M, Fattahi H. The effects of preoperative supplementation with a combination of beta-hydroxy-beta-methylbutyrate, arginine, and glutamine on inflammatory and hematological markers of patients with heart surgery: a randomized controlled trial. *BMC Surg* 2022; 22(1):51
90. Bugada D, Lorini LF, Lavand'homme P. Opioid free anesthesia: evidence for short and long-term outcome. *Minerva Anestesiol* 2021; 87(2):230-237

91. Lee IW, Schraag S. The Use of Intravenous Lidocaine in Perioperative Medicine: Anaesthetic, Analgesic and Immune-Modulatory Aspects. *J Clin Med* 2022; 11(12):3543
92. Lauwick S, Kim DJ, Michelagnoli G, Mistraletti G, Feldman L, Fried G, Carli F. Intraoperative infusion of lidocaine reduces postoperative fentanyl requirements in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Can J Anaesth* 2008; 55(11):754-760
93. Gropper M (urednik) i saradnici. *Miller's Anaesthesia* (9th ed). Elsevier; Filadelfija, SAD. 2019
94. Barreveld A, Witte J, Chahal H, Durieux ME, Strichartz G. Preventive Analgesia by Local Anesthetics: The Reduction of Postoperative Pain by Peripheral Nerve Blocks and Intravenous Drugs. *Anesth Analg* 2013; 116(5):1141-1161
95. Kim MH, Lee KY, Park S, Kim SI, Park HS, Yoo YC. Effects of systemic lidocaine versus magnesium administration on postoperative functional recovery and chronic pain in patients undergoing breast cancer surgery: A prospective, randomized, double-blind, comparative clinical trial. *PLoS One* 2017; 12(3):e0173026
96. Jeong HJ, Lin D, Li L, Zuo Z. Delayed treatment with lidocaine reduces mouse microglial cell injury and cytokine production after stimulation with lipopolysaccharide and interferon γ . *Anesth Analg* 2012; 114:856–861
97. De Oliveira GS Jr, Duncan K, Fitzgerald P, Nader A, Gould RW, McCarthy RJ. Systemic Lidocaine to Improve Quality of Recovery after Laparoscopic Bariatric Surgery: A Randomized Double-Blinded Placebo-Controlled Trial. *Obes Surg* 2014; 24(2):212-218
98. Beaussier M, Delbos A, Maurice-Szamburski A, Ecoffey C, Mercadal L. Perioperative Use of Intravenous Lidocaine. *Drugs* 2018; 78(12):1229-1246
99. Sun Y, Li T, Wang N, Yun Y, Gan TJ. Perioperative systemic lidocaine for postoperative analgesia and recovery after abdominal surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Dis Colon Rectum* 2012; 55(11):1183-1194

100. Marret E, Rolin M, Beaussier M, Bonnet F. Meta-analysis of intravenous lidocaine and postoperative recovery after abdominal surgery. *Br J Surg* 2008; 95(11):1331-1338
101. Groudine SB, Fisher HA, Kaufman RP Jr, Patel MK, Wilkins LJ, Mehta SA, Lumb PD. Intravenous lidocaine speeds the return of bowel function, decreases postoperative pain, and shortens hospital stay in patients undergoing radical retropubic prostatectomy. *Anesth Analg* 1998; 86(2):235-239
102. Herroeder S, Pecher S, Schönherr ME, Kaulitz G, Hahnenkamp K, Friess H, Böttiger BW, Bauer H, Dijkgraaf MG, Durieux ME, Hollmann MW. Systemic Lidocaine Shortens Length of Hospital Stay After Colorectal Surgery. *Ann Surg.* 2007; 246(2):192-200
103. McCarthy GC, Megalla SA, Habib AS. Impact of intravenous lidocaine infusion on postoperative analgesia and recovery from surgery: a systematic review of randomized controlled trials. *Drugs* 2010; 70(9):1149-1163
104. Kranke P, Jokinen J, Pace NL, Schnabel A, Hollmann MW, Hahnenkamp K, Eberhart LH, Poepping DM, Weibel S. Continuous intravenous perioperative lidocaine infusion for postoperative pain and recovery. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (7):CD009642
105. Vigneault L, Turgeon AF, Côté D, Lauzier F, Zarychanski R, Moore L, McIntyre LA, Nicole PC, Fergusson DA. Perioperative intravenous lidocaine infusion for postoperative pain control: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Can J Anaesth* 2011; 58(1):22-37
106. Nicholson G, Hall GM. Effects of anaesthesia on the inflammatory response to injury. *Curr Opin Anaesthesiol* 2011; 24(4):370-374
107. Weibel S, Jelting Y, Pace NL, Helf A, Eberhart LH, Hahnenkamp K, Hollmann MW, Poepping DM, Schnabel A, Kranke P. Continuous intravenous perioperative lidocaine infusion for postoperative pain and recovery in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 6(6):CD009642

