

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
CRAIOVA
ȘCOALA DOCTORALĂ**

TEZĂ DE DOCTORAT

REZUMAT

**MARKERI DE EVALUARE A STRESULUI
POSTOPERATOR**

**CONDUCĂTOR DE DOCTORAT:
PROF. UNIV. DR. FLOREA PURCARU**

**STUDENT-DOCTORAND:
STĂNCULESCU ANDREEA DORIANA
(PRELIPCEAN)**

**CRAIOVA
2017**

CUPRINS

I. PARTEA I - STADIUL CUNOAȘTERII	Pag.
I.1. Patologii chirurgicale oncologice urologice	3
I.1.1 Carcinoamele renale	3
I.2. Patologii chirurgicale oncologice ginecologice	3
I.2.1. Cancerul endometrial	3
I.2.2. Cancerul ovarian	3
I.2.3. Cancerul de col uterin	3
I.3. Stresul oxidativ	3
I.3.1. Definiție	3
I.3.2. Rolul patologic al stresului oxidativ	3
I.3.3. Evaluarea stresului oxidativ	3
I.4. Anestezia în chirurgia laparoscopică	4
I.5. Delirul postoperator	4
II. PARTEA A II-A - CONTRIBUȚII PERSONALE	
II.1. Scopul și obiectivele studiului	4
II.2. Material și metodă	4
II.3. Rezultate	5
II.4. Concluzii	8
Bibliografie selectivă	10

Cuvinte cheie: patologii maligne, intervenții chirurgicale laparoscopice, markerii stresului oxidativ, droguri anestezice, delir postoperator.

DATE GENERALE. STADIUL CUNOAȘTERII

I.1. PATOLOGII CHIRURGICALE ONCOLOGICE UROLOGICE

I.1.1. CARCINOAMELE RENALE

Prima dată au fost descrise tumorile renale în 1826, actual fiind adoptat numele de adenocarcinom renal sau carcinom cu celule renale (Renal Cell Carcinoma = RCC).[1]

Carcinoamele renale reprezintă 2-3 % din cancerele umane. [2]. Incidența a crescut în ultimele două decenii cu aproximativ 2%. [3]. Predomină la bărbați într-un raport de 1.5:1, cu o incidență mai crescută în grupa de vârstă 60-70 ani.

I.2. PATOLOGII CHIRURGICALE ONCOLOGICE GINECOLOGICE

I.2.1. CANCERUL ENDOMETRIAL

Cancerul endometrial este unul dintre cele mai frecvente tipuri de cancer genital în țările în curs de dezvoltare, cu predominarea adenocarcinomului de endometru, iar incidența este în continuă creștere. [4]

I.2.2. CANCERUL OVARIAN

Cancerul ovarian este cea mai frecventă cauză de deces din totalul cancerelor ginecologice în Statele Unite.

I.2.3. CANCERUL DE COL UTERIN [5]

Incidența este crescută la femeile cu viață sexuală deoarece apare iritația mecanică produsă de actul sexual, precum și de acțiunea spermei asupra colului uterin. [5]

Intervențiile chirurgicale laparoscopice se efectuează cu mare succes actual în aceste patologii maligne urologice sau ginecologice.[6,7]

I.3 STRESUL OXIDATIV

I.3.1. Definiție

Stresul oxidativ reprezintă un fenomen fiziologic, ce are loc la nivelul întregului organism. În condiții normale, de bună funcționare a organismului, radicalii liberi de oxigen (specii reactive de oxigen - ROS) intracelular sunt menținuți la un nivel scăzut de către un sistem variat de enzime care participă la homeostazia redox in vivo. De aceea, stresul oxidativ trebuie privit ca un dezechilibru dintre factorii prooxidanți și cei antioxidanți.

I.3.2. Stresul oxidativ

Efectul nociv al radicalilor liberi de oxigen și RNS ce poate determina leziuni biologice este reprezentat de stresul oxidativ și stresul nitrosativ [8-10]. Acesta este evident la nivelul sistemelor biologice unde există o producție excesivă de ROS/RNS și/sau un deficit enzimatic sau nonenzimatic antioxidant. Stresul redox/stresul oxidativ este un proces complex. Impactul său la nivelul organismului depinde de tipul de oxidant, de situsul și intensitatea producției sale, de compoziția și activitatea diferiților antioxidanți și de abilitatea sistemelor reparatorii [11].

