

## APRECIEREA STRESULUI NEUROENDOCRIN ȘI INFLAMATOR ÎN DOUĂ TIPURI DE ABORD ALE ARTROPLASTIEI TOTALE DE GENUNCHI

Maria Stoica<sup>1</sup>, D. Grecu<sup>2</sup>, V. Șurlin<sup>3</sup>, Daniela Cernea<sup>1</sup>, F. Purcaru<sup>1</sup>

1. Clinica ATI, UMF Craiova

2. Clinica de Ortopedie și Traumatologie, UMF Craiova

3. Clinica Chirurgie I, UMF Craiova

**APPRECIATION OF INFLAMMATORY AND NEUROENDOCRINE STRESS IN TWO TYPES OF SURGICAL APPROACH IN TOTAL KNEE ARTHROPLASTY (ABSTRACT):** *Introduction.* Total knee arthroplasty (TKA) is one of the major orthopedic surgical interventions, causing a severe inflammatory and neuroendocrine response. There are permanent preoccupations to elect a surgical technique capable to reduce the proportions of such response. *Objective.* The authors compared the endocrine and inflammatory stress after two types of surgical approach in knee replacement: internal parapatellar approach and subvastus medialis. *Material & methods.* The study is analyzing a number of 18 patients divided in two groups: group A interior parapatellar approach (IPA) - 8 patients and group B - subvastus medialis approach (SMA) - 10 patients. In both groups IL-6 and serum cortisol levels pre-, intra and at 24 h postoperatory, pre and postoperatory levels of: CRP, Hb, leucocytes and lymphocytes were measured. In the same time, parameters related to surgery were recorded: incision length, blood loss, blood transfusions, drug use. *Results.* Serum values of IL-6 increased immediately after surgery, with peak at 24 hours postoperatively, and presented significant differences between the two groups later after surgery. Immediate after surgery, serum cortisol level decreased, concomitant with the increase of IL-6 values, particularly in API group; after 24 hours a positive correlation exists between the two markers. CRP values are increasing significantly at 24 hours after TKA in both groups, with a small advantage for group A. *Conclusion.* Stress response in TKA is less when using subvastus medialis approach comparing to internal parapatellar approach.

KEYWORDS: INTERLEUKIN-6, CORTISOL, KNEE, ARTHROPLASTY

Correspondență: Dr. Valeriu Șurlin, Address: Calea București A8b 3/10, 200484, Craiova, Dolj, Romania, Tel: 0040740182346, e-mail: vsurlin@gmail.com\*

### INTRODUCERE

O intervenție chirurgicală majoră, precum artroplastia totală de genunchi (ATG), este asociată cu un răspuns complex neurohormonal, imunologic și metabolic, imediat după incizie. Este cunoscut faptul că magnitudinea acestui răspuns este proporțională cu amploarea injuriei tisulare, timpul total operator, pierderile de sânge, alegerea tehnicii anestezice, durerea postoperatorie. Intervenția chirurgicală reprezintă răspunsul inflamator adițional, declanșarea răspunsului postagresiv aparținând afecțiunii inițiale, locale, de cauză diversă (osteoartrite, traumatisme, etc.), existând o corelație strânsă între severitatea agresiunii primare și magnitudinea SIRS/CARS [1].

---

\* received date: 08.03.2011

accepted date: 12.07.2011

Pretutindeni în lume există o preocupare permanentă și uneori obsesivă pentru procedee medicale de tip minim invaziv (laparoscopia, toracosopia, artroscopia). Aceste tehnici incumbă de cele mai multe ori achiziționarea de echipamente și materiale costisitoare, tehnologii de vârf care nu sunt accesibile la scară mare. În consecință, se caută des variații ale tehnicilor chirurgicale tradiționale care să producă un răspuns la nocicepție din partea organismului, asemănător cu impactul tehnicilor “minim invazive”.

Chirurgia artroplastiei de genunchi efectuată prin diverse tehnici rămâne un subiect de dezbatere și controverse. Dintre tehnicile chirurgicale, abordul parapatelar intern este frecvent utilizat. Ca o alternativă, abordul subvastus medialis, vine să reducă injuria tisulară profundă prin conservarea mușchiului cvadriceps și secționarea diferită a capsulei și sinovialei articulare.

Autorii își propun să demonstreze că modificarea unei tehnici chirurgicale “clasice” poate să determine diminuarea răspunsului de stress perioperator prin reducerea răspunsului sistemic neuroendocrin și inflamator de faza acută, în primele 24 de ore.