108. De Oliveira GS Jr, Fitzgerald P, Streicher LF, Marcus RJ, McCarthy RJ. Systemic lidocaine to improve postoperative quality of recovery after ambulatory laparoscopic surgery. *Anesth Analg* 2012; 115(2):262-267
109. Kaba A, Laurent SR, Detroz BJ, Sessler DI, Durieux ME, Lamy ML, Joris JL. Intravenous Lidocaine Infusion Facilitates Acute Rehabilitation after Laparoscopic Colectomy. *Anesthesiology* 2007; 106(1):11-18
110. Yon JH, Choi GJ, Kang H, Park JM, Yang HS. Intraoperative systemic lidocaine for pre-emptive analgesics in subtotal gastrectomy: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Can J Surg* 2014; 57(3):175-182
111. Yardeni IZ, Beilin B, Mayburd E, Levinson Y, Bessler H. The effect of perioperative intravenous lidocaine on postoperative pain and immune function. *Anesth Analg* 2009; 109(5):1464-1469
112. Song X, Sun Y, Zhang X, Li T, Yang B. Effect of perioperative intravenous lidocaine infusion on postoperative recovery following laparoscopic cholecystectomy-A randomized controlled trial. *Int J Surg* 2017; 45:8-13
113. Kuo CP, Jao SW, Chen KM, Wong CS, Yeh CC, Sheen MJ, Wu CT. Comparison of the effects of thoracic epidural analgesia and i.v. infusion with lidocaine on cytokine response, postoperative pain and bowel function in patients undergoing colonic surgery. *Br J Anaesth* 2006; 97(5):640-646
114. Sridhar P, Sistla SC, Ali SM, Karthikeyan VS, Badhe AS, Ananthanarayanan PH. Effect of intravenous lignocaine on perioperative stress response and post-surgical ileus in elective open abdominal surgeries: a double-blind randomized controlled trial. *ANZ J Surg* 2015; 85(6):425-429
115. Dunn LK, Durieux ME. Another Win for Lidocaine, Another Loss for Magnesium? *Anesth Analg* 2018; 127(3):591-593
116. Tramer MR, Schneider J, Marti RA, Rifat K. Role of magnesium sulfate in postoperative analgesia. *Anesthesiology* 1996; 84:340-347
117. Do SH. Magnesium: a versatile drug for anesthesiologists. *Korean J Anesthesiol* 2013; 65(1):4-8

118. De Oliveira GS, Bialek J, Fitzgerald P, Kim JY, McCarthy RJ. Systemic magnesium to improve quality of post-surgical recovery in outpatient segmental mastectomy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Magnes Res* 2013; 26(4):156-164
119. De Oliveira GS Jr, Castro-Alves LJ, Khan JH, McCarthy RJ. Perioperative systemic magnesium to minimize postoperative pain: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesiology* 2013; 119(1):178–190
120. Herroeder S, Schönherr ME, De Hert SG, Hollmann MW. Magnesium--essentials for anesthesiologists. *Anesthesiology* 2011; 114(4):971-993
121. Albrecht E, Kirkham KR, Liu SS, Brull R. Peri-operative intravenous administration of magnesium sulphate and postoperative pain: a meta-analysis. *Anaesthesia* 2013; 68(1):79-90
122. Mendonça FT, Pellizzaro D, Grossi BJ, Calvano LA, de Carvalho LSF, Sposito AC. Synergistic effect of the association between lidocaine and magnesium sulfate on peri-operative pain after mastectomy: A randomised, double-blind trial. *Eur J Anaesthesiol* 2020; 37(3):224-234
123. Small C, Laycock H. Acute postoperative pain management. *Br J Surg* 2020; 107(2):e70-e80
124. Mitra S, Carlyle D, Kodumudi G, Kodumudi V, Vadivelu N. New Advances in Acute Postoperative Pain Management. *Curr Pain Headache Rep* 2018; 22(5):35
125. Kahraman F, Eroglu A. The effect of intravenous magnesium sulfate infusion on sensory spinal block and postoperative pain score in abdominal hysterectomy. *Biomed Res Int* 2014; 2014:236024
126. Lysakowski C, Dumont L, Czarnetzki C, Tramèr MR. Magnesium as an adjuvant to postoperative analgesia: A systematic review of randomized trials. *Anesth Analg* 2007; 104:1532–1539
127. Lu J, Wang JF, Guo CL, Yin Q, Cheng W, Qian B. Intravenously injected lidocaine or magnesium improves the quality of early recovery after laparoscopic

