Određivanje aktivnosti simpatikusa fotopletizmografijom kod epiduralne analgezije u porođaju

Reiner, Krešimir

Doctoral thesis / Disertacija

2020

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:085205

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Krešimir Reiner

Određivanje aktivnosti simpatikusa fotopletizmografijom kod epiduralne analgezije u porođaju

DISERTACIJA

Zagreb, 2020.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Krešimir Reiner

Određivanje aktivnosti simpatikusa fotopletizmografijom kod epiduralne analgezije u porođaju

DISERTACIJA

Zagreb, 2020.

Disertacija je izrađena u Klinici za ženske bolesti i porode Kliničkog bolničkog centra Zagreb i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Voditelj rada: prof. dr. sc. Slobodan Mihaljević

Mnogi ljudi su doprinijeli nastanku ove disertacije, no nekolicini bih se htio posebno zahvaliti:

Mom mentoru, prof.dr.sc. Slobodanu Mihaljeviću, na podršci i idejama tijekom čitavog poslijediplomskog studija,

Mojoj partnerici Donni, na razumijevanju za sve moje projekte,

Mojim roditeljima i sestri, na podršci tijekom čitavog školovanja.

Dr. Krešimir Reiner

SADRŽAJ

POPIS KRATICA

1. UVOD I SVRHA RADA.....1

1.1. ANATOMIJA I FIZIOLOGIJA SIMPATIČKOG ŽIVČANOG SUSTAVA.....3

1.2. EPIDURALNA ANALGEZIJA ZA VAGINALNI POROĐAJ.....4

1.2.1. Povijest liječenja porođajne boli.....4

1.2.2. Tehnike epiduralne analgezije.....5

1.2.3. Diferencijalna neuralna blokada.....7

1.2.4. Utjecaj epiduralne analgezije na simpatički živčani sustav.....10

1.3. LOKALNI ANESTETICI.....13

1.3.1. Povijesni razvoj lokalnih anestetika.....13

1.3.2. Farmakokinetika i farmakodinamika lokalnih anestetika.....14

1.3.3. Levobupivakain.....16

1.3.4. Ropivakain.....18

1.4. FOTOPLETIZMOGRAFIJA.....20

1.4.1. Princip rada fotopletizmografije.....20

1.4.2. Suvremena teorija nastanka fotopletizmografskog signala.....23

1.4.3. Krivulja fotopletizmografskog signala.....25

1.4.4. Površina ispod krivulje fotopletizmografskog signala – AUCPPG.....28

1.4.5. Vrijeme putovanja pulsa – PTT.....30

1.4.6. Primjena fotopletizmografije u anesteziologiji i intenzivnoj medicini.33

2. HIPOTEZA.....36

3. CILJEVI RADA.....37

3.1.Opći cilj disertacije.....37

3.2. Specifični ciljevi disertacije.....37

4. MATERIJALI I METODE.....38

5. REZULTATI.....44

6. RASPRAVA.....57

7. ZAKLJUČCI.....67

8. SAŽETAK.....68

9. SAŽETAK NA ENGLESKOM.....69

10. POPIS LITERATURE.....70

11. BIOGRAFIJA.....89

POPIS KRATICA

AUCPPG (eng. *area under the curve of finger photoplethysmography*) = površina ispod krivulje fotopletizmografskog signala

PTT (eng. *pulse transit time*) = vrijeme putovanja pulsa

PCA – (eng. *patient controlled analgesia*) = analgezija kontrolirana od strane pacijenta

SVR = sistemska vaskularna rezistencija

SMV = srčani minutni volumen

MAP (eng. *mean arterial pressure*) = srednji arterijski tlak

LED (eng. *light emitting diode*) = dioda koja emitira svjetlost

AC (eng. *alternating currency*) = pulsatilna komponenta fotopletizmografskog signala

DC (eng. *direct currency*) = nepulsatilna komponenta fotopletizmografskog signala

PWV (eng. *pulse wave velocity*) = brzina pulsnog vala

L (eng. *vessel length*) = duljina krvne žile

E (eng. *elastic modulus of vascular wall*) = elastičnost stijenke krvne žile

h (eng. *vessel wall thickness*) = debljina krvne žile

r (eng. *inner radius of the vessel*) = unutarnji promjer krvne žile

ρ (eng. *blood density*) = gustoća krvi

E0 (eng. *zero-pressure modulus of the vessel wall*) = modalitet nulte vrijednosti krvnog tlaka unutar krvne žile

P (eng. *blood pressure within the vessel*) = krvni tlak unutar krvne žile

K (eng. *constant*) = konstanta

V (eng. *initial vessel volume*) = inicijalni volumen krvne žile

ΔP (eng. *pressure delta*) = razlika tlakova

ΔV (eng. *vessel volume delta*) = razlika volumena krvne žile

CSI (eng. *cerebral state index*) = indeks moždanog stanja

SPI (eng. *surgical pleth index*) = kirurški fotopletizmografski indeks

NPI (eng. *nasal photoplethysmography index*) = nazalni fotopletizmografski indeks

LiDCO (eng. *lithium dilution cardiac output*) = srčani minutni volumen mjeren tehnikom razrijeđenja litija

SVV (eng. *stroke volume variation*) = varijacija srčanog udarnog volumena

PPV (eng. *pulse pressure variation*) = varijacija tlaka pulsa

PAV (eng. *pulse amplitude variation*) = varijacija amplitude pulsa

PVI (eng. *pleth variability index*) = fotopletizmografski indeks varijabilnosti

esCCO (eng. *estimated continuous cardiac output*) = procijenjeni kontinuirani srčani minutni volumen

EKG = elektrokardiogram

VAS (eng. *visual analogue scale*) = vizualno analogna ljestvica boli

BMI (eng. *body mass index*) = indeks tjelesne mase

SI (eng. *stroke index*) = indeks srčanog udarnog volumena

CI (eng. *cardiac index*) = srčani indeks

PI (eng. *pulse oxymeter perfusion index*) = perfuzijski indeks mjeren pulsnom oksimetrijom

HRV (eng. *heart rate variability*) = varijabilnost srčane frekvencije

BPV (eng. *blood pressure variability*) = varijacija krvnog tlaka

1. UVOD I SVRHA RADA

Fotopletizmografija je jednostavna, brza i neinvazivna kvantitativna metoda koja koristi infracrveno svjetlo za mjerenje protoka krvi u kožnoj mikrocirkulaciji (1,2). Iz krivulje fotopletizmografskog signala moguće je izračunati niz različitih parametara te pomoću njih vršiti procjenu aktivnosti simpatičkog živčanog sustava za vrijeme perifernih živčanih blokova te centralnih neuroaksijalnih blokova (3-6). Površina ispod krivulje (AUCPPG – *area under the curve of finger photoplethysmography*) predstavlja čitavu površinu ispod krivulje fotopletizmografskog signala, a vrijeme putovanja pulsa (PTT – *pulse transit time*) predstavlja vremenski interval potreban za propagaciju pulsa kroz čitav arterijski sustav. Fotopletizmografija je potencijalna surogat metoda za pravovremenu detekciju promjena aktivnosti simpatičkog živčanog sustava kod centralnih neuroaksijalnih blokova (7). U kliničkom smislu, pravovremena detekcija nuspojava koje nastaju kao posljedica blokade simpatičkih živčanih vlakana, omogućuje anesteziologu mogućnost pravovremene terapije te samim time sprječavanja potencijalnih komplikacija. BIOPAC SS4LA je softver na koji se automatski memoriraju sve snimke fotopletizmografskog signala te se učinjene snimke mogu analizirati radi dobivanja različitih parametara, to jest brojčanih podataka o fotopletizmografskom signalu. Postavljanje probe fotopletizmografskog uređaja na nožni prst omogućava zapažanje promjena aktivnosti simpatikusa u anatomskom području zahvaćenim centralnim neuroaksijalnim blokom, dok postavljanje iste probe na prst ruke omogućava mjerenje aktivnosti simpatikusa u anatomskom području koje je iznad razine bloka.

Levobupivakain i ropivakain su lijekovi iz iste skupine lokalnih anestetika koji se rutinski, u ekvivalentnim koncentracijama, koriste za epiduralnu analgeziju prilikom vaginalnog porođaja (8). U studijama na životinjskim modelima, dokazana je manja kardiotoksičnost ropivakaina u odnosu na levobupivakain (9,10). Međutim, u jednoj studiji na zdravim volonterima, pokazano

je kako levobupivakain i ropivakain izazivaju slične kardiovaskularne efekte kada se koriste u istim dozama i koncentracijama (11). Unatoč spomenutoj studiji, trenutno prevladava stav kako ropivakain ima povoljniji profil kardiovaskularne toksičnosti u odnosu na levobupivakain (12).

Međutim, pregledom dostupne literature, nije moguće pronaći podatak o tome koji od dva spomenuta lijeka izaziva veći stupanj simpatektomije za vrijeme epiduralne analgezije.

Također, u literaturi ne postoje podaci o eventualnim promjenama aktivnosti simpatičkog živčanog sustava u anatomskom području koje je iznad razine centralnog neuroaksijalnog bloka.

Korištenjem fotopletizmografije kao surogat metode za procjenu aktivnosti simpatičkog živčanog sustava, moguće je usporediti i kvantificirati potencijalnu razliku u stupnju simpatektomije između 0.125% ropivakaina i 0.125% levobupivakaina tijekom epiduralne analgezije za vaginalni porođaj.

Također, postavljenjem probe fotopletizmografskog uređaja na prst ruke, moguće je mjeriti aktivnost simpatičkog živčanog sustava iznad razine epiduralnog bloka za vaginalni porođaj.

1.1. ANATOMIJA I FIZIOLOGIJA SIMPATIČKOG ŽIVČANOG SUSTAVA

Vazomotorni centar, smješten u produženoj moždini i ponsu, primarno je mjesto akutne organizacije i integracije simpatičkog živčanog sustava. Neuroni vazomotornog centra kontinuirano primaju impulse iz kore velikog mozga, hipotalamusa te aferentnih živčanih vlakana koje prenose informacije sa periferno smještenih baroreceptora i kemoreceptora (13).

Periferni, odnosno eferentni dio simpatičkog živčanog sustava, lokaliziran je u leđnoj moždini. Preganglijski simpatički neuroni smješteni su u intermediolateralnom rogu sive tvari torakolumbalnog dijela leđne moždine (Th1-L3). Preganglijska simpatička vlakna napuštaju leđnu moždinu putem prednjih korijenova odgovarajućeg spinalnog živca. Nakon što spinalni živac napusti leđnu moždinu, simpatička vlakna se od njega odvajaju putem bijele grane te odlaze u jedan od ganglija simpatičkog lanca (13, 14, 15).

Postoje ukupno dvadeset i dva paravertebralna simpatička ganglija koji su smješteni obostrano i lateralno u odnosu na leđnu moždinu te zajedno čine paravertebralni simpatički lanac. Nakon ulaska u paravertebralni simpatički ganglij, tijek preganglijskih vlakana je trojak: dio preganglijskih vlakana odmah stvara sinapsu sa tijelima postganglijskih simpatičkih neurona, dio vlakana se penje ili spušta simpatičkim lancem te tvori sinapsu u nekom drugom gangliju u lancu, a dio vlakana izlazi iz simpatičkog lanca te stvara sinapsu u nekom od kolateralnih simpatičkih ganglija. Kromafine stanice srži nadbubrežne žlijezde su jedini izuzetak od opisane anatomije jer primaju direktnu preganglijsku simpatičku inervaciju, pri čemu same kromafine stanice funkcioniraju poput postganglijskih simpatičkih neurona. Na završecima postganglijskih simpatičkih živaca luči se noradrenalin, dok kromafine stanice srži nadbubrežne žlijezde dominantno proizvode adrenalin (80-85% kateholaminskog sadržaja kromafinih stanica čini adrenalin, a 15-20% noradrenalin).

Primarno putem utjecaja na α1 adrenergičke receptore, lokalizirane na glatkim mišićnim stanicama krvnih žila, simpatički živčani sustav održava stalni vazomotorni tonus. Riječ je o stanju kontinuirane parcijalne vazokonstrikcije, odnosno mehanizmu kojim simpatički živčani sustav vrši bazalni utjecaj na tonicitet svih krvnih žila osim kapilara i venula (13, 15).

Indirektni dokaz postojanja kontinuiranog vazomotornog tonusa jest gubitak simpatičke inervacije krvnih žila te posljedična hipotenzija koja se događa prilikom traumatskih ozljeda leđne moždine te nakon aplikacije centralnih neuroaksijalnih blokova (14).

1.2. EPIDURALNA ANALGEZIJA ZA VAGINALNI POROĐAJ

1.2.1. Povijest liječenja porođajne boli

Epiduralna analgezija predstavlja zlatni standard liječenja porođajne boli u suvremenoj praksi opstetričke anesteziologije. Međutim, počeci liječenja boli u porodništvu vezani su uz primjenu etera i kloroforma te sežu u 19.-o stoljeće. Premda je James Young Simpson još 1847.-e godine primijenio etersku anesteziju za okret i ekstrakciju mrtvog ploda te potom pokušao sa primjenom kloroforma za liječenje porođajne boli, njegovi inicijalni pokušaji naišli su na osuđivanje tadašnje struke i vjerskih institucija. Naime, koncept porođajne boli, povezivao se tada sa konceptom iskonskog grijeha, a mogućnost toleriranja boli smatrao se karakternom osobinom. Tek nakon što je John Snow 1853.-e godine primijenio kloroform tijekom poroda kraljice Viktorije, koncept porođajne analgezije dobio je pravo građanstva (16). Tek pola stoljeća kasnije, 1900.-e godine, Oskar Kreis opisuje subarahnoidalnu primjenu kokaina za liječenje porođajne boli. Početak dvadesetog stoljeća obilježen je liječenjem porođajne boli aplikacijom kaudalnog bloka, a tek 1921.-e godine Fidel Pages Mirave po prvi puta aplicira lumbalnu epiduralnu analgeziju za vaginalni porođaj (17).

1.2.2. Tehnike epiduralne analgezije

Osim u svrhu opstetričke analgezije, aplikacija lijekova u epiduralni prostor je tehnika koja se u suvremenoj anesteziološkoj praksi koristi i za postizanje kirurške anestezije i/ili analgezije, postoperativne analgezije te u liječenju kronične boli. Epiduralni blok, uz spinalni i kaudalni blok, pripada u centralne neuroaksijalne blokove te ga se može aplicirati u lumbalnoj, torakalnoj i cervikalnoj razini. S obzirom na način aplikacije lijekova u epiduralni prostor, razlikuju se jednokratna, intermitentna te tehnika kontinuirane infuzije. Također, u liječenju akutne postoperativne i porođajne boli, popularna je i tehnika epiduralne analgezije kontrolirane od strane pacijenta (PCA - *patient controlled analgesia*). Glavne kontraindikacije za izvođenje epiduralnog bloka su sljedeće: odbijanje od strane pacijenta, koagulopatija, hipovolemija, povišeni intrakranijalni tlak, sepsa te lokalna infekcija na mjestu uboda iglom (18). Komplikacije epiduralne anestezije i/ili analgezije navedene su u tablici 1 (19–24).

Tablica 1. Komplikacije epiduralne anestezije i/ili analgezije

Komplikacije vezane uz postupak identifikacije epiduralnog prostora iglom te uvođenja katetera u epiduralni prostor
Nemogućnost identifikacije epiduralnog prostora
Pogrešan položaj katetera te neuspio, neadekvatan ili unilateralni epiduralni blok
Punkcija dure mater te posljedična postpunkcijska glavobolja
Subduralni ili subarahnoidalni blok
Intravaskularno plasiranje katetera
Puknuće epiduralnog katetera
Postpunkcijska bol u leđima
Epiduralni hematom
Neurološke komplikacije
Ozljeda korijena spinalnog živca
Ozljeda leđne moždine
Cauda equina sindrom
Komplikacije vezane uz neželjeni učinak lijekova apliciranih u epiduralni prostor
Hipotenzija i/ili bradikardija te fetalna bradikardija
Retencija urina
Hornerov sindrom
Sindrom prednje spinalne arterije
Sistemska toksičnost lokalnog anestetika
Infektivne komplikacije
Meningitis
Arahnoiditis
Epiduralni apsces

Tijekom vaginalnog porođaja, epiduralna analgezija se primjenjuje u lumbalnoj razini (L3-L4) tehnikom intermitentnih bolusa, kontinuiranom infuzijom ili kao PCA tehnika. Kod primjene tehnike intermitentnih bolusa, preporuča se 10 ml 0.0625–0.125% levobupivakaina ili 10 ml 0.1–0.2% ropivakaina u kombinaciji sa 50–100 mcg fentanila ili 10–20 mcg sufentanila (8).

1.2.3. Diferencijalna neuralna blokada

Neuralna blokada nastupa nakon aplikacije lijekova u epiduralni prostor pri čemu blokada korijenova spinalnih živaca smještenih ekstraduralno prethodi blokadi korijenova spinalnih živaca smještenih subduralno. Također, smatra se kako je dio učinka epiduralne analgezije/anestezije posljedica direktnog djelovanja lijekova na leđnu moždinu (18).

Diferencijalna neuralna blokada je posljedica različite osjetljivosti živčanih vlakana na učinak lokalnog anestetika. Vlakna manjeg promjera su osjetljivija na učinak lokalnog anestetika u odnosu na vlakna većeg promjera. U Tablici 2 prikazana je podjela živčanih vlakana (25).

Tablica 2. Vrste živčanih vlakana

Živčano vlakno	**Promjer živčanog vlakna (μm)**	**Mijelinska ovojnica**	**Brzina provođenja živčanog impulsa (m/s)**	**Lokalizacija**	**Funkcija**
Aα, Aβ	6-22	+	30-120	Aferentna i eferentna zglobna i mišićna vlakna	Motorika i propriocepcija
Aγ	3-6	+	15-35	Eferentna mišićna vlakna	Mišićni tonus
Aδ	1-4	+	5-25	Aferentna senzorna vlakna	Dodir, bol i temperatura
B	<3	+	3-15	Preganglijska simpatička vlakna	Autonomne funkcije
C	0.3-1.3	-	0.7-1.3	Postganglijska simpatička vlakna i aferentna senzorna vlakna	Autonomne funkcije, bol i temperatura

Nakon aplikacije lijekova u spinalni/epiduralni prostor, vremenski redoslijed diferencijalne neuralne blokade je sljedeći:

1. simpatička živčana vlakna

2. živčana vlakna za temperaturu

3. živčana vlakna za bol

4. živčana vlakna za dodir

6. živčana vlakna za duboki senzibilitet

7. živčana vlakna za vibracije i propriocepciju

8. motorička živčana vlakna

Za razliku od perifernih blokova živaca, kod kojih je diferencijalna neuralna blokada isključivo vremenski fenomen, kod centralnih neuroaksijalnih blokova, diferencijalna neuralna blokada je vremenski i prostorni fenomen. Primjerice, kod spinalnog bloka je zona simpatičkog bloka nekoliko dermatoma viša od zone senzornog bloka koja je pak nekoliko dermatoma viša od zone motoričkog bloka. Prostorni fenomen diferencijalne neuralne blokade objašnjava se padom koncentracije lokalnog anestetika od mjesta aplikacije. Zanimljivo je kako se zona senzornog i simpatičkog bloka kod epiduralne anestezije/analgezije preklapaju. Prilikom rezolucije perifernih blokova živaca i centralnih neuroaksijalnih blokova, oporavak se odvija obrnutim redoslijedom. Motoričke funkcije se najbrže oporavljaju, zatim slijede senzoričke funkcije te na kraju autonomne funkcije (18, 26, 27).

1.2.4. Utjecaj epiduralne analgezije na simpatički živčani sustav

Zbog utjecaja lokalnog anestetika na preganglijska simpatička živčana vlakna dolazi do smanjenja bazalnog simpatičkog utjecaja na arteriole koje čine čak dvije trećine ukupne sistemske vaskularne rezistencije (SVR). Uloga parasimpatičkih živčanih vlakana u regulaciji SVR je zanemariva (13). Smanjenje tonusa krvnih žila, u anatomskom području zahvaćenim epiduralnim blokom, smanjuje otpor protoku krvi te posljedično povećava protok krvi u mikrocirkulaciji. Također, zbog smanjenog tonusa krvnih žila, povećava se popustljivost stijenke krvnih žila (promjena volumena krvne žile/promjena jedinice tlaka) (28).

Nadalje, uslijed utjecaja lokalnog anestetika na simpatička kardioakceleracijska vlakna (Th1 – Th4), može doći do smanjenog utjecaja simpatikusa i relativne prevage parasimpatičkog utjecaja na srce te posljedično do smanjene kontraktilnosti srčanog mišića i bradikardije te konačno do smanjenog srčanog minutnog volumena (SMV) (13). Smanjenje SVR u kombinaciji sa smanjenim SMV može dovesti do značajne redukcije srednjeg arterijskog tlaka (MAP – *mean arterial pressure*) koji je direktan produkt SMV i SVR (29):

$$MAP = SVR \times SMV$$

Međutim, valja napomenuti kako bradikardija kod centralnih neuroaksijalnih blokova nije samo direktna posljedica farmakološke simpatektomije, već je primarno indirektna posljedica Bainbridge-ovog refleksa koji nastupa aktivacijom venskih baroreceptora smještenih u desnom atriju i velikim venama (13).

Intenzitet hemodinamskih promjena nakon aplikacije epiduralnog bloka ovisi o opsegu zahvaćenosti segmenata spinalnih živaca. Simpatička blokada izolirana na lumbalnoj razini

dovodi do minimalnih promjena MAP-a zato jer se vazodilatacijom u donjim ekstremitetima ne stvara značajan kapacitet za stazu cirkulirajućeg volumena krvi, a simpatička kardioakceleracijska vlakna, smještena u visokoj torakalnoj razini, nisu zahvaćena blokom. Međutim, širenje epiduralnog bloka prema torakalnoj razini dovodi do dilatacije splanhničkog krvnožilnog sustava te posljedične značajne venske staze čime se smanjuje venski priljev u srce, a samim time i SMV, što u kombinaciji sa smanjenom SVR može dovesti do značajnog pada MAP-a (30-34).