I.3.3. Evaluarea stresului oxidativ

Concentrația diferiților markeri reductori-oxidanți este considerată un parametru important în evaluarea statusului pro-oxidant al țesuturilor organismului [12]. Sunt disponibili numeroși indicatori ai statusului redox in vivo, incluzând raportul GSH la GSSG, NADPH, NADH precum și raportul dintre tioredoxina redusă versus oxidată. Din aceste perechi redox, raportul GSH:GSSG este considerat a fi unul dintre cele mai abundente sisteme de tampon redox

la mamifere [11]. O scădere a acestui raport indică o trecere relativă de la forma redusă, la forma oxidată a GSH, sugerând prezența stresului oxidativ la nivel celular sau tisular.

I.4. ANESTEZIA ÎN CHIRURGIA LAPAROSCOPICĂ

Anestezia generală nu se limitează doar la utilizarea de agenți de inhalare, chiar și menținerea anesteziei generale putând fi realizată cu o tehnică total intravenoasă. Astfel, anestezia poate fi **anestezie complet intravenoasă (TIVA)** sau **anestezie generală inhalatorie** [13]

I.5. DELIRUL POSTOPERATOR

Delirul este convingerea absolută și totală a unei persoane care nu poate fi contrazisă cu idei clare, logice și care nu cedează la propriile idei contrar argumentelor și a evidențelor. Este o tulburare mentală extrem de frecventă la pacienții vârstnici spitalizați (peste 60 ani) și este cea mai frecventă complicație postoperatorie la pacienții vârstnici și la pacienții supuși intervențiilor chirurgicale majore de mare amploare. [14]

PARTEA SPECIALĂ – CONTRIBUȚII PERSONALE

II.1. Scop și obiective specifice

Studiul prezent cuprinde două studii.

În primul studiu, am urmărit evaluarea markerilor stresului oxidativ la pacienții neoplazici supuși intervențiilor chirurgicale laparoscopice de mare amploare în corelație cu substanțele anestezice utilizate pentru a demonstra eficacitatea anumitor droguri utilizate intraoperator pentru diminuarea cât mai mult posibil a stresului oxidativ.

Scopul studiului este evaluarea efectelor sevofluranului sau propofolului asupra markerilor stresului oxidativ, malondialdehida, ca factor prooxidativ, iar ca factori antioxidativi, superoxid dismutaza și glutatión peroxidaza, la pacienții cu patologii maligne urologice și ginecologice supuși intervenției chirurgicale laparoscopice.

În studiul al doilea, am urmărit evaluarea markerilor stresului oxidativ la pacienții diagnosticați în stadii incipiente cu diferite neoplazii renale sau ginecologice supuși intervențiilor chirurgicale laparoscopice de mare amploare în corelație cu apariția delirului postoperator.

Scopul studiului este identificarea unui indicator de stres oxidativ care să prezică apariția delirului postoperator la pacienții vârstnici cu patologii maligne urologice și ginecologice supuși intervenției chirurgicale laparoscopice și posibilele corelații între drogurile anestezice și apariția delirului postoperator.

II.2. MATERIAL ȘI METODĂ

Studiul prezent s-a desfășurat în Clinicile de Urologie și Ginecologie ale Spitalului Clinic Județean de Urgență Craiova în perioada 2014-2016. Au fost studiați toți cei 91 de pacienți internați în această perioadă în cele două Clinici chirurgicale cu patologii urologice și ginecologice maligne. Din cei 91 de pacienți diagnosticați cu patologii maligne doar 54 au fost propuși pentru intervenția chirurgicală radicală prin tehnica laparoscopică.

Studiul final a inclus 44 de pacienți cu patologii neoplazice urologice sau ginecologice internați în cadrul Clinicilor de Urologie și Ginecologie ale Spitalului Clinic Județean de Urgență Craiova deoarece 10 pacienți au fost excluși din diferite motive: nu au îndeplinit toate criteriile de includere, intervențiile chirurgicale laparoscopice au fost convertite clasic, intraoperator s-a constatat prezența metastazelor sau au fost externați la cererea familiei înainte de efectuarea intervenției chirurgicale.

