

Niezamierzona śródoperacyjna hipotermia

Inadvertent perioperative hypothermia

Bartosz Horosz, Małgorzata Malec-Milewska

Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego w Warszawie

Abstract

Inadvertent perioperative hypothermia complicates a large percentage of surgical procedures and is related to multiple factors. Strictly regulated in normal conditions ($\pm 0.2^{\circ}\text{C}$), the core body temperature of an anaesthetised patient may fall by as much as 6°C , while a 2°C decrease is very common. This is due to a combination of anaesthesia-related impairment of the central thermoregulatory control and a cool operating room temperature, which, when superimposed on insufficient insulation and a failure to actively warm the patient, may result in profound temperature disturbances. As a result, prolonged wound healing, increased risk of wound infection, a higher rate of cardiac morbidity, and greater intraoperative blood loss and postoperative blood transfusion requirements may occur. The reasons for this are said to include underlying changes in microcirculation, coagulation, immunology and an increase in the duration of action of most anaesthesia medications. As effective methods have been available for a number of years now, it is currently indicated to maintain intraoperative normothermia in order to minimise procedure-related risk and improve patient comfort.

Key words: intraoperative hypothermia, thermoregulation, adverse effects, general anaesthesia, neuraxial anaesthesia

Słowa kluczowe: hipotermia śródoperacyjna, termoregulacja, powikłania, znieczulenie ogólne, znieczulenie przewodowe

Anestezjologia Intensywna Terapia 2013, tom XLV, nr 1, 41–47

Jedną ze składowych homeostazy ustroju, ulegających zaburzeniu podczas znieczulenia, jest jego temperatura. Obserwacje prowadzone na przestrzeni kilku dziesięcioleci dowiodły, że niezamierzone obniżenie ciepłoty ciała jest najczęstszym ze znanych powikłań występujących śródoperacyjnie i może mieć istotny wpływ na wiele procesów fizjologicznych oraz przebieg pooperacyjny. Ani definicja hipotermii, ani docelowy zakres temperatur ciała znieczulonego chorego nie zostały uniwersalnie określone. Przyjęto, że najczęściej używane wartości temperatury ośrodkowej 36°C stanowią graniczną wartość dla jej stwierdzenia [1]. Fizjologicznie ośrodkowa temperatura ciała oscyluje wokół 37°C i rzadko jest niższa niż $36,5^{\circ}\text{C}$ [2]. Ponieważ istnieją przekonujące dowody, że niekorzystne jest śródoperacyjne obniżenie ciepłoty ciała nawet o $1,0\text{--}1,4^{\circ}\text{C}$, wysuwane w przeszłości sugestie, że śródoperacyjnie temperatura ciała

nie powinna być niższa niż 35°C wydają się nie do końca właściwe [3].

FIZJOLOGIA PROCESU TERMOREGULACJI

Na proces termoregulacji składa się obwodowa percepcja, centralna regulacja i procesy odpowiedzi eferentnej. Już w latach 60. ubiegłego wieku dowiedziono jednoznacznie, że skóra nie jest jedyną tkanką zdolną aktywować proces termoregulacji, a w procesie obwodowej percepcji uczestniczą również tkanki i narządy wewnętrzne [4]. Sygnały dośrodkowe (aferyentne) przewodzone są włóknami A (czucie zimna) i niezmielinizowanymi włóknami C (czucie ciepła). O ile dość dokładnie poznano anatomie drogi dośrodkowej przewodzenia temperatury ze skóry, o tyle sposób transmisji sygnałów termicznych z tkanek wewnętrznych nie został jasno zdefiniowany, chociaż wiadomo, że termorecepto-

ry występują na rozprzestrzenionych w jamie brzusznej włóknach nerwów trzewnych i nerwu błędnego. Ośrodek termoregulacji znajduje się w okolicy przedwzrokowej podwzgórza i otrzymuje impulsację ze skóry i narządów wewnętrznych. Ośrodek ten ma za zadanie utrzymać organizm w odpowiedniej, dostosowanej do czasu temperaturze i w normalnych warunkach aktywowany jest już przy bardzo niewielkich odchyleniach od zadanej temperatury ($< 0,2^{\circ}\text{C}$), przy czym próg aktywacji zmienia się w czasie. Funkcjonowanie podwzgórzowego ośrodka termoregulacji można wyjaśnić, opierając się na dwóch podstawowych pojęciach: punkcie nastawienia (*setpoint*) oraz zakresie międzyprogowym (*inter-threshold range*). Zjawiska te mają istotne znaczenie w wyjaśnieniu patogenezy śródoperacyjnej hipotermii. W warunkach fizjologicznych ośrodkowa temperatura ciała wykazuje rytmiczne wahania dobowe u obu płci (rytm dobowy — *circadian rhythm* $\pm 1^{\circ}\text{C}$) oraz miesięczne u kobiet ($\pm 0,5^{\circ}\text{C}$), co odpowiada dobowym i miesięcznym zmianom temperatury punktu nastawienia. Zakres międzyprogowy to dopuszczalny przedział temperatur, w którym mechanizmy zapobiegające wychłodzeniu lub przegrzaniu nie są jeszcze aktywowane — jest to około $0,2^{\circ}\text{C}$ [5]. W badaniach wykazano istotną rolę wielu substancji endogennych, takich jak: noradrenalina, dopamina, acetylocholina, prostaglandyna E_1 , neuropeptydy i serotonina w utrzymaniu punktu nastawienia i zakresu międzyprogowego na stabilnym poziomie, ale nie określono jednoznacznie dominującego charakteru jednej z nich. Istnieją natomiast przekonujące dowody na to, że w regulacji odpowiedzi eferentnych związanych z reakcją na ochłodzenie wiodącą rolę odgrywa układ GABA-ergiczny [6, 7].