Intenzitet hipotenzije nakon aplikacije epiduralnog bloka može biti još izraženiji tijekom trudnoće zbog niza fizioloških kardiovaskularnih promjena. Pritisak maternice na donju šuplju venu u ležećem položaju trudnice nakon 20. gestacijskog tjedna značajno smanjuje venski priljev i SMV te može značajno pogoršati hipotenziju. Incidencija hipotenzije u ležećem položaju trudnice kreće se između 11% i 17%. Nadalje, normalna trudnoća se smatra stanjem kompenzirane hipovolemije zbog smanjene osjetljivosti glatkih mišićnih stanica krvnih žila na angiotensin II i noradrenalin te istovremene povećane produkcije dušikovog oksida i prostaciklina u endotelnim stanicama što dovodi do sistemske vazodilatacije i smanjenja SVR za oko 21% . Posljedično, aktivacijom arterijskih baroreceptora, pojačava se aktivnost sustava renin-angiotenzin-aldosteron što dovodi do retencije natrija i vode te povećanja volumena plazme (ukupni volumen krvi iznosi 95 ml/kg nakon 32. gestacijskog tjedna što u usporedbi sa 65 ml/kg izvan trudnoće, čini povećanje za otprilike 30%). Povećanjem intravaskularnog volumena povećava se venski priljev što posljedično povećava SMV za otprilike 43%, a na povećanje SMV tijekom trudnoće utječe i bazalno povećanje srčane frekvancije za 17%. Za napomenuti je i kako se najveći rast SMV bilježi tijekom samog porođaja (SMV se povećava između 11% i 34% između kontrakcija maternice tijekom prvog porođajnog doba, za čak 50% tijekom drugog porođajnog doba, odnosno između 60% i 80% neposredno nakon porođaja) (35).

Konačno, farmakološka simpatektomija izazvana epiduralnim blokom te posljedična hipotenzija, kod trudnica mogu biti izraženiji i zbog fiziološki pojačane simpatičke aktivnosti tijekom trudnoće. Pojačan tonus simpatikusa tijekom trudnoće je mehanizam koji se objašnjava potrebom za optimalnijom uteroplacentarnom perfuzijom (30).

Incidencija hipotenzije nakon aplikacije centralnog neuroaksijalnog bloka za porođajnu bol je do 10% (36). Zbog nepostojećih mehanizama autoregulacije protoka krvi, redukcija MAP-a dovodi do ekvivalentne redukcije uteroplacentarne perfuzije što može rezultirati fetalnom hipoksijom. Iz navedenog razloga, neophodan je monitoring krvnog tlaka i srčane frekvencije te otkucaja djetetovog srca nakon aplikacije epiduralnog bloka za porođajnu analgeziju. Za napomenuti je i kako promjene tonusa simpatičke aktivnosti nakon aplikacije epiduralnog bloka prethode promjenama vaskularnog tonusa što otvara mogućnost za upotrebu potencijalnih markera simpatičke aktivnosti u svrhu prevencije i pravovremenog liječenja hipotenzije (30).

1.3. LOKALNI ANESTETICI

1.3.1. Povijesni razvoj lokalnih anestetika

Lokalni anestetici se danas koriste za postizanje analgezije i/ili anestezije tijekom kirurških i nekirurških postupaka, u liječenju akutne i kronične boli, redukciji perioperativnog stresnog odgovora te u liječenju srčanih aritmija (37). Povijest suvremene medicinske upotrebe lokalnih anestetika seže u 1855. godinu kada je Friedrich Gaedcke izolirao kokain iz lišća biljke poznate kao Erythroxylon coca. Spomenuta biljka potječe iz područja južnoameričkih Anda te se još od drevnih vremena koristila u medicinske, spiritualne i rekreativne svrhe (38, 39). Kokain je prvi puta klinički testiran 1884. godine kada je Karl Koller aplicirao 2%-tnu otopinu kokaina u vlastito oko te potom testirao njegovu učinkovitost ubodima igle (pin-prick test) (38, 40). Vrlo brzo nakon početka upotrebe kokaina za lokalnu anesteziju tijekom oftalmoloških postupaka, 1885. godine, William Halsted izvodi prvu blokadu brahijalnog pleksusa. Već iste godine je James Leonard Corning po prvi puta aplicirao kokain u područje između spinalnih nastavaka lumbalnih kralježaka no do danas je ostalo nepoznato je li u opisanom postupku kokain apliciran u spinalni ili epiduralni prostor. Corning-ovi pokusi su prve povijesne publikacije o principima izvođenja centralnih neuroaksijalnih blokova (41, 42, 43). August Bier je 1898. godine u Kiel-u prvi puta izveo kirurški zahvat nakon aplikacije kokaina u spinalni prostor (44). Nakon kokaina, Alfred Einhorn 1905. godine sintetizira prokain, a 1943. godine Nils Löfgren i Bengt Lundquist sintetiziraju lidokain, prvi amidni lokalni anestetik. Spomenuto otkriće predstavlja značajan pomak u regionalnoj anesteziji s obzirom kako aplikacija lidokaina dovodi do brže, intenzivnije i dugotrajnije neurološke blokade u odnosu na onu izazvanu prokainom. Također, incidencija alergijskih reakcija postaje značajno manja nakon uvođenja lidokaina u kliničku praksu te se vrlo brzo pokazuje kako lidokain posjeduje i antiaritmičke karakteristike. Zbog svega navedenog, lidokain se danas smatra standardnim lokalnim anestetikom. 1957. godine, počinje uvođenje mepivakaina i bupivakaina u kliničku praksu (45).

1.3.2. Farmakokinetika i farmakodinamika lokalnih anestetika

Molekule lokalnih anestetika građene su od lipofilnog benzenskog prstena koji je amidnim ili esterskim lancem povezan sa hidrofilnim tercijarnim aminom. Lipofilni dio molekule je odgovoran za anestetički učinak lokalnih anestetika. S obzirom na tip veze između benzenskog prstena i tercijarnog amina, razlikuju se amidna i esterska skupina lokalnih anestetika. U amide pripadaju bupivakain, levobupivakain, ropivakain, lidokain, dibukain, etidokain, prilokain, mepivakain i artikain, dok kokain, prokain, tetrakain i 2-kloroprokain pripadaju u estersku skupinu lokalnih anestetika.

U kliničkom smislu, razlika u kemijskoj strukturi dvaju skupina lokalnih anestetika, značajna je primarno zbog manje incidencije alergijskih reakcija u amidnoj skupini te zbog različitih metaboličkih puteva. Amidi se metaboliziraju u jetri putem enzima koji pripadaju citokrom P450 sustavu dok se esteri metaboliziraju u plazmi putem plazmatske kolinesteraze. Amidi su u značajno češćoj kliničkoj upotrebi od estera. S obzirom na trajanje kliničkog učinka anestezije i/ili analgezije, razlikuju se kratkodjelujući (kokain, prokain, 2-kloroprokain), srednjedugodjelujući (lidokain, prilokain, mepivakain) i dugodjelujući (bupivakain, levobupivakain, ropivakain, tetrakain) lokalni anestetici.

Nakon aplikacije u tkivo, dolazi do difuzije i penetracije molekula lokalnog anestetika u živčano vlakno. Zbog prisutnosti perineuralnih ovojnica (epineurij, perineurij i endoneurij), smatra se kako samo 1-2 % apliciranog lokalnog anestetika penetrira u živčano vlakno. Lokalni anestetici ostvaruju svoj učinak na način da se reverzibilno vežu za unutarstanični dio natrijevih voltažnih kanala smještenih u staničnoj membrani živčanog vlakna. Inhibitornim učinkom na natrijev voltažni kanal, dolazi do inhibicije depolarizacije stanične membrane živca te prestanka širenja električnog impulsa kroz živčano vlakno. Za potpuni prekid širenja električnog impulsa,

potrebna je blokada 84% natrijevih voltažnih kanala u tri uzastopna Ranvierova čvorića, što odgovara dužini živca od otprilike 1 cm (37, 46).

Nakon aplikacije u tkivo, intenzitet sistemske aporpcije lokalnog anestetika ovisi primarno o prokrvljenosti tkiva. Sistemska apsorpcija je najizraženija nakon interpleuralne, interkostalne i paravertebralne aplikacije, a najmanje izražena nakon aplikacije lokalnog anestetika u spinalni prostor. Osim mjesta aplikacije, intenzitet sistemske apsorpcije ovisi i o dozi, farmakološkim osobinama lokalnog anestetika te dodatku adrenalina apliciranoj otopini. Veća doza apliciranog lokalnog anestetika rezultira i većom plazmatskom koncentracijom, a lokalni anestetici veće liposolubilnosti (npr. bupivakain) pokazuju tendenciju sporije sistemske apsorpcije (37). Za napomenuti je i kako veća liposolubilnost lokalnog anestetika rezultira i većom potencijom zbog bolje penetracije lijeka u aplicirano tkivo (46). Dodavanjem adrenalina u apliciranu otopinu lokalnog anestetika, lokalnom vazokonstrikcijom se smanjuje sistemska apsorpcija te se time produžuje trajanje neuralne blokade i smanjuje rizik od sistemske toksičnosti lokalnog anestetika. Kod dodavanja adrenalina tijekom centralnih neuroaksijalnih blokova, postiže se i dodatni analgetski učinak zbog agonističkog učinka adrenalina na α2-adrenergičke receptore (npr. preporučena doza adrenalina za primjenu u epiduralni prostor je 1-5 mcg/ml) (47).

Lokalni anestetici u najčešćoj kliničkoj upotrebi, vežu se za proteine plazme u visokom postotoku, a samo nevezana frakcija lijeka može ostvariti toksične učinke na kardiovaskularni i središnji živčani sustav (26). Toksične plazmatske koncentracije lokalnih anestetika kreću se u rasponu između 5–24 mcg/ml (46, 48).

Tijekom trudnoće, moguća je povećana osjetljivost na učinke lokalnih anestetika u smislu bržeg nastupa neuralne blokade (37). Hormonalne promjene tijekom trudnoće, odnosno povećana koncentracija progesterona, dovode do povećane osjetljivosti natrijevih voltažnih kanala na učinak lokalnih anestetika (47). Također, zbog progresivnog povećanja koncentracije

progesterona tijekom trudnoće, moguće su veće koncentracije nevezane frakcije lijeka u plazmi kao posljedice utjecaja progesterona na smanjeno vezanje molekula lokalnih anestetika na proteine plazme te je time teoretski povećan rizik sistemskih toksičnih učinaka lokalnih anestetika (37, 49).

Transplacentarni transfer molekula lokalnog anestetika ovisi o postotku vezanja za proteine plazme te o pH vrijednosti fetalne krvi. Primjerice, bupivakain koji se značajnije veže za proteine plazme u odnosu na lidokain, postiže i manje koncentracije u fetalnoj cirkulaciji nakon aplikacije u epiduralni prostor. Fetalna acidoza, koja može nastupiti uslijed prolongiranog porođaja i/ili kao posljedica hipotenzije nakon aplikacije epiduralnog bloka, rezultira povećanjem koncentracije slobodne frakcije molekula lokalnog anestetika u fetalnoj cirkulaciji zbog smanjenog vezanja za fetalne plazmatske proteine (37, 50). Premda levobupivakain i ropivakain ostvaruju vazokonstrikcijski učinak pri plazmatskim koncentracijama u kliničkoj upotrebi, smatra se kako navedena karakteristika nema klinički značajan učinak na uteroplacentarni protok krvi (51).

1.3.3. Levobupivakain

Levobupivakain (2S-1-butil-N-2 6-dimetilfenil piperidin-2-karboksamid) je dugodjelujući levorotatorni enantiomer bupivakaina (52). Bupivakain, mepivakain i ropivakain su još poznati i kao pipekoloksilididi. Bupivakain je sintetiziran iz mepivakaina dodavanjem butilne skupine atomu dušika na piperidinskom prstenu te je posljedično 35 puta liposolubilniji i 3 do 4 puta potentniji u odnosu na mepivakain.

Mepivakain, bupivakain i ropivakain su kiralne molekule zbog asimetričnog atoma ugljika te kao takvi posjeduju levorotatornu S(-) i dekstrorotatornu R(+) konfiguraciju (35). Komercijalni

preparati bupivakaina dostupni su u obliku racemične mješavine (50:50) njegovih dvaju enantiomera, S(-) levobupivakaina i R(+) dekstrobupivakaina (52). Enantiomeri su stereoizomeri jednakih fizikalnih osobina no različitih optičkih karakteristika te posljedično mogu ostvarivati značajno različite biološke, odnosno farmakokinetske, farmakodinamske i toksične učinke (37, 53).

Toksični učinci bupivakaina na kardiovaskularni i središnji živčani sustav uglavnom se pripisuju djelovanju R(+) enantiomera, dekstrobupivakaina (52). Levorotatorni enantiomeri lokalnih anestetika dokazano posjeduju sigurniji farmakološki profil sa manje toksičnih učinaka na kardiovaskularni i središnji živčani sustav u odnosu na racemične mješavine (52, 54, 55, 56, 57). Manja sistemska tosičnost levobupivakaina u odnosu na racemičnu mješavinu, to jest dekstrobupivakain, objašnjava se slabijim učinkom na natrijeve voltažne kanale (37, 58). Dodatno objašnjenje manje toksičnosti levobupivakaina u odnosu na racemičnu mješavinu je brže i značajnije vezanje za proteine plazme što rezultira manjim brojem nevezanih molekula u sistemskoj cirkulaciji (52, 59). Iz svih navedenog razloga, 1999. godine započinje uvođenje levobupivakaina u kliničku praksu (45, 52).

Pitanje razlike u stupnju motoričkog bloka te razlike potentnosti između bupivakaina i levobupivakaina je kontroverzno. Naime, dio podataka iz literature, kao prednost levobupivakaina navodi manji stupanj motoričkog bloka u odnosu na bupivakain, premda su oba lijeka jednako potentna u smislu ostvarivanja kliničkog učinka anestezije i/ili analgezije. Suprotno spomenutom stavu, dio podataka iz literature navodi kako je levobupivakain manje potentan u odnosu na bupivakain te stoga izaziva i manji stupanj motoričkog bloka (60).

1.3.4. Ropivakain

Ropivakain (2S-N-2,6-dimetilfenil-1-propilpiperidin-2-karboksamid) je dugodjelujući lokalni anestetik, strukturno sličan bupivakainu i mepivakainu, ali sa dodatnom propilnom skupinom na atomu dušika piperidinskog prstena (37). Za razliku od bupivakaina i mepivakaina, čiji su komercijalni pripravci racemične mješavine, komercijalni pripravci ropivakina sastoje se od čistog S(-) levorotatornog enantiomera. Zbog već spomenutog manjeg potencijala sistemske toksičnosti levorotatornih enantiomera, 1996. godine započinje uvođenje ropivakaina u kliničku praksu (61, 62). Pitanje razlike u stupnju motoričkog bloka te razlike potentnosti između ropivakaina te bupivakaina i levobupivakaina je kontroverzno. Dio podataka iz literature navodi jednaku potentnost ropivakaina, bupivakaina i levobupivakaina uz manji potencijal ropivakaina za izazivanje motoričke blokade. Suprotno spomenutom stavu, dio podataka navodi kako je ropivakain manje potentan u odnosu na bupivakain i levobupivakain te stoga i izaziva manji stupanj motoričke blokade. Međutim, potencijalna manja potentnost ropivakina u odnosu na bupivakain i levobupivakain odnosi se na primjenu spomenutih lijekova u niskim dozama, dok su pri višim, kliničkim dozama sva tri lijeka podjednako potentna u smislu kliničkog ostvarivanja učinaka anestezije i/ili analgezije (37, 61, 62). Farmakokinetske i farmakodinamske razlike najčešće korištenih lokalnih anestetika navedene su u Tablici 3 (63, 64).

Tablica 3. Farmakokinetske i farmakodinamske razlike lidokaina, bupivakaina, levobupivakaina i ropivakaina

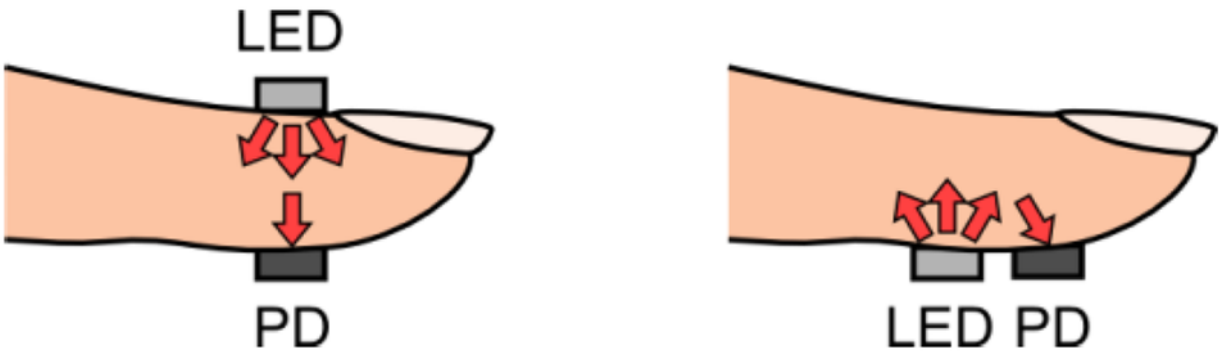
	Lidokain	**Bupivakain**	**Levobupivakain**	**Ropivakain**
Relativna potentnost	1	4	4	4
Nastup djelovanja	brz	spor	spor	spor
Trajanje učinka (min)	60-120	240-480	240-480	240-480
Maksimalna preporučena doza	4-6 mg/kg	2-3 mg/kg	2-3 mg/kg	3 mg/kg
pK	7.9	8.1	8.1	8.1
postotak vezanja za proteine	70%	95%	>97%	94%
Neionizirana frakcija lijeka pri fiziološkom pH (7.4)	25%	17%	17%	17%
Liposolubilnost	2.9	28		
Volumen distribucije (L)	91	73	55	59
Klirens (L/min)	0.95	0.47		0.44
Eliminacijsko poluvrijeme raspada (min)	96	210	156	108

1.4. FOTOPLETIZMOGRAFIJA

1.4.1. Princip rada fotopletizmografije

Značenje fotopletizmografije objašnjava se grčim riječima ‘plethysmos’, što označava povećanje i ‘graph’, što označava pisanje. Riječ je o optičkoj metodi za kvantitativnu procjenu protoka krvi u kožnoj mikrocirkulaciji (1). Povijest fotopletizmografije seže u 1938. godinu, kada je Alrick Hertzman prvi uočio kako količina reflektiranog infracrvenog svijetla odaslanog u tkivo, može varirati ovisno o količini, odnosno volumenu krvi u zoni ispitivanog tkiva (1, 65). Fotopletizmografski uređaj sastoji se od izvora svjetla, odnosno fotodiode koja odašilje svjetlost u tkivo (LED – *light emitting diode*) te fotodetektora koji bilježi količinu transmitiranog ili reflektiranog svjetla. Ukoliko se fotodioda i fotodetektor nalaze na suprotnim stranama ispitivanog tkiva, riječ je o transmisijskoj metodi, a ukoliko se nalaze na istoj strani ispitivanog tkiva, riječ je o metodi refleksije (66). Slika 1. prikazuje odnos položaja fotodiode i fotodetektora kod transmisijske i refleksijske fotopletizmografije (67).

Slika 1. Odnos položaja fotodiode i fotodektora fotopletizmografskog uređaja kod transmisijske i refleksijske metode

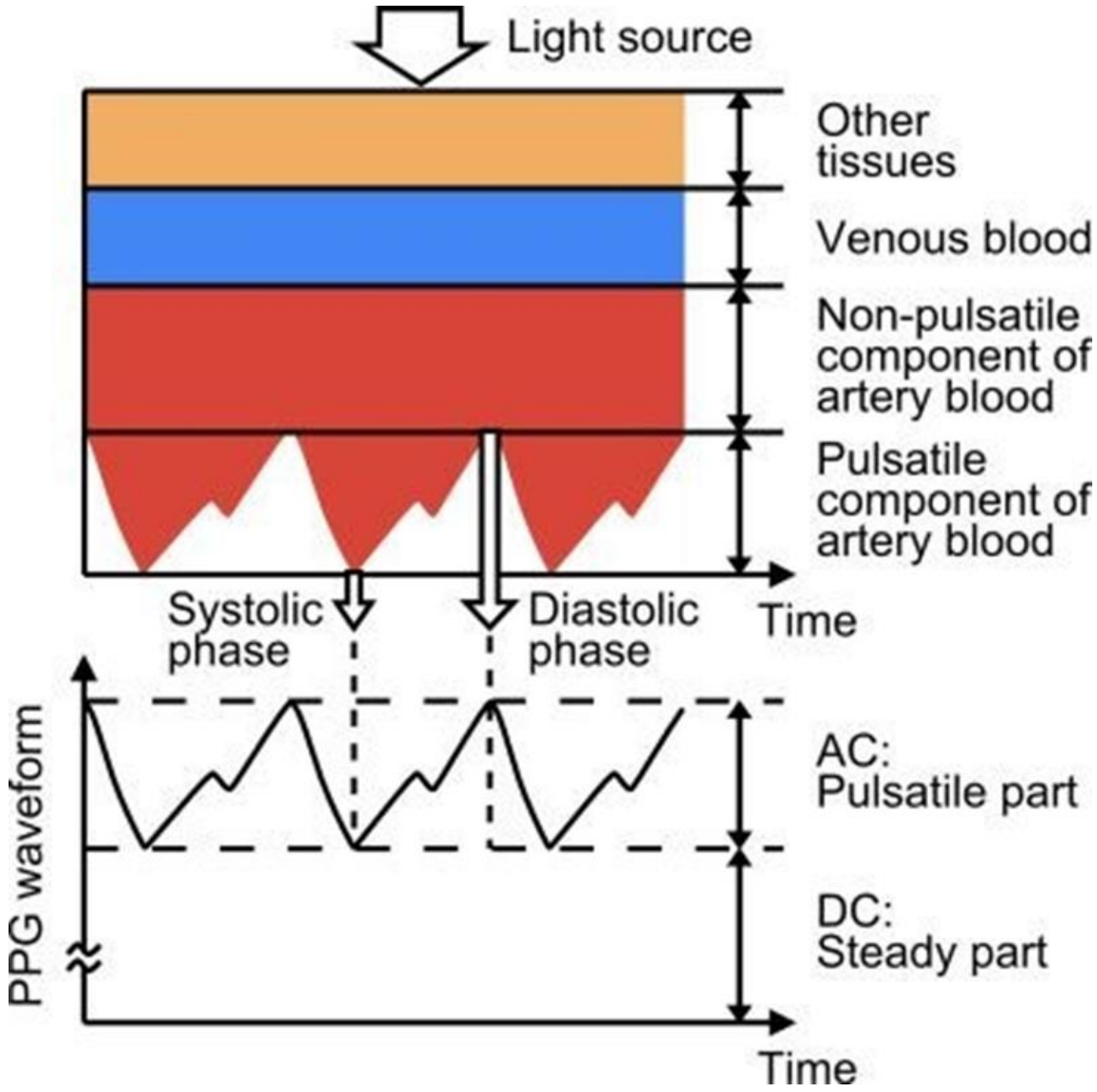


Izvor slike: https://www.mdpi.com/2079-9292/3/2/282

Prilikom prolaska kroz tkivo dolazi do djelomične refleksije, apsorpcije i lomljenja elektromagnetskih svjetlosnih zraka. Spomenuti obrasci ponašanja svjetlosnih zraka u tkivu, jasno su definirani fizikalnim zakonima. Fotodioida i fotodetektor fotopletizmografskog uređaja uglavnom su specifični za infracrveni dio svjetlosnog spektra zbog spoznaje kako hemoglobin, u odnosu na druge strukture kože, snažnije apsorbira zrake svjetlosti iz infracrvenog područja elektromagnetskog zračenja (28). Zbog snažne apsorpcije u hemoglobinu, smatra se kako krvne žile ispunjene krvlju čak deset puta manje reflektiraju svjetlost u odnosu na krvne žile koje nisu ispunjene krvlju (28, 68). Iz spomenutog razloga, maksimalna vrijednost, odnosno sistolička amplituda fotopletizmografskog signala, korelira sa krajem dijastole, kada je volumen krvi u mikrocirkulaciji najmanji (7, 28, 68).