#### **MATERIAL ȘI METODĂ**

Au fost selecționați pentru acest studiu prospectiv 18 pacienți cu diagnostic de osteoartrită primară, dintre pacienții operați în clinica de Ortopedie și Traumatologie în perioada 2009-2010.

Criteriile de includere ale acestor pacienți au fost reprezentate de absența: tratamentelor cu opioizi, steroizi, antibiotice, artrită reumatoidă sau alte boli imunologice, boli hepatice, diabet zaharat, istoric de alergii medicamentoase, index de masă corporală (BMI)>40, cancer, afecțiuni vasculare, transfuzii de sânge intraoperator, complicații intraoperatorii de cauză chirurgicală.

Aceștia au fost împărțiți aleator în două loturi: lotul A (abord parapatelar intern - API)- 8 pacienți și lotul B (abord subvastus medialis - ASM) – 10 pacienți.

A fost stabilit un protocol standard de management perioperator adaptat intervenției chirurgicale. Astfel, toți pacienții au primit anestezie rahidiană (AR): levobupivacaină 0,5% 15 mg + Fentanyl 15-20 μg (bloc motor cuantificat prin scor Bromage modificat) + sedare vigیلă i.v.: Propofol 0,5 mg/kgcorp.

De asemenea, administrarea fluidelor intraoperator a fost standardizată: soluție salină 0,9% (4,5-5ml/Kg/h) și coloid (Voluven™ 7-8 ml/kg/h), cu supliment de coloid în funcție de pierderile sanguine. Administrarea preoperator de ketorolac 15 mg.

Din sângele periferic, preoperator, intraoperator după efectuarea implantului și postoperator la 24 ore, au fost determinate: interleukina-6 (IL-6), determinată folosind PeliKine™ huIL-6 ELISA kit care este un test de dozare enzimatică de tip “sandwich” în care anticorpii monoclonali anti-huIL-6 au fost preacoperiți cu godeuri de polistiren (valorile IL-6 în serul proaspăt și plasma individului sănătos este <10 pg/ml); proteina C reactivă (PRC), determinată prin metoda latex-imunoturbidimetrie; valoare de referință <0.5 mg/dL; cortizolul seric: determinare prin metoda imunohistochimică cu detecție prin electrochemiluminiscență (ECLIA) (valori de referință: dimineața orele 7-10: 171-536 nmol/L; după-amiaza orele 16-20: 64-327 nmol/L; după stimulare: creștere >20 mg/dL (>552 nmol/L) sau o creștere de cel puțin 3x față de nivelul bazal; după supresie: <5 mg/dL (<138 nmol/L) sau <50% față de nivelul bazal (ora 8 a.m.).

Preoperator și postoperator la 24 de ore, din sângele periferic au fost determinate: hemoglobina (Hb), leucocitele totale (L) prin metoda de citometrie în flux cu fluorescență utilizând LASER semiconductor (valori de referință la adult = 4000-10000/ $\mu$ L sau  $4-10 \times 10^9/L$ ), limfocitele (valori de referință la adult: 1000-4000/ $\mu$ L sau  $1-4 \times 10^9/L$ ; 20-55% din leucocite).

Intervențiile chirurgicale au fost efectuate de către aceeași echipă operatorie (chirurghi și anesteziști). Tourniquet-ul a fost utilizat pe toată durata intervenției chirurgicale la API și doar în momentul cimentării la ASM. Transfuziile de sânge postoperator s-au efectuat folosind sistemul de retransfuzie activă autonomă CBC II (Stryker™).

## REZULTATE

Caracteristicile pacienților din lotul studiat sunt redade comparativ în Tabel 1, iar parametri înregistrați în cursul intervenției chirurgicale sunt redați în Tabel 2

**Tabel 1**  
Caracteristicile pacienților studiați

Parametri	Lotul A (API)	Lotul B (ASM)
Vârstă	64,4 ani	65,2 ani
Sex F/B	6/2	7/3
BMI	27	29,5
ASA II/III	6/2	7/3

