

ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ ORIGINAL PAPER

Επίδραση της αναισθησίας στη νευροενδοκρινική απάντηση της μέσης υπομφάλιας τομής Πειραματική μελέτη σε χοίρους

ΣΚΟΠΟΣ Το χειρουργικό ερέθισμα έχει δειχθεί ότι προκαλεί οξειδωτικό stress, λόγω της υπερπαραγωγής ελευθέρων ριζών οξυγόνου. Με την παρούσα έρευνα μελετάται η βιολογική απάντηση της γενικής αναισθησίας και της συνδυασμένης γενικής-υπαραχνοειδούς αναισθησίας στη νευροενδοκρινική απάντηση της χειρουργικής επέμβασης. **ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΣ** Μελετήθηκαν 30 υγιείς χοίροι Landrace, βάρους 20 ± 2 kg, που υποβάλλονταν σε μέση υπομφάλια χειρουργική τομή για περιτοναϊκή πλύση. Τα πειραματόζωα χωρίστηκαν τυχαία σε δύο ομάδες. Η πρώτη ομάδα (14 χοίροι) έλαβε μόνο γενική αναισθησία, ενώ η δεύτερη (16 χοίροι) έλαβε και υπαραχνοειδή αναισθησία. Στην ομάδα της υπαραχνοειδούς αναισθησίας έγινε έλεγχος του ύψους του αισθητικού αποκλεισμού με τη μέθοδο του νυγμού διά βελόνης. Υπήρχε συνεχές αιμοδυναμικό monitoring κατά τη διάρκεια του πειράματος. Ελήφθησαν δείγματα αίματος πριν από τη γενική αναισθησία, μετά τη γενική-υπαραχνοειδή αναισθησία και μετά το τέλος της περιτοναϊκής πλύσης, προκειμένου να μετρηθεί η ολική οξειδωτική ικανότητα (Perox) και η IL-4 του πλάσματος με τη μέθοδο ELISA. **ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ** Το ύψος του αισθητικού αποκλεισμού στην ομάδα της υπαραχνοειδούς αναισθησίας έφθανε έως το Θ8 νευροτόμιο. Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές αιμοδυναμικές μεταβολές μεταξύ των ομάδων αναισθησίας στις φάσεις του πειράματος. Δεν εντοπίστηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στις τιμές της IL-4 στις τρεις χρονικές στιγμές, αλλά ούτε και μεταξύ των δύο τρόπων αναισθησίας. Στην περίπτωση της γενικής αναισθησίας βρέθηκε στατιστικά σημαντική αύξηση των τιμών της Perox μετά από την αναισθησία ($p=0,026$) και στη συνέχεια, μετά το τέλος της περιτοναϊκής πλύσης, στατιστικά σημαντική μείωση ($p=0,045$). Στην περίπτωση της γενικής και της υπαραχνοειδούς αναισθησίας οι μεταβολές των τιμών της Perox στο χρόνο δεν ήταν στατιστικά σημαντικές. **ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ** Τα ευρήματα υποδεικνύουν ότι η υπαραχνοειδής αναισθησία ήταν ικανή να καταστείλει την οξειδωτική απάντηση του stress της χειρουργικής επέμβασης μετεγχειρητικά, συγκριτικά με τη γενική αναισθησία. Ενδεχομένως, η βαρύτητα του χειρουργικού stress σε χοίρειο μοντέλο να αποδέχεται τη θετική επίδραση του προσαγωγού νευρικού αποκλεισμού στο οξειδωτικό status.

Ο όρος «ελεύθερες ρίζες» αναφέρεται σε άτομα ή μόρια με αυτοτελή ύπαρξη, τα οποία περιέχουν ένα ή περισσότερα ασύζευκτα ηλεκτρόνια. Το ελεύθερο αυτό ηλεκτρόνιο μπορεί να δεσμεύσει ένα ηλεκτρόνιο από άλλο μόριο, να ενωθεί με άλλο μόριο ή να απεμπλακεί τελείως και να επανενωθεί με κάποιο άλλο μόριο. Μερικές ελεύθερες ρίζες περιέχουν οξυγόνο και γι' αυτό ονομάζονται ελεύθερες ρίζες οξυγόνου (EPO).¹

Με την πρόσληψη ενός ηλεκτρονίου σχηματίζεται το

ανιόν υπεροξειδίου (O_2^-), με ένα δεύτερο ηλεκτρόνιο σχηματίζεται το υπεροξείδιο του υδρογόνου (H_2O_2), ενώ ένα τρίτο ηλεκτρόνιο οδηγεί στο σχηματισμό της υδροξυλικής ρίζας (OH^-).^{2,3}

Τα τελευταία χρόνια, έχει αποδειχθεί ότι οι κυτταροκίνες είναι απαραίτητες στην επικοινωνία μεταξύ των κυττάρων για τη ρύθμιση και τον έλεγχο των ανοσοαποκρίσεων. Έχει διασαφηνιστεί η δράση των περισσότερων από αυτές, καθώς και πολλές νέες στρατηγικές χρησιμοποίησής

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2012, 29(2):212-220
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2012, 29(2):212-220

Γ. Παπακίτσος,
Α. Καψάλη,
Θ. Παπακίτσου,
Λ. Παπαδημητρίου,
Ι. Δοντά,
Σ. Στεργιόπουλος,
Δ. Περρέα

Εργαστήριο Πειραματικής Χειρουργικής
και Χειρουργικής Έρευνας «Ν.Σ.
Χρηστέας», Ιατρική Σχολή, Εθνικό
και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο
Αθηνών, Αθήνα

The effect of anesthesia on the
neuroendocrine response after
median subumbilical incision.
Experimental study in pigs

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

Νευροενδοκρινική απάντηση
Stress
Συνδυασμένη αναισθησία

Υποβλήθηκε 21.7.2011
Εγκρίθηκε 6.9.2011

τους για θετικά αποτελέσματα στις θεραπευτικές αγωγές για τις λοιμώξεις και τις ανοσολογικές νόσους. Επί πλέον, μερικές κυτταροκίνες από μόνες τους –ή οι υποδοχείς τους– χρησιμεύουν ως θεραπευτικά μέσα.⁴ Η αντίδραση κυτταροκινών-υποδοχέων των κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος διαδραματίζει σημαντικό ρόλο για τη ρύθμισή του, λόγω της εξαιρετικής της εξειδίκευσης.

Οι κυτταροκίνες είναι πρωτεΐνες που παράγονται από πολλά και με διαφορετικούς φαινότυπους κύτταρα του ανοσοβιολογικού συστήματος. Γενικά, είναι μικρού μοριακού βάρους πρωτεΐνες (10–50 kDa) που παρουσιάζουν μικρό χρόνο ημιζωής και δρουν αυτοκρινικά ή και παρακρινικά.

