**Wstęp**

 Neurotensyna (NT) jest neuropeptydem odkrytym przez Carraway’a i Leeman’a w latach 70. XX wieku. Wykrywana jest we krwi, w płynie mózgowo-rdzeniowym (PMR) oraz w tkankach licznych narządów (mózg, serce, płuca, wątroba, śledziona, trzustka). OUN pełni funkcję zarówno neurotransmisyjną, jak również neuromodulującą dla licznych układów biochemicznych (dopamin-, serotonin-, gaba-, glutamin- i cholinergicznego). Produkowana jest ponadto przez komórki neuroendokrynne zlokalizowane w różnych układach organizmu (krążenia, oddechowy, pokarmowy). Do bodźców stymulujących jej produkcję należą zaburzenia homeostazy ustroju związane z bólem, stresem czy stanem zapalnym. Jej poziom jest podwyższony u chorych cierpiących na choroby neurodegeneracyjne, psychiczne czy nowotwory OUN. Swoje efekty NT wywołuje poprzez przyłączenie do jednego z trzech podstawowych typów receptorów (NTsR1, NTsR2, NTsR3). Jej plejotropowe działanie objawia się szczególnie w procesie regulacji ciśnienia tętniczego krwi, przewodzeniu bólu, regulacji temperatury organizmu i regulacji gospodarki węglowodanowej. Ma ona ponadto istotny związek z rytmem snu i czuwania, aktywnością psychoruchową oraz odczuwaniem głodu i sytości.

 Operacja chirurgiczna nieodłącznie wiąże się z naruszeniem homeostazy organizmu. Na powstałe zaburzenia szczególny wpływ ma sama choroba podstawowa na tle wszystkich chorób towarzyszących, ale również zakres ingerencji chirurgicznej, czas trwania operacji oraz sposób znieczulenia. Stosowane w anestezjologii leki pozwalają przeciwdziałać zaburzeniom homeostazy, choć nie są pozbawione własnych działań niepożądanych. Wywierają swój efekt na układ nerwowy, krążenia, oddechowy, endokrynny, pokarmowy, immunologiczny, krwiotwórczy i wydalniczy.

**Cele**

 Głównym celem pracy była analiza stężenia neurotensyny w grupie pacjentów znieczulanych różnymi metodami do planowych zabiegów operacyjnych z powodu chorób chirurgicznych, ortopedycznych oraz ginekologicznych. Pozwala ona odpowiedzieć na pytanie: czy i w jakim stopniu stężenie neurotensyny wpływa na zachowanie podstawowych parametrów homeostazy organizmu w trakcie znieczulenia do zabiegu operacyjnego. Z tego powodu zbadane zostały korelacje poziomu NT z parametrami stanu chorego monitorowanymi podczas operacji. Wykonana została analiza korelacji z danymi klinicznymi zebranymi w okresie okołooperacyjnym. Został także oceniony wpływ metody znieczulenia na zmiany stężenia neurotensyny. Równoległa analiza stężenia substancji P, peptydu o równie istotnej, złożonej roli szczególnie w przekaźnictwie bólowym pozwoliła ocenić potencjalne związki pomiędzy analizowanymi neuropeptydami.

**Metodyka**

 Badania kliniczne miały charakter prospektywny i zostały przeprowadzone na grupie 56 dorosłych pacjentów. W zależności od rodzaju zastosowanego znieczulenia wyróżniłem trzy grupy pacjentów (znieczulenie ogólne całkowicie dożylne, ogólne dożylno-wziewne oraz podpajęczynówkowe). Indukcja znieczulenia ogólnego prowadzona była z wykorzystaniem propofolu oraz fentanylu i rokuronium. Podtrzymanie znieczulenia ogólnego przebiegało z wykorzystaniem ciągłego wlewu propofolu albo z użyciem sewofluranu. Znieczulenie podpajęczynówkowe było wykonywane z zastosowaniem 0,5% bupiwakainy hiperbarycznej. Rodzaj znieczulenia był wybrany adekwatnie do stanu klinicznego pacjenta oraz typu operacji. Pacjenci poddawani byli zabiegom chirurgicznym (cholecystektomie laparoskopowe, tyroidektomie, operacje przepuklin brzusznych, operacje żylaków kończyn dolnych), ortopedycznym (endoprotezoplastyki i zespolenia złamań w obrębie kończyn dolnych) oraz ginekologicznym (histerektomie). Z badania wyłączeni zostali pacjenci, u których stwierdzone w wywiadzie choroby towarzyszące mogły wpływać na stężenie neurotensyny.