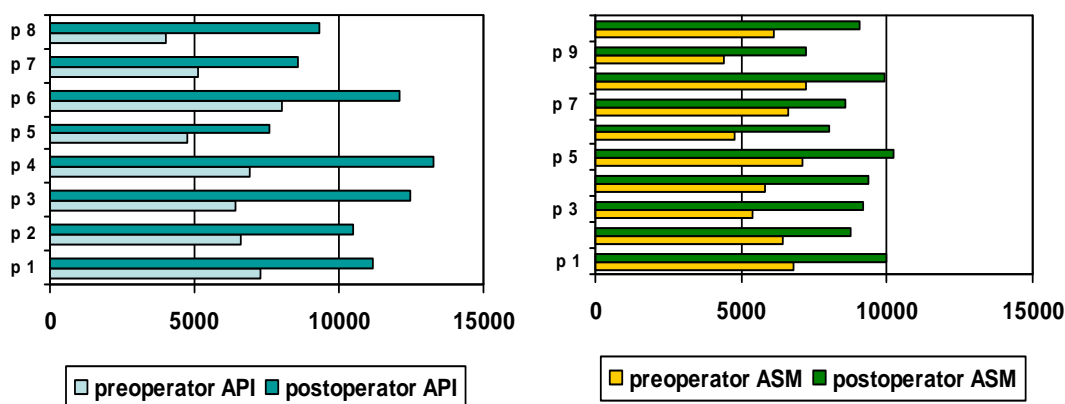
**Tabel 2**  
Parametri legați de intervenția chirurgicală.

Parametri	API	ASM
Lungimea inciziei (mm)	130-140	130-140
Durata intervenției (min.)	80±15	85±15
Pierderi de sânge (ml)	150±50	450±120
Necesar efedrină (mg)	10±5	15±5
Necesar transfuzii (unități CBC II)	2,7	1,62

Valorile hemoglobinei (Hb) măsurate preoperator și la 24 h postoperator au fost:

- în lotul API = 12,2 g/dl, respectiv 11,5 g/dl,
- în lotul ASM = 12,9 g/dl, respectiv 11,7 g/dl.

Dinamica leucocitelor totale la 24 ore postoperator este redată în Fig. 1.



**Fig. 1** Numărătoarea leucocitelor pre și postoperator pentru cele două tehnici

Limfocitele măsurate preoperator și postoperator la 24 de ore, au urmat un traseu invers proporțional cu numărul leucocitelor:

- API preoperator 32,48% (ds 6,11); postoperator 14,13% (ds 2,92)
- ASM preoperator 30,92% (ds 6,25); postoperator 14,73% (ds 2,61).

Valorile măsurate la nivel sistemic ale IL-6, arată creșteri semnificative, atât imediat postoperator cât și la 24 de ore postoperator, mai ales la lotul API (Fig. 2).

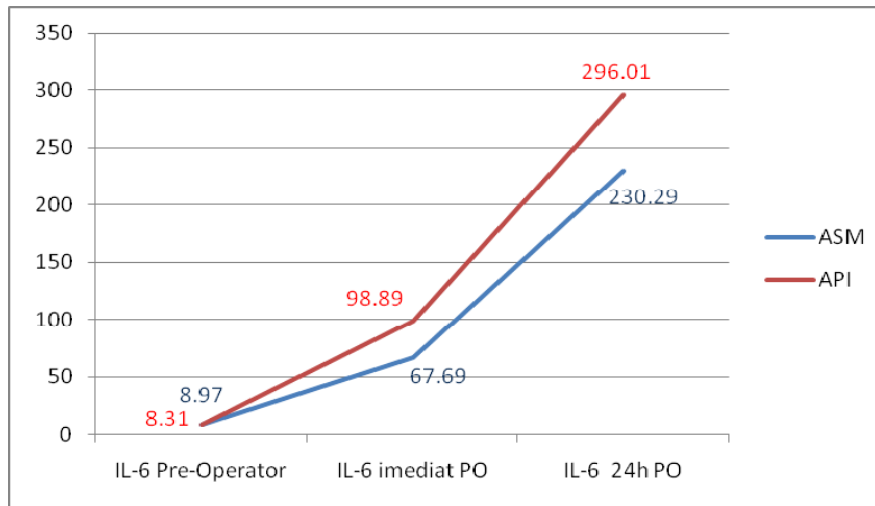


Fig. 2 Dinamica IL-6 la loturile studiate.

Proteina C reactivă înregistrează creșteri semnificative postoperator la 24 de ore la ambele loturi studiate, cu un ușor avantaj pentru API. Imediat după efectuarea implantului nu s-au observat modificări semnificative față de măsurătorile preoperatorii (Tabel 3).

Tabel. 3  
Valorile medii măsurate ale PRC la cele două loturi.

PRC	API	ASM
Preoperator	0,4 (0,20)	0,375 (0,14)
Postoperator	7,51 (2,77)	6,35 (1,99)

Cortizolul seric măsurat imediat postoperator înregistrează o curbă descendentă (pacienții aflați încă sub efectul anesteziei), urmând să înregistreze valori crescute semnificativ la 24 de ore postoperator, mai ales la API (Fig. 3).