Ένας από τους βασικούς μηχανισμούς ιστικής καταστροφής είναι το οξειδωτικό stress μέσω εκτεταμένης απελευθέρωσης δραστικών μεταβολιτών οξυγόνου. Ένας μεγάλος αριθμός *in vitro* και *in vivo* μελετών έχουν αποδείξει ότι οι δραστικοί μεταβολίτες οξυγόνου διαθέτουν την ικανότητα πρόκλησης άμεσης, αντιστρεπτής ή μη αντιστρεπτής βλάβης, σε οποιοδήποτε βιομόριο μπορεί να οξειδωθεί. Είναι προφανές ότι μια μη ελεγχόμενη παραγωγή δραστικών μεταβολιτών οξυγόνου επηρεάζει ποικίλες παθοφυσιολογικές διεργασίες μέσω οξείδωσης και καταστροφής σημαντικών κυτταρικών δομών και μακρομορίων. Συνεπώς, προβάλλει επιτακτική η ανάγκη ύπαρξης αμυντικών αντιοξειδωτικών συστημάτων, ώστε τα κύτταρα και οι ιστοί να διατηρήσουν την ομοιόστασή τους. Το πλέον σημαντικό τμήμα της ενδογενούς αντιοξειδωτικής άμυνας αποτελείται από έναν πολύπλοκο ενζυμικό μηχανισμό, ο οποίος υπάρχει σε όλα τα κύτταρα των θηλαστικών.

Το χειρουργικό ερέθισμα έχει δειχθεί ότι προκαλεί οξειδωτικό stress, λόγω της υπερπαραγωγής ελευθέρων ριζών οξυγόνου. Το οξειδωτικό φορτίο εκτιμάται με έμμεσες μεθόδους, όπως η μέτρηση των οξειδωμένων βιολογικών δεικτών, των οργανικών υδροϋπεροξειδίων που προκύπτουν από την υπεροξείδωση των λιπιδίων. Η μελέτη του οξειδωτικού stress παρέχει πληροφορίες για την έκβαση ενός ασθενούς. Με την παρούσα έρευνα μελετάται η βιολογική απάντηση της γενικής αναισθησίας και της υπαραχνοειδούς αναισθησίας, ως απλής και πολύ συχνά προτιμώμενης μεθόδου, στη νευροενδοκρινική απάντηση του stress της χειρουργικής επέμβασης.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Μελετήθηκαν 30 υγιείς χοίροι Landrace, βάρους 20±2 kg, που υποβλήθηκαν σε μέση υπομφάλια χειρουργική τομή για πειραματική περιτοναϊκή πλύση, ύστερα από έγκριση της Κτηνιατρικής Υπηρεσίας της Νομαρχίας Αθηνών. Ο χοίρος είναι ένα πολύ καλό μοντέλο μελέτης του stress, είτε αυτό είναι χειρουργικό, είτε προ-

έρχεται από την αναισθησία και γι' αυτό θεωρήθηκε σκόπιμο και ηθικό να πραγματοποιηθεί αρχικά η εν λόγω έρευνα σε πειραματικό επίπεδο. Η μέση υπομφάλια χειρουργική τομή αποτελεί ένα ήπιο χειρουργικό ερέθισμα, που διερευνάται για πρώτη φορά αν είναι ικανό να κινητοποιήσει τους μηχανισμούς εμφάνισης οξειδωτικού stress. Τα πειραματόζωα χωρίστηκαν τυχαία σε δύο ομάδες. Η πρώτη ομάδα (14 χοίροι) έλαβε μόνο γενική αναισθησία, ενώ η δεύτερη (16 χοίροι) έλαβε και υπαραχνοειδή αναισθησία. Οι συνθήκες γενικής αναισθησίας είναι: Προνάρκωση (ατροπίνη 0,05 mg/kg ενδομυϊκά, μιδαζολάμη 0,5 mg/kg ενδομυϊκά, κεταμίνη 10 mg/kg), εισαγωγή στην αναισθησία (Pentothal 10 mg/kg ενδοφλέβια) και διατήρηση στην αναισθησία (Fentanyl 1,25 μg/kg ενδοφλέβια, σιζατρακούριο 0,05 mg/kg ενδοφλέβια –χορηγείται μετά από τον προσδιορισμό του ύψους του αισθητικού αποκλεισμού–, ισοφλουράνιο 0,5–1%, μίγμα αερίων O₂:air/1:3).

Η υπαραχνοειδής αναισθησία εφαρμόζεται εμπειρικά, χωρίς ακτινοσκοπική καθοδήγηση, υπό άσηπτες συνθήκες, με ροπιβακαΐνη 0,25 mg/kg, στο O₃–O₄ μεσοσπονδύλιο διάστημα του χοίρου, με βελόνη 22 G, μετά από προενυδάτωση με χλωριονατριούχο διάλυμα (N/S) 0,9% 3 mL/kg ενδοφλέβια, για χρόνο <15 min. Η διάρκεια της επέμβασης είναι 64±3 min, όπου χορηγείται διάλυμα N/S 0,9% 2 mL/kg ενδοφλέβια, χωρίς να επηρεάζονται οι μετρήσεις του οξειδωτικού stress, σύμφωνα με την αναφερόμενη βιβλιογραφία.⁵ Στην ομάδα της υπαραχνοειδούς αναισθησίας έγινε έλεγχος του ύψους του αισθητικού αποκλεισμού με τη μέθοδο του νυγμού διά βελόνης. Υπήρχε συνεχές αιμοδυναμικό monitoring κατά τη διάρκεια του πειράματος. Ελήφθησαν δείγματα αίματος πριν από τη γενική αναισθησία, μετά τη γενική-υπαραχνοειδή αναισθησία και μετά το τέλος της περιτοναϊκής πλύσης, προκειμένου να μετρηθεί η ολική οξειδωτική ικανότητα (Perox σε μmol/L) και η IL-4 σε pg/mL του πλάσματος, ως αντιπροσωπευτικοί δείκτες της νευροενδοκρινικής απάντησης του stress, με τη μέθοδο ELISA.

Στατιστική ανάλυση

Η ανάλυση των δεδομένων επιτεύχθηκε με χρήση μικτών γραμμικών μοντέλων στο STATISTICA 8.0 και σε όλες τις περιπτώσεις τα αποτελέσματα με παρατηρούμενο επίπεδο σημαντικότητας $p < 0,05$ θεωρήθηκαν στατιστικώς σημαντικά.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Το ύψος του αισθητικού αποκλεισμού στην ομάδα της υπαραχνοειδούς αναισθησίας έφθανε έως το Θ8 νευροτόμιο περίπου, επειδή ο νυγμός διά βελόνης δεν προκαλούσε δερματική σύσπαση έως το πλευρικό τόξο και την ξιφοειδή απόφυση. Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές αιμοδυναμικές μεταβολές μεταξύ των ομάδων αναισθησίας, στις φάσεις του πειράματος, χωρίς την ανάγκη χορήγησης αγγειοσυσπαστικών, με συνεχή καταμέτρηση των ούρων και χωρίς να παρατηρηθεί κάποιος θάνατος πειραματοζώου. Δεν εντοπίστηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στις τιμές της IL-4 στις τρεις χρονικές στιγμές,

αλλά ούτε και μεταξύ των δύο τρόπων αναισθησίας. Στη μελέτη που πραγματοποιήθηκε εξετάστηκαν οι μεταβολές των P_{et}O₂ και IL-4 σε τρεις χρονικές στιγμές: Πριν από την αναισθησία, μετά την αναισθησία και μετά το τέλος της περιτοναϊκής πλύσης.