Slika 2. prikazuje princip rada fotopletizmografskog uređaja i nastanka krivulje fotopletizmografskog signala (69). Fotopletizmografski signal sastoji se od pulsatilne komponente (AC - *alternating currency*) i nepulsatilne komponente (DC - *direct currency*). AC komponenta fotopletizmografskog signala nastaje kao posljedica sinkroniziranih srčanih otkucaja te posljedičnih periodičnih promjena u volumenu krvi koji ispunjava mikrocirkulaciju. DC komponenta fotopletizmografskog signala jest posljedica dišnog ciklusa, simpatičke aktivnosti i kožne termoregulacije. Drugim riječima, AC komponenta je posljedica srčane frekvencije, a DC komponenta je posljedica frekvencija nižih od srčane frekvencije (28, 70, 71).

Slika 2. Princip rada fotopletizmografije i nastanka krivulje fotopletizmografskog signala



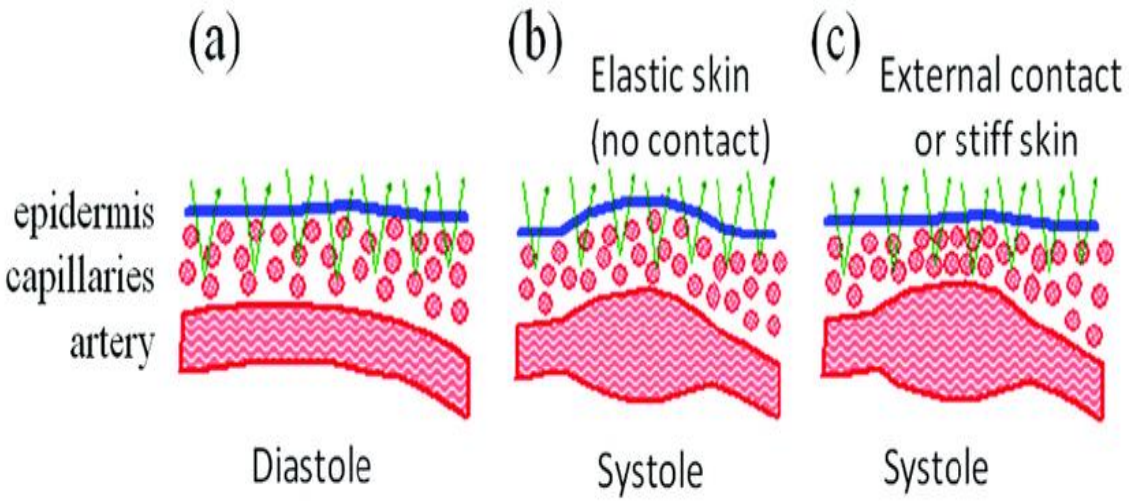
Izvor slike: https://www.mdpi.com/2079-9292/3/2/282#

1.4.2. Suvremena teorija nastanka fotopletizmografskog signala

Od otkrića Alricka Hertzmana 1938. godine, niz publikacija tijekom 20.-og stoljeća potvrđuje kako je odnos količine krvi u ispitivanom tkivu i količine transmitiranog ili reflektiranog infracrvenog svjetla obrnuto proporcionalan (72, 73, 74). Međutim, detaljan mehanizam odnosa kardiovaskularnih promjena sa promjenama u apsorpciji infracrvenog svjetla i dalje je predmet znanstvene debate.

Kamshilin i suradnici su 2015. godine predložili kako promjene transmuralnog arterijskog tlaka tijekom srčanog ciklusa, odnosno pulzacije velikih arterija, dovode do elastičnih deformacija u području dermisa te posljedično i do promjene volumena krvi u mikrocirkulaciji (66, 75). Tijekom sistoličke faze srčanog ciklusa, porast transmuralnog tlaka u velikim arterijama dovodi do kompresije tkiva u području dermisa. Premda je dermis ispunjen nepulsatilnim kapilarama, zbog kompresije tkiva uslijed porasta tlaka u arterijama, smanjuje se tkivna udaljenost između kapilara, tj. dolazi do relativnog povećanja kapilarne gustoće u području dermisa (66, 76, 77). Zbog relativnog povećanja kapilarne gustoće, dolazi i do relativnog povećanja volumena krvi u području dermisa, a samim time i veće apsorpcije infracrvenog svijetla tijekom sistoličke faze srčanog ciklusa (66). Međutim, i dalje je nepoznato je li različita apsorpcija infracrvenog svijetla tijekom srčanog ciklusa posljedica periodičnih promjena volumena krvi u mikrocirkulaciji ili primarno nastaje zbog periodičnih promjena sistemskog arterijskog tlaka (66,75). Opisani koncept nastanka fotopletizmografskog signala, prikazan je na slici 3 (78).

Slika 3. Suvremeni koncept nastanka fotopletizmografskog signala

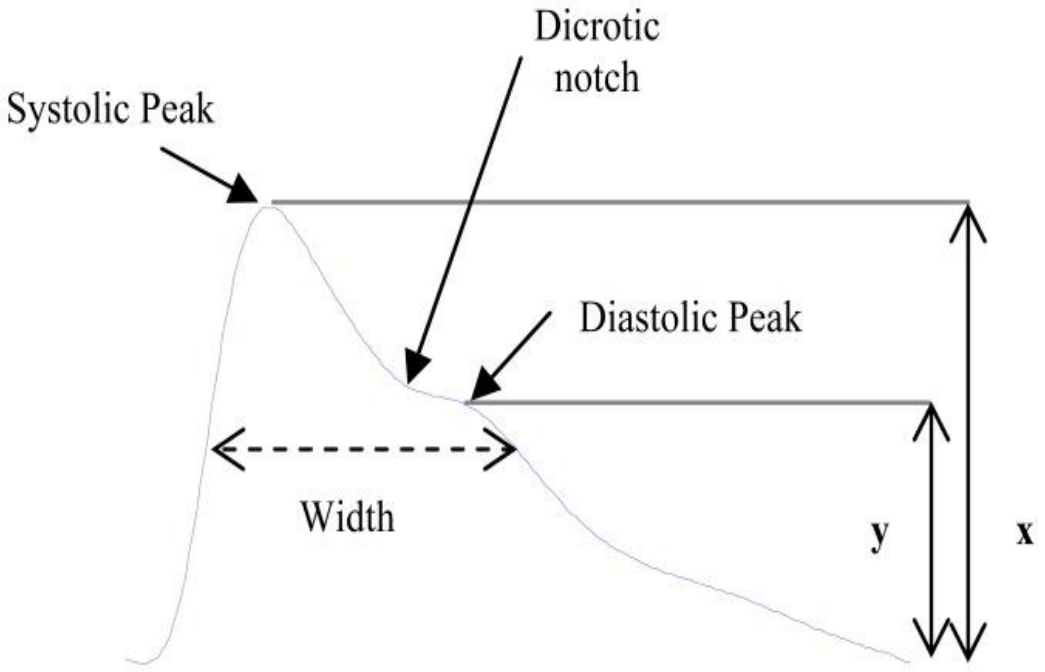


1.4.3. Krivulja fotopletizmografskog signala

Krivulja fotopletizmografskog signala predstavlja pulsno gibanje krvi od srca prema periferiji, odnosno vršcima prstiju gdje je smještena proba fotopletizmografskog uređaja. Na izgled krivulje može utjecati niz čimbenika poput srčanog ritma i frekvencije, srčanog udarnog volumena, cirkulirajućeg volumena krvi, položaja ekstremiteta prilikom mjerenja, aktivnosti autonomnog živčanog sustava, fiziološkog stanja cirkulacije, odnosno popustljivosti stijenke krvnih žila, upotrebe vazoaktivnih lijekova, itd (1). U skladu sa suvremenom teorijom nastanka fotopletizmografskog signala, za zaključiti je kako na izgled krivulje mogu utjecati i individualne tkivne karakteristike (66).

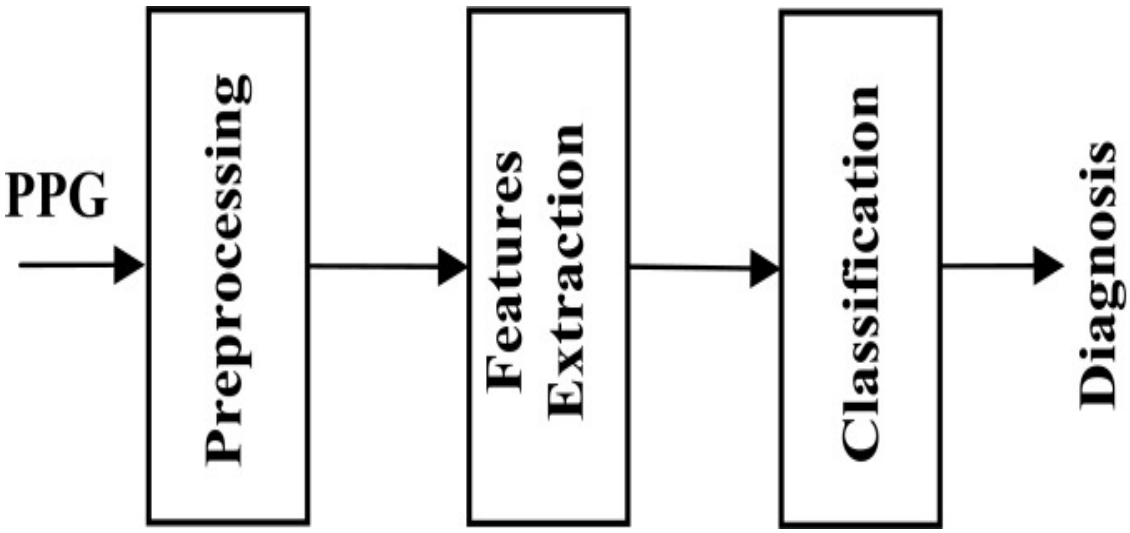
Krivulja fotopletizmografskog signala sastoji se od dvije faze: uzlazni dio krivulje, odnosno anakrota, koji opisuje sistolu i silazni dio krivulje, odnosno katakrota, koji opisuje dijastolu. Dikrotski zarez, koji se objašnjava zatvarenjem aortnog zaliska, nalazi se na silaznom dijelu krivulje (1). Karakterističan izgled krivulje fotopletizmografskog signala, prikazan je na slici 4 (79).

Slika 4. Krivulja fotopletizmografskog signala



Zbog nemogućnosti detekcije promjena fotopletizmografskog signala u područjima infleksijskih točaka na krivulji, Takazawa i suradnici su 1998. godine uveli mogućnost automatske digitalne obrade osnovnog signala radi jednostavnijeg izračuna željenih parametara. Automatska digitalna obrada izmjerenog fotopletizmografskog signala rezultira prvom ili drugom derivacijom fotopletizmografskog signala te je mogućnost takve obrade dostupna kod većine fotopletizmografskih uređaja u komercijalnoj upotrebi (1, 80). Obrada fotopletizmografskog signala sastoji se od digitalnog procesuiranja signala, ekstrakcije određenih karakteristika iz krivulje fotopletizmografskog signala te izračuna odabranih parametara u dijagnostičke svrhe (1). Temeljna dijagnostička struktura fotopletizmografije prikazana je na slici 5 (81).

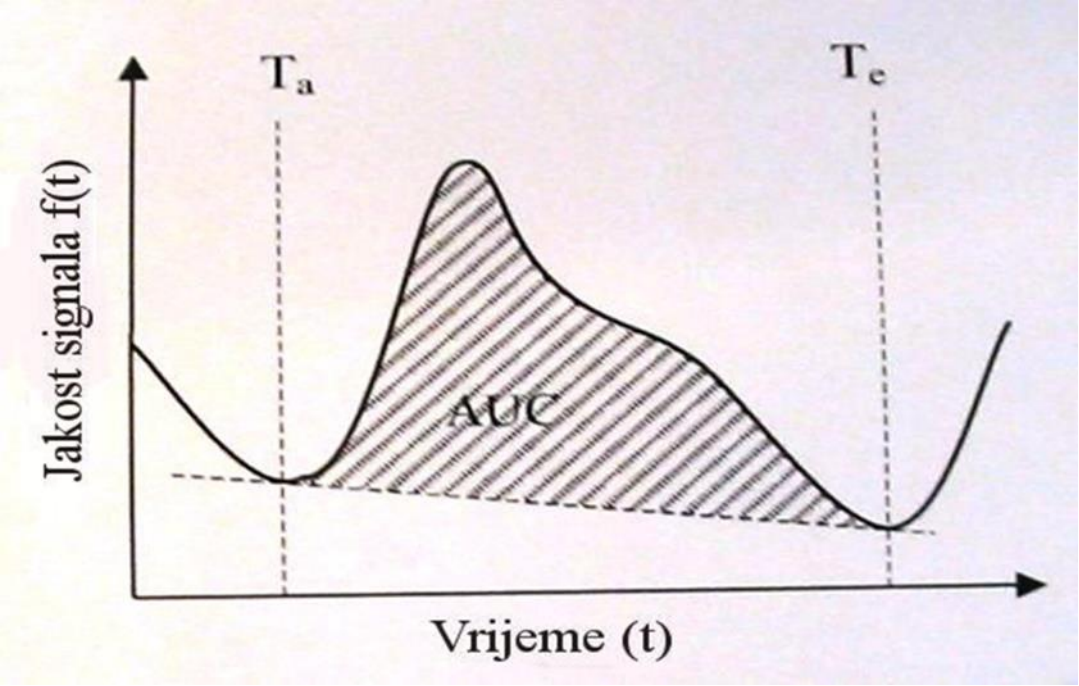
Slika 5. Osnovni koncept dijagnostike pomoću fotopletizmografije



1.4.4. Površina ispod krivulje fotopletizmografskog signala - AUCPPG

AUCPPG označava područje čitave površine ispod krivulje fotopletizmografskog signala. Iz karakterističnog izgleda krivulje, vidljivo je kako ukupna površina ispod krivulje, prikazana na slici 6, primarno ovisi o sistoličkoj amplitudi te širini pulsnog vala (1, 82).

Slika 6. AUCPPG (area under the curve of the finger photoplethysmography) = površina ispod krivulje fotopletizmografskog signala



Niz faktora može dovesti do povećanja ili smanjenja sistoličke amplitude te samim time i do povećanja odnosno smanjenja AUCPPG. Smanjenje pulsatilnog volumena krvi (npr. teška hipovolemija, povećanje SVR) i/ili periferna vazokonstrikcija (npr. hipotermija, povećana simpatička aktivnost, administracija vazopresora) dovode do smanjenja sistoličke amplitude. S druge strane, povećanje pulsatilnog volumena krvi (npr. povećanje srčanog minutnog

volumena) i/ili periferna vazodilatacija (npr. administracija većine intravenskih anestetika, inhalacijskih anestetika i/ili centralnih neuroaksijalnih blokova) dovode do povećanja sistoličke amplitude (1, 83).

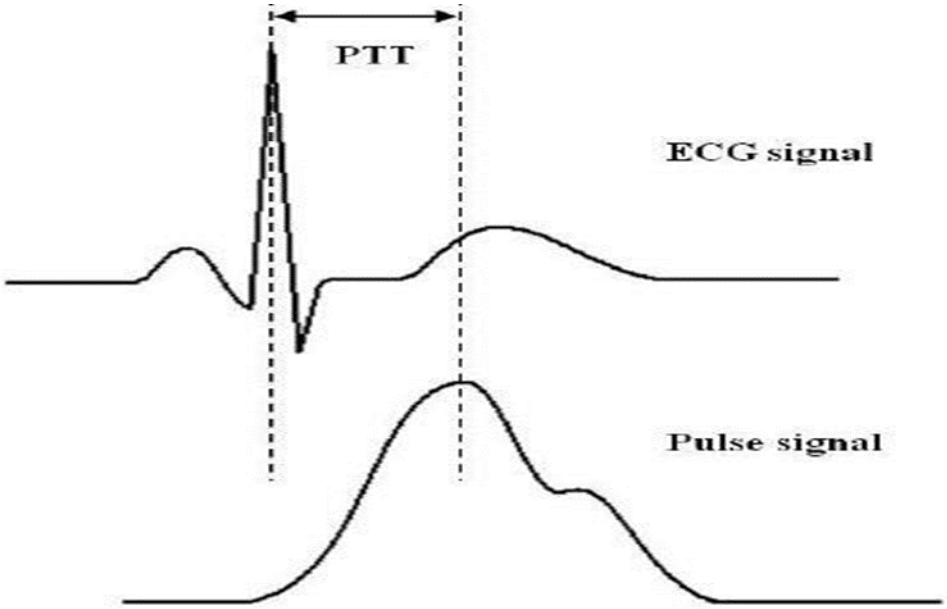
Sistolička amplituda je pouzdan indikator pulsatilnih promjena volumena krvi u mjerenom području (1, 84, 85). Također, smatra se kako sistolička amplituda dobro korelira sa promjenama SVR i srčanog udarnog volumena (1, 86, 87).

Promjena širine pulsnog vala također dovodi do promjene AUCPPG. Awad i suradnici su predložili kako širina pulsnog vala bolje korelira sa perifernom vaskularnom rezistencijom u odnosu na sistoličku amplitudu (1, 88). Prema podacima iz jedne studije, AUCPPG je nezavisan i pouzdaniji parametar u odnosu na širinu pulsnog vala (89).

1.4.5. Vrijeme putovanja pulsa - PTT

PTT predstavlja vrijeme, mjereno u sekundama, potrebno za propagaciju pulsa kroz čitavo arterijsko stablo nakon srčane kontrakcije i izbacivanja udarnog volumena u sistemsku cirkulaciju. U grafičkom smislu, PTT je definiran razmakom između sredine R zupca elektrokardiograma i sredine, odnosno sistoličke amplitude fotopletizmografskog signala (90, 91). Karakterističan izgled PTT, prikazan je na slici 7 (92).

Slika 7. PTT (pulse transit time) = vrijeme putovanja pulsa



Izvor slike: https://www.researchgate.net/figure/Pulse-Transit-Time_fig2_270744868

PTT primarno ovisi o arterijskom krvnom tlaku, brzini pulsnog vala (PWV – *pulse wave velocity*) te vaskularnoj popustljivosti (90, 91, 93). Za naglasiti je kako su svi navedeni parametri (PTT, arterijski krvni tlak, PWV, vaskularna popustljivost) u uskoj međuovisnosti.

Odnos arterijskog krvnog tlaka i PTT je obrnuto proporcionalan. Trend promjena PTT moguće je koristiti za procjenu trenda promjena arterijskog krvnog tlaka (90). Pregledom dostupne literature, vidljivo je kako se PTT može koristiti i sa svrhom indirektnog izračuna apsolutnih vrijednosti arterijskog krvnog tlaka (94, 95).

Gesche i suradnici su u studiji na zdravim volonterima zaključili kako postoji uska korelacija između PTT i sistoličkog krvnog tlaka, mjerenog neinvazivno živinim manometrom, no ta korelacija se gubi porastom arterijskog krvnog tlaka uslijed intenzivne fizičke aktivnosti (94).

Međutim, u studiji na zdravim volonterima iz 2015. godine, Patzak i suradnici su zaključili kako postoji uska korelacija između PTT i sistoličkog krvnog tlaka, mjerenog invazivnom tehnikom, čak i nakon porasta arterijskog tlaka uslijed intravenske primjene dobutamina (95). U kontekstu rastućih potreba za razvojem tehnologije neinvazivnog kontinuiranog mjerenja arterijskog tlaka, u jednom sustavnom pregledu literature iz 2018. godine, navodi se PTT kao jedna od obećavajućih tehnologija u bliskoj budućnosti (96).

PTT je također u obrnuto proporcionalnom odnosu sa PWV. Analogno fizikalnom zakonu iznosa brzine, pri čemu je iznos brzine derivacija puta po vremenu, PWV predstavlja omjer udaljenosti od srca do mjerene točke na periferiji i PTT-a (97):

$$PWV = \frac{L}{PTT}$$

Opis: PWV = (PWV – pulse wave velocity) brzina pulsnog vala; L = (L – vessel length) duljina krvne žile; PTT = (PTT – pulse transit time) vrijeme putovanja pulsa.

Bramwell i Hill su još 1922. godine definirali parametre o kojima ovisi PWV, a spomenuta definicija je danas poznata kao Moens–Korteweg-ova jednadžba (97, 98):

$$PWV = \sqrt{\frac{Eh}{2r\rho}}$$

Opis: E = (E – elastic modulus of vascular wall) elastičnost stijenke krvne žile; h = (h – vessel wall thickness) debljina krvne žile; r = (r – inner radius of the vessel) unutarnji promjer krvne žile; ρ = (ρ – blood density) gustoća krvi.

1972. godine, Hughes i suradnici su objasnili usku korelaciju između elastičnosti stijenke krvnih žila i arterijskog krvnog tlaka (97, 99):

$$E = E0r^{\alpha P}$$

Opis: E = (E – elastic modulus of vascular wall) elastičnost stijenke krvne žile; E0 = (E0 - zero-pressure modulus of the vessel wall) modalitet nulte vrijednosti krvnog tlaka unutar krvne žile; P = (P – blood pressure within the vessel) krvni tlak unutar krvne žile.

Upravo na temelju opisanih jednadžbi, moguće je automatskom digitalnom logaritamskom obradom, izračunati apsolutnu vrijednost arterijskog krvnog tlaka iz vrijednosti PTT (97).

PTT je odavno prepoznati parametar za procjenu vaskularne popustljivosti, koja je definirana promjenom intravaskularnog volumena pod utjecajem promjene intravaskularnog tlaka (14, 100). Popustljivost čitavog cirkulacijskog sistema iznosi otprilike 100 ml na 1 mmHg povećanja

intravaskularnog tlaka. Popustljivost vena značajno je veća u odnosu na arterijsku popustljivost (prosječan volumen krvi u venskom dijelu cirkulacije iznosi oko 2500 ml, a u arterijskom dijelu cirkulacije oko 750 ml) (14). Prema Bramwell-Hill-ovoj jednadžbi, jasno je kako promjena vaskularne popustljivosti rezultira promjenom PTT (98, 100):

$$PWV = K\sqrt{V(\Delta P/\Delta V)}$$

Opis: PWV = (PWV – pulse wave velocity) brzina pulsnog vala; K = (K – constant) konstanta; V = (V – initial vessel volume) inicijalni volumen krvne žile; ΔP = (ΔP – pressure delta) razlika tlakova; ΔV = (ΔV – vessel volume delta) razlika volumena krvne žile.