Monitorowanie temperatury ośrodkowej jest wskazane podczas większości znieczuleń ogólnych, w celu rozpoznania i zwalczania zarówno hipotermii, jak i hipertermii, w tym także hipertermii złośliwej oraz powstałej z innych przyczyn jak powikłanie przetoczenia krwi i produktów krwiopochodnych, z powodu infekcji, krwawienia do komory IV mózgu. Lokalizacje odpowiednie do pomiaru temperatury ciała odpowiadającej temperaturze ośrodkowej, tj. temperaturze jak najbardziej zbliżonej do temperatury ośrodka termoregulacji, charakteryzujące się dobrą dynamiką zmian i technicznie dostępne w badaniu to: tętnica płucna, błona bębenkowa, dystalny odcinek przełyku i nosogardło. Śródoperacyjny pomiar za pomocą czujnika umieszczonego w dystalnym odcinku przełyku wydaje się najbardziej uzasadniony z uwagi na niewielką inwazyjność procedury (w przeciwieństwie do cewnikowania tętnicy płucnej), dużą dokładność połączoną z minimalnym ryzykiem powikłań (pomiaru za pomocą czujnika umieszczonego na błonie bębenkowej oraz w nosogardle obciążone są dużym ryzykiem błędów ze względu na samą technikę umieszczenia czujnika) [3, 8].

REAKCJE ORGANIZMU W ODPOWIEDZI NA OCHŁODZENIE

Człowiek wymienia z otoczeniem energię pod postacią ciepła w czterech procesach: promieniowania (proces emisji fal elektromagnetycznych z zakresu podczerwieni), co stanowi największą część dziennej utraty ciepła (ok. 60%); kondukcji, czyli przeniesienia ciepła z ciała o wyższej temperaturze do ciała o temperaturze niższej; konwekcji, czyli ruchu powietrza nad skórą lub krwi pod jej powierzchnią, co umożliwia nieustanne ogrzewanie świeżego powietrza; oraz schładzania przepływającej w skórze krwi i parowania — straty głównie w formie niedostrzegalnej utraty wody przez płuca, które w warunkach prawidłowych odpowiadają za około 10% utraty ciepła. Wytwarzanie energii cieplnej odbywa się natomiast w procesach metabolicznych zachodzących w ustroju [9].

W toku ewolucji organizm człowieka wytworzył kilka podstawowych systemów obronnych zapobiegających zarówno nadmiernemu wychłodzeniu, jak i przegrzaniu.

Wyróżnia się następujące mechanizmy zapobiegające hipotermii:

- behawioralne (odpowiednie ubranie, zapewniające dobrą izolację od czynników zewnętrznych oraz dążenie do przebywania w środowisku o komfortowej temperaturze);
 - obkurczenie obwodowych naczyń krwionośnych;
 - zwiększona produkcja ciepła: termogeneza drżeniowa (najistotniejszy mechanizm zwiększenia produkcji ciepła przy nagłych zmianach temperatury) i bezdrżeniowa (produkcja ciepła wolniejsza, aktywowana przy dłuższej ekspozycji na czynnik wychładzający).
- Istnieją następujące mechanizmy zapobiegające hipertermii:
- rozszerzenie obwodowych naczyń krwionośnych;
 - pocenie.

Temperatura warstw zewnętrznych ciała jest dużo bardziej podatna na czynniki środowiskowe niż temperatura ośrodkowa [10], ponieważ w normalnych warunkach skuteczność obronnych mechanizmów behawioralnych jest zazwyczaj wystarczająca do utrzymania wnętrza ciała w komforcie termicznym. Gdy powyższe zawiedzie, skutkiem umieszczenia organizmu w otoczeniu o obniżonej temperaturze jest ochłodzenie tkanek zewnętrznych (skóry), sygnał o tym jest przekazywany do podwzgórza oraz kory mózgowej i aktywują się mechanizmy obronne. Nasila się wytwarzanie ciepła, co może mieć miejsce we wszystkich tkankach, ale ośrodkowo kontrolowane nasilenie termogenezy dotyczy głównie brunatnej tkanki tłuszczowej, mięśnia sercowego oraz mięśni szkieletowych [11]. Ostatnio wiele uwagi poświęca się właśnie brunatnej tkance tłuszczowej jako głównemu efektorowi bezdrżeniowej termogenezy.