Ενδιαφέρον παρουσιάζει η μελέτη της μεταβολής των τριών παραμέτρων στο χρόνο και κατά πόσο εντοπίζεται διαφορά μεταξύ των δύο τρόπων αναισθησίας.

Η ανάλυση των δεδομένων περιλαμβάνει τυχόν επιδράσεις της μέσης αρτηριακής πίεσης (MBP), της SatO₂ και των σφυγμών (Pulse) σε κάθε μια από τις τρεις χρονικές στιγμές μέτρησης.

Στον πίνακα 1 φαίνεται το πλήθος των τιμών που διαμορφώνει τη μέση τιμή σε κάθε περίπτωση, η τυπική της απόκλιση και το τυπικό σφάλμα των μετρήσεων, αλλά και το 95% διάστημα εμπιστοσύνης.

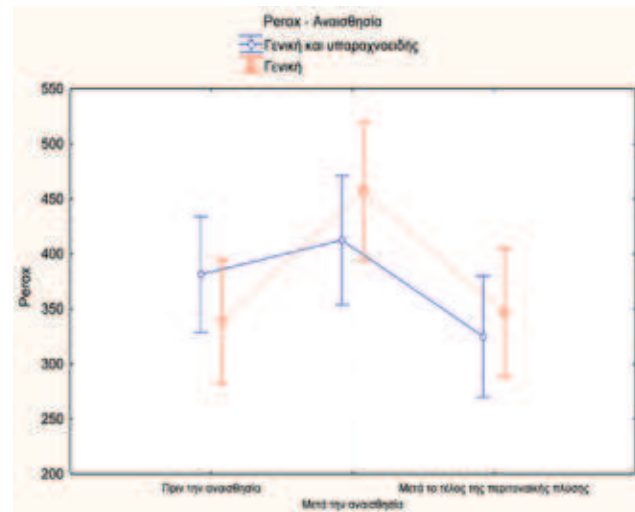
Στην εικόνα 1 φαίνεται ότι εντοπίζονται στατιστικά σημαντικές διαφορές στις τιμές της P_{et}O₂ στις τρεις χρονικές στιγμές, μόνο για τους χοίρους με γενική αναισθησία.

Στην πρώτη γραμμή του πίνακα 2 φαίνεται η μέση τιμή για κάθε χρονική στιγμή, τόσο για τη γενική όσο και για τη γενική και την υπαραχνοειδή αναισθησία. Ο πίνακας περιέχει τις τιμές πιθανοτήτων (p-values) για κάθε πιθανή σύγκριση χρόνου και είδους αναισθησίας. Στην περίπτωση της γενικής αναισθησίας εντοπίζεται στατιστικά σημαντική αύξηση των τιμών μετά από την αναισθησία (p=0,026) και στη συνέχεια, μετά το τέλος της περιτοναϊκής πλύσης, στατιστικά σημαντική μείωση (p=0,045), σε επίπεδα που δεν διαφέρουν σημαντικά από τα αρχικά (p=0,999). Στην

περίπτωση της γενικής και της υπαραχνοειδούς αναισθησίας οι μεταβολές στο χρόνο δεν ήταν στατιστικά σημαντικές και τα αντίστοιχα p-values ανέρχονταν σε 0,94, πριν και μετά από την αναισθησία, 0,131 μετά την αναισθησία και μετά την περιτοναϊκή πλύση και 0,578 πριν από την αναισθησία και μετά το τέλος της περιτοναϊκής πλύσης.

Στον πίνακα 3 φαίνεται το πλήθος των τιμών που διαμόρφωσε τη μέση τιμή σε κάθε περίπτωση, η τυπική της απόκλιση και το τυπικό σφάλμα των μετρήσεων, αλλά και το 95% διάστημα εμπιστοσύνης.

Στην εικόνα 2 φαίνεται ότι δεν εντοπίστηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στις τιμές της IL-4 στις τρεις χρονικές



Εικόνα 1. Τιμές της P_{et}O₂ στις τρεις χρονικές στιγμές, για τους χοίρους με γενική και συνδυασμένη αναισθησία.

Πίνακας 1. Μέση τιμή P_{et}O₂, τυπική απόκλιση, τυπικό σφάλμα των μετρήσεων και 95% διάστημα εμπιστοσύνης.

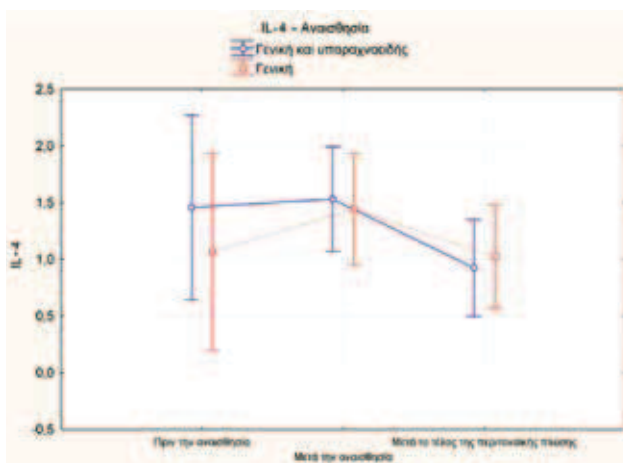
			Πλήθος	Μέση τιμή	Τυπική απόκλιση	Τυπικό σφάλμα	95% διάστημα εμπιστοσύνης
Σύνολο			90	376,7138	114,9931	12,12134	352,6289 - 400,7986
Χρόνος	Πριν αναισθησία		30	361,6417	103,1506	18,83263	323,1246 - 400,1587
Χρόνος	Μετά αναισθησία		30	433,4483	115,3101	21,05265	390,3908 - 476,5058
Χρόνος	Μετά περιτοναϊκή πλύση		30	335,0513	106,2323	19,39528	295,3835 - 374,7191
Αναισθησία	Γενική - υπαραχνοειδής		48	372,9506	104,0010	15,01126	342,7519 - 403,1494
Αναισθησία	Γενική		42	381,0145	127,5534	19,68192	341,2661 - 420,7630
X*A	Πριν αναισθησία	Γενική - υπαραχνοειδής	16	381,4338	83,1336	20,78341	337,1350 - 425,7325
X*A	Πριν αναισθησία	Γενική	14	339,0221	121,3585	32,43443	268,9518 - 409,0925
X*A	Μετά αναισθησία	Γενική - υπαραχνοειδής	16	412,5463	90,0235	22,50588	364,5761 - 460,5164
X*A	Μετά αναισθησία	Γενική	14	457,3364	138,4123	36,99224	377,4195 - 537,2533
X*A	Μετά περιτοναϊκή πλύση	Γενική - υπαραχνοειδής	16	324,8719	121,0810	30,27025	260,3524 - 389,3914
X*A	Μετά περιτοναϊκή πλύση	Γενική	14	346,6850	89,3618	23,88295	295,0890 - 398,2810

Πίνακας 2. Μέση τιμή Perox για κάθε χρονική στιγμή, τόσο για τη γενική όσο και για τη γενική και την υπαραχνοειδή αναισθησία. Τιμές πιθανοτήτων (p-values) για κάθε πιθανή σύγκριση χρόνου και είδους αναισθησίας.