1.4.6. Primjena fotopletizmografije u anesteziologiji i intenzivnoj medicini

Najznačajnija primjena fotopletizmografije svakako se odnosi na pulsnu oksimetriju, koja je već nekoliko desetljeća sastavni dio standardnog monitoringa tijekom anesteziološkihpostupaka i intenzivnog liječenja. 1972. godine, Takuo Aoyagi je otkrio kako se saturacija kisika mjerena u tkivu mijenja ovisno o jačini pulsnog signala (101). Spomenuto otkriće vodilo je izumu pulsne oksimetrije, tehnologije koja predstavlja kombinaciju fotopletizmografije i oksimetrije. Oksimetrija se bazira na Lambert-Beer-ovom zakonu, odnosno spoznaji kako se oksigenirani i reducirani hemoglobin međusobno razlikuju u sposobnosti apsorpcije crvenog i infracrvenog svjetla. Kombiniranjem oksimetrije i fotopletizmografije, moguće je razlikovati arterijsku, odnosno pulsatilnu komponentnu krvi, od venske, odnosno nepulsatilne komponente i tako indirektno izračunati saturaciju arterijske krvi (102).

Fotopletizmografija otvara mogućnosti za procjenu dubine anestezije tijekom kirurških zahvata (28). Zhang i suradnici su uspoređivali parametre izvedene iz krivulje fotopletizmografskog signala sa CSI (CSI – *cerebral state index*) tijekom opće anestezije i došli do zaključka kako je fotopletizmografija inferiorna u odnosu na CSI za procjenu stanja svijesti, ali se fotopletizmografijom može adekvatno procijeniti analgetska komponenta opće balansirane anestezije (103). Opisana spoznaja u skladu je s nekolicinom studija u kojima je fotopletizmografija uspješno korištena za procjenu nociceptivnog podražaja tijekom kirurških zahvata (104-106). Već dugi niz godina, SPI (SPI – *surgical pleth index*) se koristi za procjenu analgezije tijekom kirurških zahvata. SPI je parametar izveden iz amplitude i frekvencije pulsa mjerenih pulsnom oksimetrijom (107). U studiji iz 2018. godine, Choi i suradnici su predložili NPI (NPI - *nasal photoplethysmography index*) kao potencijalni novi parametar za procjenu nocicepcije tijekom kirurških zahvata te su zaključili kako je NPI usporediv sa SPI u smislu procjene nociceptivnog podražaja te antinociceptivnog učinka lijekova korištenih tijekom anestezije (108).

Već spomenuta mogućnost procjene SVR pomoću fotopletizmografije, rezultirala je nizom publikacija u kojima je fotopletizmografija korištena za procjenu stupnja simpatektomije nakon aplikacije perifernih živčanih blokova te centralnih neuroaksijalnih blokova, kao i sa svrhom testiranja uspješnosti apliciranog bloka (5, 28, 109-113). Međutim, opisana primjena fotopletizmografije do sada nije zaživjela široku kliničku primjenu te se uspješnost perifernih i centralnih blokova živaca i dalje uglavnom testira pomoću kliničkih testova (114).

Middleton i suradnici su opisali uspješnu primjenu fotopletizmografije za procjenu stanja periferne cirkulacije u septičnih bolesnika te time otvorili mogućnost za primjenu fotopletizmografije sa svrhom neinvazivnog hemodinamskog monitoringa u septičnih bolesnika (115). U tom kontekstu, za spomenuti je i prikaz slučaja pacijenta sa difuznim

peritonitisom iz 2019. godine, kada je ezofagealna fotopletizmografija uspješno korištena u svrhu procjene hemodinamske koherencije (116).

Nadalje, fotopletizmografija se može koristiti sa svrhom procjene volumnog statusa u kritično oboljelih pacijenata. Metode minimalno invazivnog hemodinamskog monitoringa, poput LiDCOplus monitoringa (LiDCO – *lithium dilution cardiac output*), već se dugi niz godina koriste za izračun parametara poput varijacije udarnog volumena (SVV – *stroke volume variation*) i varijacije tlaka pulsa (PPV – *pulse pressure variation*) sa svrhom procjene hemodinamskog odgovora nakon primjene intravenskog bolusa tekućine (117). Parametri izvedeni iz krivulje fotopletizmografskog signala, poput PAV (PAV – *pulse amplitude variation*) i PVI (PVI - *pleth variability index*), pokazali su se korisnim alternativama za procjenu volumnog statusa u kritično oboljelih pacijenata (118, 119).

Tijekom posljednjeg desetljeća, došlo je do značajnog tržišnog proboja metoda hemodinamskog monitoringa koje koriste fotopletizmografiju za neinvazivnu procjenu SMV-a (120). Primjer takve tehnologije je esCCO monitoring (esCCO – *estimated continuous cardiac output*), koji algoritamski izračunava SMV na temelju izmjerene vrijednosti PTT (121). Fotopletizmografija se već dugi niz godina koristi sa svrhom hemodinamskog monitoringa te je za očekivati razvoj tehnologije neinvazivnog kontinuiranog monitoringa arterijskog tlaka tijekom narednih godina, upravo zahvaljujući mogućnosti ekstrapolacije vrijednosti arterijskog tlaka iz PTT dobivenog kontinuiranim fotopletizmografskim mjerenjem (28, 76, 96).

2. HIPOTEZA

Ropivakain izaziva manji stupanj simpatektomije u odnosu na levobupivakain tijekom epiduralne analgezije za vaginalni porođaj.

3. CILJEVI RADA

3.1. Opći cilj disertacije:

Ustanoviti i usporediti promjene aktivnosti simpatikusa između dva lokalna anestetika (ropivakaina i levobupivakaina) kod epiduralne analgezije za porod.

3.2. Specifični ciljevi disertacije:

Utvrditi eventualnu razliku broja komplikacija između dvije skupine, koje nastaju kao posljedica simpatektomije (hipotenzija, fetalna bradikardija, hitni carski rez).

Također, specifični cilj istraživanja jest u obje skupine ispitanica, koristeći fotopletizmografiju, detektirati promjene aktivnosti simpatikusa u anatomskom području koje je iznad razine epiduralnog bloka za vaginalni porođaj.

4. MATERIJALI I METODE

Istraživanje je odobreno od strane Etičkog Povjerenstva Klinike za ženske bolesti i porode (datum odobrenja: 09.03.2017., broj protokola: 021-1/38-17) te Etičkog Povjerenstva Kliničkog bolničkog centra Zagreb (datum odobrenja: 16.05.2017., broj protokola: 02/21 AG).

U studiju su uključene sve pacijentice kod kojih je planirana aplikacija epiduralne analgezije tijekom vaginalnog porođaja te su potpisale informirani pristanak i suglasnost za aplikaciju epiduralne analgezije. Također, sve pacijentice uključene u studiju su pročitale informirani pristanak i potpisale suglasnost za sudjelovanje u studiji.

Iz studije su isključene: rodilje sa hipertenzivnim poremećajima trudnoće, rodilje koje su na terapiji vazoaktivnim lijekovima, rodilje sa bolešću perifernih krvnih žila (npr. duboka venska tromboza, Raynaudov sindrom), pretile rodilje (indeks tjelesne mase (BMI – *body mass index*) > 30) te rodilje kod kojih zbog nesuradnje (pomicanje ekstremiteta tijekom snimanja fotopletizmografskog signala) nije bilo moguće zabilježiti adekvatan fotopletizmografski signal.

Zabilježeni su sljedeći opći podaci pacijentica: životna dob, paritet, tjelesna visina i tjelesna težina.

Prije samog postupka aplikacije epiduralne analgezije, tri elektrode elektrokardiograma (EKG) stavljene su na prsni koš pacijentica te je, paralelno sa snimanjem prvog EKG odvoda, zabilježen inicijalni (bazalni) fotopletizmografski signal na prvom prstu lijeve noge te na prvom prstu lijeve ruke. Fotopletizmografski signal je mjeren pomoću malene, neinvazivne probe fotopletizmografskog uređaja koja se omotava oko prsta. Vrijeme potrebno za cijeli opisani postupak (postavljanje EKG elektroda i fotopletizmografske probe, pokretanje uređaja te sam postupak inicijalnog snimanja fotopletizmografskog signala) je oko 3 minute.

Neinvazivnim živinim manometrom, čija je manžeta omotana oko lijeve nadlaktice, zabilježen je arterijski krvni tlak. Također, zabilježen je i subjektivni osjećaj boli pomoću VAS (VAS – *visual analogue scale*) ljestvice koja se kreće u rasponu od 0 do 10.

Nakon sterilnog pranja i pokrivanja sterilnom plahtom, u potkožno masno tkivo (na mjesto uboda epiduralnom iglom) aplicirana je lokalna anestezija (2 ml 2% lidokaina). Za identifikaciju epiduralnog prostora korištena je Tuohy-eva epiduralna igla veličine 17 G. Epiduralni prostor je identificiran metodom gubitka otpora u anatomskom prostoru između trećeg i četvrtog lumbalnog kralješka (L3-4), u sjedećem ili lijevom bočnom položaju rodilje. Nakon identifikacije, epiduralni kateter je plasiran 4-5 centimetara u epiduralni prostor.

Epiduralna analgezija je aplicirana u polaganom bolusu (najprije 5 ml, potom opet 5 ml nakon 3-4 minute) u ležećem položaju pacijentice sa blago (do 30 stupnjeva) uzdignutim uzglavljem. Tijekom aplikacije epiduralne analgezije, sve pacijentice su primile jednaku dozu kohidracije (500 ml Ringerovog laktata intravenski), neovisno o tjelesnoj visini i težini.

S obzirom na tip lokalnog anestetika (ropivakain ili levobupivakain), pacijentice su randomizirane u dvije skupine. Volumeni i koncentracije dvaju korištenih lokalnih anestetika, kao i dodana doza opioida bile su jednake u obje skupine: 10 ml 0.125% ropivakaina + 100 mcg fentanila u prvoj skupini, tj. 10 ml 0.125% levobupivakaina + 100 mcg fentanila u drugoj skupini. Studija je dizajnirana kao jednostruko slijepa (slijepa za ispitanice). Fotopletizmografski signal na prvom prstu lijeve noge te na prvom prstu lijeve ruke, zabilježen je u još 3 navrata nakon aplikacije cijele bolus doze epiduralne analgezije: 5 minuta, 10 minuta te 20 minuta nakon aplikacije cijele bolus doze epiduralne analgezije (prvi odvod EKG-a bilježen je simultano sa svakim fotopletizmografskim snimanjem, identično kao i kod snimanja inicijalnog fotopletizmografskog signala). Krvni tlak, mjeren živinim manometrom, kao i

subjektivni osjećaj boli, mjeren VAS ljestvicom, također su zabilježeni 5 minuta, 10 minuta i 20 minuta nakon aplikacije cijele bolus doze epiduralne analgezije.

Zaključno: fotopletizmografski signal na prvom prstu lijeve noge (mjeren simultano sa EKG-om), fotopletizmografski signal na prvom prstu lijeve ruke (mjeren simultano sa EKG-om), krvni tlak (mjeren živinim manometrom) te subjektivan osjećaj boli (mjeren VAS ljestvicom), izmjereni su u 4 vremenske točke:

1. Prije aplikacije epiduralne analgezije.

2. 5 minuta nakon aplikacije epiduralne analgezije.

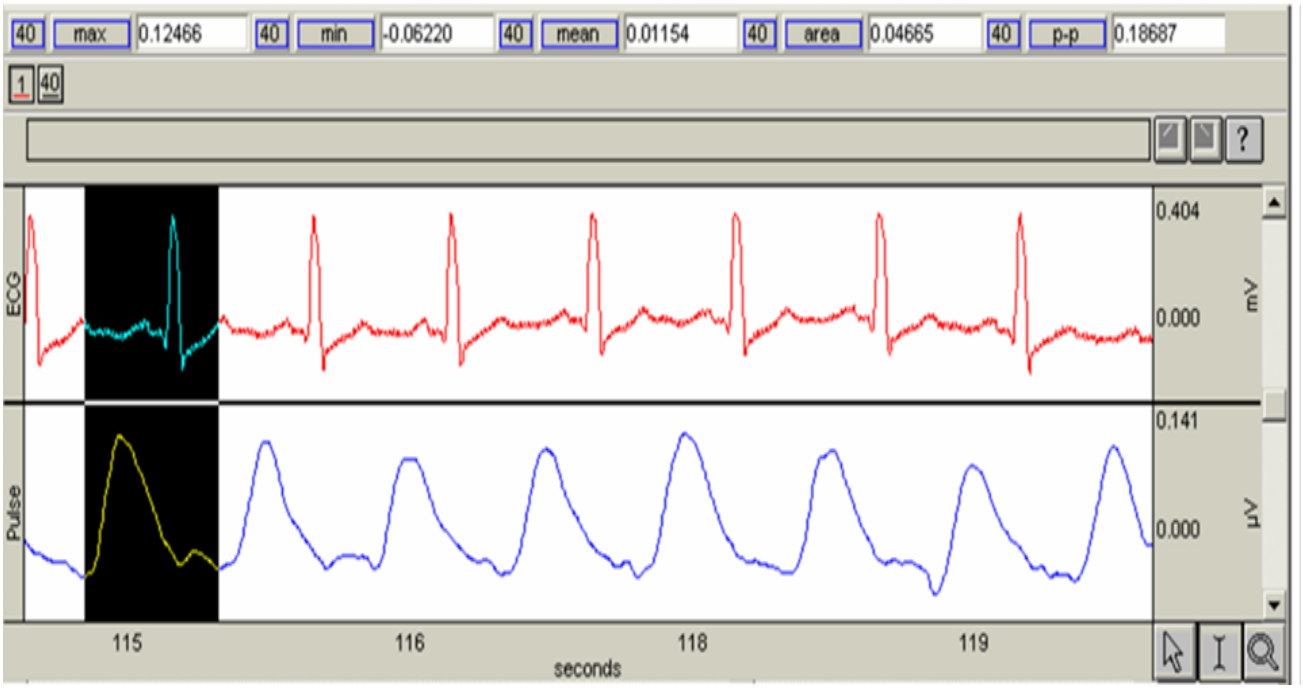
3. 10 minuta nakon aplikacije epiduralne analgezije.

4. 20 minuta nakon aplikacije epiduralne analgezije.

Svaka snimka fotopletizmografskog signala mjerena simultano sa prvim odvodom EKG-a, automatski je pohranjena u bazu podataka softvera BIOPAC SS4LA te je svaka učinjena snimka retrogradno analizirana kako bi se iz nje izvukli brojčani podaci koji u kvantitativnom (brojčanom) smislu opisuju krivulju izmjerenog fotopletizmografskog signala. Za potrebe istraživanja, analizirani su sljedeći parametri krivulje fotopletizmografskog signala: AUCPPG i PTT. Krivulja fotopletizmografskog signala prikazuje se na zaslonu računala simultano sa signalom prvog odvoda elektrokardiograma (slika 8) (122). Svako mjerenje fotopletizmografskog signala izvedeno je u vremenskoj sekvenci trajanja 30 sekundi te je automatski pohranjeno u računalo kao zasebna datoteka. Korišteni softver (BIOPAC SS4LA) omogućava retrogradno otvaranje pohranjene datoteke u obliku kontinuiranog fotopletizmografskog signala, kao i detaljnu analizu svakog snimljenog signala. Prilikom analize svakog izmjerenog fotopletizmografskog signala, izabrana je sekvenca od 10 fotopletizmografskih pulzacija sa relativno niskim fluktuacijama te su iz svake snimke izvedena

dva parametra za analizu: površina ispod krivulje i vrijeme putovanja pulsa. Korišteni softver omogućava automatski izračun spomenutih parametara. AUCPPG je definirana čitavom površinom ispod krivulje fotopletizmografskog signala, a PTT je definiran kao vremenski interval između vrha R zupca na EKG-u i vrha krivulje fotopletizmografskog signala unutar istog srčanog ciklusa.

Slika 8. Simultani prikaz krivulje fotopletizmografskog signala i prvog odvoda elektrokardiograma na zaslonu računala



Spomenuti brojčani parametri, izvedeni iz izmjerenih krivulja fotopletizmografskog signala, unešeni su u Excel tablicu i iskorišteni za statističku analizu, kao i sva mjerenja krvnog tlaka, sva mjerenja subjektivnog osjećaja boli te opći podaci pacijentica.

Parametri izvedeni iz krivulja izmjerenih u anatomskom području koje je zahvaćeno epiduralnim blokom (prvi prst lijeve noge), uspoređeni su između dvaju skupina. Parametri izvedeni iz krivulja izmjerenih u anatomskom području iznad razine epiduralnog bloka (prvi prst lijeve ruke) također su uspoređeni između skupina.

Istraživanje je provedeno u kabinama Odjela rađaonice Klinike za ženske bolesti i porode, sa kontroliranom sobnom temperaturom od 24°C. Potencijalna hipotenzija kao posljedica simpatektomije, definirana je padom sistoličkog krvnog tlaka ispod 100 mmHg i/ili padom sistoličkog krvnog tlaka za 20-30% ispod inicijalne vrijednosti. Unutar obje skupine ispitanica zabilježene su epizode hipotenzije kao i potencijalne posljedice hipotenzije, poput fetalne bradikardije te posljedičnog hitnog carskog reza (123-129). Otkucaji djetetovog srca nadzirani su kardiotokogramom tijekom čitavog postupka. Hipotenzija je liječena premještanjem trudnice u lijevi bočni položaj, intravenskim bolusom tekućine, primjenom kisika na masku te intravenskim bolusima efedrina u dozama od 5 do 10 mg.

Kontinuirane demografske varijable (životna dob, tjelesna visina, tjelesna težina i BMI) uspoređene su između dvaju skupina Mann-Whitney testom ili t-testom za nezavisne uzorke.

Kategoričke demografske varijable (paritet) uspoređene su između dvaju skupina Chi-square testom.

Parametri izvedeni iz krivulje fotopletizmografskog signala (AUCPPG i PTT), sistolički i dijastolički krvni tlak te iznos VAS ljestvice, uspoređeni su RM-ANOVA testom.

Veličina uzorka pacijenata potrebnog za studiju, izračunata je sample size testom u programu MedCalc 9.5.1.0., temeljem pilot studije u koju je bilo uključeno 5 pacijentica po skupini. Na temelju parametra AUCPPG, izmjerenog na prvom prstu lijeve noge u 20-oj minuti, dobivene su srednje vrijednosti i standardna devijacija za obje skupine: 0,08699 +/- 0,05150 za grupu 1 (ropivakain) i 0,1502 +/- 0,1030 za grupu 2 (levobupivakain). Na temelju razlike srednjih vrijednosti između dvaju skupina (0,06321) te standardnih devijacija, dobivena je veličina uzorka od 28 pacijentica po skupini. Tip 1 pogreške (type I error/alpha, significance), postavljen je kao 0.05, tip 2 pogreške (type II error/beta, power), postavljen je kao 0.20, a omjer veličine grupa postavljen je kao 1. Uzevši u obzir kriterije isključenja iz studije, odlučeno je u studiju uključiti 30 pacijentica po skupini, umjesto inicijalno izračunatih 28. Ukupno vrijeme trajanja studije bilo je 3 mjeseca.

5. REZULTATI

Demografski podaci pacijentica prikazani su u tablici 4.

Tablica 4. Demografski podaci pacijentica. Razlike u dobi, tjelesnoj visini i tjelesnoj težini prikazane su kao srednja vrijednost i standardna devijacija (mean±SD). Razlike u indeksu tjelesne mase (BMI – body mass index) prikazane su kao medijan i interkvartilni raspon (median, IQR). Razlike u paritetu prikazane su u postocima.

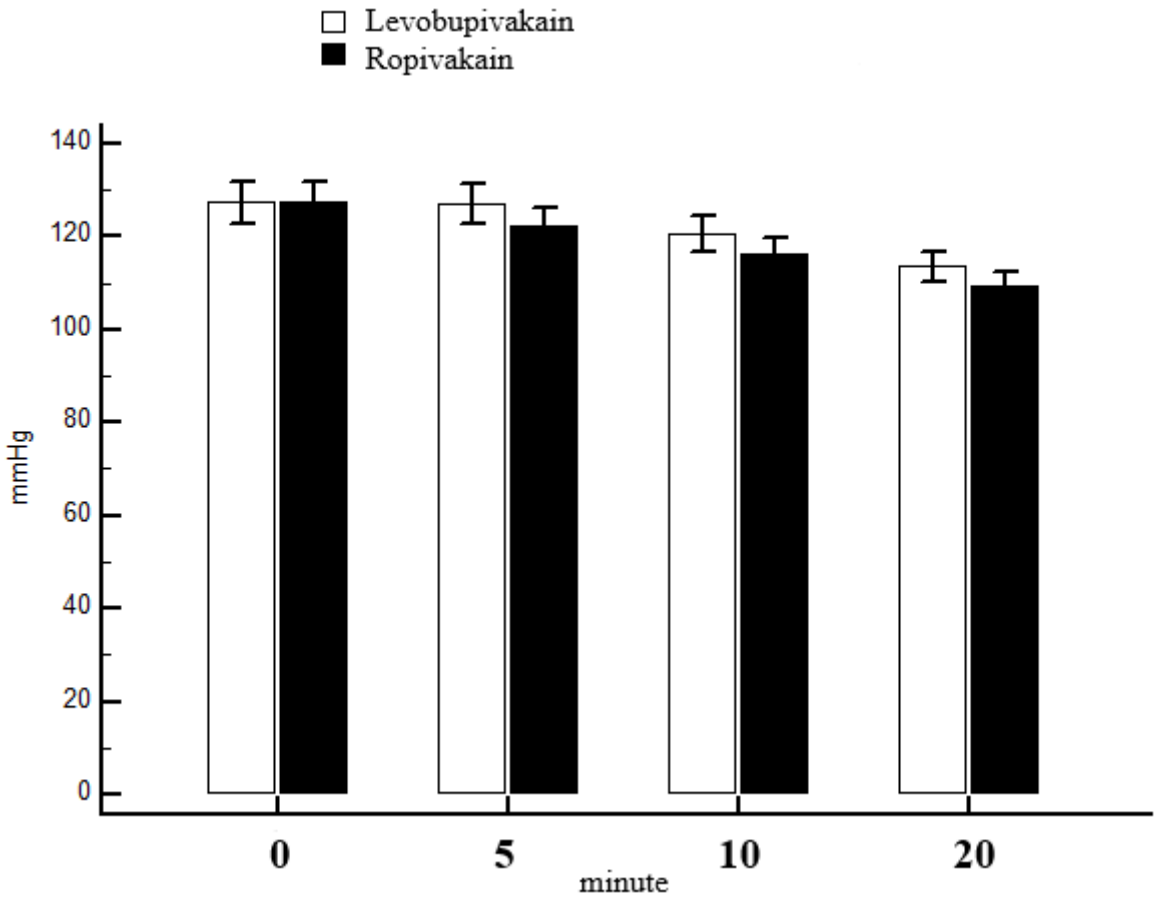
	Skupina 1 (ropivakain) (N=30)	Skupina 2 (levobupivakain) (N=30)	P
Dob (godine) (mean±SD)	30.1±4.6	30.9±5.2	P = 0.4934 (t-test za nezavisne uzorke)
Tjelesna visina (cm) (mean±SD)	168.9±6.5	168.3±7.9	P = 0.306 (t-test za nezavisne uzorke)
Tjelesna težina (kg) (mean±SD)	77.1±8.2	78.0±9.7	P=0.699 (t-test za nezavisne uzorke)
BMI, kg/m^2 (median, IQR)	26.8, 3.0	28.5, 3.2	P = 0.1315 (Mann-Whitney test za nezavisne uzorke)
Paritet	N (%)		
1	11 (36.7)	13 (43.3)	P = 0.231 (Chi-square test)
2	15 (50.0)	8 (26.7)	
3	3 (10.0)	6 (20.0)	
4	1 (3.3)	3 (10.0)	

Razlike u vrijednostima sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka te VAS ljestvice između dvaju skupina, prikazane su u tablici 5 te slikama 9, 10 i 11.

