

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
"CAROL DAVILA", BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
MEDICINĂ GENERALĂ**

**RĂSPUNSUL INFLAMATOR ÎN ARTROPLASTIA
TOTALĂ DE GENUNCHI
REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT**

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. CÎRSTOIU CĂTĂLIN

Student-doctorand:

DR. SEREA (căș. BRATU) ANGELICA

2022

Cuprins

I. Introducere	3
II. Partea generală	3
III. Partea specială.....	4
1. Ipoteza de lucru și obiective generale	4
2. Metodologia generală a cercetării	4
3. Cuantificarea răspunsului inflamator din artroplastia totală de genunchi la pacienții cu anestezie locoregională versus anestezie generală	5
3.1. Introducere.....	5
3.2. Material și metodă	5
3.2.1. Pacienți	5
3.2.2. Tehnică	6
3.2.3. Recoltarea și prelucrarea probelor inflamatorii.....	7
3.3. Rezultate	8
3.4. Discuții	16
4. Corelațiile răspunsului inflamator cu durerea acută și recuperarea precoce a funcției articulare în artroplastia primară de genunchi	20
4.1. Introducere.....	20
4.2. Material și metodă	20
4.3. Rezultate	20
4.4. Discuții	24
5. Concluzii și contribuții personale.....	26

Lista de abrevieri

AG - anestezie generală

AINS - antiinflamator nesteroidian

ALR - anestezie locoregională

BNP - blocuri de nervi periferici

IL - interleukina

IMC - indice masă corporală

iPACK - infiltrația spațiului dintre capsula posterioară a genunchiului și artera poplitee

PCR - proteina C reactivă

PTG - proteza totală de genunchi

SDOM - sindrom de disfuncție organică multiplă

SRIS - sindrom de răspuns inflamator sistemic

TNF alfa - factor de necroză tumorală alfa

VAS - scala analog vizuală

I. Introducere

Artroplastia totală de genunchi reprezintă una dintre cele mai des întâlnite intervenții chirurgicale din sfera ortopedică, cu un număr estimat care depășește cifra de 700.000 de protezări de genunchi efectuate anual în Statele Unite. Odată cu creșterea speranței de viață și a vârstei medii în populația generală, numărul pacienților cu leziuni artrozice severe, ce au indicație de protezare articulară, este într-o continuă creștere. Astfel, pe termen scurt, se anticipează o creștere anuală a incidenței artroplastii totale de genunchi cu aproximativ 14.7% în Europa și 7.9% în Statele Unite, precum și atingerea unui număr estimat de 3 milioane de pacienți anual, până în 2030 [1-2].

Apariția unor noi tehnici chirurgicale din ce în ce mai puțin invazive, implementarea pe scară largă a programelor de tip “fast track”, precum și tehnicile inovatoare de anestezie și analgezie, au condus la o scădere semnificativă a duratei de spitalizare și la o îmbunătățire a prognosticului și recuperării acestor bolnavi. Ținând cont de aceste aspecte, de preponderența semnificativă a acestei patologii în populația generală, precum și de faptul că artroplastia totală de genunchi este cunoscută ca fiind una dintre procedurile ortopedice care generează un stimul algic semnificativ, apare imperioasă necesitatea dezvoltării unui protocol bine standardizat de management perioperator al acestui tip de pacienți. Scopul acestui protocol ar fi acela de a stabili o relație de cauzalitate directă între evidențele și practicile curente și ameliorarea prognosticului perioperator, atât pe termen scurt cât și pe termen lung [3].

Multitudinea de tehnici de anestezie locoregională disponibile, au condus către debateri controversate privind stabilirea unui regim anestezic și analgezic ideal pentru artroplastia totală de genunchi. În numeroase studii s-a încercat corelarea modalităților de analgezie precum și a agentului anestezic utilizat, cu evoluția și prognosticul pacienților. Deși studiile nu sunt uniforme, la momentul actual datele obținute par a favoriza anestezia locoregională în termeni de magnitudine a durerii postoperatorii, incidența de apariție a complicațiilor, recuperare funcțională și mortalitate [4].

Trauma indusă de intervenția chirurgicală, produce o reacție sistemică ce poartă denumirea de răspuns de fază acută. Răspunsul inflamator sistemic constă dintr-un lanț de reacții mediate la nivel hepatic și care determină modularea a mai mult 100 de gene; ca

rezultat, se stimulează sinteza unor molecule ce poartă denumirea de citokine, molecule ce au rolul de a preveni sângerările, combaterea infecțiilor, stimulează vindecarea plăgilor. Multiple studii au demonstrat că amplitudinea și durata răspunsului inflamator sistemic se corelează în mod direct cu leziunea tisulară și reprezintă un predictor de prognostic nefavorabil [5].

Întrucât multiple studii certifică faptul că magnitudinea SRIS ului declanșat reprezintă un indicator fidel de predictibilitate pentru apariția complicațiilor postoperatorii, teza de față își propune să investigheze dacă există o relație directă de cauzalitate între managementul perioperator al pacienților cu PTG, din punct de vedere al tehnicilor de analgezie și anestezie utilizate și amplitudinea sindromului de răspuns inflamator sistemic și local declanșat. Multiple studii certifică faptul că magnitudinea SRIS ului declanșat reprezintă un indicator fidel de predictibilitate pentru apariția complicațiilor postoperatorii [6].

Astfel, a fost efectuat un studiu prospectiv, monocentric, ce a inclus un lot de 40 de pacienți propuși pentru artroplastie totală de genunchi unilaterală, în cadrul Clinicii de Ortopedie și Traumatologie a SUUB, în perioada 2018 - 2021. Pacienții recrutați au fost împărțiți în două loturi, funcție de tehnica de anestezie și analgezie abordată, astfel:

- primul lot de pacienți la care intervenția chirurgicală a fost efectuată sub anestezie generală iar analgezia postoperatorie a fost realizată cu ajutorul unui protocol de analgezie multimodală intravenoasă
- al doilea lot de pacienți, intervenția chirurgicală a fost efectuată sub anestezie combinată spinală cu bloc continuu de canal adductor și iPACK, analgezia postoperatorie fiind realizată cu un protocol de analgezie multimodală ce include, pe lângă analgezia sistemică, blocurile de nervi periferici asociate.

Obiectivul principal al studiului este reprezentat de cuantificarea diferențelor de răspuns inflamator între cele două loturi, răspuns inflamator ce a fost apreciat prin dozarea în dinamică pe de o parte a parametrilor clasici de inflamație, respectiv număr de leucocite, fibrinogen și PCR și pe de altă parte au fost urmărite modificările concentrațiilor unor citokine și chemokine, IL-6, IL-8 și MCP-1, considerate a fi mult mai fidele în aprecierea magnitudinii sindromului inflamator declanșat. Alegerea biomarkerilor de investigat a fost efectuată pe baza evidențelor din literatura de specialitate existente până la acest moment precum și ținând seama de disponibilitatea testelor și a metodologiei de testare necesare pentru realizarea acestui studiu [7].

Având în vedere faptul că există studii care atestă un răspuns inflamator local de peste 100 de ori mai intens decât cel sistemic, precum și faptul că răspunsul inflamator de la nivel

local ar putea avea o implicație deosebită în procesul de recuperare precoce a articulației protezate, markerii inflamatori expuși mai sus au fost urmăriți în paralel, atât la nivel sistemic cât și local [8].

De asemenea, obiectivele secundare ale studiului sunt de a urmări relația de cauzalitate dintre tehnica anestezică și analgezică utilizată și durerea postoperatorie, precum și recuperarea precoce a funcționalității articulației.

II. Partea generală

În această primă parte a tezei de doctorat, sunt descrise noțiuni esențiale de tehnică chirurgicală, anestezie și analgezie în protezarea totală de genunchi. Rolul pe care îl deține alegerea tehnicilor de anestezie și analgezie, în determinarea prognosticului și complicațiilor din artroplastia totală de genunchi, este intens discutat de multă vreme și constituie un subiect controversat. În pofida eforturilor depuse și a cercetărilor efectuate, încă nu există evidențe clare care să susțină din punct de vedere al prognosticului postoperator, alegerea tehnicii anestezice și analgetice optime [9-10].

Cum majoritatea pacienților propuși pentru artroplastie totală de genunchi sunt în general compatibili cu oricare din tehnicile anestezice disponibile la momentul actual, selectarea tehnicii optime pentru procedura chirurgicală reprezintă o provocare pentru practicianul anestezist [11-12].

Trauma indusă de actul chirurgical atrage după sine un lanț de reacții metabolice, hemodinamice precum și modificări semnificative la nivelul răspunsului imun. Modificările postoperatorii ale răspunsului imun sunt recunoscute ca un șir de reacții ce au ca scop final restabilirea echilibrului și homeostaziei organismului în perioada postoperatorie și constau în eliberarea de mediatori inflamatori, citokine și reactanți de fază acută. Răspunsul imun al organismului este influențat atât de alegerea tehnicii de anestezie cât și de anestezicul local utilizat [12-13].