		Στατιστικό κριτήριο						
	Αναισθησία	Perox	{1}	{2}	{3}	{4}	{5}	{6}
1	Γενική και υπαραχνοειδής	Perox_1		0,944929	0,578681	0,905115	0,440337	0,957597
2	Γενική και υπαραχνοειδής	Perox_2	0,944929		0,131206	0,476669	0,883272	0,597494
3	Γενική και υπαραχνοειδής	Perox_3	0,578681	0,131206		0,999385	0,021692	0,994773
4	Γενική	Perox_1	0,905115	0,476669	0,999385		0,026108	0,999949
5	Γενική	Perox_2	0,440337	0,883272	0,021692	0,026108		0,044862
6	Γενική	Perox_3	0,957597	0,597494	0,994773	0,999949	0,044862	

Πίνακας 3. Μέση τιμή IL-4, τυπική απόκλιση και τυπικό σφάλμα των μετρήσεων και 95% διάστημα εμπιστοσύνης.

		Πλήθος	Μέση τιμή	Τυπική απόκλιση	Τυπικό σφάλμα	95% διάστημα εμπιστοσύνης		
Σύνολο		90	1,245444	1,152230	0,121456	1,004115	1,486774	
Χρόνος	Πριν αναισθησία	30	1,275333	1,572993	0,287188	0,687968	1,862699	
Χρόνος	Μετά αναισθησία	30	1,489667	0,886086	0,161776	1,158797	1,820537	
Χρόνος	Μετά περιτοναϊκή πλύση	30	0,971333	0,821373	0,149961	0,664628	1,278039	
Αναισθησία	Γενική και υπαραχνοειδής	48	1,303750	1,357022	0,195869	0,909712	1,697788	
Αναισθησία	Γενική	42	1,178810	0,873161	0,134732	0,906713	1,450906	
ΧΡ*ΑΝ	Πριν αναισθησία	Γενική – υπαραχνοειδής	16	1,456875	1,991545	0,497886	0,395656	2,518094
ΧΡ*ΑΝ	Πριν αναισθησία	Γενική	14	1,067857	0,925337	0,247307	0,533583	1,602131
ΧΡ*ΑΝ	Μετά αναισθησία	Γενική – υπαραχνοειδής	16	1,530000	0,856333	0,214083	1,073692	1,986308
ΧΡ*ΑΝ	Μετά αναισθησία	Γενική	14	1,443571	0,949248	0,253697	0,895492	1,991651
ΧΡ*ΑΝ	Μετά περιτοναϊκή πλύση	Γενική – υπαραχνοειδής	16	0,924375	0,915081	0,228770	0,436763	1,411987
ΧΡ*ΑΝ	Μετά περιτοναϊκή πλύση	Γενική	14	1,025000	0,730055	0,195115	0,603479	1,446521



Εικόνα 2. Τιμές IL-4 στις τρεις χρονικές στιγμές και στους δύο τρόπους αναισθησίας.

στιγμές, αλλά ούτε και μεταξύ των δύο τρόπων αναισθησίας.

Στην πρώτη γραμμή του πίνακα 4 φαίνεται η μέση τιμή για κάθε χρονική στιγμή, τόσο για τη γενική όσο και για τη γενική και την υπαραχνοειδή αναισθησία. Ο πίνακας περιέχει τις τιμές πιθανοτήτων (p-values) για κάθε πιθανή σύγκριση χρόνου και είδους αναισθησίας. Όλες οι τιμές ήταν $>0,05$ και, επομένως, δεν εντοπίστηκε κάποια στατιστικά σημαντική διαφορά.

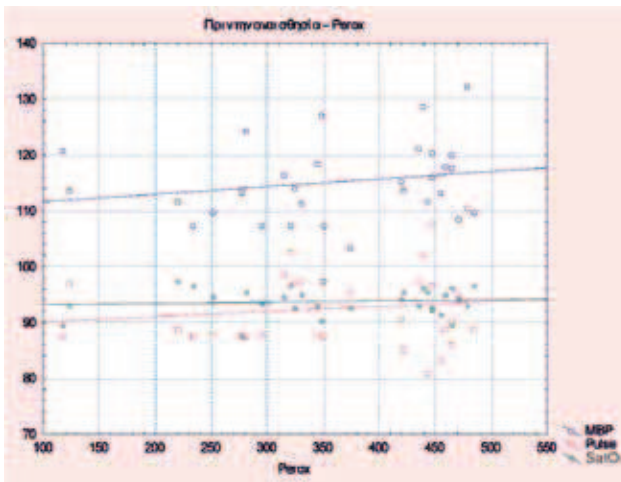
Στις εικόνες 3–8 αποδίδονται οι συσχετίσεις των δύο παραμέτρων με τις μεταβλητές της μέσης αρτηριακής πίεσης (MBP), της $SatO_2$ και των σφυγμών (Pulse), στις τρεις χρονικές στιγμές, οι οποίες συμπεριλήφθηκαν στη διαμόρφωση των ανωτέρω αποτελεσμάτων.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

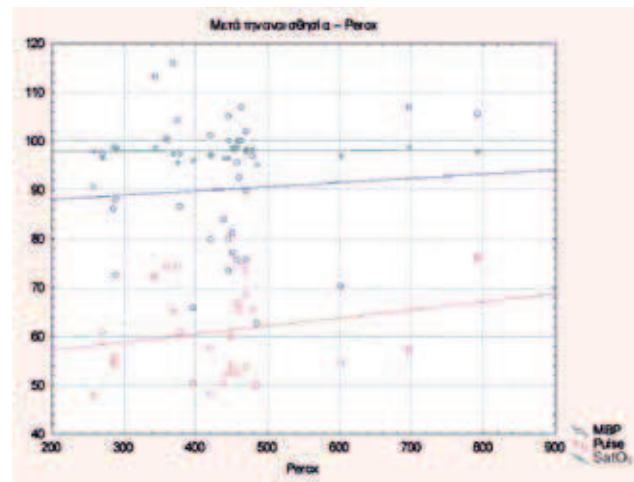
Οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου, τα αντιοξειδωτικά και

Πίνακας 4. Μέση τιμή IL-4 για κάθε χρονική στιγμή, τόσο για τη γενική, όσο και για τη γενική και την υπαραχνοειδή αναισθησία. Τιμές πιθανοτήτων (p-values) για κάθε πιθανή σύγκριση χρόνου και είδους αναισθησίας.