Pacienții au fost incluși în studiu conform unor criterii de includere: vârsta peste 18 ani, risc anestezic I-III ASA, patologii neoplazice renale sau ginecologice diagnosticate în stadii incipiente de boală, supuși intervențiilor chirurgicale electiv renale sau ginecologice laparoscopice.

Criteriile de excludere a pacienților au fost următoarele: antecedente de alergii la propofol, antecedente de alergii la sevoflurane, comorbidități severe, cum ar fi boli cardiace severe, boli cronice obstructive pulmonare, boli hepatice sau renale severe.

În cel de-al doilea studiu, pe lângă criteriile de includere menționate au mai fost introduse încă două criterii: vârsta peste 65 ani și fără perturbare cognitivă preexistentă. Astfel, din cei 44 de pacienți au fost incluși în cel de-al doilea studiu 29 de pacienți care au îndeplinit toate criteriile de includere.

Pacienții incluși în primul studiu au fost randomizați în două grupuri: grupul Sevoflurane (S) care a inclus 21 de pacienți și grupul Propofol (P) care a inclus 23 de pacienți.

În cel de-al doilea studiu pacienții au fost randomizați în două grupuri: grupul Sevoflurane (S) care a inclus 14 de pacienți și grupul Propofol (P) care a inclus 15 de pacienți.

Toți pacienții au primit anestezie generală cu intubație orotraheală fie inhalatorie, fie intravenoasă totală.

S-au recoltat probe de sânge dintr-o venă periferică preoperator înainte de inducția anestezică, imediat după sfârșitul operației și la 24 de ore postoperator în vederea efectuării determinărilor nivelului plasmatic de malondialdehidă, superoxid dismutază și glutatión peroxidază.

Pentru evaluarea pacienților în postoperator în vederea stabilirii diagnosticului de delir, s-a utilizat algoritmul de screening al delirului în terapie intensivă (ICDSC).

Modalități de analiză a datelor

Analiza statistică a fost efectuată pentru parametrii pacienților din cele două grupuri.

Datele clinice, biologice și paraclinice au fost înregistrate într-o bază de date folosind platforma MS Excel cu ajutorul căreia s-a efectuat analiza primară a datelor, statisticile descriptive uzuale, calculul intervalelor de încredere și a celorlalți indicatori de bază (medii, deviații standard, etc).

Prelucrarea statistică s-a realizat utilizând pachetele de programe MedCalc, SPSS care implementează algoritmi specifici de analiză statistică necesari studiului, teste de comparare, analiză de corelație, etc. Compararea valorilor medii ale parametrilor studiați s-au efectuat folosind teste de comparare parametrică (t-Student). Au fost calculate sensibilitatea și specificitatea acestor parametri pentru evaluarea stresului oxidativ în loturile de pacienți studiați.

II.3. REZULTATE

Date despre markerii stresului oxidativ

În ceea ce privește markerii serici ai stresului oxidativ în *primul studiu* efectuat am studiat la pacienții incluși în studiu malondialdehida ca și marker prooxidant, și superoxide dismutaza și glutatión peroxidaza ca și markeri antioxidanți comparativ la pacienții cărora li s-a efectuat anestezie inhalatorie cu sevoflurane și celor cărora li s-a administrat propofol pentru anestezia totală intravenoasă.

Valorile malondialdehidei serice la pacienții cărora li s-a administrat anestezic volatil au fost semnificativ mai crescute imediat postoperator ($7,17 \pm 1,17 \mu\text{mol/l}$) comparativ cu valorile obținute preoperator înainte de inducția anestezică, $3,13 \pm 0,89 \mu\text{mol/l}$. Acestea s-au menținut crescute și la 24 de ore postoperator, scăzând treptat dar nu semnificativ, $5,72 \pm 1,36 \mu\text{mol/l}$. La