Ca urmare, tot în această parte a lucrării, sunt descrise modificările inflamatorii induse de actul anestezico-chirurgical, consecințele sistemice și locale ale unui răspuns inflamator prelungit și susținut precum și potențialul rol al noilor tehnici de anestezie locoregională ecoghidate în limitarea inflamației postoperatorii [12][14-16].

În concluzie, în partea generală sunt detaliate bazele teoretice care au stat la baza demarării studiului ce face subiectul acestei teze de doctorat.

III. Partea specială

1. Ipoteza de lucru și obiective generale

Plecând de la ipoteza că răspunsul inflamator exagerat constituie un factor de prognostic nefavorabil pentru pacienții cu PTG [17], cercetarea efectuată în cadrul acestei teze de doctorat își propune ca și obiectiv principal, să demonstreze faptul că includerea noilor tehnici de anestezie locoregională ghidate ultrasonografic, în protocolul de îngrijire perioperatorie al pacienților cu PTG, aduce un avantaj incontestabil, limitând în mod direct răspunsul inflamator declanșat consecutiv traumei chirurgicale și toate reacțiile adverse ce decurg din aceasta [18].

De asemenea, prin limitarea răspunsului inflamator, obiectivele secundare ale studiului sunt de a urmări relația de cauzalitate dintre tehnica anestezică și analgezică utilizată și durerea postoperatorie, recuperarea funcționalității articulației și scăderea duratei de spitalizare.

2. Metodologia generală a cercetării

Studiul ce face subiectul prezentei teze de doctorat este un studiu prospectiv, monocentric, realizat pe un lot de 40 de pacienți ce au fost propuși pentru artroplastie totală de genunchi unilaterală, în cadrul Clinicii de Ortopedie și Traumatologie a SUUB. Înrolarea pacienților a fost efectuată după obținerea acordului Comisiei de Etică și a consimțământului informat.

În funcție de tehnica de anestezie și analgezie abordată, pacienții incluși în studiu au fost împărțiți în două loturi egale: primul lot cu anestezie generală și analgezie postoperatorie sistemică multimodală iar cel de-al doilea lot cu anestezie spinală combinată cu bloc continuu de canal adductor și iPACK iar analgezia postoperatorie a combinat tehnicile de analgezie regională cu analgezicele administrate pe cale sistemică.

Aprecierea magnitudinii răspunsului inflamator a fost realizată prin determinarea în dinamică a concentrației mediatorilor inflamatori, atât de la nivel sistemic cât și de la nivel local, articular. Pentru monitorizare, au fost selectați atât markeri uzuali ai inflamației, respectiv PCR, fibrinogen și număr de leucocite, cât și mediatori mai sensibili și cu cinetică mai rapidă din categoria citokine/chemokine, respectiv IL-6, IL-8 și MCP-1.

Comparația medianelor din punct de vedere statistic a fost realizată utilizând testul Mann-Whitney-Wilcoxon pentru probe independente: o comparație între pacienții ce au primit anestezie locoregională și cei cu anestezie generală.

3. Cuantificarea răspunsului inflamator din artroplastia totală de genunchi la pacienții cu anestezie locoregională versus anestezie generală

3.1. Introducere

Multiple studii au căutat să identifice, opțiunea perfectă de anestezie și analgezie pentru artroplastia totală de genunchi, mai ales datorită faptului că la acest moment există evidențe clare ce confirmă rolul deținut de tehnica anestezică în evoluția și prognosticul postoperator al pacienților [11][19-20].

Marea majoritate a studiilor cercetează sindromul inflamator din anestezia neuaxială comparativ cu anestezia generală, puțini cercetători și-au îndreptat atenția către inflamația asociată blocurilor de nervi periferici [10].

Plecând de la ipoteza că sindromul inflamator susținut și prelungit se asociază cu o evoluție postoperatorie nefavorabilă, studiul efectuat caută să consolideze rolul noilor tehnici de anestezie locoregională ghidate ecografic, în protocolul de management perioperator al artroplastii totale de genunchi [21].

3.2. Material și metodă

3.2.1. Pacienți

Intervenția chirurgicală a fost efectuată de către medici specialiști ai Clinicii de Ortopedie și Traumatologie a SUUB printr-un abord medial parapatelar, fiind implantate

proteze bicompartimentale cu cimentarea componentelor. Pe parcursul intervenției chirurgicale a fost utilizată banda hemostatică pentru toți pacienții.

Pacienții au fost împărțiți în două loturi, funcție de tehnica de anestezie și analgezie abordată, astfel :

- Primul lot: anestezie generală balansată cu pivot volatil și analgezie postoperatorie multimodală, intravenoasă

- Al doilea lot: anestezie spinală combinată cu bloc continuu canal adductor și infiltrație între artera poplitee și capsula posterioară a genunchiului (iPACK); analgezia postoperatorie a fost una multimodală ce a combinat anestezia regională (injectare continuă la nivelul cateterului de canal adductor) cu analgezicele intravenoase.

3.2.2. Tehnică

Pacienții cu anestezie generală au fost admiși direct în blocul operator pentru inducția anestezică și intervenția chirurgicală, în timp ce pacienții cu anestezie locoregională au fost admiși în salonul preoperator, pentru realizarea blocurilor de nervi periferici. Blocul continuu de canal adductor ghidat ecografic a fost realizat prin injectarea a 20 ml ropivacaină 0,5% la nivelul canalului adductor și ulterior montarea unui cateter (Contiplex Touhy Ultra Bbraun) în porțiunea medială a canalului, iar iPACKul se realizează prin infiltrarea ecoghidată a spațiului dintre artera poplitee și capsula posterioară a genunchiului cu 15 ml ropivacaină 0,5% (ac Stimuplex Ultra 360 20G-100 mm BBraun). Ulterior, în blocul operator se practică anestezia spinală cu 15 mg bupivacaină hiperbară 0,5%. Preoperator, toți pacienții au primit antibioterapie profilactică cu cefalosporine de generația a 2a, antibioterapie ce a fost continuată în perioada postoperatorie până la suprimarea tuburilor de dren.

Monitorizarea intraanestezică a fost standard, pacienții au fost menținuți normotermici și euvolemici, prin administrare de soluții cristaloidice și produși de sânge acolo unde a fost necesar.

Imediat postoperator, toți pacienții sunt admiși în unitatea de supraveghere postoperatorie pentru supraveghere și monitorizare de funcții vitale. Se monitorizează următorii parametri:

- Funcții vitale (TAM, AV, FR, SpO2)
- Volumul drenajului aspirativ de la nivelul protezei
- VAS în repaus și la mobilizare (începând cu ziua a 2a postoperator)

- Gradul de mobilizare articulară (începând cu ziua a 2a postoperator)

Începând din ziua a 2a postoperator, s-a început mobilizarea pacienților, inițial pasiv cu ajutorul kinetecului, până la extragerea tuburilor de dren, ulterior și activ, mobilizare la mers cu sprijin. S-a înregistrat scorul de durere (VAS) în repaus și la mobilizare, gradul de flexie al articulației, precum și eventualele evenimente mai puțin dorite cum ar fi cădere sau slabiciune musculară. Pacienții au fost urmăriți din punct de vedere al evoluției clinice până la externarea din unitatea noastră.

3.2.3. Recoltarea și prelucrarea probelor inflamatorii

Probele de sânge venos au fost recoltate preoperator și ulterior la interval de 24 și 48 ore postoperator. Probele din lichidul de drenaj articular au fost recoltate imediat postoperator și ulterior la 24 și 48 ore postoperator. Pentru determinarea de citokine și chemokine, sângele a fost colectat în eprubete speciale cu gel activator, ulterior centrifugate 10 min la 1400 de rotații/min. Serul rezultat a fost imediat transferat în criotuburi de 1,8 ml, etichetate cu datele de identificare ale pacientului, stocate inițial la -20 grade celsius, ulterior la -80 grade celsius, până la momentul prelucrării lor. Pentru IL-6, IL-8 și MCP-1 au fost utilizate kituri Elisa Elabscience, cu următoarele specificații:

- kit Elisa uman IL-6 cu interval de detecție 1,56-100 pg/ml, sensibilitate 0,94 pg/ml
- kit Elisa IL-8 cu interval de detecție 7,81-500 pg/ml, sensibilitate 4,69 pg/ml
- kit Elisa MCP-1 cu interval de detecție 62,50-4000 pg/ml, sensibilitate 37,50 pg/ml

Metoda de dozare are la bază tehnica imunoenzimatică ELISA (*ENZYME LINKED IMMUNOSORBENT ASSAY*) și anume varianta necompetitivă a acesteia denumită ”sandwich” ELISA. Rezultatele au fost exprimate în pg/ml.

Măsurarea PCR a fost efectuată prin metoda imunoturbidimetriei iar rezultatele au fost exprimate în mg/dl.