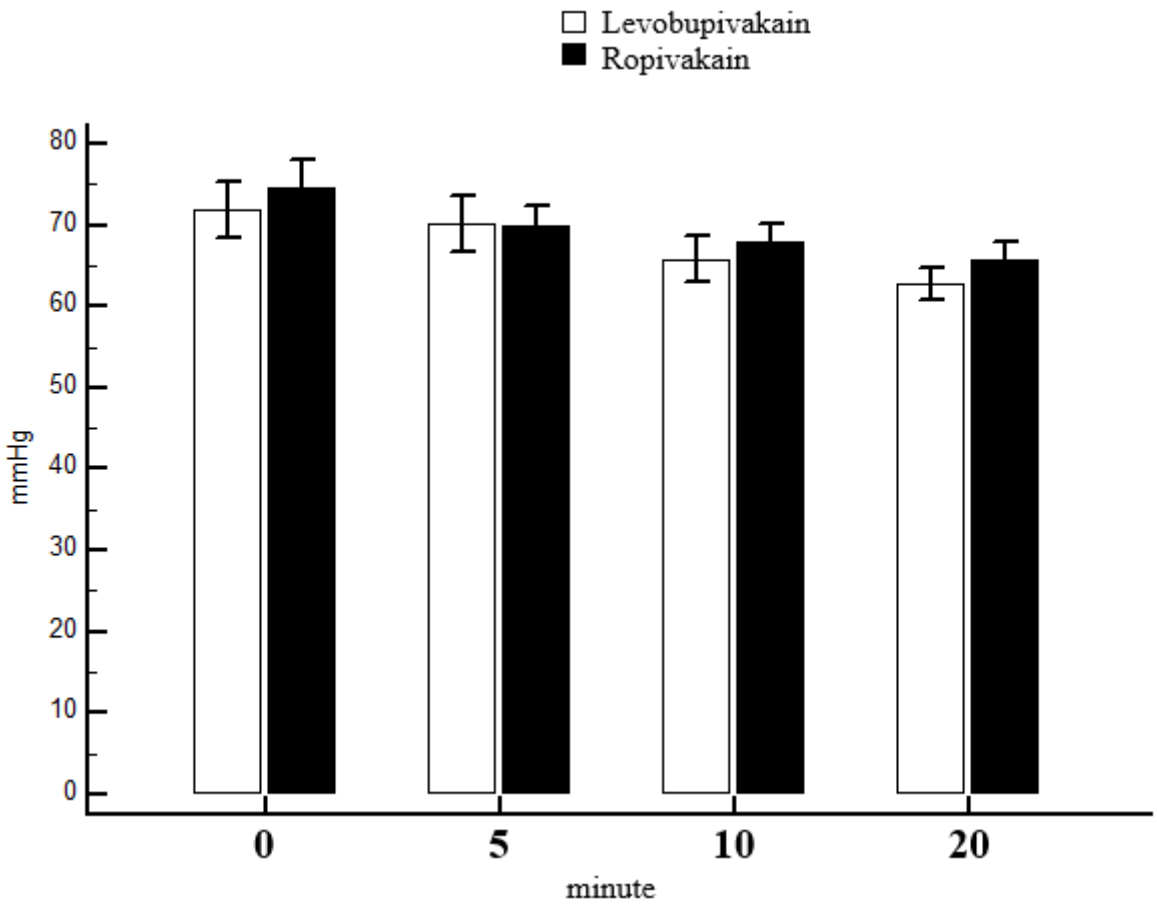
Tablica 5. Vrijednosti sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka te VAS ljestvice. Vrijednosti svih parametara prikazane su kao srednja vrijednost i standardna devijacija (mean±SD).

	Skupina 1 (ropivakain) (N=30)	Skupina 2 (levobupivakain) (N=30)	P
Sistolički krvni tlak (mmHg)			
0	127±12	127±12	
5	123±10	127±12	
10	117±9	121±10	
20	110±8	114±9	
0-20	18±9	14±11	0.108 (t-test za nezavisne uzorke)
Dijastolički krvni tlak (mmHg)			
0	75±9	72±9	
5	70±7	70±9	
10	68±6	66±8	
20	66±5	63±5	
0-20	9±8	9±7	0.859 (t-test za nezavisne uzorke)
VAS ljestvica (0-10)			
0	7±1	9±1	
5	6±2	6±2	
10	4±2	4±2	
20	2±1	2±2	0.905 (Chi-square test)

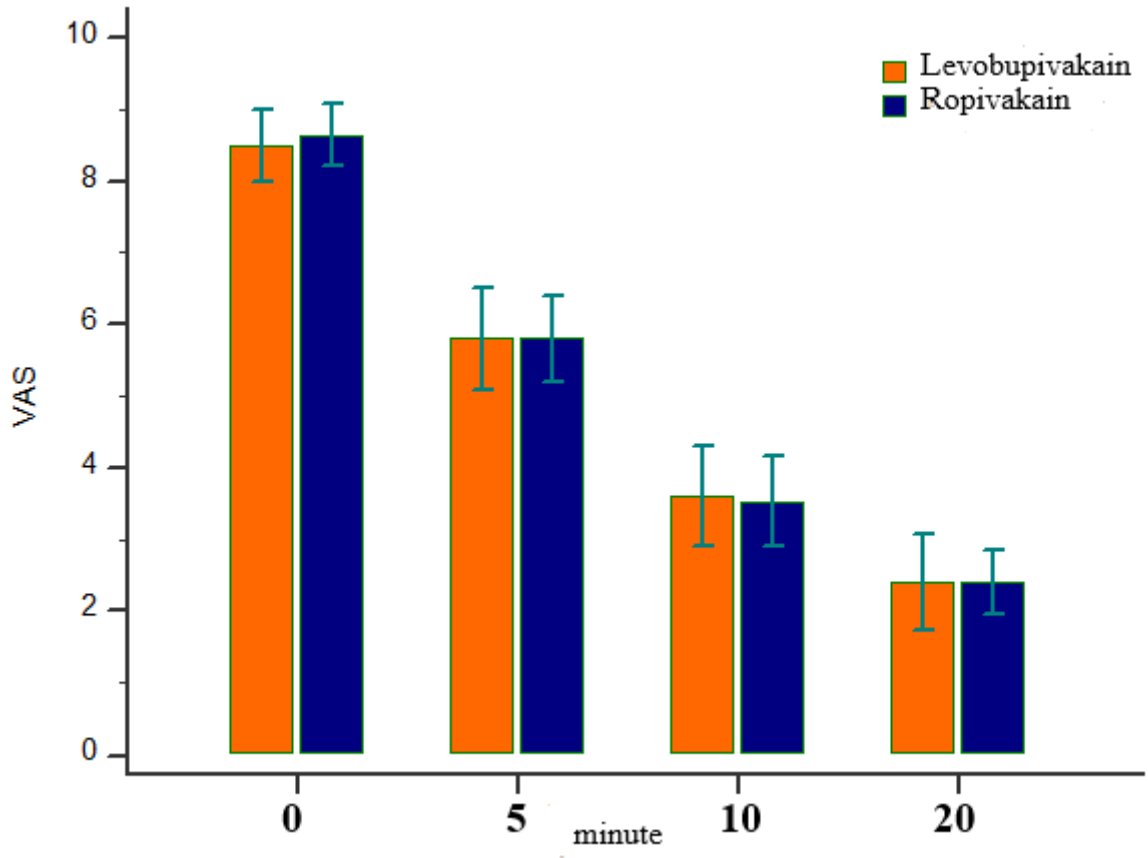
Slika 9. Razlike između skupina u vrijednostima sistoličkog krvnog tlaka tijekom vremena.



Slika 10. Razlike između skupina u vrijednostima dijastoličkog krvnog tlaka tijekom vremena.



Slika 11. Razlike između skupina u vrijednostima VAS ljestvice tijekom vremena.



Razlike u vrijednostima parametara izvedenih iz krivulje fotopletizmografskog signala (AUCPPG i PTT) mjerenih na nozi, prikazani su u tablicama 6 i 7 te slikama 12 i 13.

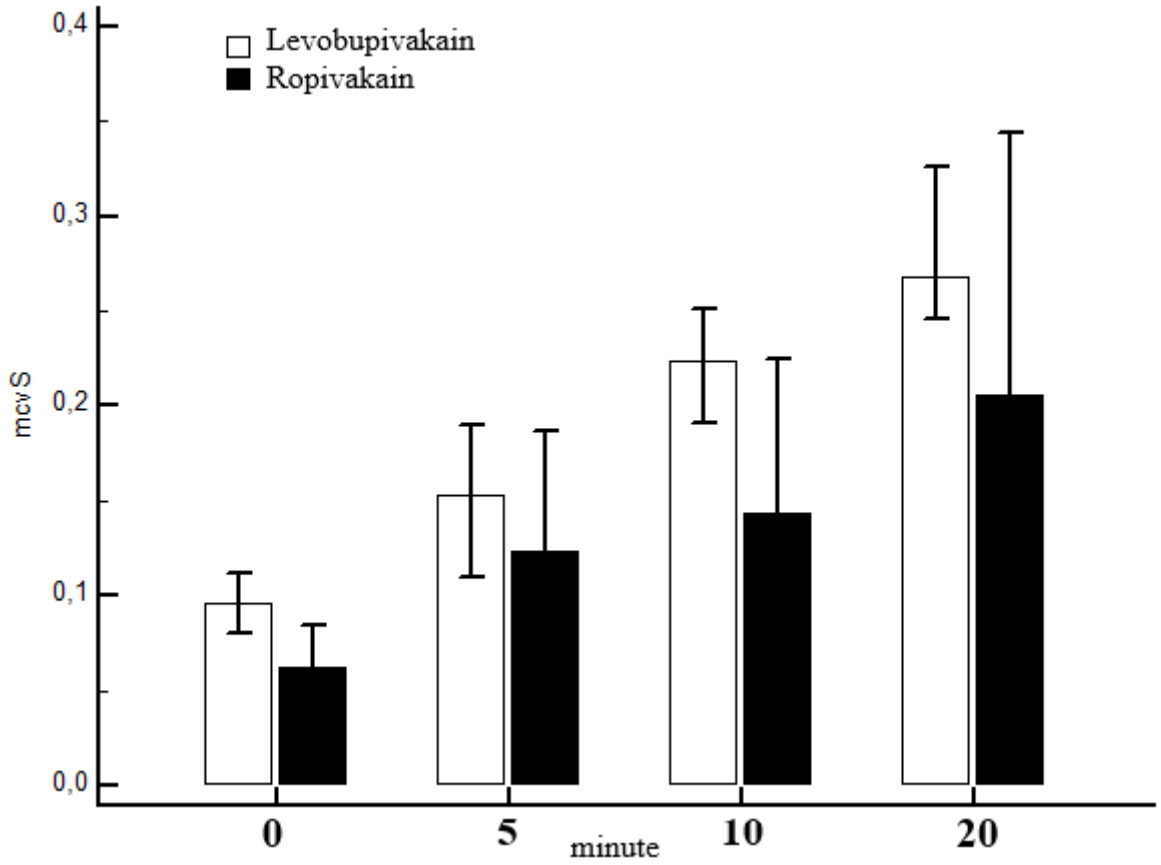
Tablica 6. Razlike između skupina za parametar AUCPPG na nozi. Vrijednosti su prikazane kao medijan (rang:min-max, interkvartilni raspon).

	Skupina 1 (ropivakain) (N=30)	Skupina 2 (levobupivakain) (N=30)	P
Površina ispod krivulje (mcVs)			
0'	0,06054 (0,01285-0,2455, 0,06079)	0,09536 (0,02031-0,1973, 0,09002)	0,057 (Mann-Whitney test za nezavisne uzorke)
5'	0,1232 (0,01131-0,6378, 0,13405)	0,1532 (0,07191-0,3393, 0,115)	0,174 (Mann-Whitney test za nezavisne uzorke)
10'	0,1437 (0,01504-0,7831, 0,18308)	0,2237 (0,08033-0,4121, 0,1293)	0,179 (Mann-Whitney test za nezavisne uzorke)
20'	0,2059 (0,08931-0,7102, 0,3173)	0,2681 (0,08220-0,6618, 0,1266)	0,416 (Mann-Whitney test za nezavisne uzorke)
0'-20'	0,1392 (0,005510-0,5826, 0,18967)	0,1570 (0,007-0,4570, 0,1041)	0,859 (Mann-Whitney test za nezavisne uzorke)
0' vs 20'	<0,001 (Wilcoxonov test uparenih vrijednosti)	<0,001 (Wilcoxonov test uparenih vrijednosti)	

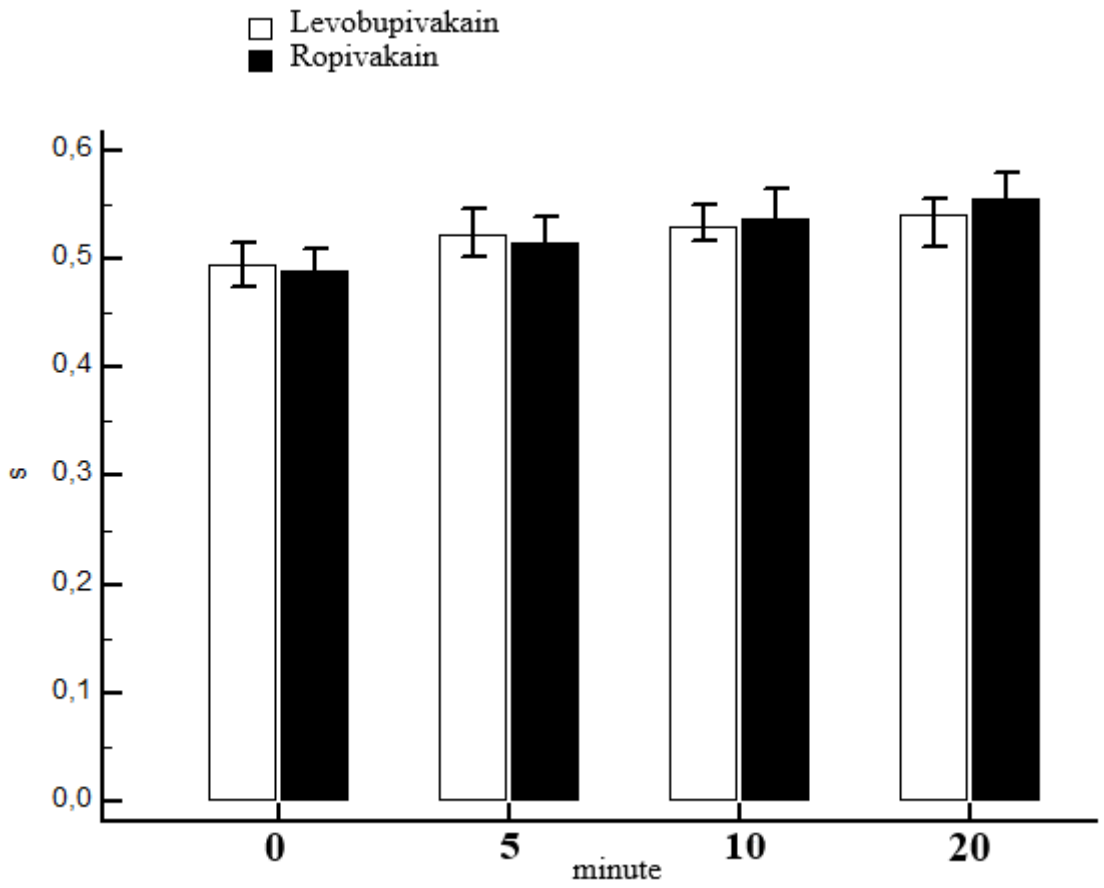
Tablica 7. Razlike između skupina za parametar PTT na nozi. Vrijednosti su prikazane kao medijan (rang:min-max, interkvartilni raspon).

	Skupina 1 (ropivakain) (N=30)	Skupina 2 (levobupivakain) (N=30)	P
Vrijeme putovanja pulsa (s)			
0'	0,4900 (0,4300-0,5950, 0,055)	0,4950 (0,4050-0,5600, 0,06)	0,652 (Mann-Whitney test za nezavisne uzorke)
5'	0,515 (0,47-0,61, 0,045)	0,5225 (0,42-0,595, 0,07)	0,762 (Mann-Whitney test za nezavisne uzorke)
10'	0,5375 (0,6550-0,5000, 0,055)	0,53 (0,455-0,62, 0,07)	0,294 (Mann-Whitney test za nezavisne uzorke)
20'	0,5555 (0,505-0,68, 0,06)	0,54 (0,46-0,625, 0,750)	0,024 (Mann-Whitney test za nezavisne uzorke)
0'-20'	0,0675 (0,005-0,16, 0,007)	0,0375 (0,075-0,17, 0,05)	0,009 (Mann-Whitney test za nezavisne uzorke)
0' vs 20'	<0,001 (Wilcoxonov test uparenih vrijednosti)	<0,001 (Wilcoxonov test uparenih vrijednosti)	

Slika 12. Razlike između skupina za parametar AUCPPG na nozi.



Slika 13. Razlike između skupina za parametar PTT na nozi.



Razlike u vrijednostima parametara izvedenih iz krivulje fotopletizmografskog signala (AUCPPG i PTT) mjerenih na ruci, prikazani su u tablicama 8 i 9 te slikama 14 i 15.

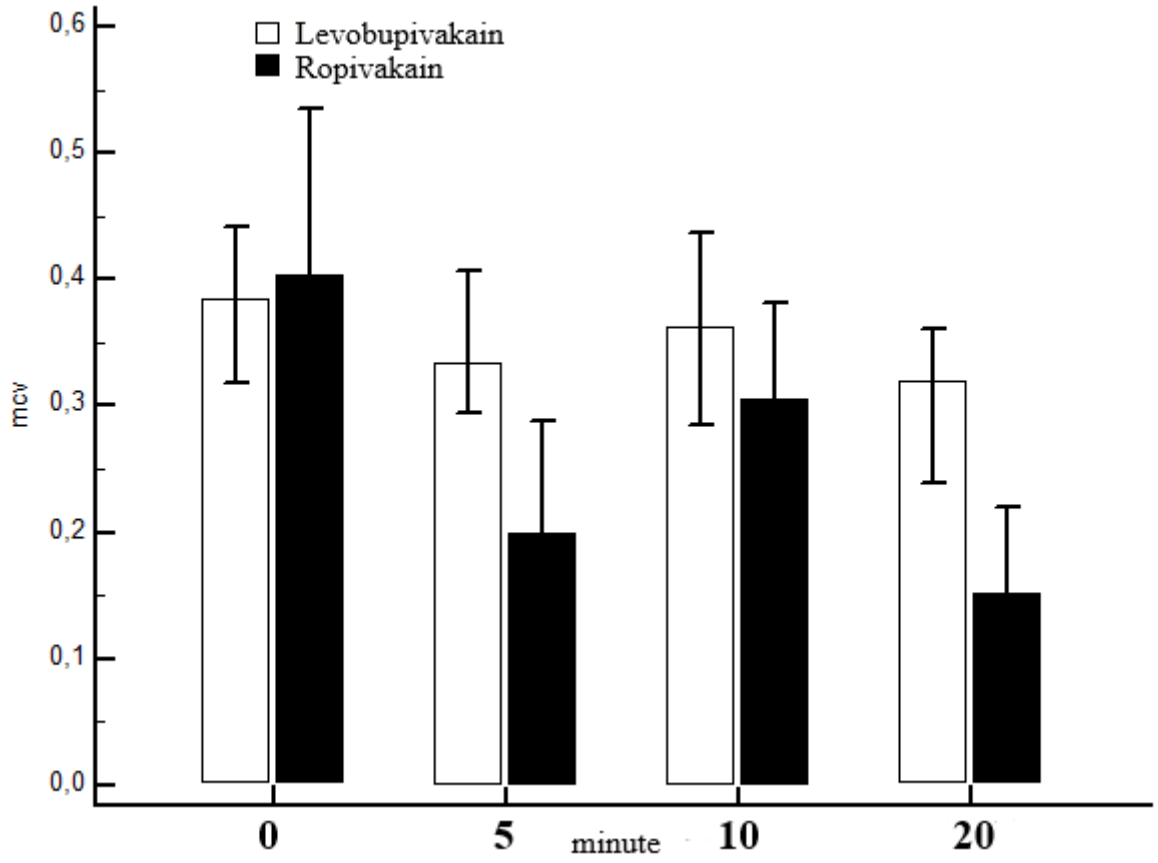
Tablica 8. Razlike između skupina za parametar AUCPPG na ruci. Vrijednosti su prikazane kao medijan (rang:min-max, interkvartilni raspon).