pacienții din grupul Propofol, valorile malondialdehidei preoperator înainte de efectuarea inducției anestezice au fost $3,02 \pm 0,78 \mu\text{mol/l}$, crescând semnificativ imediat după terminarea intervenției chirurgicale, $6,31 \pm 1,07 \mu\text{mol/l}$ și ajungând la 24 de ore postoperator la valorile de $4,85 \pm 0,98 \mu\text{mol/l}$. Din analiza statistică nu se observă diferențe semnificativ statistic între valorile MDA obținute preoperator la pacienții din cele două grupuri studiate. În schimb există diferențe semnificative între valorile obținute imediat postoperator ale MDA serice la pacienții din grupul Sevoflurane comparativ cu cei din grupul Propofol. Rezultate similare obținându-se și în cazul valorilor obținute la 24 de ore de la terminarea intervenției chirurgicale. ($p < 0.05$). Rezultatele ne indică faptul că pacienții cu diferite boli maligne renale sau ginecologice supuși intervențiilor chirurgicale laparoscopice au markerii de stress oxidativ crescuți intraoperator, și anume malondialdehida serică, fiind expuși în continuare postoperator stresului oxidativ crescut, iar pacienții cărora li s-a efectuat anestezie totală intravenoasă cu propofol sunt mai puțin expuși efectelor stresului oxidativ comparativ cu pacienții cărora li s-a efectuat anestezie inhalatorie cu sevoflurane.

În ceea ce privește rezultatele superoxid dismutazei, la pacienții din grupul Sevoflurane, valorile acesteia măsurate preoperator înainte de efectuarea inducției anestezice sunt $2052,14 \pm 239,56 \text{ U/g Hb}$. Aceste valori au scăzut semnificativ la această categorie de pacienți imediat postoperator ($1776,57 \pm 177,80 \text{ U/g Hb}$), crescând ulterior dar nesemnificativ la 24 de ore postoperator, $1858,19 \pm 171,72 \text{ U/g Hb}$. Valorile superoxid dismutazei determinate preoperator la pacienții din grupul Propofol au fost similare cu cele din grupul Sevoflurane măsurate în același moment perioperator, $2040,43 \pm 226,96 \text{ U/g Hb}$, apoi aceste valori au scăzut mai puțin imediat postoperator comparativ cu valorile pacienților din grupul S ($1893,83 \pm 195,63 \text{ U/g Hb}$), crescând mult la 24 de ore postoperator, $1980,91 \pm 193,97 \text{ U/g Hb}$. În urma analizei statistice ale rezultatelor obținute referitor la superoxid dismutază, s-a constatat că nu au existat diferențe semnificativ statistic între cele două grupuri preoperator. Însă valorile obținute imediat după terminarea intervenției chirurgicale la pacienții din grupul S au scăzut semnificativ comparativ cu valorile determinate la pacienții din grupul P, diferența menținându-se importantă și la 24 de ore postoperator. ($p < 0.05$) Rezultatele obținute în studiul nostru ne indică faptul că pacienții operați pentru diverse patologii maligne renale sau ginecologice și care au primit anestezie totală intravenoasă cu propofol, au avut markerii antioxidanți mai crescuți comparativ cu pacienții care au primit anestezie inhalatorie cu sevoflurane. Acest lucru indicând încă o dată rolul protector antioxidant al propofolului.

În ceea ce privește rezultatele glutatation peroxidazei determinate la pacienții din grupul care a primit anestezie inhalatorie cu sevoflurane în cele trei momente stabilite pentru recoltare, valorile au fost următoarele: preoperator înainte de inducția anestezică $5300,05 \pm 1698,33 \text{ U/l}$, apoi valorile au scăzut semnificativ imediat după terminarea intervenției chirurgicale ($3560,10 \pm 531,07 \text{ U/l}$) ca apoi să crească nesemnificativ la 24 de ore postoperator ajunând la valorile $3960,10 \pm 465,52 \text{ U/l}$. În grupul de pacienți cărora li s-a efectuat anestezie totală intravenoasă cu propofol valorile glutatation peroxidazei au fost diferite comparativ cu grupul Sevoflurane. Astfel, valorile glutatation peroxidazei obținute preoperator la recoltare înainte de efectuarea inducției anestezice au fost $5386,61 \pm 1698,33 \text{ U/l}$, iar la sfârșitul intervenției chirurgicale au scăzut semnificativ, $4229,52 \pm 1307,49 \text{ U/l}$, ulterior la 24 de ore postoperator să crească semnificativ, $4460,96 \pm 1018,62 \text{ U/l}$. În urma analizei statistice a valorilor glutatation peroxidazei serice obținute în cele trei momente studiate, s-a putut demonstra că valorile determinate preoperator la pacienții din grupul Sevoflurane nu au fost diferite semnificativ comparativ cu cele ale