3.3. Rezultate

Din punct de vedere demografic nu se înregistrează diferențe semnificative între cele 2 loturi (Tabel III.1.).

Tabel III.1. Caracteristici demografice

Caracteristica	Total N (%)	Anestezie locoregională N (%)	Anestezie generală N (%)	p value
Vârsta (mediana, Q1-Q3)	68.0 (59.0-71.0)	70.0 (62.0-72.0)	66.0 (59.0-70.7)	0.185
Sex				0.723
feminin	29 (72.5)	14 (70.0)	15 (75.0)	
masculin	11 (27.5)	6 (30.0)	5 (25.0)	
BMI (mediana, Q1-Q3)	31.9 (28.3-36.5)	32.5 (27.7-36.5)	31.5 (29.0-36.5)	0.645
VAS internare (mediana, Q1-Q3)	3.5 (3.0-4.0)	3.5 (3.0-4.0)	3.5 (3.0-4.0)	0.882
Consum antiinflamatoare	14 (35.0)	8 (40.0)	6 (30.0)	0.507
Consum opioide	4 (10.0)	2 (10.0)	2 (10.0)	1.000
APP				
Boli c-v	35 (87.5)	17 (85.0)	18 (90.0)	0.633
Diabet zaharat	11 (27.5)	7 (35.0)	4 (20.0)	0.288
Neoplazii	3 (7.5)	0 (0.0)	3 (15.0)	0.072
BRC	2 (5.0)	1 (5.0)	1 (5.0)	1.000
Boli respiratorii	2 (5.0)	0 (0.0)	2 (10.0)	0.147
Durata operației (mediana, Q1-Q3)	147.5 (100.0-150.0)	135.0 (100.0-150.0)	150.0 (130.0-157.5)	0.187

Analiza markerilor inflamatori

Numărul absolut de leucocite se modifică semnificativ în primele 48 ore consecutive actului chirurgical, atinge un vârf la 24 ore postoperator (în cazul nostru 19.100/mm³), după

care urmează o pantă descendentă. Lotul cu anestezie spinală și BNP notează la 24 ore postoperator un număr semnificativ statistic mai mic de leucocite comparativ cu lotul pacienților cu AG (mediana 11.200/mm³ vs 9.650/mm³ test Mann-Whitney U=90,00; p=0,038) (Tabel III.2.). Analiza de varianță unidimensională cu scoruri corelate în rândul celor două loturi de pacienți a indicat modificarea semnificativă a leucocitelor în cele trei momente (F=7,81; p=0,008; η^2 parțial=0,167).

Tabel III.2. Număr leucocite la 24 ore în funcție de tipul anesteziei

24 ore postoperator (T1)			
	Anestezie loco-regională	Anestezie generală	Total
Medie	9740,00	11435,00	10587,50
Mediană	9650,00	11200,00	10450,00
Deviație standard	3039,113	3094,184	3146,523
Minim	3700	7400	3700
Maxim	19100	17600	19100
Test Mann-Whitney U=90,00; p value=0,038			

Analiza numărului de elemente nucleate de la nivelul lichidului de drenaj articular nu înregistrează diferențe statistic semnificative între cele 2 loturi. De asemenea, numărul elementelor nucleate nu prezintă variație statistic semnificativă în timp, între momentele examinate.

Fibrinogenul, un alt reactant de fază acută analizat, prezintă valori semnificativ statistic mai mari în grupul pacienților cu AG comparativ cu grupul pacienților cu anestezie spinală și BNP, la 48 de ore postoperator (mediana de 468,50mg/dl vs. 345,37 mg/dl test Mann-Whitney U=90,00; p=0,038). La 24 de ore, desi concentrația plasmatică a fibrinogenului în grupul pacienților cu anestezie generală înregistrează valori mai mari decât în grupul cu anestezie spinală și BNP, diferențele sunt statistic ne semnificative (mediana de 345,00 mg/dl vs. 331,00 mg/dl) (Tabel III.3.). Analiza de varianță unidimensională cu scoruri corelate în rândul celor două loturi de pacienți a indicat modificarea semnificativă a fibrinogenului în cele trei momente (F=93,47; p<0,001; η^2 parțial=0,716).

Tabel III.3. Concentrația fibrinogenului la 48 ore în funcție de tipul anesteziei

48 ore postoperator (T2)			
	Anestezie loco- regională	Anestezie generală	Total
Medie	347,633500	482,4295	459,9485
Mediană	345,375000	468,5000	454,0000
Deviație standard	72,7975425	89,87286	79,72901
Minim	225,7100	370,00	302,19
Maxim	467,0000	672,00	672,00
Test Mann-Whitney U=90,00; p value=0,038			

Plecând de la valori preoperatorii comparabile, concentrația plasmatică a PCR a înregistrat valori semnificativ statistic mai mari în grupul pacienților cu AG comparativ cu grupul pacienților cu anestezie spinală și BNP, atât la 24 cât și 48 de ore postoperator. Analiza de varianță unidimensională cu scoruri corelate în rândul celor două loturi de pacienți a indicat modificarea semnificativă a concentrației plasmatice a PCR în cele trei momente ($F=162,43$; $p<0,001$; η^2 parțial=0,806), atât global cât și în fiecare lot în parte (Tabel III.4.).

Tabel III.4. Concentrația plasmatică a PCR în funcție de tipul anesteziei

24 ore postoperator (T1)			
	Anestezie loco- regională	Anestezie generală	Total
Medie	32,69	40,23	36,46
Mediană	26,00	39,31	31,52
Deviație standard	21,99	16,88	19,72
Minim	13,00	8,61	8,61
Maxim	112,70	81,00	112,70
Test Mann-Whitney U=120,00; p value=0,030			
48 ore postoperator (T2)			

	Anestezie loco-regională	Anestezie generală	Total
Medie	72,69	103,41	88,05
Mediană	63,62	86,87	73,96
Deviație standard	30,58	40,19	38,53
Minim	30,13	50,00	30,13
Maxim	141,00	206,90	206,90
Test Mann-Whitney U=95,00; p value=0,004			

Concentrațiile PCR la nivelul lichidului de drenaj articular însă, nu au înregistrat diferențe semnificative între cele 2 loturi, în perioada postoperatorie cu notate că analiza de varianță unidimensională cu scoruri corelate în rândul celor două loturi de pacienți a indicat modificarea semnificativă a concentrației PCR în lichidul de aspirat articular în cele trei momente (F=84,59; p<0,001; η^2 parțial=0,713).

Concentrația plasmatică a IL-6 a înregistrat valori semnificativ statistic mai mari în grupul pacienților cu AG comparativ cu grupul pacienților cu anestezie spinală și BNP la 48 ore postoperator (Tabel III.5.). Analiza de varianță unidimensională cu scoruri corelate în rândul celor două loturi de pacienți a indicat modificarea semnificativă a concentrației plasmatică a IL-6 în cele trei momente (F=12,98; p<0,001; η^2 parțial=0,276).

Tabel III.5. Concentrația plasmatică a IL-6 în funcție de tipul anesteziei

48 ore postoperator (T2)			
	Anestezie loco-regională	Anestezie generală	Total
Medie	156,43	221,76	188,16
Mediană	43,03	124,92	51,67
Deviație standard	409,85	214,50	326,71
Minim	18,83	27,01	18,83
Maxim	1777,67	811,91	1777,67
Test Mann-Whitney U=83,00; p value=0,020			

Concentrația IL-6 în lichidului de drenaj articular a înregistrat valori semnificativ statistic mai mari în grupul pacienților cu AG, imediat postoperator și la 48 ore postoperator (Tabel III.6.). O analiză de varianță unidimensională cu scoruri corelate în rândul celor două loturi de pacienți a indicat modificarea semnificativă a concentrației IL-6 în articulație în cele trei momente ($F=137,06$; $p<0,001$; η^2 parțial=0,801).

Tabel III.6. Concentrația IL-6 în aspiratul articular în funcție de tipul anesteziei

Imediat postoperator (T0)			
	Anestezie loco-regională	Anestezie generală	Total
Medie	843,56	2373,51	1586,68
Mediană	44,89	1371,00	156,72
Deviație standard	1560,81	2391,46	2123,98
Minim	1,6	7,22	1,60
Maxim	4321,98	6377,24	6377,24
Test Mann-Whitney U=90,00; p value=0,038			
48 ore postoperator (T2)			
	Anestezie loco-regională	Anestezie generală	Total
Medie	5690,33	6122,69	5900,33
Mediană	5625,52	6377,24	5844,49
Deviație standard	356,16	340,97	407,68
Minim	5094,36	5320,23	5094,36
Maxim	6377,24	6377,24	6377,24
Test Mann-Whitney U=54,50; p value=0,001			

În ceea ce privește IL-8, acesta nu oferă informații semnificative în contextul inflamației, nici concentrația sistemică și nici cea articulară nu diferă semnificativ între cele 2 loturi. Concentrația plasmatică a IL-8 nu se modifică semnificativ pe parcursul perioadei monitorizate, ceea ce sugerează faptul că sinteza de IL-8 ar fi declanșată de stimuli traumatici mai puternici decât cei din artroplastia totală de genunchi. Concentrația articulară a IL-8 se

modifică semnificativ statistic în cele 3 momente analizate atât global cât și pentru fiecare lot în parte ($F=67,79$; $p<0,001$; η^2 parțial=0,666).