 Przeprowadziłem analizę stężenia NT i SP we krwi pacjentów w podgrupach w zależności od wybranej metody znieczulenia oraz w całej grupie chorych. Próbki były pobierane podczas różnych etapów znieczulenia. U pacjentów znieczulonych PP wykonana została dodatkowo analiza stężenia NT i SP w płynie mózgowo-rdzeniowym (PMR). Wyniki skorelowałem z parametrami ocenianymi w trakcie znieczulenia: częstością akcji serca (HR), ciśnieniem tętniczym krwi (BP), średnim ciśnieniem tętniczym (MAP), temperaturą ciała. Zbadałem także korelacje z danymi klinicznymi zebranymi w okresie okołooperacyjnym (wiek, płeć, BMI, ryzyko operacyjne wg skali ASA, natężenie bólu wg skali NRS, palenie tytoniu, współistniejące choroby). Uzupełniającymi badaniami były oznaczenia stężenia glukozy, elektrolitów i leukocytów.

**Wyniki**

Mediana stężenia NT we krwi pacjentów przed rozpoczęciem znieczulenia wyniosła 185,27 pg/ml (24,22 – 1261,6), natomiast substancji P 8,37 pg/ml (0 – 1116,6). Mediana stężenia NT w PMR wyniosła 7,29 pg/ml (0 – 127,19), a SP 69,35 pg/ml (34,52 – 235,18). Mediana wieku w całej grupie chorych wyniosła 55 lat (23-88), med BMI = 26 (20-39), a w skali ASA mediana wyniosła 2 (1-3). W 54% przypadków stwierdzono obecność chorób towarzyszących, najczęściej występowało nadciśnienie tętnicze (18 chorych). W grupie badanych znalazło się 20 palaczy tytoniu.

 Po zabiegu w grupie chorych znieczulonych podpajęczynówkowo stężenie NT we krwi było istotnie niższe od wartości przed znieczuleniem (p<0,01). Zaobserwowałem ponadto istotny wzrost stężenia substancji P we krwi u chorych poddanych znieczuleniu całkowicie dożylnemu (p<0,01).

Stężenie NT i SP we krwi pobranej przed znieczuleniem istotnie korelowało ze stężeniem w PMR (p<0,0001). Wartości NT w PMR były istotnie niższe w porównaniu ze stężeniem we krwi (p<0,0001), natomiast stężenie SP w PMR było wyższe od stężenia we krwi (p<0,0001). Potwierdziłem korelację pomiędzy stężeniem NT, a stężeniem SP we krwi pobranej przed znieczuleniem (p<0,0001). Analiza tej samej korelacji we krwi pobranej po zabiegu potwierdza jedynie tendencję do wykazania istotnej statystycznie korelacji (p=0,089), co pośrednio wskazuje na istotny wpływ zabiegu operacyjnego i stosowanych środków znieczulenia na wzajemny stosunek stężenia NT i SP.

Substancja P w próbce krwi pobranej przed znieczuleniem wykazywała odwrotną korelację z wynikiem w skali ASA (p<0,05) oraz tendencję do odwrotnej korelacji z wiekiem pacjentów (p=0,07). Dla NT takich zależności nie zaobserwowałem. Stężenie SP w próbce krwi pobranej po zakończonym zabiegu operacyjnym było wyraźnie wyższe w grupie mężczyzn w porównaniu do kobiet (p<0,05). Stężenie SP w PMR u chorych uzależnionych od nikotyny było istotnie niższe niż u osób niepalących (p<0,05). Stężenie neurotensyny w PMR wykazało tendencję do istotnej statystycznie różnicy w zależności od uzależnienia od nikotyny (p=0,062).

W grupie pacjentów, u których nastąpił spadek temperatury ciała stężenie NT w PMR było istotnie niższe w porównaniu ze stężeniem NT w PMR chorych, u których tego spadku nie obserwowano (p<0,05). Potwierdziłem także, że mniejsza różnica w stężeniu NT we krwi pomiędzy końcem a początkiem zabiegu koreluje z mniejszym spadkiem średniego ciśnienia tętniczego krwi (p<0,05). Podobną zależność uzyskałem dla substancji P (p<0,05). Ponadto przy wyższych wartościach stężenia substancji P w PMR przed znieczuleniem podpajęczynówkowym zaobserwowałem mniejszy spadek średniego ciśnienia tętniczego w trakcie znieczulenia (p<0,01).

**Wnioski**

 Przeprowadzone analizy wykazały różnice w stężeniu neurotensyny w zależności od wybranej metody znieczulenia. Wśród najważniejszych wniosków należy wymienić fakt, że istnieje korelacja poziomu neurotensyny z parametrami istotnymi dla zachowania homeostazy organizmu w trakcie operacji, tj. ze zmianami ciśnienia tętniczego krwi i temperatury organizmu. Potwierdzony został także związek stężenia neurotensyny z paleniem tytoniu. Nie wykazałem korelacji neurotensyny z pozostałymi danymi klinicznymi zebranymi w okresie okołooperacyjnym. Stężenie substancji P wykazuje natomiast zmienność zależną od wybranej metody znieczulenia, płci, wieku, wartości ryzyka okołooperacyjnego wg skali ASA oraz palenia tytoniu. Warto podkreślić, że jednocześnie występuje istotna statystycznie korelacja pomiędzy stężeniem neurotensyny a stężeniem substancji P.