	Skupina 1 (ropivakain) (N=30)	Skupina 2 (levobupivakain) (N=30)	P
Površina ispod krivulje (mcVs)			
0'	0,4028 (0,04577-0,9205, 0,3199)	0,3837 (0,1021-0,9035, 0,307)	0,460 (Mann-Whitney test za nezavisne uzorke)
5'	0,1989 (0,02014-0,7006, 0,198)	0,3345 (0,0515-0,8719, 0,1608)	<0,004 (Mann-Whitney test za nezavisne uzorke)
10'	0,3054 (0,03400-0,6655, 0,2701)	0,3627 (0,1033-0,9348, 0,1654)	0,114 (Mann-Whitney test za nezavisne uzorke)
20'	0,1510 (0,01258-0,5006, 0,19105)	0,3178 (0,01825-0,5633, 0,1947)	0,004 (Mann-Whitney test za nezavisne uzorke)
0'-20'	0,2080 (0,03308-0,6819, 0,1979)	0,02913 (-0,1744-0,7518, 0,19579)	<0,001 (Mann-Whitney test za nezavisne uzorke)
0' vs 20'	<0,001 (Wilcoxonov test uparenih vrijednosti)	0,011 (Wilcoxonov test uparenih vrijednosti)	

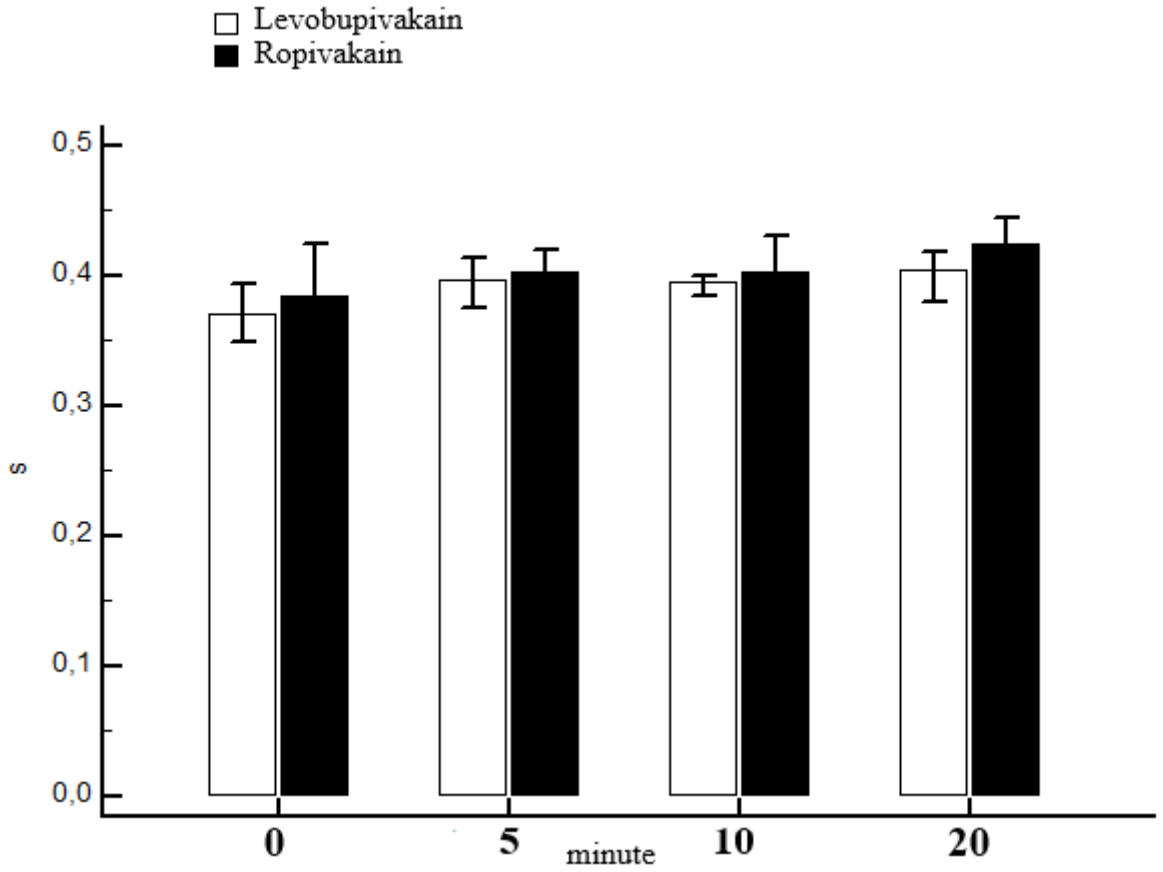
Tablica 9. Razlike između skupina za parametar PTT na ruci. Vrijednosti su prikazane kao medijan (rang:min-max, interkvartilni raspon).

	Skupina 1 (ropivakain) (N=30)	Skupina 2 (levobupivakain) (N=30)	P
Vrijeme putovanja pulsa (s)			
0'	0,385 (0,32-0,505, 0,075)	0,37 (0,205-0,49, 0,055)	0,160 (Mann-Whitney test za nezavisne uzorke)
5'	0,4025 (0,33-0,515, 0,05)	0,3975 (0,32-0,495, 0,055)	0,549 (Mann-Whitney test za nezavisne uzorke)
10'	0,4025 (0,315-0,535, 0,06)	0,395 (0,35-0,56, 0,065)	0,420 (Mann-Whitney test za nezavisne uzorke)
20'	0,425 (0,35-0,54, 0,085)	0,405 (0,32-0,595, 0,55)	0,391 (Mann-Whitney test za nezavisne uzorke)
0'-20'	0,0275 (-0,07-0,145, 0,08)	0,0275 (-0,065-0,245, 0,075)	0,600 (Mann-Whitney test za nezavisne uzorke)
0' vs 20'	0,007 (Wilcoxonov test uparenih vrijednosti)	<0,001 (Wilcoxonov test uparenih vrijednosti)	

Slika 14. Razlike između skupina za parametar AUCPPG na ruci.



Slika 15. Razlike između skupina za parametar PTT na ruci.



6. RASPRAVA

Ropivakain i levobupivakain se rutinski koriste, u ekvivalentnim koncentracijama, za epiduralnu analgeziju pri vaginalnom porođaju (8, 133).

U nekoliko studija na životinjskim modelima, dokazano je kako ropivakain ima niži potencijal kardiovaskularne toksičnosti u odnosu na levobupivakain (9,10). Groban i suradnici su ispitivali uspješnost reanimacije pasa nakon administracije toksičnih doza lokalnih anestetika te su zaključili kako intoksikacija bupivakainom i levobupivakainom rezultira značajno manjim šansama za uspješnu kardijalnu reanimaciju u usporedbi sa intoksikacijom ropivakainom te posebice lidokainom (9). Isti autori navode kako manja molekularna veličina lokalnog anestetika rezultira smanjenim potencijalom za depresivni učinak na srčane miocite (10). U studiji na zdravim volonterima, ispitivana je razlika neurološke i kardiovaskularne toksičnosti između 0.5% levobupivakaina i 0.5% ropivakaina te je zaključeno kako između dva lokalna anestetika ne postoje razlike u sljedećim toksičnim učincima: brzina nastupa neuroloških simptoma od početka intravenske infuzije, promjena SI (SI – *stroke index*), promjena CI (CI – *cardiac index*), promjena širine PR intervala, QRS kompleksa, QT intervala, QTc inervala te promjena srčane frekvencije (11). Premda postoje publikacije u kojima je manji potencijal kardiovaskularne toksičnosti ropivakaina pripisivan njegovoj manjoj potentnosti u odnosu na levobupivakain, trenutno prevladava stav kako ropivakain ima niži intrinzični potencijal kardiovaskularne toksičnosti u odnosu na levobupivakain (12, 61).

U našoj studiji, mjerena je aktivnost simpatičkog živčanog sustava pomoću fotopletizmografije tijekom prvih 20 minuta nakon aplikacije epiduralne analgezije za vaginalni porođaj što predstavlja vremenski interval unutar kojeg se može očekivati maksimalan efekt lokalnog anestetika na simpatička živčana vlakna (18).

Nisu primijećene razlike između skupina na makrohemodinamskoj razini jer su sistolički i dijastolički krvni tlak opadali tijekom vremena u jednakoj mjeri u obje skupine.

Stupanj hipotenzije tijekom centralnih neuroaksijalnih blokova primarno ovisi o gustoći i distribuciji apliciranog bloka (130). Prema podacima iz literature, postoji snažna korelacija između sistemskog arterijskog tlaka i fotopletizmografskog signala (131, 132).

Incidencija hipotenzije nakon aplikacije centralnog neuroaksijalnog bloka za porođajnu bol je otprilike 10%, a najčešće je definirana padom sistoličkog krvnog tlaka za 20-30% ispod bazalne vrijednosti (133). U našoj studiji, tijekom prvih dvadeset minuta nakon aplikacije epiduralne analgezije, nisu zabilježene epizode hipotenzije niti potencijalne komplikacije poput fetalne bradikardije te hitnog carskog reza.

Fetalna bradikardija najčešće nastupa unutar prvih 20 minuta nakon aplikacije centralnog neuroaksijalnog bloka (133). Premda je fetalna bradikardija nakon aplikacije epiduralne analgezije nepotpuno razjašnjen fenomen, smatra se kako primarno nastaje kao posljedica tahisistolije maternice, odnosno pojačanog tonusa maternice uzrokovanog smanjenjem koncentracije cirkulirajućih kateholamina koji u fiziološkim uvjetima ostvaruju tokolitički učinak putem β_2 adrenergičkih receptora (123-125, 133).

Stavrou i suradnici navode incidenciju fetalne bradikardije od 11% nakon aplikacije epiduralne analgezije za porođajnu bol. U spomenutoj studiji, zabilježen je vrh incidencije fetalne bradikardije unutar prvih 5 do 20 minuta nakon aplikacije epiduralnog bloka no naglašeno je

kako u većini slučajeva dolazi do oporavka fetalne srčane frekvencije, bez potrebe za daljnjim opstetričkim intervencijama (123). Korb i suradnici, u retrospektivnoj analizi uzorka od čak 6676 rodilja, navode incidenciju fetalne bradikardije od čak 14.1% nakon aplikacije epiduralnog bloka tijekom vaginalnog porođaja. U spomenutoj studiji, navodi se i veća incidencija carskog reza u skupini rodilja kod kojih je aplicirana epiduralna analgezija, no bez razlike u Apgar bodovima djeteta nakon dovršetka porođaja (124).

Pitanje učinka epiduralne analgezije na povećanje rizika od carskog reza, godinama je bila predmet debata i kontroverzi. Glavni nedostatak većine provedenih randomiziranih kliničkih studija, sastoji se u nemogućnosti randomizacije trudnica na dvije skupine, od kojih bi kontrolna skupina primila placebo za liječenje porođajne boli (133). Prema rezultatima meta-analize iz 2011. godine, epiduralna analgezija u usporedbi sa sistemskom primjenom opioida za liječenje porođajne boli, rezultira većim rizikom od sljedećih komplikacija: instrumentalno dovršenje porođaja, hipotenzija, motorička blokada, porast tjelesne temperature, retencija urina, produženje drugog porođajnog doba, intravenska administracija oksitocina te dovršenje porođaja carskim rezom zbog fetalnog distresa. Izuzev većeg rizika za carski rez indiciranog fetalnim distresom, ukupna incidencija carskog reza se ne razlikuje između epiduralne analgezije te sistemske primjene opioida za porođajnu bol (134).

Niz podataka iz literature potvrđuje kako intenzitet porođajne boli, kao posljedica faktora poput disfunkcionalnog porođaja ili distocije, rezultira većim rizikom za carski rez, a ne epiduralna analgezija sama po sebi (135, 136, 137).

Za razliku od spinalnog bloka, kod kojeg je zona simpatičkog živčanog bloka obično nekoliko dermatoma viša od zone senzoričkog bloka, tijekom epiduralnog bloka za očekivati je relativno preklapanje zone senzoričkog i simpatičkog bloka (138). Uzevši u obzir spomenutu činjenicu, fotopletizmografski signal bilježen na prvom prstu noge anatomski korelira sa blokiranim preganglijskim simpatičkim živčanim vlaknima. Naime, simpatička živčana vlakna prvog prsta noge polaze od spinalnih živaca, to jest od segmenata leđne moždine do razine četvrtog lumbalnog kralješka (L4). Bol tijekom prvog porođajnog doba prenosi se aferentnim živčanim vlaknima do razine desetog torakalnog (Th10) i prvog lumbalnog kralješka (L1) (133). U svih ispitanica uključenih u studiju, spomenuti segmenti leđne moždine bili su evidentno zahvaćeni epiduralnim blokom, što je primarno vidljivo iz značajnog opadanja VAS ljestvice tijekom vremena u obje skupine. Također, tijekom vremenskog intervala ispitivanja, nije primijećena razlika u VAS ljestvici između dvaju skupina.

AUCPPG je odavno prepoznata kao nezavisni i pouzdani indikator promjene tonusa krvnih žila (89). Babchenko i suradnici su objasnili kako popustljivost arterija raste kao posljedica smanjene simpatičke aktivnosti nakon aplikacije epiduralnog bloka. Povećana arterijska popustljivost rezultira povećanom napetosti arterijske stijenke te posljedično povećanom brzinom širenja pulsnog vala (111, 139, 140). U obje skupine ispitanica, zabilježen je trend povećanja AUCPPG kao i trend povećanja PTT tijekom prvih dvadeset minuta, što se objašnjava učinkom lokalnog anestetika na simpatička živčana vlakna te posljedičnim porastom arterijske popustljivosti u anatomskom području zahvaćenim epiduralnim blokom. Tijekom vremenskog perioda u kojem je mjeren fotopletizmografski signal, nije primijećena razlika između dvaju skupina za parametar AUCPPG.

Za razliku od sistoličke amplitude i širine fotopletizmografskog signala, postoji vrlo mali broj znanstvenih publikacija u kojima je AUCPPG korištena kao nezavisan parametar za procjenu

SVR tijekom anesteziooloških postupaka. Seitsonen i suradnici opisali su AUCPPG kao potencijalan parametar za procjenu nocicepcije tijekom abdominalne histerektomije u općoj balansiranoj anesteziji (87). La Yang i suradnici također spominju AUCPPG kao jedan od potencijalnih parametara za procjenu postoperativne boli (141).

Međutim, pregledom dostupne literature, ograničen je broj radova u kojima je AUCPPG korišten za procjenu SVR tijekom centralnih neuroaksijalnih blokova (142).

Za razliku od AUCPPG, primijećena je razlika između skupina za povećanje vrijednosti PTT između početne i dvadesete minute mjerenja fotopletizmografskog signala (0'-20', P=0,009). Spomenuti podatak govori u prilog tvrdnji kako ipak postoji određena razlika u stupnju simpatektomije između ropivakaina i levobupivakaina te je značajan jer trenutno ne postoje podaci o razlikama u stupnju simpatektomije između različitih lokalnih anestetika.

Pregledom dostupne literature, moguće je pronaći samo studije u kojima je ispitivana razlika u stupnju simpatektomije između različitih koncentracija, doza i volumena istog lokalnog anestetika apliciranog u epiduralni prostor. U svim dostupnim studijama, nedvosmisleno je fotopletizmografskim mjerenjem utvrđeno kako povećanje koncentracije lokalnog anestetika, dovodi do značajnijeg utjecaja na simpatički živčani sustav (3, 4 , 111).

Ginosar i suradnici su ispitivali promjene PI (PI – *pulse oxymeter perfusion index*) nakon aplikacije 0.25% ili 0.5% bupivakaina u epiduralni prostor te su zaključili kako je PI osjetljiviji indikator simpatektomije od MAP-a i promjene u temperaturi kože (3). PI se izračunava putem pulsne oksimetrije te izražava pulsatilni signal kao postotak nepulsatilnog signala (AC/DC x 100) (143).

PI je korišten i sa svrhom procjene stupnja simpatektomije nakon aplikacije 10 ml 0.5%, 10 ml 0.25% te 40 ml 0.0625% bupivakaina u epiduralni prostor te je zaključeno kako povećanje

koncentracije lokalnog anestetika ima značajniji utjecaj na razvoj simpatektomije u odnosu na povećanje doze lokalnog anestetika (4).

Babchenko i suradnici su ispitivali promjenu vrijednosti PTT nakon aplikacije 10 ml 0.5%, 10 ml 0.25% te 40 ml 0.0625% bupivakaina u epiduralni prostor te su, sukladno prethodno opisanim studijama, zaključili kako povećanje vrijednosti PTT reflektira simpatektomiju pouzdanije i osjetljivije u odnosu na konvencionalne metode monitoringa simpatektomije poput MAP-a i promjene u temperaturi kože (111).

U studiji iz 2016.-e godine, van Helzen i suradnici su opisali trend smanjenja vrijednosti PTT, nakon bolnog podražaja izazvanog visokom temperaturom, kao pouzdan marker za detekciju pojačane simpatičke aktivnosti izazvane nociceptivnim podražajem (104). Pregledom dostupne literature, moguće je pronaći niz studija u kojima je PTT korišten kao surogat marker za procjenu simpatičke aktivnosti tijekom anesteziooloških postupaka. Sigtermans i suradnici su uspješno primjenili PTT kao marker nociceptivnog podražaja tijekom laparoskopske i otvorene abdominalne kirurgije (105). Singham i suradnici također uspješno primjenjuju PTT kao surogat marker nociceptivnog podražaja tijekom ginekoloških operacija te zaključuju kako promjena PTT, neovisno o promjenama srčane frekvencije, adekvatno reflektira odgovor simpatikusa na nociceptivni podražaj i fluktuacije u dubini anestezije (106). Za spomenuti je i studiju tijekom koje je ispitivana korelacija vrijednosti PTT sa izgubljenim intravaskularnim volumenom tijekom kirurškog zahvata, te je trend promjene PTT predložen kao potencijalni surogat marker za procjenu intraoperativnog krvarenja (144).

PTT je odavno prepoznati marker promjene simpatičke aktivnosti nakon aplikacije perifernih živčanih blokova te centralnih neuroaksijalnih blokova. Kortekaas i suradnici opisuju trend povećanja PTT nakon aplikacije aksilarnog bloka kao potencijalan marker za detekciju uspješne blokade brahijalnog pleksusa (5). Trend povećanja PTT kao posljedice simpatičke blokade,

korišten je kao marker uspješnog kaudalnog bloka u djece te također i kao marker uspješne blokade lumbalnog simpatičkog ganglija za liječenje neuropatske boli (109, 110). Nadalje, promjena PTT je u nekoliko studija korištena kao marker simpatektomije nakon aplikacije epiduralne anestezije tijekom kirurških zahvata (28, 111).

U opstetričkoj anesteziologiji, PTT je uglavnom korišten kao marker kardiovaskularnih promjena nakon aplikacije spinalnog bloka za carski rez (112, 113).

U studiji iz 2006. godine, Sharwood-Smith i suradnici su zaključili kako povećanje vrijednosti PTT-a za 20%, nakon aplikacije spinalnog bloka za carski rez, ima osjetljivost od 74% i specifičnost od 70% u predviđanju pada MAP-a za više od 10% od osnovne vrijednosti (112). Bolea i suradnici su desetljeće kasnije potvrdili spomenute rezultate te su zaključili kako PTT ima osjetljivost od 76%, specifičnost od 70% te ukupnu točnost od 72% u predviđanju hipotenzije nakon aplikacije spinalnog bloka za carski rez (113).

Međutim, trenutno ne postoje studije u kojima je PTT korišten sa svrhom predviđanja hipotenzije nakon aplikacije epiduralne analgezije za vaginalni porođaj. U tom kontekstu, za spomenuti je prikaz slučaja trudnice, kada je pomoću neinvazivnog esCCO monitoringa, uspješno zabilježen dramatičan pad SMV nakon aplikacije epiduralne analgezije za vaginalni porođaj (145).

U literaturi trenutno ne postoje podaci o tome koji je parametar fotopletizmografskog signala (AUCPPG ili PTT) osjetljiviji indikator simpatektomije, to jest promjene u tonusu krvnih žila izazvane simpatektomijom.

Za razliku od trenda kontinuiranog porasta vrijednosti AUCPPG i PTT mjerenih na nozi, promjene dvaju parametara mjerenih na ruci pokazuju drugačije trendove. PTT mjeren na ruci pokazuje trend kontinuiranog porasta tijekom prvih dvadeset minuta nakon aplikacije

epiduralne analgezije u obje skupine, no bez značajnih razlika između skupina. Iz navedenog se može zaključiti kako raste popustljivost krvnih žila iznad razine epiduralnog bloka. Promjene u AUCPPG izmjerene na ruci, značajno su dinamičnije te ih je stoga i teže interpretirati. Iz dobivenih rezultata, vidljiv je pad vrijednosti AUCPPG u obje skupine pet minuta nakon aplikacije epiduralnog bloka. Međutim, već u desetoj minuti dolazi do ponovnog porasta vrijednosti AUCPPG, da bi se u dvadesetoj minuti vrijednost AUCPPG opet smanjila. Iz opisane dinamike promjena, može se zaključiti kako se simpatička aktivnost iznad razine epiduralnog bloka prvo povećava, a potom smanjuje. Također, zanimljiva je i značajna razlika AUCPPG između dvaju skupina zabilježena u petoj (P<0,004) i dvadesetoj (P=0,004) minuti mjerenja.

Usprkos zabilježenoj dinamici promjena AUCPPG iznad razine epiduralnog bloka, za naglasiti je kako razlika AUCPPG između bazalne vrijednosti i vrijednosti zabilježene dvadeset minuta nakon aplikacije epiduralnog bloka (0' vs 20') pokazuje trend značajnog porasta vrijednosti u obje skupine (P<0,001 za ropivakain i P=0,011 za levobupivakain). Spomenuta razlika AUCPPG između bazalne vrijednosti i vrijednosti u dvadesetoj minuti, također potvrđuje kako se ukupna aktivnost simpatikusa iznad razine epiduralnog bloka smanjuje, što je u skladu sa zabilježenim trendom promjena vrijednosti PTT izmjerenih na ruci.

U literaturi trenutno ne postoje podaci o promjenama simpatičke aktivnosti, mjerene fotopletizmografijom, iznad razine centralnog neuroaksijalnog bloka. Za spomenuti je studija tijekom koje su bilježeni varijabilnost srčanog ritma (HRV – *heart rate variability*) i varijabilnost krvnog tlaka (BPV – *blood pressure variability*) nakon aplikacije epiduralne analgezije za vaginalni porođaj. Premda je potvđeno kako se HRV i BPV ne mijenjaju nakon aplikacije epiduralne analgezije, omjer niskih i visokih srčanih frekvencija te omjer visokih i niskih frekvencija krvnog tlaka se smanjuju, što govori u prilog smanjenju ukupne simpatičke

aktivnosti kao posljedice smanjenja razine boli i anksioznosti nakon aplikacije epiduralne analgezije (146). Rezultati opisane studije u skladu su i sa rezultatima našeg istraživanja vezanim uz smanjenje simpatičke aktivnosti iznad razine epiduralnog bloka.