Concentrația plasmatică a MCP-1, asemănător IL-6, a avut valori semnificativ statistic mai mari în grupul pacienților cu AG comparativ cu grupul pacienților cu anestezie spinală și BNP la 48 ore postoperator, dozările preoperatorii remarcând concentrații fără diferențe semnificative între cele 2 loturi (Tabel III.7.). O analiză de varianță unidimensională cu scoruri corelate în rândul celor două loturi de pacienți a indicat modificarea semnificativă a concentrației plasmatice a MCP-1 în cele trei momente ($F=7,89$; $p=0,001$; η^2 parțial=0,188).

Tabel III.7. Concentrația plasmatică a MCP-1 în funcție de tipul anesteziei

48 ore postoperator (T2)			
	Anestezie loco-regională	Anestezie generală	Total
Medie	532,50	629,36	579,55
Mediană	494,77	635,05	549,18
Deviație standard	180,08	179,31	183,73
Minim	253,57	302,11	253,57
Maxim	919,03	953,28	953,28
Test Mann-Whitney $U=88,00$; p value=0,047			

La nivel articular, concentrația MCP-1 în lichidului de drenaj înregistrează valori semnificativ statistic mai mari imediat postoperator, pentru lotul cu anestezie generală, comparativ cu lotul cu anestezie spinală și BNP. Ulterior, diferențele între cele 2 loturi studiate sunt statistic ne semnificative (Tabel III.8.). O analiză de varianță unidimensională cu scoruri corelate în rândul celor două loturi de pacienți a indicat modificarea semnificativă a concentrației MCP-1 în articulație în cele trei momente ($F=190,21$; $p<0,001$; η^2 parțial=0,848).

Tabel III.8. Concentrația MCP-1 în aspiratul articular în funcție de tipul anesteziei

Imediat postoperator (T0)			
	Anestezie loco- regională	Anestezie generală	Total
Medie	448,63	763,62	601,63
Mediană	500,23	694,51	554,75
Deviație standard	186,98	537,53	423,04
Minim	145,60	246,54	145,60
Maxim	712,19	2628,86	2628,86
Test Mann-Whitney U=78,00; p value=0,013			

Analiza corelațiilor dintre concentrațiile markerilor inflamatori la cei 3 timpi de recoltare arată o legătură strânsă între amplitudinea inițială a sindromului inflamator și evoluția acestuia în perioada postoperatorie. Astfel, concentrația preoperatorie a numărului de leucocite (Tabel III.9.) și a fibrinogenului (Tabel III.10.) se vor corela pozitiv cu concentrațiile de la 24 respectiv 48 ore postoperator.

Tabel III.9. Corelația numărului de leucocite

		Leucocite la T1 (nr./mm ³)	Leucocite la T2 (nr./mm ³)
Leucocite la T0 (nr./mm ³)	rho	,502**	,513**
	p value	,001	,001
Leucocite la T1 (nr./mm ³)	rho	-	,618**
	p value	-.	,000

Tabel III.10. Corelația concentrațiilor plasmatice fibrinogen

		Fibrinogen la T1 (mg/dl)	Fibrinogen la T2 (mg/dl)
Fibrinogen la T0 (nr./mm3)	rho	,743**	,477**
	p value	,000	,002
Fibrinogen la T1 (nr./mm3)	rho	-	,654**
	p value	-.	,000

La nivelul lichidului de drenaj articular, numărul de elementele nucleate imediat postoperator (T0) se corelează pozitiv semnificativ statistic atât cu numărul de elemente nucleate din ziua 1 postoperator (T1) cât și cu numărul de elemente nucleate din ziua a 2a postoperator (T2) (Tabel III.11.).

Tabel III.11. Corelația elementelor nucleate articulare

		Elemente nucleate la T1 (nr./mm3)	Elemente nucleate la T2 (nr./mm3)
Elemente nucleate la To (nr./mm3)	rho	,392**	,411**
	p value	,018	,014
Elemente nucleate la T1 (nr./mm3)	rho	-	,229
	p value	-.	,185

De asemenea, concentrația plasmatică preoperatorie a IL-6 se va corela pozitiv statistic semnificativ cu concentrația plasmatică IL-6 la 24 de ore postoperator, iar aceasta se corelează pozitiv statistic semnificativ cu concentrația plasmatică IL-6 la 48 de ore postoperator (Tabel III.12.). La nivel articular, concentrația IL-6 în lichidul de drenaj la 24 de ore (T1) se corelează pozitiv semnificativ statistic cu cea de la 48 ore (T2) (rho=0,385; p=0,022).

Tabel III.12. Corelația concentrațiilor IL-6 plasmatice

		Interleukina 6 la T1 (pg/ml)	Interleukina 6 la T2 (pg/ml)
Interleukina 6 la T0 (pg/ml)	rho	,420**	,317
	p value	,012	,063
Interleukina 6 la T0 (pg/ml)	rho	-	,772**
	p value	-.	,000

Concentrația plasmatică preoperatorie a IL-8 se corelează pozitiv semnificativ statistic atât cu concentrația plasmatică a IL-8 la 24 cât și la 48 de ore (Tabel III.13.). La nivel articular, concentrația IL-8 în lichidul de drenaj la 24 de ore (T1) se corelează pozitiv semnificativ statistic cu cea de la 48 ore (T2) (rho=0,791; p=0,000).

Tabel III.13. Corelația concentrațiilor IL-8 plasmatice

		Interleukina 8 la T1 (pg/ml)	Interleukina 8 la T2 (pg/ml)
Interleukina 8 la T0 (pg/ml)	rho	,392**	,411**
	p value	,018	,014
Interleukina 8 la T1 (pg/ml)	rho	-	,229
	p value	-.	,185

La nivel intraarticular, se remarcă corelația pozitivă semnificativă statistic între concentrațiile de MCP-1 (rho=0,709; p<0,001) și PCR (rho=0,620; p<0,001) la 24 ore (T1) și concentrațiile acelorași biomarkeri inflamatori la 48 de ore (T2).

3.4. Discuții

Multiple studii au investigat răspunsul inflamator postoperator utilizând ca markeri de rutină cortisolul seric, IL-6, numărul de leucocite și proteina C reactivă. De asemenea, s-a demonstrat că există o corelație directă între amploarea SRIS-ului declanșat și magnitudinea

injuriei produse în trauma chirurgicală din chirurgia electivă. În acest sens, în 2015, Watt și asociații au cumulat rezultatele a 164 studii ce au implicat 14.362 de pacienți supuși unor diferite intervenții chirurgicale și au demonstrat astfel legătura strânsă între nivelul seric al IL-6 și PCR și amploarea intervenției chirurgicale. Studii ulterioare caută să identifice markerii inflamatori ce reflectă cu cea mai mare sensibilitate răspunsul inflamator sistemic indus postoperator, precum și diferiți factori ce pot participa în declanșarea, amplificarea și menținerea acestuia, cu evoluția ulterioară către cronicizarea inflamației și apariția disfuncțiilor de organ [22].

Mai mult decât atât, s-a dovedit că un răspuns inflamator exagerat și prelungit se va asocia cu o incidență mai mare a complicațiilor postoperatorii de tipul infecțiilor pulmonare și la nivelul plăgii operatorii, afecțiuni digestive [17].

În cadrul studiului efectuat în cadrul Clinicii de Ortopedie și Traumatologie a SUUB, monitorizarea perioperatorie a valorilor concentrațiilor plasmatică ale IL-6, susține faptul că anestezia (spinală și BNP) se asociază cu un răspuns inflamator sistemic de intensitate mai redusă, comparativ cu anestezia generală. Concentrația plasmatică a IL-6 înregistrează valori semnificativ statistic mai mari la 48 ore postoperator, în cadrul lotului de pacienți ce au primit anestezie generală și analgezie postoperatorie sistemică multimodală. Cinetica PCR înregistrează o evoluție asemănătoare cu cea a IL-6. Analiza comparativă a valorilor concentrațiilor plasmatică ale PCR din cele 2 loturi, descrie valori semnificativ statistic mai mari pentru pacienții cu anestezie generală la 48 ore postoperator. PCR se corelează în mod fidel cu gradul de extensie a injuriei tisulare din cadrul traumei chirurgicale, lucru susținut de altfel și de creșterea semnificativ mai amplă a PCR în cazul pacienților cu artroplastie de genunchi, comparativ cu cei cu artroplastie de șold [23].

Fibrinogenul a notat valori semnificativ statistic mai mari la 48 ore postoperator, pentru pacienții din lotul cu anestezie generală și analgezie multimodală sistemică, comparativ cu lotul pacienților cu anestezie spinală și BNP.