## DISCUȚII

Abordul subvastus în artroplastia totală de genunchi respectă aparatul extensor al genunchiului, prin faptul că incizia la nivelul capsulei articulare se face mai intern de mușchiul vast medial, pe care îl respectă în totalitate, spre deosebire de cel parapatelar intern care incizează tendonul cvadricepsului. Practic, deosebirea de tehnică între cele două aborduri se rezumă la două aspecte: distrucția musculară și incizia diferită la nivelul capsulei articulare și a sinovialei.

Răspunsul caracteristic care urmează stresului chirurgical, implică creșterea circulației hormonilor de stress (cortizol și catecolamine), sinteza și eliberarea diferiților

mediatori umorali (citokine proinflamatorii), inducția sintezei și eliberarea proteinelor de fază acută (PRC) și inducția posibilă a diferitelor modificări metabolice (lipoliza, hiperglicemie) [2]. Este demonstrat faptul că leucocitele se mențin crescute după trauma chirurgicală [3]. În studiul nostru se înregistrează o hiperleucocitoză semnificativă după injuria chirurgicală, reflectând procesul inflamator acut postoperator, îndeosebi la lotul API.

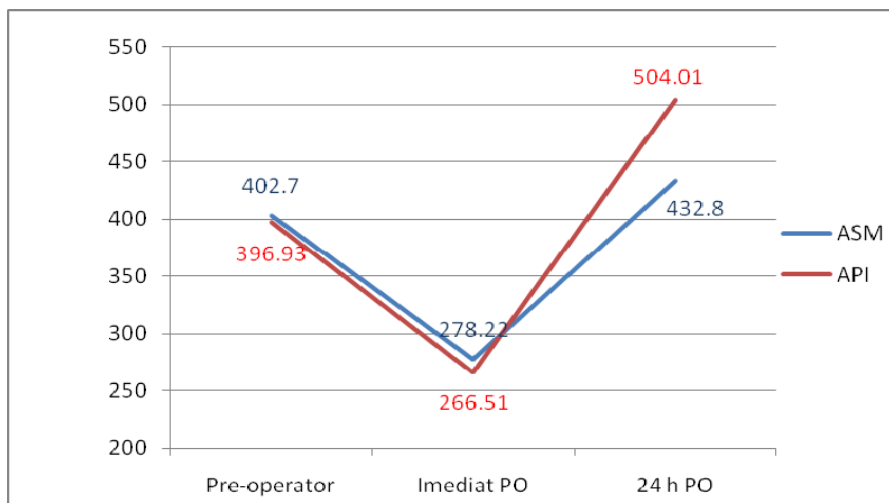


Fig. 3 Curbele cortizolului seric la loturile studiate

IL-6 este produsă în special de monocite și macrofage după stimulare antigenică, deși și alte celule (limfocite T, celule endoteliale, fibroblaști) o pot produce [4]. Traumatismul chirurgical poate induce direct eliberarea de IL-6 din aceste celule, sau eliberarea IL-6 poate fi mediată prin eliberarea altor celule la nivel local. IL-6 pare să fie un mediator endogen major al febrei și fazei acute care urmează intervenției chirurgicale [5]. IL-6 este responsabilă principală pentru activarea sintezei hepatice a PRC, fiind considerată ca biomarkerul inflamator de elecție în chirurgia ortopedică [6]. Într-un studiu din 2009, Kugisaki et al. consideră IL-6 ca markerul cel mai potrivit pentru analiza cantitativă a stresului chirurgical [7]. Kraghsbjerg et al. [8] arată vârfuri diferite ale IL-6 în funcție de procedurile chirurgicale, peak-ul sistemic al concentrației IL-6 fiind atins la 6-24 de ore după artroplastia totală. În studiul nostru, imediat după efectuarea implantului, există diferențe semnificative între loturile studiate, IL-6 crescând mai mult în API, diferență accentuată la 24 ore.

Concentrația IL-6 crește la toți pacienții supuși unei intervenții chirurgicale majore și este corelată cu durata actului chirurgical [9]. Cruickshank et al. raportează corelații similare, deși mai degrabă extinderea traumatismului tisular (decât durata) pare să fie determinantul primar al răspunsului IL-6 [10]. Noi considerăm că nivelul IL-6 se poate corela cu distrucția tisulară profundă mai pronunțată în API (incizia mușchiului cvadriceps), durata intervenției chirurgicale fiind aproximativ aceeași la cele două tehnici.