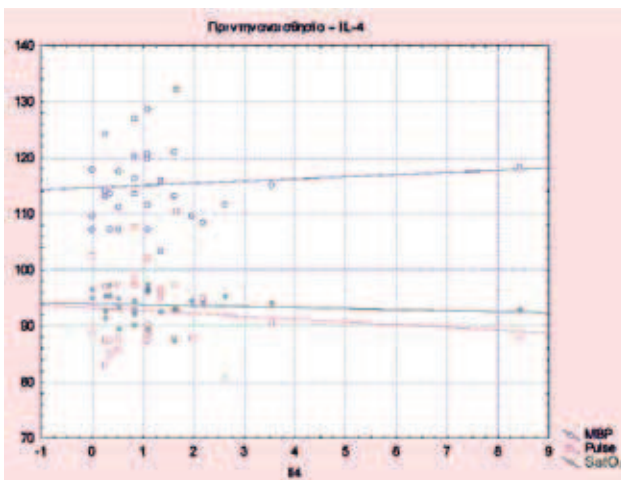
Στατιστικό κριτήριο							
Αναισθησία	IL4	{1}	{2}	{3}	{4}	{5}	{6}
1 Γενική και υπαραχνοειδής	IL4_1		0,999958	0,696430	0,948345	1,000000	0,921161
2 Γενική και υπαραχνοειδής	IL4_2	0,999958		0,570058	0,897454	0,999961	0,857465
3 Γενική και υπαραχνοειδής	IL4_3	0,696430	0,570058		0,999532	0,842627	0,999918
4 Γενική	IL4_1	0,948345	0,897454	0,999532		0,929337	0,999998
5 Γενική	IL4_2	1,000000	0,999961	0,842627	0,929337		0,892525
6 Γενική	IL4_3	0,921161	0,857465	0,999918	0,999998	0,892525	



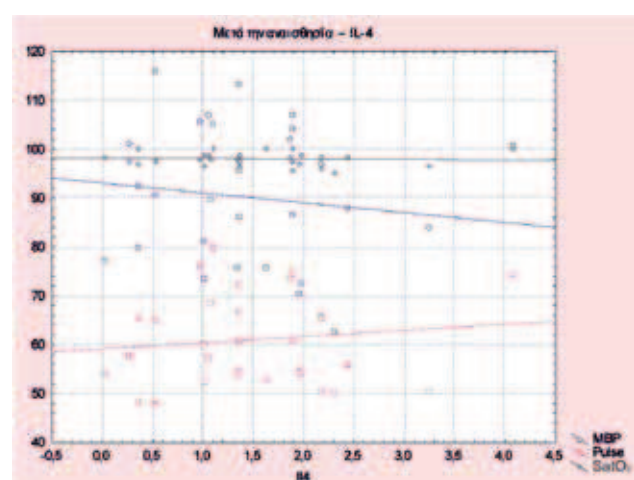
Εικόνα 3. Συσχετίσεις της Perox με τις μεταβλητές της μέσης αρτηριακής πίεσης (MBP), της SatO₂ και των σφυγμών (Pulse) πριν από την αναισθησία.



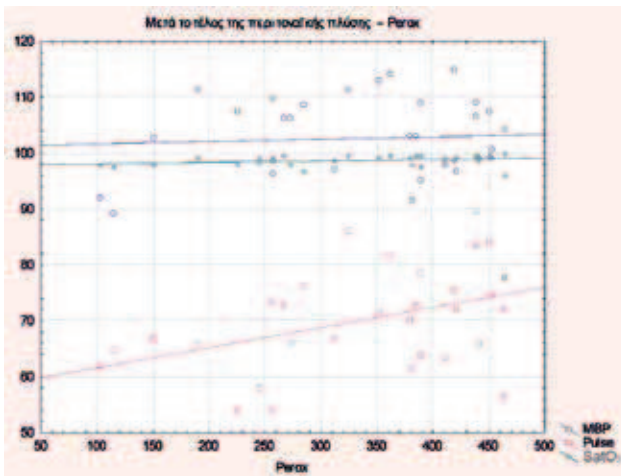
Εικόνα 5. Συσχετίσεις της Perox με τις μεταβλητές της μέσης αρτηριακής πίεσης (MBP), της SatO₂ και των σφυγμών (Pulse) μετά από την αναισθησία.



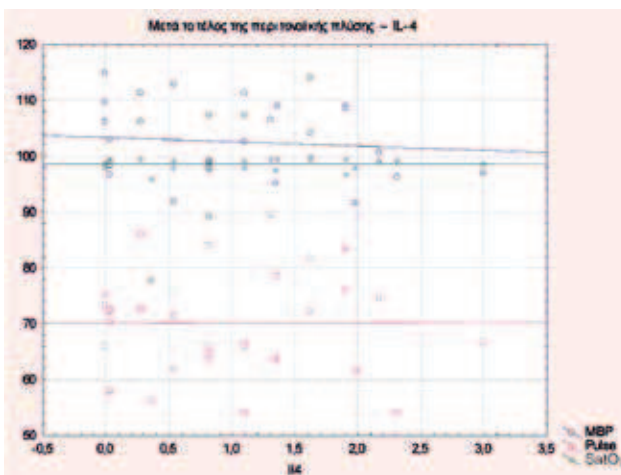
Εικόνα 4. Συσχετίσεις της IL-4 με τις μεταβλητές της μέσης αρτηριακής πίεσης (MBP), της SatO₂ και των σφυγμών (Pulse) πριν από την αναισθησία.



Εικόνα 6. Συσχετίσεις της IL-4 με τις μεταβλητές της μέσης αρτηριακής πίεσης (MBP), της SatO₂ και των σφυγμών (Pulse) μετά από την αναισθησία.



Εικόνα 7. Συσχετίσεις της Perox με τις μεταβλητές της μέσης αρτηριακής πίεσης (MBP), της SatO₂ και των σφυγμών (Pulse) μετά από την περιτοναϊκή πλύση.



Εικόνα 8. Συσχετίσεις της IL-4 με τις μεταβλητές της μέσης αρτηριακής πίεσης (MBP), της SatO₂ και των σφυγμών (Pulse) μετά από την περιτοναϊκή πλύση.