O altă chemokină al carei comportament a atras atenția cercetătorilor a fost interleukina 8, citokină cu acțiune duală, atât pro cât și antiinflamatorie. În cadrul lotului de pacienți înrolați, concentrația plasmatică determinată a IL-8, deși înregistrează valori mai mari la 24 și 48 ore în cazul pacienților cu anestezie generală comparativ cu pacienții cu anestezie locoregională aceste diferențe nu se încadrează în criteriile de semnificație statistică. Analiza variabilității în timp a concentrațiilor plasmatică ale IL-8 prezintă rezultate statistic semnificative doar pentru lotul pacienților cu anestezie generală, în lotul pacienților cu anestezie spinală și BNP modificarea în timp a concentrațiilor plasmatică ale IL-8 fiind

nesemnificativă. Din punct de vedere clinic acest lucru poate semnifica efectul de limitare al anesteziei locoregionale asupra răspunsului inflamator sistemic declanșat de trauma chirurgicală. Cu toate acestea, nu putem susține o concluzie cu privire la utilitatea monitorizării concentrației IL-8 plasmatică pentru aprecierea răspunsului inflamator sistemic indus de variate tipuri de anestezii în artroplastia totală de genunchi pe baza datelor disponibile din prezentul studiu. Probabil că sinteza acestei chemokine este declanșată de stimuli traumatici mult mai agresivi decât actul anestezico-chirurgical din artroplastia totală de genunchi sau monitorizarea ei trebuie efectuată la intervale mai strânse de timp [7].

MCP-1, un alt parametru de inflamație pe care am ales să îl monitorizăm în cadrul studiului efectuat, este o chemokină pe larg studiată a cărei utilitate a căpătat o amploare în plină ascensiune în ultima perioadă. Alegerea acestuia ca fiind unul din markerii de apreciere a magnitudinii inflamației postartroplastie totală de genunchi, nu a fost întâmplătoare. La momentul actual există numeroase studii care atestă implicarea MCP-1 în transcrierea interacțiunilor fiziopatologice ce stau la baza evoluției multor patologii inflamatorii, cum ar fi spre exemplu nefrita lupică, fibroza hepatică și sindromul de stres posttraumatic [24-25]. De aceea, MCP-1 a fost inclus de o serie de cercetători, pe lista celor mai noi markeri de apreciere a amplitudinii inflamației [26].

Pornind de la valori plasmatică preoperatorii similare în cadrul celor 2 loturi, la 48 ore postoperator se remarcă valori semnificativ statistic mai mari în lotul pacienților cu anestezie generală comparativ cu pacienții din lotul cu anestezie spinală și BNP. Se pare că MCP-1 poate constitui un biomarker inovator pentru diagnosticarea precoce a decimentărilor aseptice, concentrația acestuia fiind mult crescută în cazul reviziilor de genunchi comparativ cu pacienții cu osteoartrită și protezare primară [27].

Numărul de leucocite, parametru cu un grad ridicat de nespecificitate, a fost și el monitorizat la pacienții incluși în studiul efectuat. Deși valoarea lui este în mod cert limitată, este un parametru ce prezintă costuri scăzute iar disponibilitatea lui este extinsă. HLG preoperatorie nu înregistrează diferențe între cele 2 loturi de pacienți în schimb, la 24 de ore postoperator, numărul leucocitar este semnificativ statistic mai mare pentru pacienții din lotul cu anestezie generală, diferență ce se atenuază însă la 48 ore postoperator. Aprecierea dinamicii leucocitare în timp nu arată însă o modificare semnificativă la cele 3 momente în pentru fiecare dintre cele 2 loturi, astfel că nu putem susține că evoluția numărului de leucocite în cadrul celor 2 loturi de pacienți, poate aprecia un răspuns inflamator mai intens asociat unuia sau altuia dintre tipurile de management anestezic și analgezic utilizate.

Modificările locale ale markerilor inflamatori par să fie mai semnificative comparativ cu cele plasmatiche. Datele existente până la acest moment sunt însă limitate datorită utilizării din ce în ce mai reduse a drenajului articular postoperator, dificultăților tehnice de recoltare precum și creșterii riscului de suprainfecție articulară prin manipularea frecventă a tuburilor de dren. Din aceste considerente, marea majoritate a cercetătorilor s-au concentrat pe studierea răspunsului inflamator la nivel sistemic și mai puțin la nivel local, iar dintre reactanții de fază acută, cel mai des investigat rămâne proteina C reactive [23].

Există studii ce demonstrează o creștere a IL-6 și PCR de peste 1000 ori în lichidul de aspirație de la nivelul plăgii operatorii comparativ cu nivelul sistemic al acestora și mediatori [28].

În cadrul studiului nostru, au fost regăsite valori ale concentrațiilor articulare ale IL-6 și MCP-1 de 50-100x mai mari decât cele plasmatiche.

Monitorizarea concentrațiilor de IL-6 la nivelul lichidului de aspirație intraarticulară depășește valori semnificativ statistic mai mari în cazul pacienților cu anestezie generală comparativ cu cei cu anestezie loco-regională, atât imediat postoperator cât și la un interval de 48 ore postoperator. Concentrația PCR la nivel local nu a notat diferențe semnificative statistic între cele 2 loturi, ceea ce ar putea conduce la concluzia că monitorizarea amplitudinii răspunsului inflamator local ar trebui realizată pe baza unor markeri de inflamație mai sensibili decât PCR. Concentrațiile intraarticulare ale MCP-1 și IL-8 au fost regăsite de asemenea, a fi semnificativ statistic mai ridicate imediat postoperator în cazul pacienților cu anestezie generală. În acest context, aprecierea răspunsului inflamator local pare a fi mai fidel de apreciat pe baza variațiilor de concentrație a IL-6 sau a chemokinelor cu cinetică mult mai rapidă de tipul IL-8 și MCP-1. De asemenea, studii ulterioare ar trebui să consolideze tabloul inflamației locale postoperatorii dar cu monitorizarea chemokinelor la intervale mai strânse pe parcursul primelor 24 ore postoperator, având în vedere faptul că există studii ce descriu o valoare maximă a MCP-1 și IL-8 la 4 ore, urmate de o scădere abruptă a concentrației acestora către 24 ore postoperator. Acest lucru susține și evidențele studiului din clinica noastră, ce arată valori semnificativ mai mari ale citokinelor la nivel articular imediat postoperator în rândul pacienților cu anestezie generală [29].

Un alt parametru urmărit în aspiratul articular a fost numărul de elemente nucleate. Acesta nu a oferit însă informații cu semnificație clinică, cel mai probabil datorită nespecificității sale. Ca urmare, monitorizarea numărului de elemente nucleate de la nivelul aspiratului articular nu pare să aducă vreun beneficiu pentru supravegherea evoluției răspunsului inflamator local post artroplastie totală de genunchi.

4. Corelațiile răspunsului inflamator cu durerea acută și recuperarea precoce a funcției articulare în artroplastia primară de genunchi

4.1. Introducere

Durerea acută sau cronică reprezintă simptomul cel mai frecvent întâlnit de către chirurgii ortopezi, reprezentând de asemenea cea mai des întâlnită cauză ce determină pacientul să se prezinte la medic. Literatura de specialitate confirmă fără echivoc beneficiile analgeziei multimodale [30].

Cunoașterea mecanismelor fiziopatologice implicate în geneza și persistența durerii post artroplastie de genunchi, reprezintă principalul mod în care se poate interveni pentru controlul eficient al acesteia și implicit evitarea complicațiilor ce pot decurge din managementul defectuos al durerii [31].

4.2. Material și metodă

Obiectivul secundar al prezentei teze de doctorat a fost acela de a studia corelațiile dintre amplitudinea răspunsului inflamator la nivel local și sistemic declanșat în artroplastia primară de genunchi, cu intensitatea durerii postoperatorii și recuperarea precoce a funcționalității articulației. S-a notat scorul de durere în condiții de repaus și mobilizare, precum și unghiul de flexie al articulației pe parcursul primelor 48 de ore postoperator. S-a urmărit corelarea markerilor de inflamație locali și sistemici la diferite momente, cu intensitatea durerii postoperatorii și gradul de mobilitate articulară precoce.

4.3. Rezultate

Așa cum era de așteptat, scorul de durere apreciat pe baza VAS consemnează valori semnificativ statistic mai mici, la toate momentele, pentru lotul pacienților cu anestezie spinală și BNP. Deci, anestezia locoregională se asociază cu un control mai bun al durerii în perioada postoperatorie, atât în condiții de repaus cât și la mobilizare. De asemenea, unghiul de flexie al articulației înregistrează valori semnificativ statistic mai mari pentru pacienții cu anestezie spinală și BNP comparativ cu cei din lotul cu AG, pe parcursul primelor 48 de ore postoperator.