- cholecystectomy: A randomised controlled trial. *Eur J Anaesthesiol* 2021; 38(Suppl 1):S1-S8
128. Mojtahedzadeh M, Chelkeba L, Ranjvar-Shahrivar M, Najafi A, Moini M, Najmeddin F, Sadeghi K, Barkhordari K, Gheymati A, Ahmadi A. Randomized Trial of the Effect of Magnesium Sulfate Continuous Infusion on IL-6 and CRP Serum Levels Following Abdominal Aortic Aneurysm Surgery. *Iran J Pharm Res* 2016; 15(4):951-956
129. Xiao J, Yin Y, Shen F, Zhao J, Chen Q. Treatment with magnesium sulphate reduced the serum level of IL-6 in preeclamptic women. *Pregnancy Hypertens* 2012; 2(3):177
130. Aryana P, Rajaei S, Bagheri A, Karimi F, Dabbagh A. Acute effect of intravenous administration of magnesium sulfate on serum levels of interleukin-6 and tumor necrosis factor- α in patients undergoing elective coronary bypass graft with cardiopulmonary bypass. *Anesth Pain Med* 2014; 4(3):e16316
131. Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije. Aminosal® 10%, rastvor za infuziju – UPUTSTVO ZA LEK. 2013. Dostupno online na: <https://www.alims.gov.rs/ciril/files/lekovi/pil/515-01-6290-12-001.pdf>
132. Katayama H, Kurokawa Y, Nakamura K, Ito H, Kanemitsu Y, Masuda N, Tsubosa Y, Satoh T, Yokomizo A, Fukuda H, Sasako M. Extended Clavien-Dindo classification of surgical complications: Japan Clinical Oncology Group postoperative complications criteria. *Surg Today* 2016; 46(6):668-685
133. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *Lancet* 2021; 398(10304):957-980
134. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, Colagiuri S, Guariguata L, Motala AA, Ogurtsova K, Shaw JE, Bright D, Williams R; IDF Diabetes Atlas Committee. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the

- International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract* 2019; 157:107843.
135. Castelo-Branco C, Soveral I. The immune system and aging: a review. *Gynecol Endocrinol* 2014; 30(1):16-22
136. Cole DS, Watts A, Scott-Coombes D, Avades T. Clinical utility of peri-operative C-reactive protein testing in general surgery. *Ann R Coll Surg Engl* 2008; 90(4):317-321
137. de Buck van Overstraeten A, Van Hoef S, Vermeire S, Ferrante M, Fieuws S, Wolthuis A, Van Assche G, D'Hoore A. Postoperative Inflammatory Response in Crohn's Patients: A Comparative Study. *J Crohns Colitis* 2015; 9(12):1127-1131.
138. Antonakos N, Tsaganos T, Oberle V, Tsangaris I, Lada M, Pistiki A, Machairas N, Souli M, Bauer M, Giamarellos-Bourboulis EJ. Decreased cytokine production by mononuclear cells after severe gram-negative infections: early clinical signs and association with final outcome. *Crit Care* 2017; 21(1):48. doi: 10.1186/s13054-017-1625-1
139. Parolari A, Sala R, Antona C, Bussolati O, Alamanni F, Mezzadri P, Dall'Asta V, Gazzola GC, Biglioli P. Hypertonicity induces injury to cultured human endothelium: attenuation by glutamine. *Ann Thorac Surg* 1997; 64(6):1770-1775
140. Schultz DR, Arnold PI. Properties of four acute phase proteins: C-reactive protein, serum amyloid A protein, alpha 1-acid glycoprotein, and fibrinogen. *Semin Arthritis Rheum* 1990; 20(3):129-147
141. Hung KC, Chu CC, Hsing CH, Chang YP, Li YY, Liu WC, Chen IW, Chen JY, Sun CK. Association between perioperative intravenous lidocaine and subjective quality of recovery: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Anesth* 2021; 75:110521
142. Koppert W, Weigand M, Neumann F, Sittl R, Schuettler J, Schmelz M, Hering W. Perioperative intravenous lidocaine has preventive effects on postoperative pain and morphine consumption after major abdominal surgery. *Anesth Analg* 2004; 98(4):1050-1055