γενικότερα το οξειδωτικό stress αποκτούν κατά τα τελευταία χρόνια όλο και μεγαλύτερο ενδιαφέρον, καθώς αυξάνει διαρκώς ο αριθμός των νοσημάτων στα οποία φαίνεται να ενέχονται. Η διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ οξειδωτικών και αντιοξειδωτικών είναι αυτή που κατά βάση χαρακτηρίζει το οξειδωτικό stress, μια τέτοια δε διαταραχή μπορεί να οδηγήσει σε κυτταρική βλάβη και παθοφυσιολογικές διαταραχές. Η παρουσία του οξειδωτικού stress μπορεί να διαπιστωθεί, είτε μέσω προσδιορισμού των αντιοξειδωτικών παραγόντων, είτε μέσω ανίχνευσης προϊόντων βλάβης βασικών βιομορίων, όπως για παράδειγμα προϊόντων λιπιδικής υπεροξειδωσης.⁶

Η βασική άμυνα του οργανισμού έναντι των EPO

συνίσταται σε ενδογενείς αντιοξειδωτικούς μηχανισμούς που περιλαμβάνουν δύο κατηγορίες: Ενζυμικούς και μη ενζυμικούς.⁷

Μερικές κυτταροκίνες ονομάζονται «ιντερλευκίνες», υποδηλώνοντας με την ονομασία αυτή ότι συμβάλλουν στην επικοινωνία μεταξύ των λευκοκυττάρων. Σημειώνεται ότι μερικές ιντερλευκίνες μπορούν να δράσουν και σε άλλες κατηγορίες κυττάρων.

Μέχρι σήμερα έχουν αναγνωριστεί 18 ιντερλευκίνες: Η ιντερλευκίνη-1 μέχρι την ιντερλευκίνη-18. Οι ιντερλευκίνες που είναι σημαντικές για τη ρύθμιση της ανοσιακής απάντησης είναι οι ακόλουθες: IL-1, IL-2, IL-4, IL-6 και IL-10.

Η ιντερλευκίνη-4 (IL-4) είναι μια πλειοτροπική κυτταροκίνη που παράγεται κυρίως από μερικά TH κύτταρα, από ιστιοκύτταρα και βασεόφιλα.

Οι δράσεις της IL-4 περιλαμβάνουν:

- Διέγερση της διαφοροποίησης των Β-λεμφοκυττάρων και της μεταστροφής της τάξης των ανοσοσφαιρινών σε IgE και IgG1
- Αύξηση της έκφρασης των τάξης II MHC-μορίων στα Β-λεμφοκύτταρα και τα μακροφάγα, γεγονός που έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της αντιγονοπαρουσιαστικής ικανότητας αυτών των κυττάρων
- Αύξηση της έκφρασης των μορίων προσκόλλησης στα ενδοθηλιακά κύτταρα, γεγονός που διευκολύνει την έξοδο των λευκοκυττάρων στον εξωαγγειακό χώρο
- Ελάττωση του ρυθμού σύνθεσης διαφόρων κυτταροκινών από μερικά Τ-λεμφοκύτταρα και μακροφάγα και παρεμπόδιση της εξαρτώμενης από τα αντισώματα κυτταρικής κυτταροτοξικότητας.

Κάποιες μελέτες των Papalambros et al προσπαθούν να μετρήσουν το οξειδωτικό stress σε επεμβάσεις ανευρύσματος κοιλιακής αορτής και να προσδιορίσουν συσχετίσεις του με διεγχειρητικά και περιεγχειρητικά συμβάματα.⁸ Άλλη μελέτη των Surapaneni et al υποστηρίζει ότι η αυξανόμενη δραστηριότητα των αντιοξειδωτικών ενζύμων μπορεί να αποτελεί μια αντιρροπιστική ρύθμιση ως απάντηση στο αυξανόμενο οξειδωτικό stress.⁹ Οι Aivatidi et al αναφέρουν ότι κατά τη διάρκεια επεμβάσεων επιδιόρθωσης ανευρυσμάτων κοιλιακής αορτής υπάρχει ένα υψηλό βαθμού οξειδωτικό stress και η επίδραση ορισμένων αντιοξειδωτικών στη μείωσή του μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως βιολογικός δείκτης πρόληψης ανάπτυξης συστηματικών επιπλοκών και να αποτελέσει ένα θεραπευτικό πλεονέκτημα.¹⁰

Η παρούσα μελέτη υποστηρίζει ότι η μέση υπομφάλια τομή πυροδοτεί τους μηχανισμούς αύξησης της νευροενδοκρινικής απάντησης του stress και η παραγωγή κυτταροκινών μετά από υπαρχνοειδή αναισθησία μπορεί να

δράσει με κάποιον προστατευτικό μηχανισμό έναντι της παραγωγής EPO κατά τη διάρκεια της μέσης υπομφάλιας τομής. Σε προηγούμενες μελέτες βρέθηκε ότι η προποφόλη μειώνει περισσότερο τη νευροενδοκρινική απάντηση του stress σε σύγκριση με τη μιδαζολάμη, γιατί παρατηρείται σημαντική αύξηση των IL-6, IL-8 και της μαλονδιαλδεΐδης, καθώς και σημαντική μείωση του υπεροξειδίου της δισμουτάσης, βελτιώνοντας έτσι τη μετεγχειρητική ανάνηψη παιδιών που υποβάλλονται σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις.¹¹ Σε άλλη μελέτη, οι Bravo-Cuellar et al έδειξαν ότι οι προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες αυξήθηκαν 24 ώρες μετά το χειρουργείο εκτός από τα επίπεδα της IL-1b στο πλάσμα στην ομάδα της περιοχικής αναισθησίας. Πάντως, η σύγκριση των δύο ομάδων έδειξε ότι η ομάδα της γενικής αναισθησίας παρουσίασε παρόμοια ή υψηλότερα επίπεδα κυτταροκινών και οξειδωτικού stress σε σχέση με την ομάδα της περιοχικής αναισθησίας, καταλήγοντας ότι οι σχετικές παρατηρήσεις έχουν σημαντική κλινική σημασία.¹² Οι Fernandez et al υποστηρίζουν ότι ανάλογα με την ένταση του χειρουργικού ερεθίσματος ενεργοποιείται η απελευθέρωση κυτταροκινών, EPO και η απάντηση του οξειδωτικού stress σε επεμβάσεις θωρακοτομής έναντι πλαστικής αποκατάστασης κηλών. Μελετήθηκε η IL-6, ως δυναμικός βιολογικός δείκτης του μετεγχειρητικού φλεγμονώδους stress και βρέθηκε ότι σημειώνεται μια σημαντική αύξησή της μετεγχειρητικά, τόσο στην ομάδα της γενικής όσο και στην ομάδα της περιοχικής αναισθησίας, επηρεάζοντας σε σημαντικό βαθμό και την εμφάνιση διαφόρων μετεγχειρητικών επιπλοκών.¹³

Σε άλλη μελέτη, οι Huang et al εξέτασαν κατά πόσο διαφορετικά αναισθητικά μπορούν να μεταβάλλουν την οξειδωτική/αντιοξειδωτική ισορροπία και έδειξαν ότι η ImAnOx (ολική αντιοξειδωτική ικανότητα) μειώνεται με το χρόνο στην ομάδα της προποφόλης, αλλά όχι στην ομάδα του ισοφλουρανίου, συμπεραίνοντας έτσι ότι η προποφόλη μπορεί να δράσει ευεργετικά σε ασθενείς με ανεπαρκές αντιοξειδωτικό status.¹⁴ Στην παρούσα μελέτη χρησιμοποιήθηκε θειοπεντάλη και όχι προποφόλη, ώστε να μην επηρεαστεί η μελέτη του οξειδωτικού stress και αλλοιωθούν τα αποτελέσματα. Οι Koca et al έδειξαν ότι το οξειδωτικό stress από την εφαρμογή tourniquet σε επεμβάσεις αρθροσκόπησης γόνατος εκφράζεται με αύξηση της ολικής οξειδωτικής ικανότητας (Perox) και μείωση της ολικής αντιοξειδωτικής ικανότητας (ImAnOx).¹⁵ Στη μελέτη αυτή, η Perox παρουσίασε μια στατιστικά σημαντική αύξηση μετά από γενική αναισθησία, γεγονός που υποδηλώνει μια αύξηση του οξειδωτικού stress σε σύγκριση με την υπαραχνοειδή αναισθησία.