pacienților din grupul Propofol. În schimb, valorile GPX obținute imediat după terminarea intervenției chirurgicale la pacienții din grupul Sevoflurane au fost scăzute semnificativ statistic comparativ cu cele obținute la pacienții din grupul Propofol. ($p < 0.05$, *test t-Student*) Rezultate similare s-au obținut și la 24 de ore postoperator, când valorile glutatation peroxidazei au crescut semnificativ mai mult la pacienții din grupul Propofol comparativ cu pacienții din grupul Sevoflurane. ($p < 0.05$, *test t-Student*) Rezultatele obținute în studiul prezent ne indică faptul că în urma anesteziei totale intravenoase cu propofol pacienții sunt mai puțin supuși efectelor stresului oxidativ care apare perioperator la pacienții cu risc comparativ cu pacienții care au primit anestezie inhalatorie cu sevoflurane, ceea ce ne demonstrează că propofolul are proprietăți antioxidante așa cum au demonstrat și alte studii care au investigat această ipoteză.

Rezultatele referitoare la investigarea stresului oxidativ *în cel de-al doilea studiu* la pacienții diagnosticați cu diferite patologii maligne renale, tumori renale, sau ginecologice, cancer de col uterin, cancer uterin sau cancer de ovar, și supuși intervențiilor chirurgicale laparoscopice au fost analizarea valorilor malondialdehidei serice, a superoxid dismutazei serice și a glutatation peroxidazei serice, valori obținute în diferite momente perioperatorii comparativ cu apariția delirului postoperator.

Valorile malondialdehidei serice (MDA) la pacienții din grupul Sevoflurane au fost crescute semnificativ la ambele tipuri de pacienți, cei care au dezvoltat delir și cei care nu au fost diagnosticați cu delir postoperator ($7,3 \pm 0,8 \mu\text{mol/l}$, respectiv $8,1 \pm 0,8 \mu\text{mol/l}$) comparativ cu valorile obținute preoperator înainte de inducția anestezică ($3,3 \pm 1,0 \mu\text{mol/l}$, respectiv $3,0 \pm 0,6 \mu\text{mol/l}$). Valorile acestui marker oxidativ au scăzut gradual, dar nesemnificativ la 24 de ore postoperator în ambele grupuri, valorile ajungând la $6,3 \pm 1,1 \mu\text{mol/l}$, respectiv $6,0 \pm 0,5 \mu\text{mol/l}$.

În grupul Propofol, valorile malondialdehidei în grupul non-delir preoperator au fost $3,2 \pm 0,6 \mu\text{mol/l}$, crescând la $5,9 \pm 0,7 \mu\text{mol/l}$ imediat la sfârșitul intervenției chirurgicale, apoi scăzând semnificativ la valoarea de $4,5 \pm 0,5 \mu\text{mol/l}$ la 24 de ore postoperator. În grupul Propofol, valorile serice ale malondialdehidei la pacienții care au dezvoltat delir au fost preoperator de $3,4 \pm 0,5 \mu\text{mol/l}$, crescând la $6,8 \pm 0,6 \mu\text{mol/l}$ imediat postoperator, apoi scăzând semnificativ la 24 de ore postoperator ajungând la următoarele valori $5,7 \pm 0,8 \mu\text{mol/l}$. Din rezultatele obținute nu se observă diferențe semnificativ statistic între valorile medii ale MDA la pacienții din cele două grupuri, Sevoflurane și Propofol, în primul moment de recoltare al biomarkerului oxidativ, și anume preoperator înainte de inducția anestezică. S-a obținut o creștere semnificativă a valorilor malondialdehidei în grupul Sevoflurane comparativ cu grupul Propofol imediat postoperator ($p < 0.01$, *test t-Student*) și la 24 de ore de la sfârșitul intervenției chirurgicale ($p < 0.01$, *test t-Student*).