Scorul de durere VAS în repaus în ziua 1 postoperator se corelează pozitiv semnificativ statistic cu concentrația plasmatică a proteinei C reactive reactive ($\rho=0,375$; $p=0,017$), a

IL-6 ($\rho=0,580$; $p<0,001$) și cu concentrația IL-6 din lichidul de drenaj articular ($\rho=0,424$; $p=0,011$). Scorul de durere VAS la mobilizare în ziua 1 postoperator se corelează pozitiv semnificativ statistic cu concentrațiile plasmatice ale proteinei C reactive ($\rho=0,464$; $p=0,003$), IL-6 ($\rho=0,529$; $p=0,001$), MCP-1 ($\rho=0,461$; $p=0,005$) și a fibrinogenului ($\rho=0,348$; $p=0,032$). De asemenea, scorul de durere VAS la mobilizare în ziua 1 postoperator se corelează pozitiv semnificativ statistic și cu concentrația IL-6 din lichidul de drenaj articular ($\rho=0,463$; $p=0,005$). Scorul VAS la mobilizare în ziua 1 postoperator se corelează negativ semnificativ statistic cu concentrația IL-8 din lichidul de drenaj articular (Tabel IV.1.).

Tabel IV.1. Corelațiile scorurilor VAS cu markerii inflamatori la 24 ore postoperator

Markeri inflamatori la T1		VAS repaus z1	VAS mobilizare z1
PCR plasmatic	rho	,375*	,464**
	p value	,017	,003
Leucocite	rho	-,034	,061
	p value	,835	,708
Fibrinogen	rho	,104	,348*
	p value	,533	,032
IL-6 plasmatic	rho	,580**	,529**
	p value	,000	,001
IL-8 plasmatic	rho	,176	,221
	p value	,311	,202
MCP-1 plasmatic	rho	,234	,461**
	p value	,176	,005
IL-6 articular	rho	,424*	,463**
	p value	,011	,005
IL-8 articular	rho	-,302	-,397*
	p value	,078	,018

Scorul VAS în repaus în ziua 2 postoperator se corelează pozitiv semnificativ statistic cu concentrațiile plasmatice ale proteinei C reactive, IL-6, IL-8, MCP-1 și fibrinogenului precum și cu concentrația IL-6 și PCR din lichidul de drenaj articular. Scorul VAS la mobilizare în ziua 2 postoperator se corelează pozitiv semnificativ statistic cu concentrațiile plasmatice ale proteinei C reactive, IL-6, IL-8, MCP-1 și fibrinogenului precum și cu concentrația PCR de la nivel local articular (Tabel IV.2.).

Tabel IV.2. Corelațiile scorurilor VAS cu markerii inflamatori la 48 ore postoperator

Markeri inflamatori la T2		VAS repaus z2	VAS mobilizare z2
PCR plasmatic	rho	,604**	,659**
	p value	,000	,000
Leucocite	rho	,244	,302
	p value	,130	,059
Fibrinogen	rho	,391*	,464**
	p value	,013	,003
IL-6 plasmatic	rho	,566**	,480**
	p value	,000	,003
IL-8 plasmatic	rho	,633**	,402*
	p value	,000	,017
MCP-1 plasmatic	rho	,554**	,565**
	p value	,001	,000
PCR articular	rho	,513**	,398*
	p value	0,002	0,018
IL-6 articular	rho	,474**	,311
	p value	,004	,069
IL-8 articular	rho	-,132	-,179
	p value	,448	,304

Unghiul de flexie al genunchiului în ziua 1 postoperator se corelează negativ semnificativ statistic cu concentrațiile plasmatice ale proteinei C reactive și IL-6 (Tabel IV.3.).

Tabel IV.3. Corelațiile unghiului de flexie al genunchiului cu markerii inflamatori la 24 ore postoperator

Markeri inflamatori T1		Unghi flexie genunchi z1
PCR plasmatic	rho	-,373*
	p value	,018
Leucocite	rho	-,154
	p value	,342
Fibrinogen	rho	-,117
	p value	,484
IL-6 plasmatic	rho	-,480**
	p value	,004
IL-8 plasmatic	rho	-,269
	p value	,118
MCP-1 plasmatic	rho	-,294
	p value	,086
PCR articular	rho	-0,92
	p value	0,589
IL-6 articular	rho	-,328
	p value	,054
IL-8 articular	rho	,202
	p value	,244

Unghiul de flexie al genunchiului în ziua a 2-a postoperator se corelează negativ semnificativ statistic cu concentrațiile plasmatice ale proteinei C reactive, IL-6, IL-8 și MCP-1 precum și cu concentrațiile la nivel articular ale PCR și IL-6. De asemenea, unghiul de flexie al genunchiului în ziua a 2-a postoperator se corelează pozitiv semnificativ statistic cu concentrația IL-8 de la nivel local (Tabel IV.4.).

Tabel IV.4. Corelațiile unghiului de flexie al genunchiului cu markerii inflamatori la 48 de ore postoperator

Markeri inflamatori T2		Unghi flexie genunchi z2
PCR plasmatic	rho	-,577**
	p value	,000
Leucocite	rho	-,262
	p value	,103
Fibrinogen	rho	-,228
	p value	,158
IL-6 plasmatic	rho	-,616**
	p value	,000
IL-8 plasmatic	rho	-,374*
	p value	,027
MCP-1 plasmatic	rho	-,578**
	p value	,000
PCR articular	rho	-,388*
	p value	0,021
IL-6 articular	rho	-,513**
	p value	,002
IL-8 articular	rho	,377*
	p value	,025

Deci mobilitatea precoce articulară se corelează în mod direct cu gradul de inflamație, cu cât gradul de inflamație este mai redus, cu atât unghiul de flexie al genunchiului este mai mare.

4.4. Discuții

Având în vedere evidențele ce demonstrează faptul că durerea postoperatorie se corelează în mod direct cu amplitudinea răspunsului inflamator sistemic [32], pare plauzibilă și justificată concentrarea eforturilor pentru studierea beneficiilor pe care le pot aduce noile

practici de anestezie locoregională în chirurgia ortopedică de mare amploare, precum și cercetarea corelațiilor dintre intensitatea durerii, mobilitatea articulației și concentrația de citokine de la nivel sistemic și local.

Studiile anatomice efectuate pe cadavre sprijină procesul de cunoaștere al mecanismului prin care iPACK conferă analgezie pentru teritoriul posterior al articulației genunchiului. Ca urmare, respectând indicațiile din literatură, am utilizat tehnica injectării distale de anestezic local, utilizându-se un volum de 15 ml ropivacaină 0,5%. Nici unul dintre pacienții înrolați nu au prezentat afectare de ramuri motorii din nervul sciatic, manifeste clinic prin imposibilitatea flexiei dorsale a antepiciorului [33][35].

Înregistrarea scorurilor de durere pentru pacienții incluși în studiu, a semnalat un avantaj clar pentru pacienții ce au făcut parte din lotul cu anestezie logoregională și analgezie multimodală centrată pe utilizarea blocului continuu de canal adductor. Recuperarea articulară precoce apreciată pe baza unghiului de flexie a articulației, a fost de asemenea superioară în cazul pacienților cu BNP, pentru care s-a consemnat un unghi de flexie de 60/70 de grade, semnificativ statistic mai mare decât în cazul pacienților cu analgezie bazată pe opioide, respectiv 45/55 de grade.

Scorul de durere apreciat pe baza scalei analog vizuale se corelează pozitiv semnificativ statistic cu concentrațiile plasmatice ale IL-6 și PCR la 24 ore postoperator și cu concentrațiile plasmatice ale PCR, IL-6, IL-8, MCP-1, număr de leucocite și fibrinogen la 48 ore postoperator. De asemenea, au fost regăsite corelații statistic semnificative între scorul de durere și concentrația PCR și IL-6 de la nivelul lichidului de aspirat intraarticular. Mobilitatea articulară se corelează pozitiv semnificativ statistic cu concentrațiile plasmatice ale mediatorilor inflamatori de tip proteine de fază acută și citokine (PCR, IL-6, IL-8, MCP-1) și cu concentrațiile PCR, IL-6 și IL-8 de la nivelul aspiratului intraarticular.

Demonstrarea faptului că blocurile de nervi periferici pot induce un răspuns inflamator atenuat comparativ cu anestezia generală și analgezia sistemică multimodală, reprezintă un mic pas înainte în managementul acestei patologii. Evident că studiile în această direcție vor trebui continuate, însă premisele sunt încurajatoare.

Hall și asociații a studiat corelația dintre răspunsul inflamator și recuperarea funcțională după protezarea totală de șold și, a dovedit că amplitudinea răspunsului inflamator se corelează în mod direct cu durerea postoperatorie și recuperarea funcțională precoce [20].

Într-un alt studiu efectuat de Feng și asociații, de această dată pe o cohortă de pacienți cu protezare totală de genunchi, se regăsește aceeași legătură strânsă între concentrația plasmatică de IL-6 și intensitatea durerii la 48 ore postoperator [34].