143. Saadawy IM, Kaki AM, Abd El Latif AA, Abd-Elmaksoud AM, Tolba OM. Lidocaine vs. magnesium: effect on analgesia after a laparoscopic cholecystectomy. *Acta Anaesthesiol Scand* 2010; 54(5):549-556
144. Ozawa A, Konishi F, Nagai H, Okada M, Kanazawa K. Cytokine and hormonal responses in laparoscopic-assisted colectomy and conventional open colectomy. *Surg Today* 2000; 30(2):107-111
145. Novitsky YW, Litwin DE, Callery MP. The net immunologic advantage of laparoscopic surgery. *Surg Endosc* 2004; 18(10):1411-1419
146. Nguyen NT, Goldman CD, Ho HS, Gosselin RC, Singh A, Wolfe BM. Systemic Stress Response after Laparoscopic and Open Gastric Bypass. Systemic stress response after laparoscopic and open gastric bypass. *J Am Coll Surg* 2002; 194(5):557-566
147. Csendes A, Burgos AM, Roizblatt D, Garay C, Bezama P. Inflammatory Response Measured By Body Temperature, C-Reactive Protein and White Blood Cell Count 1, 3, and 5 Days After Laparotomic or Laparoscopic Gastric Bypass Surgery. *Obes Surg* 2009; 19(7):890-893
148. Sammour T, Kahokehr A, Zargar-Shoshtari K, Hill AG. A Prospective Case-Control Study of the Local and Systemic Cytokine Response After Laparoscopic Versus Open Colonic Surgery. *J Surg Res* 2012; 173(2):278-285
149. Hewitt PM, Ip SM, Kwok SP, Somers SS, Li K, Leung KL, Lau WY, Li AK. Laparoscopic-assisted vs. open surgery for colorectal cancer: comparative study of immune effects. *Dis Colon Rectum* 1998; 41:901-909
150. Matsumoto T, Tsuboi S, Dolgor B, Bandoh T, Yoshida T, Kitano S. The effect of gases in the intraperitoneal space on cytokine response and bacterial translocation in a rat model. *Surgical Endoscopy* 2001; 15:80-84
151. Santonocito C, De Loecker I, Donadello K, Moussa MD, Markowicz S, Gullo A, Vincent JL. C-Reactive Protein Kinetics After Major Surgery. *Anesth Analg* 2014; 119(3):624-629

152. Kørner H, Nielsen HJ, Søreide JA, Nedrebø BS, Søreide K, Knapp JC. Diagnostic accuracy of C-reactive protein for intraabdominal infections after colorectal resections. *J Gastrointest Surg* 2009; 13:1599–1560
153. Dutta S, Fullarton GM, Forshaw MJ, Horgan PG, McMillan DC. Persistent elevation of C-reactive protein following esophagogastric cancer resection as a predictor of postoperative surgical site infectious complications. *World J Surg* 2011; 35:1017–1025
154. Meyer ZC, Schreinemakers JM, Mulder PG, de Waal RA, Ermens AA, van der Laan L. The Role of C-Reactive Protein and the SOFA Score as Parameter for Clinical Decision Making in Surgical Patients during the Intensive Care Unit Course. *PLoS One* 2013; 8(2):e55964
155. Luzzani A, Polati E, Dorizzi R, Rungatscher A, Pavan R, Merlini A. Comparison of procalcitonin and C-reactive protein as markers of sepsis. *Crit Care Med* 2003; 31(6): 1737-1741
156. Tschaikowsky K, Hedwig-Geissing M, Braun GG, Radespiel-Troeger M. Predictive value of procalcitonin, interleukin-6, and C-reactive protein for survival in postoperative patients with severe sepsis. *J Crit Care* 2011; 26:54–64
157. Durila M, Bronský J, Haruštiak T, Pazdro A, Pechová M, Cvachovec K. Early diagnostic markers of sepsis after oesophagectomy (including thromboelastography). *BMC Anesthesiol* 2012; 12:12
158. Macrina F, Tritapepe L, Pompei F, Sciangula A, Evangelista E, Toscano F, Criniti A, Brancaccio G, Puddu PE. Procalcitonin is useful whereas C-reactive protein is not, to predict complications following coronary artery bypass surgery. *Perfusion* 2005; 20:169-175
159. Gans SL, Atema JJ, van Dieren S, Groot Koerkamp B, Boermeester MA. Diagnostic value of C-reactive protein to rule out infectious complications after major abdominal surgery: a systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis* 2015; 30(7):861-873