Glavni nedostatak naše studije sastoji se u istovremenoj primjeni opioida i lokalnog anestetika u epiduralni prostor, unatoč činjenici kako je fotopletizmografijom isključivo ispitivan učinak lokalnog anestetika na simpatička živčana vlakna. Međutim, za razliku od lokalnih anestetika, opioidi nemaju direktan učinak na simpatička živčana vlakna. Opioidi ostvaruju analgetske učinke vezivanjem na opioidne receptore, dominantno putem spinalnih, ali i supraspinalnih mehanizama (147, 148). Dakle, moguć je jedino indirektni učinak opioida na simpatički živčani sustav, putem centralnog smanjenja simpatičke aktivnosti kao posljedice smanjenja razine boli i anksioznosti nakon aplikacije epiduralne analgezije. Za spomenuti je studija tijekom koje je ispitivana razlika epiduralnog i intravenskog fentanila na autonomni živčani sustav te je zaključeno kako je antinociceptivni učinak epiduralnog fentanila posljedica spinalnog mehanizma, no spomenuti spinalni učinak nije mjerljiv u kontekstu promjena sistemskog arterijskog tlaka (149). Opisani zaključak u skladu je sa odavno utvrđenom spoznajom kako opioidi isključivo u suprakliničkim dozama ostvaruju značajne učinke na popustljivost krvnih žila i kontraktilitet miokarda (147).

Nadalje, u suvremenoj praksi liječenja porođajne boli, bilo bi medicinski i etički neopravdano aplicirati isključivo lokalni anestetik u epiduralni prostor. Naime, kombinacija lokalnog anestetika i opioida ima sinergistički učinak na liječenje porođajne boli, te je upravo zahvaljujući aplikaciji opioida u epiduralni prostor, moguća primjena nižih doza i koncentracija lokalnog anestetika (npr. 0.125% levobupivakain ili 0.125% ropivakain) (8, 133).

Izuzimanje opioida iz epiduralne analgezije za porođajnu bol, zahtijevalo bi primjenu viših doza i koncentracija lokalnog anestetika sa svrhom postizanja istog analgetskog učinka (npr. 10 ml

0.25% levobupivakaina ili 10 ml 0.25% ropivakaina). Međutim, primjena viših doza i koncentracija lokalnog anestetika u epiduralni prostor, povećava rizik od značajne motoričke blokade tijekom vaginalnog porođaja, te se smatra neprihvatljivim rizikom (8). Spomenute više doze i koncentracije lokalnih anestetika, sa ili bez opioida, preporučaju se isključivo u situacijama neadekvatne epiduralne analgezije, odnosno neuspjelog ili unilateralnog epiduralnog bloka tijekom vaginalnog porođaja (133).

Također, u obje skupine ispitanica, doze opioida apliciranih u epiduralni prostor bile su jednake (100 mcg fentanila) te je potencijalni centralni učinak opioida na simpatikus jednak u obje skupine, a samim time je onemogućen utjecaj opioida na razliku u stupnju simpatiktomije između dvaju ispitivanih skupina.

7. ZAKLJUČCI

Nakon aplikacije u epiduralni prostor, 0.125% ropivakain i 0.125% levobupivakain ostvaruju učinak na simpatička živčana vlakna na način da smanjuju tonus simpatikusa, što se manifestira povećanjem arterijske popustljivosti ispod razine epiduralnog bloka. Temeljem promjene u AUCPPG, može se zaključiti kako između 0.125% ropivakaina i 0.125% levobupivakaina nema razlike u stupnju simpatektomije tijekom epiduralne analgezije za vaginalni porođaj. Međutim, razlika u promjeni PTT, govori o postojanju potencijalne razlike u stupnju simpatektomije između dva lokalna anestetika. Potrebne su daljnje studije kako bi se utvrdilo koji je parametar (AUCPPG ili PTT) osjetljiviji indikator simpatektomije nakon aplikacije centralnog neuroaksijalnog bloka. Također, potrebna je daljnja evaluacija fotopletizmografije u svrhu predviđanja hemodinamskih posljedica epiduralne analgezije za vaginalni porođaj.

Iz promjena AUCPPG i PTT mjerenih na ruci, za zaključiti je kako se ukupna aktivnost simpatičkog živčanog sustava iznad razine epiduralnog bloka također smanjuje tijekom prvih dvadeset minuta kao posljedica smanjenja centralne aktivnosti simpatikusa. Međutim, promjene simpatičke aktivnosti iznad razine epiduralnog bloka pokazuju promjenjivu dinamiku te su potrebne daljnje studije kako bi se točno utvrdili mehanizmi promjena simpatičke aktivnosti iznad razine centralnog neuroaksijalnog bloka.

Bez obzira na rezultate fotopletizmografskog mjerenja, za naglasiti je kako su 0.125% ropivakain i 0.125% levobupivakain jednako učinkoviti u liječenju boli tijekom vaginalnog porođaja. Također, u kontekstu rizika od hipotenzije izazvane simpatektomijom te neželjenih posljedica poput fetalne bradikardije te hitnog carskog reza, oba lijeka su jednako sigurna za aplikaciju u epiduralni prostor u opisanim dozama i koncentracijama.

8. SAŽETAK

Fotopletizmografijom je moguće kvantificirati razliku u stupnju simpatektomije između lokalnih anestetika nakon aplikacije u epiduralni prostor. Postavljenjem fotopletizmografskog uređaja na ruku, moguće je mjeriti aktivnost simpatikusa iznad razine epiduralnog bloka.

Hipoteza istraživanja je kako ropivakain izaziva manji stupanj simpatektomije u odnosu na levobupivakain nakon aplikacije u epiduralni prostor.

U studiju je uključeno 60 trudnica kod kojih je indicirana epiduralna analgezija za porođaj. Ispitanice su randomizirane s obzirom na tip lokalnog anestetika: 10 ml 0.125% levobupivakaina ili 10 ml 0.125% ropivakaina. Fotopletizmografski signal na ruci i na nozi, krvni tlak te VAS ljestvica (VAS – *visual analogue scale*), zabilježeni su prije, te 5, 10 i 20 minuta nakon aplikacije epiduralne analgezije.

Fotopletizmografski parametri mjereni na nozi pokazuju trend kontinuiranog porasta što odražava simpatektomiju te povećanje vaskularne popustljivosti u anatomskom području zahvaćenim epiduralnim blokom. Premda između levobupivakaina i ropivakaina postoji razlika za PTT (PTT – *pulse transit time*), nisu zabilježene razlike između skupina u smislu analgetskog učinka i hemodinamskih komplikacija te je za zaključiti kako su oba lijeka jednako sigurna i učinkovita za epiduralnu analgeziju.

Temeljem promjena fotopletizmografskih parametara na ruci, za zaključiti je kako se aktivnost simpatikusa smanjuje i iznad razine epiduralnog bloka no potrebne se daljnje studije za konačne zaključke.

9. SUMMARY

Photoplethysmographic evaluation of sympathetic activity during epidural analgesia for vaginal delivery

Krešimir Reiner, Zagreb, 2020

By using photoplethysmography, it is possible to quantify the difference in sympathectomy between local anesthetics after epidural administration. By placing the photoplethysmographic probe on finger, it is possible to measure sympathetic activity above the level of block.

Hypothesis of the study is that ropivacaine causes less sympathectomy than levobupivacaine after epidural administration.

60 parturients were included in the study. Parturients were randomised by the type of local anesthetic administered for epidural analgesia during labour: 10 ml of 0.125% levobupivacaine or 10 ml of 0.125% ropivacaine. Photoplethysmographic signal on toe and finger, blood pressure and VAS (VAS – *visual analogue scale*) were recorded before and 5, 10 and 20 minutes after administering epidural analgesia.

Photoplethysmographic parameters measured on foot increased continuously, which reflects sympathectomy and increased vascular compliance in the level of epidural block. Although a difference was found for PTT (PTT – *pulse transit time*), no differences between groups were found regarding analgesic efficacy and hemodynamic complications which leaded to conclusion that both drugs are equally effective and safe for epidural administration.

Based on photoplethysmographic changes measured on the finger, it is to conclude that sympathetic activity decreases above the level of the block but further studies are necessary for final conclusions.

10. POPIS LITERATURE

1. Elgendi M. On the analysis of fingertip photoplethysmogram signals. Curr Cardiol Rev. 2012; 8(1): 14-25. doi: 10.2174/157340312801215782

2. Tamura T, Maeda Y, Sekine M, Yoshida M. Wearable photoplethysmographic sensors-past and present. Electronics. 2014; 3(2): 282-302. doi:10.3390/electronics3020282

3. Ginosar Y, Weiniger CF, Meroz Y, Kurz V, Bdolah-Abram T, Babchenko A, i sur. Pulse oximeter perfusion index as an early indicator of sympathectomy after epidural anesthesia. Acta Anaesthesiol Scand. 2009 Apr 24. doi: 10.1111/j.1399-6576.2009.01968.x. [Epub ahead of print]

4. Ginosar Y, Weiniger CF, Kurz V, Babchenko A, Nitzan M, Davidson E. Sympathectomy-mediated vasodilation: a randomized concentration ranging study of epidural bupivacaine. Can J Anaesth. 2009 Jan 28. doi: 10.1007/s12630-008-9036-z. [Epub ahead of print]

5. Kortekaas MC, Niehoff SP, van Velzen MHN, Galvin EM, Huygen FJPM, Stolker RJ. Pulse transit time as a quick predictor of a successful axillary brachial plexus block. Acta Anaesthesiol Scand. 2012 Jul 30. doi: 10.1111/j.1399-6576.2012.02746.x. [Epub ahead of print]

6. Bergek C, Zdolsek JH, Hahn RG. Non-invasive blood haemoglobin and plethysmographic variability index during brachial plexus block. Br J Anaesth. 2015 Jan 20. doi: 10.1093/bja/aeu484. [Epub ahead of print]

7. Nitzan M, Babchenko A, Khanokh B, Landau D. The variability of the photoplethysmographic signal - a potential method for the evaluation of the autonomic nervous system. Physiol Meas. 1998; 19(1): 93-102. doi: 10.1088/0967-3334/19/1/008

8. Frölich MA. Obstetric anesthesia. U: Butterworth JF, Mackey DC, Wasnick J, ur. Morgan & Mikhail's clinical anesthesiology. 5. izd. New York: McGraw-Hill; 2013. Str. 843-876.

9. Groban L, Deal DD, Vernon JC, James RL, Butterworth J. Cardiac resuscitation after incremental overdosage with lidocaine, bupivacaine, levobupivacaine and ropivacaine in anesthetized dogs. Anesth Analg. 2001; 92(1): 37-43. doi: 10.1097/00000539-200101000-00008

10. Groban L, Deal DD, Vernon JC, James RL, Butterworth J. Does local anesthetic stereoselectivity or structure predict myocardial depression in anesthetized canines? Reg Anesth Pain Med. 2002; 27(5): 460-8. doi: 10.1053/rapm.2002.35166

11. Stewart J, Kellett N, Castro D. The central nervous system and cardiovascular effects of levobupivacaine and ropivacaine in healthy volunteers. Anesth Analg. 2003; 97(2): 412-6. doi: 10.1213/01.ane.0000069506.68137.f2

12. Zink W, Graf BM. The toxicity of local anesthetics: the place of ropivacaine and levobupivacaine. Curr Opin Anaesthesiol. 2008; 21(5): 645-50. doi: 10.1097/ACO.0b013e32830c214c

13. Grecu L. Autonomic nervous system: physiology and pharmacology. U: Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK, Calahan MK, Stock MC, Ortega R, ur. Clinical Anesthesia. 7. izd. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins; 2013. Str. 362-407.

14. Ramsay J, Larson B. Circulatory Physiology. U: Flood P, Rathmell JP, Shafer S, ur. Stoelting's pharmacology and physiology in anesthetic practice. 5. izd. Philadelphia: Wolters Kluwer Health; 2015. Str. 365-391.

15. Karemaker JM. An introduction into autonomic nervous function. Physiol Meas. 2017 Mar 17. doi: 10.1088/1361-6579/aa6782. [Epub ahead of print]

16. Oreb L, Fudurić S, Vašatko N, Zulić Mirić V. Anestezija i analgezija u porodništvu. U: Kuvačić I, Kurjak A, Đelmiš J, ur. Porodništvo. Zagreb: Medicinska naklada; 2009. Str. 501-511.

17. Reena, Bandyopadhyay KH, Afzal M, Mishra AK, Paul A. Labor epidural analgesia: Past, present and future. Indian Journal of Pain. 2014; 28(2): 71-81. doi: 10.4103/0970-5333.132843

18. Bernards CM, Hoestetter LS. Epidural and spinal anesthesia. U: Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK, Calahan MK, Stock MC, Ortega R, ur. Clinical Anesthesia. 7. izd. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2013. Str. 905-933.

19. Auroy Y, Narchi P, Messiah A, Litt L, Rouvier B, Samii K. Serious complications related to regional anesthesia: results of a prospective survey in France. Anesthesiology. 1997; 87(3): 479-86. doi: 10.1097/00000542-199709000-00005

20. Auroy Y, Benhamou D, Bargues L, Ecoffey C, Falissard B, Mercier FJ, i sur. Major complications of regional anesthesia in France. Anesthesiology. 2002; 97(5) :1274-80. doi: 10.1097/00000542-200211000-00034

21. Birnbach DJ, Ranasinghe JS. Anesthesia complications in the birthplace: is the neuraxial block always to blame? Clin Perinatol. 2008; 35(1): 35-52. doi: 10.1016/j.clp.2007.11.011

22. Cook TM, Counsell D, Wildsmith JA. Major complications of central neuraxial block: report on the Third National Audit Project of the Royal College of Anaesthetists. Br J Anaesth. 2009 Jan 12. doi: 10.1093/bja/aen360. [Epub ahead of print]

23. Dahlgren N, Törnebrandt K. Neurological complications after anaesthesia. A follow-up of 18,000 spinal and epidural anaesthetics performed over three years. Acta Anaesthesiol Scand. 1995; 39(7): 872-80. doi: 10.1111/j.1399-6576.1995.tb04190.x

24. Baldini G, Butterworth JF, Carli F, Cowles EC, Frochlich MA, Giesecke M, i sur. Morgan & Mikhail's clinical anesthesiology. 5.izd. New York: McGraw-Hill; 2013. Tablica 45-6, Complications of neuraxial anesthesia; str. 966.

25. Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK, Calahan MK, Stock MC, Ortega R. Clinical Anesthesia. 7. izd. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2013. Tablica 21-1, Classification of nerve fibers; str. 563.

26. Fink BR. Mechanisms of differential axial blockade in epidural and subarachnoid anesthesia. Anesthesiology. 1989; 70(5): 851-8. doi: 10.1097/00000542-198905000-00023

27. Fink BR. Mechanism of differential epidural block. Anesth Analg. 1986; 65(4): 325-9.

28. Mihaljević, S. Fotopletizmografsko ispitivanje simpatičke blokade izazvane lumbalnom epiduralnom anestezijom bupivakainom i S-(+) ketaminom [disertacija]. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet; 2006.

29. Goswami S, Kachulis B, Mulaikal TA, Shanewise JS. Cardiac Physiology. U: Flood P, Rathmell JP, Shafer S, ur. Stoelting's pharmacology and physiology in anesthetic practice. 5. izd. Philadelphia: Wolters Kluwer Health; 2015. Str. 392-417.

30. Deschamps A, Kaufman I, Backman SB, Plourde G. Autonomic nervous system response to epidural analgesia in laboring patients by wavelet transform of heart rate and blood pressure variability. Anesthesiology. 2004; 101(1): 21-7. doi: 10.1097/00000542-200407000-00006

31. Greenwood JP, Stoker JB, Walker JJ, Mary DA. Sympathetic nerve discharge in normal pregnancy and pregnancy-induced hypertension. J Hypertens. 1998; 16(5): 617-24. doi: 10.1097/00004872-199816050-00009

32. Silver HM, Tahvanainen KU, Kuusela TA, Eckberg DL. Comparison of vagal baroreflex function in nonpregnant women and in women with normal pregnancy, preeclampsia, or gestational hypertension. Am J Obstet Gynecol. 2001; 184(6): 1189–95. doi: 10.1067/mob.2001.112871

33. Voss A, Malberg H, Schumann A, Wessel N, Walther T, Stepan H, i sur. Baroreflex sensitivity, heart rate, and blood pressure variability in normal pregnancy. Am J Hypertens. 2000; 13(11): 1218-25. doi: 10.1016/s0895-7061(00)01199-7

34. Stein PK, Hagley MT, Cole PL, Domitrovich PP, Kleiger RE, Rottman JN. Changes in 24-hour heart rate variability during normal pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 1999; 180(4): 978-85. doi: 10.1016/s0002-9378(99)70670-8

35. Bernstein HH. Physiologic Changes in Pregnancy. U: Santos AC, Epstein JN, Chaudhuri K, ur. Obstetric Anesthesia. New York: McGraw-Hill; 2015. Str. 2-16.

36. Simmons SW, Cyna AM, Dennis AT, Hughes D. Combined spinal-epidural versus epidural analgesia in labour. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2007 [pristupljeno 25.05.2020.]. Dostupno na: https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD003401.pub3/full

37. Masheshwari K, Naguib MA. Local Anesthetics. U: Flood P, Rathmell JP, Shafer S, ur. Stoelting's pharmacology and physiology in anesthetic practice. 5. izd. Philadelphia: Wolters Kluwer Health; 2015. Str. 282-313.

38. Wikipedia: the free encyclopedia [Internet]. St. Petersburg (FL): Wikimedia Foundation, Inc. 2001 – History of neuraxial anesthesia; [ažurirano 08.12.2019; pristupljeno 23.03.2020.]. Dostupno na:

https://en.wikipedia.org/wiki/History_of_neuraxial_anesthesia#cite_note-Gorelick1987-8

39. Gaedcke F. Ueber das Erythroxylin, dargestellt aus den Blättern des in Südamerika cultivirten Strauches Erythroxylon Coca Lam. Archiv der Pharmazie. 1885; 132 (2): 141–50. doi:10.1002/ardp.18551320208

40. Koller K. Über die verwendung des kokains zur anästhesierung am auge. Wiener Medizinische Wochenschrift. 1884; 34: 1276–1309.

41. Corning JL. Spinal anaesthesia and local medication of the cord. New York Medical Journal. 1885; 42: 483–5.

42. Corning JL. A further contribution on local medication of the spinal cord, with cases. New York Medical Record. 1885; 291–3.

43. Gorelick PB, Zych D. James Leonard Corning and the early history of spinal puncture. Neurology. 1987; 37(4): 672–4. doi: 10.1212/wnl.37.4.672

44. Bier A. Versuche uber cocainisirung des ruckenmarkes. Deutsche Zeitschrift Fur Chirurgie. 1899; 51(3–4): 361–9. doi:10.1007/bf02792160.

45. Calatayud J, González A. History of the development and evolution of local anesthesia since the coca leaf. Anesthesiology. 2003; 98(6): 1503-8. doi: 10.1097/00000542-200306000-00031

46. Lin Y, Liu SS. Local Anesthetics. U: Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK, Calahan MK, Stock MC, Ortega R, ur. Clinical Anesthesia. 7. izd. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins; 2013.Str. 561-579.

47. Piehl E, Bucklin AB. Drugs Commonly Used in Obstetric Anesthesia. U: Santos AC, Epstein JN, Chaudhuri K, ur. Obstetric Anesthesia. New York: McGraw-Hill; 2015. Str. 60-77.

48. Becker DE, Reed KL. Local Anesthetics: Review of Pharmacological Considerations. Anesth Prog. 2012; 59(2): 90–102. doi: 10.2344/0003-3006-59.2.90

49. Denson DD, Coyle DE, Thompson GA, Santos D, Turner PA, Myers JA, i sur. Bupivacaine protein binding in the term parturient: effects of lactic acidosis. Clin Pharmacol Ther. 1984; 35(5): 702-9. doi: 10.1038/clpt.1984.98

50. Thomas J, Long G, Moore G, Morgan D. Plasma protein binding and placental transfer of bupivacaine. Clin Pharmacol Ther. 1976; 19(4):426-34. doi: 10.1002/cpt1976194426

51. Santos AC, Karpel B, Noble G. The placental transfer and fetal effects of levobupivacaine, racemic bupivacaine, and ropivacaine. Anesthesiology. 1999; 90(6):1698-703. doi: 10.1097/00000542-199906000-00027

52. Bajwa SJ, Kaur J. Clinical profile of levobupivacaine in regional anesthesia: A systematic review. J Anaesthesiol Clin Pharmacol. 2013; 29(4): 530-9. doi: 10.4103/0970-9185.119172

53. Wikipedia: the free encyclopedia [Internet]. St. Petersburg (FL): Wikimedia Foundation, Inc. 2001 – Stereoisomerism; [ažurirano 05.03.2020; pristupljeno 21.03.2020.]. Dostupno na: https://en.wikipedia.org/wiki/Stereoisomerism#Enantiomers

54. McLeod GA, Burke D. Levobupivacaine. Anaesthesia. 2001; 56(4): 331–41. doi: 10.1046/j.1365-2044.2001.01964.x

55. Casati A, Baciarello M. Enantiomeric local anesthetics: Can ropivacaine and levobupivacaine improve our practice? Curr Drug Ther. 2006; 1(1): 85–9. doi:10.2174/157488506775268506

56. Huang YF, Pryor ME, Mather LE, Veering BT. Cardiovascular and central nervous system effects of intravenous levobupivacaine and bupivacaine in sheep. Anesth Analg. 1998; 86(4): 797–804. doi: 10.1097/00000539-199804000-00023

57. Morrison SG, Dominguez JJ, Frascarolo P, Reiz S. A comparison of the electrocardiographic cardiotoxic effects of racemic bupivacaine, levobupivacaine, and ropivacaine in anesthetized swine. Anesth Analg. 2000; 90(6): 1308–14. doi: 10.1097/00000539-200006000-00009

58. Vladimirov M, Nau C, Mok WM, Strichartz G. Potency of bupivacaine stereoisomers tested in vitro and in vivo: biochemical, electrophysiological, and neurobehavioral studies. Anesthesiology. 2000; 93(3): 744–755. doi: 10.1097/00000542-200009000-00024

59. Burm AG, van der Meer AD, van Kleef JW, Zeijlmans PW, Groen K. Pharmacokinetics of the enantiomers of bupivacaine following intravenous administration of the racemate. Br J Clin Pharmacol. 1994; 38(2): 125–129. doi: 10.1111/j.1365-2125.1994.tb04335.x

60. Burlacu CL, Buggy DJ. Update on local anesthetics: focus on levobupivacaine. Ther Clin Risk Manag. 2008; 4(2): 381–392. doi: 10.2147/tcrm.s1433

61. Kuthiala G, Chaudhary G. Ropivacaine: A review of its pharmacology and clinical use. Indian J Anaesth. 2011; 55(2): 104–110. doi: 10.4103/0019-5049.79875

62. Hansen TG. Ropivacaine: a pharmacological review. Expert Rev Neurother. 2004; 4(5): 781-91. doi: 10.1586/14737175.4.5.781

63. Flood P, Rathmell JP, Shafer S. Stoelting's pharmacology and physiology in anesthetic practice. 5. izd. Philadelphia: Wolters Kluwer Health; 2015. Tablica 10-1. Local Anesthetics; str. 284.