Ydy et al. (2007) arată că transfuzia de sânge influențează răspunsul inflamator sistemic al IL-6, dar și CRP și leucocitoza, în prima zi postoperator [11]. Bottner et al. [12] raportează creșteri ale IL-6 serice după artroplastia totală de genunchi, legate de intervenția chirurgicală în sine, negăsindu-se o corelație cu cantitatea transfuzată. La

loturile studiate de noi nu s-au efectuat transfuzii intraoperator. Postoperator, pacienții din lotul API au necesitat transfuzii cu sânge autolog în medie 2,7 u față de 1.62 u la lotul ASM. În consecință, este posibil ca valorile markerilor studiați (IL-6, PRC, L) să fie influențate de autotransfuzie, cu atât mai mult cu cât reacția locală este mai amplă decât cea sistemică.

În experimentele pe animale, ischemia și reperfuzia contribuie la producția de IL-6 [13]. La pacienții din lotul API din studiul nostru, valorile semnificativ crescute ale IL-6 pot fi datorate utilizării tourniquet-ului pe toată durata intervenției chirurgicale.

Nu există studiu care să analizeze simultan spectrul larg al citokinelor și chemokinelor pro și antiinflamatorii în pre și postoperator, și să coreleze rezultatele cu stresul operator măsurat de cortizol [14]. Este cunoscut că IL-6 stimulează ACTH și eliberarea cortizolului [15] și că glucocorticoizii inhibă eliberarea IL-6 [16]. Totuși, creșterea concentrației cortizolului în circulație, apare mai devreme decât creșterea concentrației IL-6; această creștere este blocată în timpul anesteziei regionale, fără a afecta IL-6 [17], sugerând că IL-6 nu inițiază răspunsul cortizolului în chirurgie. Deși anestezia regională poate diminua, chiar abolii ocazional răspunsul neuroendocrin, modificările inflamatorii nu sunt afectate [17]. În prezent, nici o tehnică anestezică nu diminuează consistent răspunsul inflamator. Doze crescute de alfentanil scad tranzitoriu IL-6 [18]. Aceste studii vin în sprijinul alegerii tehnicii anestezice la pacienții studiați de noi (AR + sedare iv. Propofol). La loturile noastre, la sfârșitul intervenției chirurgicale, se înregistrează scăderea valorilor cortizolului seric (blocada adrenergică sub anestezie) pe fondul creșterii IL-6, îndeosebi la API, urmând ca la 24 de ore să existe o corelație pozitivă între cei doi markeri.

Nivelul CRP poate fi util pentru monitorizarea stresului chirurgical, în compararea diferitelor procedee chirurgicale. CRP este potrivită pentru dozarea calitativă a traumei chirurgicale, dar nu și cantitativă. Severitatea osteoartritei, afectează răspunsul precoce al CRP, înainte de modificările inflamatorii induse de actul chirurgical, care apar dominant după 12 ore [19]. Utilizarea tourniquet-ului nu afectează semnificativ nivelul CRP postoperator [20]. Gradul injuriei osoase și al măduvei produse în timpul operației poate fi important în determinarea răspunsului CRP [21], rezultat corelat cu studiul nostru (valori mai mari la API) (Tabel 3).

## CONCLUZII

Răspunsul postagresiv inflamator și neuroendocrin în ATG este influențat de tehnica chirurgicală utilizată, fiind diminuat în abordul subvastus medial față de parapatar intern. Deși mărimea inciziei este aceeași, conservarea unor țesuturi profunde (mușchi, tendoane), ca și utilizarea doar temporară a tourniquet-ului și necesarul transfuzional mai scăzut, pot fi posibile explicații.

Răspunsul sistemic nu se corelează cu răspunsul local, acesta din urmă fiind mult mai crescut dar care păstrează același pattern corelat cu tehnica chirurgicală.

Anestezia spinală potențată i.v. influențează modularea răspunsului endocrin, iar administrarea de ketorolac preoperator ar putea influența răspunsul inflamator în ATG.

Experiența chirurgului operator și variațiile anatomice locale individuale pot influența distrucția tisulară și implicit gradul răspunsului inflamator local și sistemic.

## BIBLIOGRAFIE

1. Giannoudis P. Current concepts of the inflammatory response after major trauma: an update. *Injury*. 2003; 34(6): 397-404.