160. Ortega-Deballon P, Radais F, Facy O, d'Athis P, Masson D, Charles PE, Cheynel N, Favre JP, Rat P. C-reactive protein is an early predictor of septic complications after elective colorectal surgery. *World J Surg* 2010; 34(4):808-814
161. Domínguez-Comesaña E, Estevez-Fernández SM, López-Gómez V, Ballinas-Miranda J, Domínguez-Fernández R. Procalcitonin and C-reactive protein as early markers of postoperative intra-abdominal infection in patients operated on colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2017; 32(12):1771-1774
162. Cousin F, Ortega-Deballon P, Bourredjem A, Doussot A, Giaccaglia V, Fournel I. Diagnostic Accuracy of Procalcitonin and C-reactive Protein for the Early Diagnosis of Intra-abdominal Infection After Elective Colorectal Surgery: A Meta-analysis. *Ann Surg* 2016; 264(2):252-256
163. Giaccaglia V, Salvi PF, Cunsolo GV, Sparagna A, Antonelli MS, Nigri G, Balducci G, Ziparo V. Procalcitonin, as an early biomarker of colorectal anastomotic leak, facilitates enhanced recovery after surgery. *J Crit Care* 2014; 29(4):528-532
164. Giaccaglia V, Salvi PF, Antonelli MS, Nigri G, Pirozzi F, Casagranda B, Giacca M, Corcione F, de Manzini N, Balducci G, Ramacciato G. Procalcitonin Reveals Early Dehiscence in Colorectal Surgery: The PREDICS Study. *Ann Surg* 2016; 263(5):967-972
165. Warschkow R, Beutner U, Steffen T, Müller SA, Schmied BM, Güller U, Tarantino I. Safe and early discharge after colorectal surgery due to C-reactive protein: a diagnostic meta-analysis of 1832 patients. *Ann Surg* 2012; 256:245–250
166. Singh PP, Zeng IS, Srinivasa S, Lemanu DP, Connolly AB, Hill AG. Systematic review and meta-analysis of use of serum C-reactive protein levels to predict anastomotic leak after colorectal surgery. *Br J Surg* 2014; 101:339–346
167. Takakura Y, Hinoi T, Egi H, Shimomura M, Adachi T, Saito Y, Tanimine N, Miguchi M, Ohdan H. Procalcitonin as a predictive marker for surgical site infection in elective colorectal cancer surgery. *Langenbecks Arch Surg* 2013; 398(6):833-839

168. Warschkow R, Beutner U, Steffen T, Müller SA, Schmied BM, Güller U, Tarantino I. Safe and early discharge after colorectal surgery due to C-reactive protein: a diagnostic meta-analysis of 1832 patients. *Ann Surg* 2012; 256:245–250
169. Du B, Pan J, Chen D, Li Y. Serum procalcitonin and interleukin-6 levels may help to differentiate systemic inflammatory response of infectious and non-infectious origin. *Chin Med J (Engl)* 2003; 116(4):538-542

BIOGRAFIJA AUTORA

Dr OGNJENKA ŠARENAC, rođena je 03.05.1979. u Mostar u (Bosna i Hercegovina), gdje je završila osnovnu školu „Ivo Lola Ribar“. 1998. godine završila je Gimnaziju „Slobodan Škerović“ kao đak generacije; a 2005. je diplomirala na Medicinskom fakultetu Univerziteta Crne Gore (sa prosječnom ocjenom 9,31). 2005. godine počinje lječarsku karijeru kao lječarka Doma zdravlja Podgorica i Hitne medicinske pomoći Podgorica; uporedo obavljajući funkciju nastavnika Fiziologije i Anatomije u Srednjoj medicinskoj školi u Podgorici. 2007. godine postaje saradnik u nastavi na katedri Fiziologije (Medicinski fakultet UCG) pod rukovodstvom prof. dr Mare Drecun; a od 2019. godine radi kao saradnik u nastavi na katedri za Hirurgiju Medicinskog fakulteta UCG pod rukovodstvom prof. dr Ranka Lazovića. 2012. je završila specijalizaciju iz Anesteziologije sa reanimatologijom sa najboljim odgovorom u generaciji na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu (sa ocjenom 10), od kada radi kao specijalista anesteziologije i reanimatologije u Kliničkom centru Crne Gore (Podgorica).