64. French J, Sharp LM. Local anaesthetics. Ann R Coll Surg Engl. 2012; 94(2): 76–80. doi: 10.1308/003588412X13171221502185

65. Hertzman A. The blood supply of various skin areas as estimated by the photoelectric plethysmograph. Amer J Physiol. 1938; 1924: 329-40.

66. Kamshilin AA, Margaryants NB. Origin of Photoplethysmographic Waveform at Green Light. Physics Procedia. 2017; 86: 72-80. doi: 10.1016/j.phpro.2017.01.024

67. Tamura T, Maeda Y, Sekine M, Yoshida M. Wearable photoplethysmographic sensors-past and present. Electronics. 2014; 3(2): 282-302. [slika s interneta]. 2014 Apr 23[pristupljeno17.04.2020.]. Dostupno na: https://www.mdpi.com/2079-9292/3/2/282

68. Nitzan M, Khanokh B, Slovik Y. The difference in pulse transit time to the toe and finger measured by photoplethysmography. Physiol Meas. 2002; 23(1): 85-93. doi: 10.1088/0967-3334/23/1/308

69. Tamura T, Maeda Y, Sekine M, Yoshida M. Wearable photoplethysmographic sensors-past and present. Electronics. 2014; 3(2): 282-302. [slika s interneta]. 2014 Apr 23[pristupljeno17.04.2020.]. Dostupno na: https://www.mdpi.com/2079-9292/3/2/282#

70. Castaneda D, Esparza A, Ghamari M, Soltanpur C, Nazeran H. A review on wearable photoplethysmography sensors and their potential future applications in health care. Int J Biosens Bioelectron. 2018 Aug 6. doi: 10.15406/ijbsbe.2018.04.00125. [Epub ahead of print]

71. Allen J. Photoplethysmography and its application in clinical physiological measurement. Physiol Meas. 2007 Feb 20. doi: 10.1088/0967-3334/28/3/R01. [Epub ahead of print]

72. Nieveen J, Reichert WJ, van der Slikke LB. Photoelectric plethysmography using reflected light. Cardiologia. 1956; 29(3): 160-73. doi: 10.1159/00016560167777

73. Weinmann J, Hayat A, Raviv G. Reflection photoplethysmography of arterial-blood-volume pulses. Med Biol Eng Comput. 1977; 15(1): 22-31. doi: 10.1007/bf02441571

74. de Trafford J, Lafferty K. What does photoplethysmography measure? Medical & Biological Engineering & Computing. 1984; 22(5): 479-480. doi: 10.1007/bf02447713

75. Kamshilin AA, Mamontov OV, Koval VT, Zayats GA, Romashko RV. Influence of a skin status on the light interaction with dermis. Biomed Opt Express. 2015; 6(11): 4326-4334. doi:10.1364/BOE.6.004326

76. Reisner A, Shaltis PA, McCombie D, Asada HH. Utility of the photoplethysmogram in circulatory monitoring. Anesthesiology. 2008; 108(5): 950-8. doi: 10.1097/ALN.0b013e31816c89e1

77. Chan EK, Sorg B, Protsenko D, O'Neil M, Motamedi M, Welch AJ. Effects of compression on soft tissue optical properties. IEEE Journal of Selected Topics in Quantum Electronics. 1996; 2(4): 943-950. doi: 10.1109/2944.577320

78. Kamshilin AA, Margaryants NB. Origin of Photoplethysmographic Waveform at Green Light. Physics Procedia. 2017; 86: 72-80. doi: 10.1016/j.phpro.2017.01.024. Slika 3, New concept for the origin of PPG waveform; str. 77

79. Elgendi M. On the analysis of fingertip photoplethysmogram signals. Curr Cardiol Rev. 2012; 8(1): 14-25. doi: 10.2174/157340312801215782. Slika 9, A typical waveform of the PPG; str. 18

80. Takazawa K, Tanaka N, Fujita M, Matsuoka O, Saiki T, Aikawa M, et al. Assessment of vasoactive agents and vascular aging by the second derivative of photoplethysmogram waveform. Hypertension. 1998; 32(2) :365-70. doi: 10.1161/01.hyp.32.2.365

81. Elgendi M. On the analysis of fingertip photoplethysmogram signals. Curr Cardiol Rev. 2012; 8(1): 14-25. doi: 10.2174/157340312801215782. Slika 2, Common structure for PPG diagnostic system; str. 16

82. Mihaljević, S. Fotopletizmografsko ispitivanje simpatičke blokade izazvane lumbalnom epiduralnom anestezijom bupivakainom i S-(+) ketaminom [disertacija]. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet; 2006. Slika 9, Area (površina ispod krivulje ili AUC=area under curve); str. 29

83. Korhonen I, Yli-Hankala A. Photoplethysmography and nociception. Acta Anasthesiologica Scandinavica. 2009 Jun 30. doi: 10.1111/j.1399-6576.2009.02026.x. [Epub ahead of print]

84. Asada HH, Shaltis P, Reisner A, Sokwoo R, Hutchinson RC. Mobile monitoring with wearable photoplethysmographic biosensors. IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine. 2003 ;22(3): 28-40. doi: 10.1109/memb.2003.1213624

85. Chua CP, Heneghan C. Continuous Blood Pressure Monitoring using ECG and Finger Photoplethysmogram. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc. 2006 ;1: 5117-20. doi: 10.1109/IEMBS.2006.259612

86. Murray W, Foster P. The peripheral pulse wave: information overlooked. Journal of Clinical Monitoring and Computing. 1996; 12(5): 365-77. doi: 10.1007/BF02077634

87. Seitsonen E, Korhonen I, van Gils M, Huiku M, Lötjönen J, Korttila K, et al. EEG spectral entropy, heart rate, photoplethysmography and motor responses to skin incision during sevoflurane anaesthesia. Acta Anasthesiologica Scandinavica. 2005; 49(3): 284-92. doi: 10.1111/j.1399-6576.2005.00654.x

88. Awad A, Haddadin A, Tantawy H, Badr T, Stout R, Silverman D, et al. The relationship between the photoplethysmographic waveform and systemic vascular resistance. Journal of Clinical Monitoring and Computing. 2007 Oct 17. doi: 10.1007/s10877-007-9097-5. [Epub ahead of print]

89. Zaidi SN, Collins SM. Orthostatic stress and area under the curve of photoplethysmography waveform. Biomed Phys Eng Express. 2016; 2(4): 045006

90. Smith RP, Argod J, Pepin JL, Levy PA. Pulse transit time: an appraisal of potential clinical applications. Thorax. 1999; 54(5): 452–458. doi: 10.1136/thx.54.5.452

91. Vairavan M, Augustine S, Shroffe EH. Estimation of physiological parameters and early prediction of cardiovascular risk from ECG and PCG signals. Pensee Journal. 2014; 76(8): 246-258.

92. Augustine S, ResearchGate. Fig 2 [slika s interneta]. 2014 Aug [pristupljeno 8.3.2020.]. Dostupno na: researchgate.net/figure/Pulse-Transit-Time_fig2_270744868

93. van Velzen MHN, Loeve AJ, Niehof SP, Mik EG. Increasing accuracy of pulse transit time measurements by automated elimination of distorted photoplethysmography waves. Med Biol Eng Comput. 2017 Mar 30. doi: 10.1007/s11517-017-1642-x. [Epub ahead of print]

94. Gesche H, Grosskurth D, Küchler G, Patzak A. Continuous blood pressure measurement by using the pulse transit time: comparison to a cuff-based method. Eur J Appl Physiol. 2011 May 10. doi: 10.1007/s00421-011-1983-3. [Epub ahead of print]

95. Patzak A, Mendoza Y, Gesche H, Konermann M. Continuous blood pressure measurement using the pulse transit time: Comparison to intra-arterial measurement. Blood Press. 2015 Apr 10. doi: 10.3109/08037051.2015.1030901. [Epub ahead of print]

96. Mukherjee R, Ghosh S, Gupta B, Chakravarty T. A Literature Review on Current and Proposed Technologies of Noninvasive Blood Pressure Measurement. Telemed J E Health. 2017 Aug 7. doi: 10.1089/tmj.2017.0068. [Epub ahead of print]

97. Wang R, Jia W, Mao ZH, Sclabassi RJ, Sun M. Cuff-Free Blood Pressure Estimation Using Pulse Transit Time and Heart Rate. 2014; 115-118. doi: 10.1109/ICOSP.2014.7014980

98. Bramwell JC, Hill AV. The velocity of pulse wave in man. Proc. Royal Society for Experimental Biology & Medicine. 1922; 93(652): 298-306.

99. Hughes DJ, Babbs CF, Geddes LA, Bourland JD. Measurements of Young's modulus of elasticity of the canine aorta with ultrasound. Ultrason Imaging. 1979; 1(4): 356-67. doi: 10.1177/016173467900100406

100. Gao M, Cheng HM, Sung SH, Chen CH, Olivier NB, Mukkamala R. Estimation of Pulse Transit Time as a Function of Blood Pressure Using a Nonlinear Arterial Tube-Load Model. IEEE Trans Biomed Eng. 2016 Sep 22. doi: 10.1109/TBME.2016.2612639. [Epub ahead of print]

101. Severinghaus JW. Takuo Aoyagi: discovery of pulse oximetry. Anesth Analg. 2007; 105(Suppl 6):S1-4.

102. Nitzan M, Romem A, Koppel R. Pulse oximetry: fundamentals and technology update. Med Devices (Auckl). 2014 Jul 8. doi: 10.2147/MDER.S47319. [Epub ahead of print]

103. Zhang L, Xu L, Zhu J, Gao Y, Luo Z, Wang H, et al. To clarify features of photoplethysmography in monitoring balanced anesthesia, compared with Cerebral State Index. Med Sci Monit. 2014 Mar 25. doi: 10.12659/MSM.889924. [Epub ahead of print]

104. van Velzen MH, Loeve AJ, Kortekaas MC, Niehof SP, Mik EG, Stolker RJ. Effect of heat-induced pain stimuli on pulse transit time and pulse wave amplitude in healthy volunteers. Physiol Meas. 2015 Dec 7. doi: 10.1088/0967-3334/37/1/52. [Epub ahead of print]

105. Sigtermans M, Looijestijn J, Olofsen E, Dahan A. Pulse Transit Time (PTT) Measurements During Laparoscopic and Open Abdominal Surgery: A Pilot Study in ASA I-II Female Patients. The Open Anesthesiology Journal. 2008 May 7. doi: 10.2174/1874321800802010020. [Epub ahead of print]

106. Singham S, Voss L, Barnard J, Sleigh J. Nociceptive and anaesthetic-induced changes in pulse transit time during general anaesthesia. Br J Anaesth. 2003; 91(5): 662-6. doi: 10.1093/bja/aeg235

107. Won YJ, Lim BG, Kim YS, Lee M, Kim H. Usefulness of surgical pleth index-guided analgesia during general anesthesia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Int Med Res. 2018 Sep 9. doi: 10.1177/0300060518796749. [Epub ahead of print]

108. Choi BM, Park C, Lee YH, Shin H, Lee SH, Jeong S, et al. Development of a new analgesic index using nasal photoplethysmography. Anaesthesia. 2018 May 23. doi:10.1111/anae.14327. [Epub ahead of print]

109. Song IK, Ji S, Kim EH, Lee JH, Kim JT, Kim HS. Heart rate variability may be more useful than pulse transit time for confirming successful caudal block under general anesthesia in children. Anesth Pain Med. 2017; 12(2): 140-146. doi: 10.17085/apm.2017.12.2.140

110. Joo EY, Kong YG, Lee J, Cho HS, Kim SH, Suh JH. Change in pulse transit time in the lower extremity after lumbar sympathetic ganglion block: an early indicator of successful block. J Int Med Res. 2017 Jan 17. doi: 10.1177/0300060516681398. [Epub ahead of print]

111. Babchenko A, Davidson E, Adler D, Ginosar Y, Kurz V, Nitzan M. Increase in pulse transit time to the foot after epidural anaesthesia treatment. Med Biol Eng Comput 2000; 38(6): 674-9. doi: 10.1007/BF02344874

112. Sharwood-Smith G, Bruce J, Drummond G. Assessment of pulse transit time to indicate cardiovascular changes during obstetric spinal anaesthesia. Br J Anaesth. 2005 Oct 28. doi: 10.1093/bja/aei266. [Epub ahead of print]

113. Bolea J, Lázaro J, Gil E, Rovira E, Remartínez JM, Laguna P, et al. Pulse Rate and Transit Time Analysis to Predict Hypotension Events After Spinal Anesthesia During Programmed Cesarean Labor. Ann Biomed Eng. 2017 Jul 11. doi: 10.1007/s10439-017-1864-y. [Epub ahead of print]

114. Ode K, Selvaraj S, Smith AF. Monitoring regional blockade. Anaesthesia. 02 Jan 2017. doi: 10.1111/anae.13742. [Epub ahead of print]

115. Middleton PM, Tang CH, Chan GS, Bishop S, Savkin AV, Lovell NH. Peripheral photoplethysmography variability analysis of sepsis patients. Med Biol Eng Comput. 2010 Dec 14. doi: 10.1007/s11517-010-0713-z. [Epub ahead of print]

116. Vacheron CH, Allaouchiche B. Loss of Haemodynamic Coherence, Diagnosed Using a Continuous Monitoring of Oesophageal Photoplethysmography. Turk J Anaesthesiol Reanim. 2019 Sep 2. doi: 10.5152/TJAR.2019.19794. [Epub ahead of print]

117. Drvar Ž, Pavlek M, Drvar V, Tomašević B, Baronica R, Perić M. Varijacija udarnog volumena i tlaka pulsa dobri su pokazatelji hemodinamskog odgovora na nadoknadu volumena u sepsi. Acta Med Croatica. 2013; 67(5): 407-414.

118. Liu T, Xu C, Wang M, Niu Z, Qi D. Reliability of pleth variability index in predicting preload responsiveness of mechanically ventilated patients under various conditions: a systematic review and meta-analysis. BMC Anesthesiol. 2019; 19(1): 67. doi: 10.1186/s12871-019-0744-4

119. Antonsen LP, Kirkebøen KA. Evaluation of Fluid Responsiveness: Is Photoplethysmography a Noninvasive Alternative? Anesthesiol Res Pract. 2012 Feb 28. doi: 10.1155/2012/617380. [Epub ahead of print]

120. Sugo Y, Ukawa T, Takeda S, Ishihara H, Kazama T, Takeda J. A novel continuous cardiac output monitor based on pulse wave transit time. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc. 2010; 2853-6. doi: 10.1109/IEMBS.2010.5626343

121. Biais M, Berthezène R, Petit L, Cottenceau V, Sztark F. Ability of esCCO to track changes in cardiac output. Br J Anaesth. 2015 Jul 23. doi: 10.1093/bja/aev219. [Epub ahead of print]

122. Mihaljević, S. Fotopletizmografsko ispitivanje simpatičke blokade izazvane lumbalnom epiduralnom anestezijom bupivakainom i S-(+) ketaminom [disertacija]. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet; 2006. Slika 7, Parametri jačine signala; str. 28

123. Stavrou C, Hofmeyr GJ, Boezaart AP. Prolonged fetal bradycardia during epidural analgesia. Incidence, timing and significance. S Afr Med J. 1990; 77(2): 66-8.

124. Korb D, Bonnin M, Michel J, Oury JF, Sibony O. Analysis of fetal heart rate abnormalities occurring within one hour after laying of epidural analgesia. J Gynecol Obstet Biol Reprod. 2013 Mar 26. doi: 10.1016/j.jgyn.2013.02.006. [Epub ahead of print]

125. Abrão KC, Francisco RP, Miyadahira S, Cicarelli DD, Zugaib M. Elevation of uterine basal tone and fetal heart rate abnormalities after labor analgesia: a randomized controlled trial. Obstet Gynecol. 2009; 113(1): 41-7. doi: 10.1097/AOG.0b013e31818f5eb6

126. Correa Chacón OC, Fabregat López J. Obstetric epidural analgesia and fetal heart rate: primum non nocere. Minerva Anestesiol. 2010; 76(5): 314-5.

127. Janssen PA, Klein MC, Soolsma JH. Differences in institutional cesarean delivery rates-the role of pain management. J Fam Pract. 2001; 50(3): 217-23.

128. Morton SC, Williams MS, Keeler EB, Gambone JC, Kahn KL. Effect of epidural analgesia for labor on the cesarean delivery rate. Obstet Gynecol. 1994; 83(6): 1045-52. doi: 10.1097/00006250-199406000-00029

129. Klein MC. Does epidural analgesia increase rate of cesarean section? Can Fam Physician. 2006; 52(4): 419–421.

130. Carpenter RL, Caplan RA, Brown DL, Stephenson C, Wu R. Incidence and risk factors for side effects of spinal anesthesia. Anesthesiology. 1992; 76(6): 906-16. doi: 10.1097/00000542-199206000-00006

131. Jeong IC, Ko JI, Hwang SO, Yoon HR. A new method to estimate arterial blood pressure using photoplethysmographic signal. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc. 2006;1: 4667-70. doi: 10.1109/IEMBS.2006.260663

132. Xiaochuan H, Goubran RA, Liu XP. Evaluation of the correlation between blood pressure and pulse transit time. IEEE International Symposium on Medical Measurements and Applications. 2013; 17-20. doi: 10.1109/MeMeA.2013.6549697

133. Bauchat J, Wong CA. Neuraxial labor analgesia and effect on labor. U: Santos AC, Epstein JN, Chaudhuri K, ur. Obstetric Anesthesia. New York: McGraw-Hill; 2015. Str. 78-101.

134. Anim-Somuah M, Smyth RM, Jones L. Epidural versus non-epidural or no analgesia in labour. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2011 [pristupljeno 22.05.2020.]. Dostupno na: https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD000331.pub4/full

135. Dewan DM, Cohen SE. Epidural Analgesia and the Incidence of Cesarean Section. Time for a Closer Look. Anesthesiology. 1994; 80(6): 1189-92. doi: 10.1097/00000542-199406000-00004

136. Chestnut DH. Epidural Analgesia and the Incidence of Cesarean Section: Time for Another Close Look. Anesthesiology. 1997; 87(3): 472-6. doi: 10.1097/00000542-199709000-00003

137. Hess PE, Pratt SD, Soni AK, Sarna MC, Oriol NE. An Association Between Severe Labor Pain and Cesarean Delivery. Anesth Analg. 2000; 90(4): 881-6. doi: 10.1097/00000539-200004000-00020

138. Brull SJ, Greene NM. Zones of differential sensory block during extradural anesthesia. Br J Anaesth. 1991; 66(6): 651-5. doi: 10.1093/bja/66.6.651

139. Babchenko A, Davidson E, Ginosar Y, et al. Photoplethysmographic measurement of changes in total and pulsatile tissue blood volume, following sympathetic blockade. Physiol Meas 2001; 22(2): 389-96. doi: 10.1088/0967-3334/22/2/310

140. Mihaljevic S, Mihaljevic L, Cacic M. Sympathetic activity of S-(+)-ketamine low doses in the epidural space. Braz J Anesthesiol. 2013 Oct 23. doi: 10.1016/j.bjane.2013.03.017. [Epub ahead of print]

141. La Yang Y, Seok Seok H, Noh GJ, Choi BM, Shin H. Postoperative Pain Assessment Indices Based on Photoplethysmography Waveform Analysis. Front Physiol. 2018 Aug 28. doi: 10.3389/fphys.2018.01199. [Epub ahead of print]

142. Mihaljevic S, Bevanda M, Reiner K, Sporcic K, Mihaljevic Lj, Cacic M. Area Under the Curve of Finger Photoplethysmography as an Evaluation Measure for Sympathetic Activity During Lumbar Epidural Anaesthesia. Turk J Anaesthesiol Reanim. 2018 Mar 1. doi: 10.5152/TJAR.2018.56688. [Epub ahead of print]

143. Chu CL, Huang YY, Chen YH, Lai LP, Yeh HM. An observational study: The utility of perfusion index as a discharge criterion for pain assessment in the postanesthesia care unit. PLoS One. 2018 May 16. doi: 10.1371/journal.pone.0197630. [Epub ahead of print]

144. Wang CH, Lu CW, Lin TY, Maysam F Abbod MF, Shieh JS. An Assessment of Pulse Transit Time For Detecting Heavy Blood Loss During Surgical Operation. Open Biomed Eng J. 2012 Dec 28. doi: 10.2174/1874120701206010104. [Epub ahead of print]

145. Pool AW, Sharafudeen S, Wadhwani R, Bapat S, Dasan J, Abell D. The use of pulse wave transit time (PWTT) non-invasive cardiac output monitoring during labour epidural anaesthesia and subsequent fetal distress leading to emergency caesarean section. European Journal of Anaesthesiology. 2014; 31: 183. doi: 10.1097/00003643-201406001-00520

146. Deschamps A, Kaufman I, Backman SB, Plourde G. Autonomic Nervous System Response to Epidural Analgesia in Laboring Patients by Wavelet Transform of Heart Rate and Blood Pressure Variability. Anesthesiology. 2004; 101(1): 21-7. doi: 10.1097/00000542-200407000-00006

147. Dahan A, Niesters M, Olofsen E, Smith T, Overdyk F. Opioids. U: Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK, Calahan MK, Stock MC, Ortega R, ur. Clinical Anesthesia. 7. izd. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2013. Str. 501-522.

148. D'Angelo R, Gerancher JC, Eisenach JC, Raphael BL. Epidural fentanyl produces labor analgesia by a spinal mechanism. Anesthesiology. 1998; 88(6): 1519-1523. doi: 10.1097/00000542-199806000-00016

149. Larson MD, Berry PD, May J, Bjorksten A, Sessler DI. Autonomic effects of epidural and intravenous fentanyl. Br J Anaesth. 2007 Jan 8. doi: 10.1093/bja/ael335. [Epub ahead of print]

11. BIOGRAFIJA

Rođen sam 28.09.1988. u Zagrebu, gdje sam završio osnovnu i srednju školu. 2013. godine sam diplomirao na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu s prosječnom ocjenom 4.5. Tijekom studija sam nagrađen Dekanovom nagradom i nagradom „Sergej Saltykow“ za znanstveni rad „Imunohistokemijska analiza transbronhalnih biopsija karcinoma pluća“. Stručni ispit za doktora medicine položio sam 2014. godine, nakon odrađivanja pripravničkog staža u KB „Sveti Duh“. Od 2014. do 2020. godine specijalizirao sam anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje u KBC-u Zagreb. 2020. godine položio sam specijalistički ispit i od tada sam zaposlen na Klinici za ženske bolesti i porode KBC-a Zagreb. Poslijediplomski doktorski studij upisao sam 2016. godine. Do sada sam objavio više radova u domaćim i međunarodnim časopisima. Autor sam i koautor brojnih sažetaka sa domaćih i međunarodnih kongresa, a u nekoliko domaćih kongresa sam sudjelovao i kao predavač. Autor sam poglavlja u jednoj knjizi.