S-a constatat că nu există diferențe semnificativ statistic între valorile malondialdehidei obținute preoperator de la pacienții care au dezvoltat delir și cei care nu au dezvoltat din grupul Sevoflurane. Rezultatele fiind similare cu cele obținute la pacienții din grupul Propofol. ($p = \text{ns}$, *test t-Student*) În schimb, s-au obținut valori diferite semnificativ ale malondialdehidei la pacienții din grupul delir comparativ cu cei din grupul nondelir în ambele grupuri, Sevoflurane și Propofol, imediat postoperator. ($p < 0.05$, *test t-Student*) Valorile malondialdehidei serice obținute la 24 de ore postoperator au fost mult crescute semnificativ la pacienții din grupul Propofol care au dezvoltat delir comparativ cu cei care nu au dezvoltat acest sindrom postoperator. ($p < 0.01$, *test t-Student*)

Valorile superoxid-dismutazei (SOD) la pacienții din grupul non-delir incluși în grupul Sevoflurane, măsurate preoperator înainte de inducția anestezică au fost $2242,1 \pm 94,7 \text{ U/g Hb}$.

Valorile acestui marker măsurat preoperator la pacienții care au dezvoltat delir au fost mai scăzute, $2012,7 \pm 97,5$ U/g Hb. Ulterior, valorile superoxid dismutazei au scăzut în ambele grupuri, delir și nondelir, imediat după încheierea intervenției chirurgicale ajungând la $1846,4 \pm 64,7$ U/g Hb, respectiv la $1776,5 \pm 60,3$ U/g Hb, apoi crescând la 24 de ore postoperator $2039,4 \pm 106,3$ U/g Hb, respectiv $2062,8 \pm 72,9$ U/g Hb. Valorile preoperatorii ale superoxid dismutazei la pacienții cărora li s-a efectuat anestezie totală intravenoasă cu propofol care nu au dezvoltat delir, au fost $2170,8 \pm 98,4$ U/g Hb. Valorile sale SOD au fost semnificativ mai scăzute în grupul delir din grupul Propofol, măsurate la același moment periooperator, $2004,0 \pm 130,0$ U/g Hb. Valorile acestui biomarker au scăzut ușor imediat postoperator ajungând la valori de $2064,4 \pm 56,9$ U/g Hb, respective de $1932,0 \pm 103,1$ U/g Hb. Valorile superoxide dismutazei serice au crescut la 24 de ore postoperator în ambele grupuri, delir și nondelir, având valori de $2064,6 \pm 71,7$ U/g Hb, respective de $2108,8 \pm 79,5$ U/g Hb.

Valorile glutatation peroxidazei serice (GPX) măsurate preoperator în cele două grupuri de pacienți, cu delir și nondelir, în grupul Sevoflurane au fost $4682,0 \pm 561,7$ U/l, respectiv $5246,8 \pm 1382,8$ U/l. Valorile acestui biomarker a scăzut imediat postoperator la ambele categorii de pacienți din grupul Sevoflurane atingând următoarele valori: $3236,9 \pm 188,5$ U/l, respectiv $3517,5 \pm 216,9$ U/l. Scăderea dintre valorile obținute între cele două categorii de pacienți este semnificativ statistic. ($p < 0.05$, *test t-Student*)

Valorile glutatation peroxidazei au prezentat o creștere ne semnificativă la 24 de ore postoperator atât la pacienții cu delir, cât și la pacienții fără delir în grupul Sevoflurane, și anume $3871,6 \pm 164,5$ U/l, respectiv $3741,3 \pm 166,4$ U/l. Valorile glutatation peroxidazei serice obținute preoperator înainte de inducția anestezică au fost următoarele în grupul Propofol pentru pacienții diagnosticați cu delir $6031,0 \pm 2718,7$ U/l, iar pentru cei cu nondelir $4783,5 \pm 1304,0$ U/l. Valorile biomarkerului au scăzut imediat postoperator în ambele categorii de pacienți, cu sau fără delir, la pacienții din grupul Propofol, și anume $3637,4 \pm 241,5$ U/l, respectiv $3326,7 \pm 219,2$ U/l. Aceste scăderi sunt semnificative statistic în ambele categorii de pacienți. ($p < 0.05$, *test t-Student*)

La 24 de ore postoperator, valorile glutatation peroxidazei au crescut ne semnificativ, și anume $3997,0 \pm 254,9$ U/l pentru pacienții cu delir și $3860,1 \pm 160,6$ U/l pentru pacienții fără delir în același grup de pacienți (P) cărora li s-a efectuat anestezie generală intravenoasă totală cu propofol.