Urgas și colaboratorii, demonstrează că recuperarea precoce postoperatorie după protezarea totală de genunchi, este influențată de răspunsul inflamator local, însă nu a găsit o relație de cauzalitate directă cu nivelul de IL-6 sau PCR [8].

O constatare interesantă este reprezentată de comportamentul IL-8 la nivel articular. Din datele studiului nostru pare că la nivel articular IL-8 are activitate predominant antiinflamatorie. Nivelul de IL-8 intraarticular se corelează negativ cu scorul de durere la mobilizare (cu cât concentrația IL-8 este mai mare cu atât scorul de durere este mai mic) și de asemenea se corelează pozitiv semnificativ statistic cu gradul precoce de flexie al articulației (cu cât concentrația IL-8 este mai mare cu atât unghiul de flexie al articulației este mai mare). Opinăm că asupra acestui lucru ar fi util de aprofundat cercetările, întrucât concentrația de IL-8 intraarticulară poate oferi informații importante legate de controlul durerii și mobilizarea precoce postoperatorie.

5. Concluzii și contribuții personale

1. Anestezia locoregională și analgezia postoperatorie multimodală ce combină tehnicile locoregionale inovative (blocul continuu de canal adductor și iPACK) cu analgeticele sistemice în cadrul protocolului de management perioperator al pacienților cu artroplastie totală de genunchi, este asociată cu declanșarea unui răspuns inflamator sistemic postoperator mai atenuat comparativ cu cel din anestezia generală.

2. Marea majoritate a cercetătorilor își concentrează eforturile pentru investigarea răspunsului inflamator sistemic.

3. Răspunsul local este dificil de apreciat din mai multe considerente: utilizarea din ce în ce mai limitată a tuburilor de dren articular, dificultăți tehnice de recoltare precum și creșterea riscului de infecții datorate manipulărilor frecvente.

4. Concentrațiile plasmatice ale PCR, IL-6, MCP-1 și fibrinogenului, înregistrează la 48 ore postoperator, valori semnificativ statistic mai ridicate în lotul pacienților cu anestezie generală comparativ cu cel al pacienților cu anestezie spinală și BNP.

5. Atât concentrația plasmatică a IL-6 cât și concentrația plasmatică a PCR-ului prezintă o cinetică similară ca urmare a traumei tisulare induse de actul chirurgical.

6. Deși concentrația plasmatică a IL-6 reflectă mai fidel intensitatea răspunsului inflamator declanșat, concentrația plasmatică a PCR-ului se monitorizează mai frecvent datorită disponibilității pe scară largă acestui marker de inflamație.

7. Concentrația PCR la nivel local nu arată diferențe semnificative ale răspunsului inflamator local funcție de tehnica de anestezie-analgezie utilizată.

8. Răspunsul inflamator local imediat postoperator apreciat pe baza concentrațiilor IL-6, IL-8 și MCP-1 la nivelul aspiratului intraarticular, este mult mai pronunțat în lotul pacienților cu anestezie generală, comparativ cu cel al pacienților cu anestezie spinală și BNP.

9. De asemenea, răspunsul inflamator local la 48 ore apreciat pe baza concentrației IL-6 la nivelul aspiratului intraarticular, este mai accentuat în cadrul lotului de pacienți cu anestezie generală.

10. Răspunsul inflamator local pare mai precoce și precede răspunsul inflamator sistemic declanșat de trauma asociată actului chirurgical.

11. Sunt necesare dozări mai frecvente în primele 24 ore postoperator pentru aprecierea mai exactă a rolului pe care îl dețin noii markeri de apreciere a inflamației în acest tip de intervenție chirurgicală.

12. Monitorizarea concentrațiilor plasmatice ale IL-8 nu înregistrează diferențe semnificative între cele 2 tipuri de anestezie utilizate în protocolul artroplastiei totale de genunchi, astfel încât pe baza concentrației plasmatice a IL-8 nu putem afirma asocierea unui răspuns inflamator mai pronunțat cu una sau alta dintre cele 2 tehnici comparate.

13. Studiile anterioare nu regăsesc o corelație între concentrația IL-8 plasmatică și trauma chirurgicală, posibil ca această citokină să reacționeze la stimuli traumatici mult mai intensi decât actul chirurgical sau cinetica sa nu a fost surprinsă datorită intervalelor mai largi de monitorizare, în cazul studiului nostru.

14. Monitorizarea concentrațiilor IL-8 la nivel local la nivel local, oferă informații mai precise comparativ cu monitorizarea concentrațiilor sistemice.

15. Monitorizarea numărului absolut de leucocite din sânge precum și a numărului de elemente nucleate din lichidul de aspirat intraarticular, sunt parametri cu specificitate extrem de redusă ce nu oferă informații fidele pentru aprecierea răspunsului inflamator post artroplastie totală de genunchi, dar care au marele avantaj de a putea fi folosiți pe scară largă în centrele în care accesul la determinarea markerilor biologici cu sensibilitate mai mare este limitat.

16. Deși leucocitele reprezintă un marker inflamator nespecific cu valoare limitată, în cazul pacienților incluși în studiu se observă un vârf leucocitar la 24 de ore, neînsoțit însă de ascensiune febrilă, posibil și datorită includerii acetaminofenului în protocolul de analgezie postoperatorie

17. În ceea ce privește influența pe care alți factori asociați, cum ar fi vârsta, sexul masculin, comorbiditățile preexistente, o au asupra răspunsului inflamator, prezentul studiu nu poate oferi date relevante datorită numărului redus de pacienți monitorizați. Studiile preexistente confirmă faptul că aprecierea concentrației plasmatică a PCR este mai puternic influențată de acești factori, în comparație cu celelalte citokine.

18. Apariția complicațiilor postoperatorii (infecții, complicații cardiovasculare), pot constitui factori de confuzie în interpretarea răspunsului inflamator postoperator.

19. Protezarea totală de genunchi se însoțește de un răspuns inflamator accentuat. explicațiile acestui fapt pot surveni din utilizarea benzii hemostatice, pe de o parte și intervenția chirurgicală majoră asupra oaselor lungi, pe de altă parte.

20. Statusul inflamator inițial al fiecărui pacient în parte va influența amplitudinea și durata răspunsului inflamator declanșat postoperator

21. Valorile preoperator crescute ale markerilor inflamatori se vor însoți de un răspuns inflamator sistemic postoperator susținut, transpus clinic în creșterea incidenței complicațiilor de tip infecțios, creșterea mortalității și recuperare postoperatorie dificilă,

22. Monitorizarea statusului inflamator preoperator va permite identificarea pacienților cu risc pentru o evoluție postoperatorie complicată și va permite adaptarea protocolului de management perioperator în consecință.

23. Efectul antiinflamator sistemic al anestezicului local nu poate fi exclus din lanțul de mecanisme fiziopatologice ce induc atenuarea pe care o exercită ALR asupra inflamației postoperatorii.

24. Stimulul dureros postoperator, atât în repaus cât și în condiții de mobilizare, a fost mai eficient controlat de analgezia locoregională, comparativ cu protocolul de analgezie multimodală intravenoasă.

25. Răspunsul inflamator local și sistemic se corelează cu durerea și recuperarea funcțională articulară în perioada imediată postoperatorie.

26. Scorul de durere apreciat pe baza scalei analog vizuale se corelează pozitiv semnificativ statistic cu concentrațiile plasmatică ale IL-6 și PCR la 24 de ore postoperator și cu concentrațiile plasmatică ale PCR, IL-6, IL-8, MCP-1,număr de leucocite și fibrinogen la 48 ore postoperator.

27. Au fost regăsite corelații pozitive statistic semnificative între scorul de durere și concentrația PCR și IL-6 de la nivelul lichidului de aspirat intraarticular.

28. Nivelul de IL-6 și MCP-1 local a fost regăsit a fi de 50-100 x mai mare față de concentrația lor sistemică

29. Răspunsul inflamator local, respectiv concentrațiile PCR, IL-6 și IL-8 de la nivelul aspiratului intraarticular, se corelează cu recuperarea funcțională precoce postoperatorie.

30. Mobilitatea articulară se corelează de asemenea, negativ semnificativ statistic, cu concentrațiile plasmatice ale mediatorilor inflamatori de tip proteine de fază acută și citokine (PCR, IL-6, IL-8, MCP-1).

31. IL-8 la nivel articular pare că are acțiune predominant antiinflamatorie întrucât se corelează negativ cu scorul de durere apreciat pe scala VAS la mobilizare (cu cât concentrația IL-8 este mai crescută cu atât scorul de durere va fi mai mic) și pozitiv, cu unghiul de flexie al articulației postoperator (cu cât concentrația IL-8 este mai crescută cu atât unghiul de flexie va fi mai mare).