Οι Petrov et al στη μελέτη τους διαπίστωσαν ότι μετά από γενική αναισθησία για λαπαροσκοπικές γυναικολογικές

επεμβάσεις παρατηρήθηκε αύξηση ενός δείκτη οξειδωτικού stress, ενώ μετά από υπαραχνοειδή αναισθησία η αύξηση ήταν σημαντικά μικρότερη, δείχνοντας μια περισσότερο φυσιολογική πορεία της εν λόγω μεθόδου.¹⁶ Οι Budic et al, μελετώντας τις επιδράσεις διαφορετικών τεχνικών αναισθησίας στο οξειδωτικό stress από την εφαρμογή tourniquet σε επεμβάσεις των άκρων σε παιδιά, διαπίστωσαν ότι η συνεχής έγχυση προποφόλης και η περιοχική αναισθησία περιορίζουν τη λιπιδική υπεροξειδωση.¹⁷ Οι Kulacoglu et al μελετώντας τις επιδράσεις της τοπικής, της ραχιαίας και της γενικής αναισθησίας για πλαστική αποκατάσταση βουβωνοκήλης, στο μέσου βαθμού οξειδωτικό stress που προκαλείται, διαπίστωσαν ότι η ραχιαία αναισθησία είναι προτιμότερη της γενικής, όσον αφορά στο οξειδωτικό stress, σύμφωνα με τις μεταβολές της ImAnOx.¹⁸ Οι Bogra et al υποστηρίζουν ότι η χορήγηση αναισθησίας για κάποια χειρουργική επέμβαση μπορεί να πυροδοτήσει το σχηματισμό EPO και στη μελέτη τους διαπίστωσαν ότι η μείωση των αντιοξειδωτικών ενζύμων ήταν μεγαλύτερη στην ομάδα της υπαραχνοειδούς αναισθησίας, συμπεραίνοντας ότι ο προσδιορισμός της προεγχειρητικής αντιοξειδωτικής κατάστασης ενός ασθενούς παρέχει τη δυνατότητα χορήγησης βιολογικά ασφαλούς αναισθησίας.¹⁹ Οι Froehlich et al μελέτησαν την επίδραση της τοπικής αναισθησίας σε σχέση με τη χορήγηση προποφόλης για επεμβάσεις καταρράκτη, που αποτελεί μια μικρή χειρουργική επέμβαση, στο οξειδωτικό stress και βρήκαν ότι η ομάδα της προποφόλης δεν επηρέασε την οξειδωτική απάντηση, ενώ μετά την τοπική αναισθησία η οξειδωτική απάντηση μειώθηκε κατά 37%.²⁰ Οι Hol et al, μελετώντας το οξειδωτικό stress σε ασθενείς που υποβάλλονται σε κρानιοτομία υπό γενική αναισθησία ή ευρισκόμενοι σε εγρήγορη, διαπίστωσαν ότι η ομάδα της γενικής αναισθησίας παρουσίασε υψηλότερα επίπεδα οξειδωτικού stress, επηρεάζοντας σημαντικά το μετεγχειρητικό πόνο, την ανάνηψη και το μέσο χρόνο νοσηλείας.²¹ Οι Mas et al συνέκριναν τα επίπεδα ενός δείκτη της λιπιδικής υπεροξειδωσης σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ολική αρθροπλαστική γόνατος υπό γενική ή ραχιαία αναισθησία και βρήκαν ότι κατά τη γενική αναισθησία αυξάνεται το οξειδωτικό stress, λόγω των μεγάλων συγκεντρώσεων οξυγόνου, επιδρώντας έτσι στην περιεγχειρητική έκβαση των ασθενών.²²

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης, η υπαραχνοειδής αναισθησία ήταν ικανή να καταστείλει την οξειδωτική απάντηση του stress της χειρουργικής επέμβασης μετεγχειρητικά, συγκριτικά με τη γενική αναισθησία. Τα ευρήματα που προέκυψαν από την εν λόγω μελέτη είναι συμβατά με τα ευρήματα των μελετών που αναφέρθηκαν προηγουμένως.

Στους περιορισμούς της μελέτης περιλαμβάνεται το μικρό

δείγμα και η μικρή εμπειρία αναφορικά με τη διενέργεια της υπαραχνοειδούς αναισθησίας και των αιμοληψιών, ειδικά στους χοίρους και παρά τη βοήθεια του κτηνιάτρου για την καταγραφή των δεδομένων. Περαιτέρω μελέτες σε μεγαλύτερο δείγμα πειραματοζώων και γιατί όχι και σε ασθενείς είναι αναγκαίες για την εξαγωγή ασφαλέστερων συμπερασμάτων. Θεωρείται επιβεβλημένη η συλλογή και η επεξεργασία περισσότερων δεδομένων, ώστε να διαπιστωθεί αν τα εν λόγω ευρήματα μπορούν να γενικευτούν.

Συμπερασματικά, ενδεχομένως η βαρύτητα του χει-

ρουργικού stress σε χοίρειο μοντέλο να αποδέχεται τη θετική επίδραση του προσαγωγού νευρικού αποκλεισμού στο οξειδωτικό status.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Ευχαριστίες απευθύνονται προς τη συνάδελφο Αγγελική Καψάλη για την ουσιαστική συμβολή της στην εκπόνηση της έρευνας, στη συγγραφή του άρθρου και στη στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων.