Deasemenea, s-au efectuat corelații între markerii stresului oxidativ și anesteziile utilizate, precum și cu apariția delirului postoperator.

II.4. CONCLUZII

1. Majoritatea pacienților cu patologie malignă incluși în studiu au fost de sex feminin (60%), cu o vârstă medie de 64 de ani, din mediul urban.
2. Carcinomul renal a fost cea mai frecventă neoplazie cu un procent de 50% din cazuri urmat de cancerul de col uterin (20,5%), cancerul de corp uterin (15,9%), iar cel mai rar a fost cancerul ovarian cu o incidență de 13,6%.
3. Pacienții incluși în studiu au avut în urma evaluării preanestezice un risc anestezic cuprins între I-III ASA.
4. Durata medie a anesteziei din grupul Sevoflurane, de 190 minute a fost semnificativ mai mare decât în grupul Propofol (180 minute) probabil datorită trezirii mai rapide din anestezie în cazul administrării Propofolului. Durata medie a intervențiilor chirurgicale nu a diferit semnificativ între cele două loturi.

5. Incidența complicațiilor intra și postoperatorii atât majore cât și minore a fost sensibil egală în grupurile de pacienți studiate.
6. Deși valorile preoperatorii ale malondialdehidei serice (MDA), marker oxidativ, au fost similare în cele două loturi, pacienții care au primit anestezie totală intravenoasă cu Propofol au prezentat creșteri semnificativ mai mici ale MDA comparativ cu cei din grupul Sevoflurane.
7. Valorile preoperatorii ale superoxid dismutazei (SOD) și glutatation peroxidazei (GPX), markeri antioxidativi, au fost asemănătoare în cele două grupuri de pacienți. Am constatat însă o scădere a acestor valori semnificativ mai mare pentru pacienții din grupul Sevoflurane atât imediat postoperator cât și la 24 de ore după terminarea intervenției chirurgicale, confirmând proprietățile antioxidante ale Propofolului.
8. Analizând corelațiile dintre markerii stresului oxidativ și durata spitalizării am remarcat corelații semnificative ale acestora cu valorile postoperatorii ale SOD (corelație negativă, $r = -0,497$) și MDA (corelație pozitivă, $r = 0,382$) fapt ce confirmă influența stresului oxidativ asupra recuperării postoperatorii a pacienților.
9. Incidența delirului la pacienții de peste 65 de ani a fost de 38% (11 cazuri cu delir/29 pacienți). În grupul Sevoflurane, delirul a apărut la 6/14 pacienți (42%), iar în grupul Propofol au dezvoltat un număr de 5/15 pacienți (33%).
10. La pacienții care au dezvoltat delir durata anesteziei a fost semnificativ mai mare deoarece pacienții s-au trezit mai greu din anestezie, acest lucru influențând probabil apariția delirului.
11. Valorile endtidal CO_2 (EtCO_2) monitorizate intraoperator au fost mai mari în cazul pacienților care au dezvoltat delir în ambele grupuri studiate, Sevoflurane și Propofol indicând că valoarea crescută a CO_2 intraoperator influențează apariția delirului crescând riscul acestui sindrom postoperator.
12. Perioada de spitalizare a fost semnificativ mai mare în cazul pacienților care au dezvoltat delir comparativ cu cei care nu au dezvoltat acest sindrom postoperator în ambele loturi de pacienți.
13. În cazul pacienților din studiul asupra delirului am remarcat o creștere marcată a MDA imediat postoperator indiferent de substanța anestezică utilizată urmată de o scădere a acestui marker semnificativ mai accentuate pentru pacienții care au primit anestezie totală intravenoasă cu Propofol. Fapt confirmat de analiza ROC ce ne-a indicat că pacienții cu o valoare a MDA peste 6,7 $\mu\text{mol/l}$ sunt asociate cu un risc semnificativ de apariție a delirului postoperator (sensibilitate 81%, specificitate 67%).
14. Valorile preoperatorii ale markerului antioxidant SOD la acești pacienți au fost semnificativ mai mici la pacienții care au dezvoltat ulterior delir fără a avea legătură cu tipul de anestezie efectuată. În acest caz analiza ROC a identificat o sensibilitate de 91% și o specificitate de 83% pentru o valoare a SOD de sub 2084 U/g Hb. Astfel, putem afirma că dozarea SOD preoperator poate reprezenta un marker fidel al riscului de apariție al delirului postoperator la pacienții vârstnici.
15. Rezultatele referitoare la SOD dozat imediat postoperator au fost similare, cu valori semnificativ mai mici la pacienții ce au dezvoltat delir, însă cu sensibilitate și specificitate mai reduse (82%, respectiv 72% pentru SOD sub 1857 U/g Hb). Postoperator tardiv nu au existat diferențe semnificative.
16. Analiza valorilor GPX dozată preoperator nu a evidențiat diferențe semnificative în funcție de apariția delirului. Ca și în cazul SOD, valorile GPX imediat postoperator au fost