2. Heinrich PC, Castell JV, Andus T. Interleukin-6 and the acute phase response, *Biochem J* 1990; 265: 621-636.
3. Eriksson S, Olander B, Pira U, Gronstom L. White blood cell count, leucocyte elastase activity, and serum concentrations of interleukin-6 and C-reactive protein after open appendectomy. *Eur J Surg*. 1997; 163(2): 123-127.
4. Kishimoto T. The biology of interleukin-6. *Blood*. 1989; 74(1): 1-10.
5. Walther Z, May LT, Sehgal PB. Transcriptional regulation of the interferon-beta 2/B cell differentiation factor BSF-2/hepatocyte-stimulating factor gene in human fibroblasts by other cytokines. *J Immunol* 1988; 140(3): 974-977.
6. Niskanen RO, Korkala O, Pammo H. Serum C-reactive protein levels after total hip and knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Br* 1996, 78(3): 431-433.
7. Kugisaki H, Sonohata M, Komine M, Tsunoda K, Someya S, Honke H, Mawatari M, Hotokebuchi T. Serum concentrations of interleukin-6 in patients following unilateral versus bilateral total knee arthroplasty. *J Orthop Sci* 2009; 14(4): 437-442.
8. Kragstjerg P, Holmberg H, Vikerfors T. Serum concentrations of interleukin-6, tumour necrosis factor-alpha, and C-reactive protein in patients undergoing major operations. *Eur J Surg* 1995; 161(1): 17-22.
9. Baigrie RJ, Lamont PM, Kwiatowski D. Sistemic cytokine response after major surgery. *Br J Surg* 1992; 79(8): 757-760.
10. Cruickshank AM, Fraser WD, Burns HJ, Van Damme J, Shenkin A. Response of serum interleukin-6 in patients undergoing elective surgery of varying severity. *Clin Sci* 1990; 79: 218-222.
11. Ydy LR, Shhessarenko N, de Aguilar-Nascimento JE. Effect of perioperative allogenic red blood cell transfusion on the immune-inflammatory response after colorectal cancer resection. *World J Surg* 2007; 31(10): 2044-2051.
12. Bottner F, Sheth N, Chimento G, Sculco T. Cytokine levels after transfusion of wash wound drainage in total knee arthroplasty. *J Knee Surg* 2003; 16(2): 93-97.
13. Nezu Y, Nezu Y, Shigihara K, Harada Y, Yogo T, Hara Y, Tagawa M. Effects of small intestinal ischemia and reperfusion on expression of tumour necrosis factor-alpha and interleukin-6 messenger RNAs in the jejunum, liver, and lungs of dogs. *Am J Vet Res* 2008; 69: 512-518.
14. Bjornsson GL, Thorsteinsson L, Gudmundsson KO, Jonsson Jr H, Gudmundsson S, Gudbjornsson B. Inflammatory cytokines in relation to adrenal response following total hip replacement. *Scandinavian Journal of Immunology* 2007; 85(1): 99-105.
15. Naitoh Y, Fukata J, Tomigata T, et al. Interleukin-6 stimulates the secretion of adrenocorticotrophic hormone in conscious freely moving rats. *Biochem Biophys Res Commun* 1988, 155: 1459-1463.
16. Wagge A, Slupphauge G, Shalaby R. Glucocorticoids inhibit the production of IL-6 from monocytes, endothelial cells and fibroblasts. *Eur J Immunol* 1990; 20(11): 2439-2443.
17. Moore CM, Desborough JP, Powell JP, Powell H, Burring JM, Hall GM. Effects of extradural anaesthesia on interleukin-6 and acute phase response to surgery. *Br J Anaesth* 1994; 72(3): 272-279.
18. Crozier TA, Muller JE, Quittkat D, Sydow M, Wuttke W, Kettler D. Effect of anaesthesia on the cytokine responses to abdominal surgery. *Br J Anaesth* 1994; 72(3): 280-285.
19. Hall GM, Peerbhoy D, Shenkin A, Parker CJR, Salmon P. Relationship of the functional recovery after hip arthroplasty to the neuroendocrine and inflammatory responses. *Br J Anaesth* 2001; 87(4): 537-542.
20. Maury CPJ, Teppo AM, Raunio P. Control of the acute phase serum amyloid A and C-reactive protein response: comparison of total replacement of the hip and knee. *Eur J Clin Invest* 1984; 14: 323-328.
21. White J, Kelly M, Dunsmuir R. C-reactive protein level after total hip and total knee replacement. *J Bone Joint Surg* 1998; 80-B: 909-911.