ABSTRACT

The effect of anesthesia on the neuroendocrine response after median subumbilical incision. Experimental study in pigs

G. PAPAITSOS, A. KAPSALI, T. PAPAITSOU, L. PAPAITSIOU, I. DONDA, S. STERGIOPOULOS, D. PERREA
Laboratory of Experimental Surgery and Surgical Research "N.S. Christeas", Medical School, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2012, 29(2):212–220

OBJECTIVE The surgical stimulus induces oxidative stress, mainly by superoxide release. This study examined the biological effects of general and combined general-spinal anesthesia on the neuroendocrine response to surgical procedure. **METHOD** The study included 30 healthy Landrace pigs of weight 20 ± 2 kg, which underwent median subumbilical incision for peritoneal lavage (DPL). The pigs were randomized into two groups, the first of which (14 pigs) received general anesthesia and the second (16 pigs) general and spinal anesthesia. In the second group the spinal block level was assessed by pinprick. Continuous hemodynamic monitoring was conducted during the study. Venous blood samples were taken at three time points: Before induction of general anesthesia (baseline), after general or general-spinal anesthesia, and after DPL to measure total oxidative capacity (Perox) and serum level of IL-4 by ELISA. **RESULTS** In the second group of pigs the pinprick block level after spinal anesthesia was lower than T8. No significant hemodynamic differences between the two groups were observed during the study. No statistical significant differences were found in the serum IL-4 levels at the three time points, between the groups receiving the two types of anesthesia. In the general anesthesia group, the increase of Perox levels was statistically significant after anesthesia ($p=0.026$) and the decrease of Perox levels was statistically significant after DPL ($p=0.045$). In the general-spinal anesthesia group, no significant difference in Perox levels was observed during the procedure. **CONCLUSIONS** The study findings suggest that spinal anesthesia attenuates the oxidative response to surgical procedure when compared to general anesthesia. The degree of surgical stress in the swine model, as reflected by the oxidative status may be influenced by afferent neural block.

Key words: Combined anesthesia, Neuroendocrine response, Stress

Βιβλιογραφία

1. KERR ME, BENDER CM, MONTI EJ. An introduction to oxygen free radicals. *Heart Lung* 1996, 25:200–209
2. CHEESEMAN KH, SLATER TF. An introduction to free radical chemistry. In: Cheeseman KH, Slater TF (eds) *Free radicals in medicine*. British Medical Bulletin, vol 49, Longman Singapore Publ, 1993:481–493
3. VON SONTAG C. *The chemical basis of radiation biology*. Taylor & Francis, London, 1993
4. DONG D, ZILE MH. Endogenous retinoids in the early avian embryo. *Biochem Biophys Res Commun* 1995, 217:1026–1031
5. TSUCHIY AM, SATO EF, INOUE M, ASADA A. Open abdominal surgery increases intraoperative oxidative stress: Can it be prevented? *Anesth Analg* 2008, 107:1946–1952
6. HALLIWELL B, GUTTERIDGE JMC. Oxygen toxicity and reactive ox-

- xygen species. In: Halliwell B, Gutteridge JMC (eds) *Free radicals in biology and medicine*. 3rd ed. Oxford University Press, New York, 1999:24–27
7. BAST A, HAENEN GR, DOELMAN CJ. Oxidants and antioxidants: State of the art. *Am J Med* 1991, 91(3C):2S–13S
 8. PAPALAMBROS E, SIGALA F, GEORGOPOULOS S, PARASKEVAS KI, ANDREADOU I, MENENAKOS X ET AL. Malondialdehyde as an indicator of oxidative stress during abdominal aortic aneurysm repair. *Angiology* 2007, 58:477–482
 9. SURAPANENI KM, VENKATARAMANA G. Status of lipid peroxidation, glutathione, ascorbic acid, vitamin E and antioxidant enzymes in patients with osteoarthritis. *Indian J Med Sci* 2007, 61:9–14
 10. AIVATIDI C, VOURLIOTAKIS G, GEORGOPOULOS S, SIGALA F, BASTOUNIS E, PAPALAMBROS E. Oxidative stress during abdominal aortic aneurysm repair – biomarkers and antioxidant's protective effect: A review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2011, 15:245–252
 11. XIA WF, LIU Y, ZHOU QS, TANG QZ, ZOU HD. Comparison of the effects of propofol and midazolam on inflammation and oxidative stress in children with congenital heart disease undergoing cardiac surgery. *Yonsei Med J* 2011, 52:326–332
 12. BRAVO-CUÉLLAR A, ROMERO-RAMOS JE, HERNÁNDEZ-FLORES G, ROMO-PÉREZ FDE J, BRAVO-CUÉLLAR L, LERMA-DÍAZ JM. Comparison of two types of anesthesia on plasma levels of inflammatory markers. *Cir Cir* 2007, 75:99–105
 13. RAMOS FERNANDEZ R, GUIASOLA ZULUETA MC. 70 kDa heat-shock proteins in surgical stress: Thoracotomy vs herniorrhaphy. *Cir Esp* 2010, 88:23–29
 14. HUANG CH, WANG YP, WU PY, CHIEN CT, CHENG YJ. Propofol infusion shortens and attenuates oxidative stress during one lung ventilation. *Acta Anaesthesiol Taiwan* 2008, 46:160–165
 15. KOCA K, YURTTAS Y, CAYCI T, BILGIC S, KALDIRIM U, DURUSU M ET AL. The role of preconditioning and N-acetylcysteine on oxidative stress resulting from tourniquet-induced ischemia-reperfusion in arthroscopic knee surgery. *J Trauma* 2011, 70:717–723
 16. PETROV SV, NAZARENKO TA, PODREZ LA, PYREGOV AV. Concentration of 8-isoprostaglandin F2alpha depending on type of anesthesia in laparoscopic surgery in gynecology. *Anesteziol Reanimatol* 2010, 6:22–25
 17. BUDIĆ I, PAVLOVIĆ D, CVETKOVIĆ T, DJORDJEVIĆ N, SIMIĆ D, MILOJEVIĆ I ET AL. The effects of different anesthesia techniques on free radical production after tourniquet-induced ischemia-reperfusion injury at children's age. *Vojnosanit Pregl* 2010, 67:659–664
 18. KULACOGU H, OZDOGAN M, GURER A, ERSOY EP, ONDER DEVAY A, DUYGULU DEVAY S ET AL. Prospective comparison of local, spinal, and general types of anaesthesia regarding oxidative stress following Lichtenstein hernia repair. *Bratisl Lek Listy* 2007, 108:335–339
 19. BOGRA J, GANGOO R, PANDEY VC, SRIVASTAVA P. Effect on free radical generation with different anaesthesia. *J Indian Med Assoc* 2007, 105:128–129
 20. FRÖHLICH D, TRABOLD B, ROTHE G, HOERAUF K, WITTMANN S. Inhibition of the neutrophil oxidative response by propofol: Preserved *in vivo* function despite *in vitro* inhibition. *Eur J Anaesthesiol* 2006, 23:948–953
 21. HOL JW, KLIMEK M, VAN DER HEIDE-MULDER M, STRONKS D, VINCENT AJ, KLEIN J ET AL. Awake craniotomy induces fewer changes in the plasma amino acid profile than craniotomy under general anesthesia. *J Neurosurg Anesthesiol* 2009, 21:98–107
 22. MAS E, BARDEN AE, CORCORAN TB, PHILLIPS M, ROBERTS LJ 2nd, MORITA. Effects of spinal or general anesthesia on F₂-isoprostanes and isofurans during ischemia/reperfusion of the leg in patients undergoing knee replacement surgery. *Free Radic Biol Med* 2011, 50:1171–1176
- Corresponding author:*
G. Papakitsos, 185 Kommenou street, GR-471 00 Arta, Greece
e-mail: georgiospapakitsos@yahoo.gr