semnificativ mai mari la pacienții cu delir (Sensibilitate 81%, Specificitate 72% pentru valoare a GPX peste 3425 U/l).

17. Au fost analizate posibilele corelații între markerii analizați la pacienții cu delir fiind remarcată o corelație înalt semnificativ negativă între SOD și MDA postoperator imediat, ($r = - 0,747$) fapt ce confirmă că în cazul acestor pacienți stresul oxidativ este implicat în apariția delirului.

CONCLUZII FINALE:

1. Utilizarea Propofolului poate reduce stresul oxidativ la pacienții cu cancer localizate operați laparoscopic.
2. Superoxid dismutaza determinată preoperator poate fi utilizată ca un marker ce indică un risc crescut de apariție a delirului postoperator la pacienții vârstnici.
3. Apariția delirului postoperator, deși ceva mai rară la pacienții care au primit anestezie cu Propofol, nu este influențată semnificativ de tipul de anestezie.

BIBLIOGRAFIE

1. Tomescu P, Mitroi G, Panus A, Drăgoescu O, Urologie. Ed. Med Univ. Craiova, 2016.
2. European Network of Cancer Registries. Eurocim version 4.0. European incidence database V2.3, 730 entity dictionary (2001), Lyon, 2001.
3. Lindblad, P. Epidemiology of renal cell carcinoma. Scand J Surg, 2004. 93: 88.
4. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2017. American Cancer Society. Accessed: February 19, 2017.
5. Ancar V, Ionescu C. Ginecologie, Ed. Național. 1999.
6. European Urology Association Guidelines on Renal Cell Carcinoma. EAU Publication 2016.
7. Sinescu I, Gluck G. Tratat de Urologie. Ed medicală București, 2008.
8. P. Kovacic and J. D. Jacintho, "Mechanisms of carcinogenesis: focus on oxidative stress and electron transfer," Current Medicinal Chemistry, vol. 8, no. 7, pp. 773–796, 2001.
9. L. A. Ridnour, J. S. Isenberg, M. G. Espey, D. D. Thomas, D. D. Roberts, and D. A. Wink, "Nitric oxide regulates angiogenesis through a functional switch involving thrombospondin-1," Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, vol. 102, no. 37, pp. 13147–13152, 2005.
10. M. Valko, H. Morris, M. Mazúr, P. Raptá, and R. F. Bilton, "Oxygen free radical generating mechanisms in the colon: do the semiquinones of vitamin K play a role in the aetiology of colon cancer?" Biochimica et Biophysica Acta, vol. 1527, no. 3, pp. 161–166, 2001.
11. Z. Ďuračková, "Oxidants, antioxidants and redox stress," in The Activity of Natural Compounds in Diseases Prevention and Therapy, Z. Ďuračková and S. Knasmüller, Eds., pp. 11–59, SAP, Bratislava, Slovakia, 2007.
12. Z. Ďuračková, "Some current insights into oxidative stress," Physiological Research, vol. 59, no. 4, pp. 459–469, 2010.
13. Peck TE, Hill SA. Pharmacology for Anaesthesia and Intensive care 4th edition. Cambridge University Press. 2014.
14. Michael S Avidan, Bradley A Fritz et al The Prevention of Delirium and Complications Associated with Surgical Treatments (PODCAST) study: protocol for an international multicentre randomised controlled trial BMJ Open. 2014; 4(9): e005651. Published online 2014 Sep 17.