În concluzie, studiul efectuat și descris în prezenta teză de doctorat, atestă că intervenția chirurgicală de artroplastie totală de genunchi se asociază de un răspuns inflamator sistemic semnificativ, secundar traumei chirurgicale, răspuns inflamator ce poate fi atenuat prin utilizarea blocurilor continue de nervi periferici. Cercetările efectuate asupra impactului pe care blocurile continue de nervi periferici din chirurgia genunchiului, îl au asupra amplitudinii sindromului de răspuns inflamator declanșat, sunt limitate la acest moment. Mecanismul fiziopatologic implicat în acest proces ar putea fi explicat prin blocarea eficientă aferențelor nociceptive de la nivelul fibrelor nervoase care asigură inervația articulației genunchiului, însă vor fi necesare studii pe cohorte mai largi de pacienți, eventual multicentrice, pentru a putea preciza dacă această tehnică anestezică se asociază și cu o scădere a mortalității, scăderii ratei de complicații și îmbunătățirea recuperării asociate artroplastiilor totale de genunchi.

Bibliografie

1. Kurtz SM, Ong KL, Lau E, et al. International survey of primary and revision total knee replacement. *Int Orthop*. 2011;35:1783-1789.
2. Ethgen O, Bruyere O, Richy F, Dardennes C, Reginster JY. Health-related quality of life in total hip and total knee arthroplasty. A qualitative and systematic review of the literature. *J Bone Joint Surg Am* 2004; 86-A: 963-74
3. Sandra L. Kopp, MD, Jens Borglum, MD, PhD. Anesthesia and analgesia practice pathway options for total knee arthroplasty. *Regional Anesthesia and Pain Medicine* 2017; 42:683-697
4. Soffin EM, Memtsoudis SG. Anesthesia and analgesia for total knee arthroplasty. *Minerva Anesthesiol* 2018;84:1406-12.
5. William K. Oelsner, BS, Stephen M. Engstrom, MD, Michael A. Benvenuti, BS; Characterizing the acute phase response in healthy patients following total joint arthroplasty: predictable and consistent. *The journal of arthroplasty*.2016; 1-6
6. Chen XX, Wang T, Li J, Kang H. Relationship between inflammatory response and estimated complication rate after total hip arthroplasty. *Chin Med J* 2016;129:2546-2551
7. Wasko MK, Bobecka-Wesolowska K, Tomasiuk R, et al. Measurement of the inflammatory response in the early postoperative period after hip and knee arthroplasty. *Clin Chem Lab Med*. 2015; 1055
8. Ugraş AA, Kural C, Kural A, Demirez F, Koldaş M, Cetinus E. Which is more important after total knee arthroplasty: Local inflammatory response or systemic inflammatory response?. *Knee*. 2011;18(2):113-116
9. Zhu DJ, Schwarzkopf R. Modern trends in total knee arthroplasty. *Orthop Muscul Syst* 2013; 2: 138.
10. Simons MJ, Amin NH, Scuderi GR. Acute wound complications after total knee arthroplasty: prevention and management. *J Am Acad Orthop Surg* 2017; 25: 547-55.
10. Memtsoudis SG, Sun X, Chiu YL, et al. Perioperative comparative effectiveness of anesthetic technique in orthopedic patients. *Anesthesiology*; (2103) :1046-1058
11. Pugely AJ, Martin CT, Gao Y, Mendoza-Lattes S, Callaghan JJ. Differences in short-term complication between spinal and general anesthesia for primary total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 2013; 95:193-199

12. Kohl BA., Deutschman CS. The inflammatory response to surgery and trauma. *Curr Opin Crit Care.* 2006; 12(4):325-332
13. Stevenson GW., Hall SC., Rudnick S. et al. The effect of anesthetic agents on the human immune response. *Anesthesiology.* 1990; 72: 542-552
14. Lisowska B., Maslinski W., Maldyk P. Perioperative inflammatory response in patients with rheumatoid arthritis undergoing orthopaedic surgery. *Arch Med Sci.* 2008; (5): 248-254.
15. Wylde V, Beswick A, Bruce J, et al. Chronic pain after total knee arthroplasty. *EFFORT Open Rev.* 2018;3(8):461-470
16. Campiglia L, Consales G, De Gaudio AR. Pre-emptive analgesia for postoperative pain control:a review. *Clin Drug Investig.* 2010;30:15-26
17. Chen XX, Wang T, Li J, Kang H. Relationship between inflammatory response and estimated complication rate after total hip arthroplasty. *Chin Med J* 2016;129:2546-2551
18. Bratu A, Cursaru A, Comanelea A, Cîrstoiu C. The use of IPACK and the continuous adductor canal block in the perioperative management of total knee prosthesis. *Journal of military medicine.* 2021(2);238-43
19. Yuan, S.C., et al. Adductor Canal Block for Total Knee Arthroplasty: A Review of the Current Evidence. (2016) *J Anesth Surg* 3(2): 199-207
20. Perlas A, Chan VW, Beattie S. Anaesthesia technique and mortality after total hip or knee arthroplasty: a retrospective, propensity score-matched cohort study. *Anesthesiology.* 2016; 125:724-731
21. Lisowska B, Szymanska M, Nowacka E. Anesthesiology and the cytokine network. *Postepy Hig Med Dosw,* 2013; 67:761-769
22. 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
23. Hall GM, Peerbhoy D, Shenkin A, Parker CJ, Salmon P. Relationship of the functional recovery after hip arthroplasty to neuroendocrine and inflammatory response. *Br J Anaesth.* 2001; 87:537-542
24. Lee YH, Song GG. Urinary MCP-1 as a biomarker for lupus nephritis: a meta-analysis. *Z Rheumatol.* 2017 May;76(4):357-363.
25. Dalgard C, Eidelman O, Jozwik C, Olsen CH, Srivastava M, Biswas R, Eudy Y, Rothwell SW, Mueller GP, Yuan P, Drevets WC, Manji HK, Vythlingam M, Charney DS, Neumeister A, Ursano RJ, Jacobowitz DM, Pollard HB, Bonne O. The MCP-4/MCP-1 ratio in plasma

is a candidate circadian biomarker for chronic post-traumatic stress disorder. *Transl Psychiatry*. 2017 Feb 7;7(2):e1025.

26. Singh S, Anshita D, Ravichandiran V. MCP-1: Function, regulation, and involvement in disease. *Int Immunopharmacol*. 2021 Dec;101(Pt B):107598.

27. Dasa V, Kramer JM, Gaffen SL, Kirkwood KL, Mihalko WM. Is monocyte chemotactic protein 1 elevated in aseptic loosening of TKA? A pilot study. *Clin Orthop Relat Res*. 2012 Jul;470(7):1879-84.

28. Krohn CD, Reikeras O, Aasen AO. The cytokines IL-1beta and IL-1 receptor antagonist, IL-2 and IL-2 soluble receptor-alfa, IL-6 and IL-6 soluble receptor , TNF-alpha and TNF soluble receptor I, and IL-10 in drained and systemic blood after major orthopaedic surgery. *Eur J Surg* 1999;165:101-109

29. Strey CW, Marquez-Pinilla RM, Markiewski MM, et al. Early post-operative measurement of cytokine plasma levels combined with pre-operative bilirubin levels identify high-risk patients after liver resection. *Int J Mol Med*. 2011;27(3):447-454.

30. Bratu A, Cursaru A, Comanelea A, Șerban B, Cîrstoiu C. Multimodal analgesia in primary bone tumors. *Romanian Journal of Orthopaedic Surgery and Traumatology*. 2021;4(1): 30-37. . <https://doi.org/10.2478/rojost-2021-0006>

31. Grosu I, Lavand'homme P, Thienpont E. Pain after knee arthroplasty: an unresolved issue. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2014 Aug;22(8):1744-58

32. Si Hb, Yang, TM, Zeng Y. et al. Correlations between inflammatory cytokines, muscle damage markers and acute postoperative pain following primary total knee arthroplasty. *BMC Musculoskelet Disord* 18, 265 (2017)

33. Tran J, Giron AL, Peng P, Chan V, et al. Evaluation of the iPACK block injectate spread: a cadaveric study. *Reg Anesth Pain Med*. 2019;44:689-694

34. Feng Y, Ju H, Yang B, An H. Effects of a selective cyclooxygenase-2 inhibitor on prospective inflammatory reaction and pain after total knee replacement. *J Pain* 2008; 9: 45-52

35. Thobhani S, Scalercio L, Elliot CE, et al. Novel regional techniques for total knee arthroplasty promote reduced hospital length of stay: an analysis of 106 patients. *Ochsner J*. 2017;17(3):233-238

Lucrări științifice publicate:

1. **Bratu A**, Cursaru A, Comanelea A, Cîrstoiu C. The use of IPACK and the continuous adductor canal block in the perioperative management of total knee prosthesis. Journal of military medicine. 2021(2);238-43.

<http://www.revistamedicinamilitara.ro/archive-2021-no-2-2021-vol-cxxiv-may/>

2. **Bratu A**, Cursaru A, Comanelea A, Șerban B, Cîrstoiu C. Multimodal analgesia in primary bone tumors. Romanian Journal of Orthopaedic Surgery and Traumatology. 2021;4(1): 30-37. <https://rojost.ro/category/2021/>