2014. godine je prijavila polazna istraživanja pred komisijom na doktorskim studijama Medicinskog fakulteta UCG pod nazivom „Odnos IAP i bubrežne funkcije kod kritično oboljelih“.

U sklopu istraživanja doktorske disertacije objavila je naučni rad „Impact of Perioperatively Administered Amino Acids, Lidocaine, and Magnesium on Inflammatory Response and Pain Associated with Abdominal Surgery: A Prospective Clinical Study (Sarenac O, Lazovic R, Vukcevic B, Lazovic JR, Palibrk IG; Med Sci Monit. 2023; doi: 10.12659/MSM.939204). Kao student medicine učestvovala je kao koautor na radu „Neuroborreliosis - clinical differential diagnostic problem.“ (Kolinovic M, Sarenac O, Vujisic S; Zagreb International Medical Summit for Medical Students and Young Doctors, Croatia 2002.). Održala je predavanje po pozivu „Savremene smjernice preoperativne anesteziološke pripreme bolesnika sa tumorom jetre“ (Međunarodni simpozijum „Tumori jetre – dijagnostika i liječenje“ u organizaciji Udruženja hirurga Crne Gore; oktobar 2022., Budva, Crna Gora).

Prilog 1.

Izjava o autorstvu

Potpisani-a: dr Ognjenka Šarenac

Broj indeksa/upisa:

Izjavljujem

Da je doktorska disertacija pod naslovom:

Uticaj perioperativno datih aminokiselina, lidokaina i magnezijuma na smanjenje sistemskog inflamatornog odgovora i bola kod velikih abdominalnih operacija

- Rezultat sopstvenog istraživačkog radam
- Da predložena disertacija ni u cjelini ni u djelovima nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih ustanova visokog obrazovanja,
- Da su rezultati korektno navedeni, i
- Da nijesam povrijedila autorska i druga prava intelektualne svojine koja pripadaju trećim licima.

Podgorica, 26.6.2023

Potpis doktoranda

Šarenac

Prilog 2.

Izjava o istovjetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora: dr Ognjenka Šarenac

Broj indeksa/upisa:

Studijski program: Medicina

Naslov rada: Uticij perioperativno datih aminokiselina, lidokaina i magnezijuma na smanjenje sistemskog inflamatornog odgovora i bola kod velikih abdominalnih operacija

Mentor: Akademik prof. dr Ranko Lazović

Komentor: prof. dr Ivan Palibrk

Potpisani/a:

Ognjenka Šarenac

Izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovjetna elektronskoj verziji koju sam predala za objavljivanje u Digitalni arhiv Univerziteta Crne Gore.

Istovremeno izjavljujem da dozvoljavam objavljivanje mojih ličnih podataka u vezi sa dobijanjem akademskog naziva doktora nauka, odnosno zvanja doktora umjetnosti kao što su ime i prezime, godina i mjesto rođenja, naziv disertacije i datum odbrane rada.

U Podgorici 26.6.2023

Potpis doktoranda

Šarenac

IZJAVA O KORIŠĆENJU

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku da u Digitalni arhiv Univerziteta Crne Gore pohrani moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

Uticaj perioperativno datih aminokiselina, lidokaina i magnezijuma na smanjenje sistemskog inflamatornog odgovora i bola kod velikih abdominalnih operacija koja je moje autorsko djelo.

Disertaciju sa svim priložima predala sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalni arhiv Univerziteta Crne Gore mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative commons) za koju sam se odlučila

1. Autorstvo
2. Autorstvo – nekomercijalno
3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade
4. Autorstvo – nekomercijalno – dijeliti pod istim uslovima
5. Autorstvo – bez prerade
6. Autorstvo – dijeliti pod istim uslovima

(Molimo da zaokružite samo jedno od šest ponudjenih licenci, kratak opis licence dat je na poledjini lista).

U Podgorici 26.6.2023

Potpis doktoranda
Wanewu