Zlokalizowana w okolicy szyi, obojczyków, okołoaortalnie i wokół nerek, uważana jest za odrębny system dedykowany procesom termoregulacji, sterowania zasobami energetycznymi organizmu oraz wpływający na biologię naczyń. Okołonacyniowa tkanka tłuszczowa uznawana za tkankę będącą podporą dla naczyń (w czym jej funkcja zbliżona jest do tkanki łącznej) i oddziałująca parakrynnie, wykazuje charakterystykę bardzo zbliżoną do brunatnej tkanki tłuszczowej [12].

WPŁYW ZNIECZULENIA OGÓLNEGO NA WAHANIA TEMPERATURY

W trakcie znieczulenia ogólnego ośrodkowa temperatura ciała prawie wszystkich chorych obniża się, nawet o 3°C [13]. Nasilenie hipotermii zależy od rodzaju i ilości użytych środków znieczulenia ogólnego, rozległości zabiegu oraz temperatury otoczenia [14].

Obniżenie temperatury w przebiegu znieczulenia ma charakter dynamiczny i przebiega według określonego schematu: w czasie pierwszej godziny znieczulenia temperatura spada dość gwałtownie, o około 1–1,5°C, następnie wolniej w ciągu kolejnych 2–3 h, po czym osiąga stan zbliżony do *plateau* [15]. Przyczyny powyższych procesów są różne na każdym z etapów. Za początkowy etap ośrodkowej hipotermii odpowiedzialne jest obniżenie w podwzgórzu progu temperatury, na którą ośrodek termoregulacji odpowiada zwiększeniem przepływu obwodowego (w zwykłych warunkach mechanizm zabezpieczający przed przegrzaniem) oraz bezpośredni wpływ środków znieczulenia ogólnego na naczynia przedwłośniczkowe, co znacznie zwiększa przepływ w zewnętrznych tkankach, powodując redystrybucję ciepła z przedziału centralnego do obwodowego, nie zmieniając jednak w sposób istotny całkowitej ilości ciepła organizmu. Jednym z ważnych czynników warunkujących zakres zmian ośrodkowej temperatury we wczesnym okresie znieczulenia, zależnych od redystrybucji ciepła, jest zawartość tkanki tłuszczowej. Redystrybucja jest bardziej zaznaczona w przypadku osób szczupłych niż otyłych, prawdopodobnie ze względu na i tak zazwyczaj niski gradient pomiędzy temperaturą ośrodkową i obwodową u tych ostatnich (przy dobrej izolacji tkanką podskórną oddanie ciepła wymaga dobrego jej ukrwienia).

W kolejnych godzinach znieczulenia (operacji) dalsze obniżanie temperatury ciała jest efektem zmniejszonej produkcji ciepła przy najczęściej zwiększonej jego utracie. Wynika to z faktu, że metabolizm istotnie zmniejsza się w czasie znieczulenia ogólnego (spowolnienie metabolizmu mózgu jest tu zapewne dość istotnym czynnikiem) oraz zmniejsza się wytwarzanie ciepła przez mięśnie szkieletowe, z uwagi na zmniejszoną pracę mięśni oddechowych podczas wentylacji mechanicznej. Na tym etapie znieczulenia utrata ciepła ze skóry i obszaru rany operacyjnej zachodzi głównie na drodze

promieniowania i konwekcji i jest najważniejszym czynnikiem determinującym rozwój hipotermii [16]. Dlatego dobra izolacja chorego i odpowiednia temperatura sali operacyjnej odgrywają kluczową rolę w zapobieganiu stratom ciepła, co wiadomo już od kilkudziesięciu lat, ale co wciąż nie dociera do świadomości chirurgów i anestezjologów [14]. Obniżenie temperatury ciała ma charakterystykę zbliżoną do funkcji liniowej w czasie i kończy się wraz z wejściem w kolejną fazę — *plateau*. Faza stałej temperatury ośrodkowej rozwija się po kilku godzinach operacji i jest wynikiem osiągnięcia równowagi pomiędzy produkcją ciepła a jego utratą. Faza ta u chorych, którzy nie ulegają znacznemu wychłodzeniu, osiągana jest pasywnie, bez aktywacji obwodowych mechanizmów zapobiegających hipotermii, podczas gdy w przypadku znacznego (lub szybkiego) spadku ośrodkowej temperatury w fazie liniowej, fazę *plateau* osiąga się dzięki powstrzymaniu ucieczki ciepła z przedziału ośrodkowego przez obkurczenie naczyń obwodowych.

Nadmierna utrata ciepła związana z operacją jest procesem częściowo samoograniczającym się — im niższa temperatura ciała, tym wolniejsza wymiana ciepła z otoczeniem.

WPŁYW ZNIECZULENIA PRZEWODOWEGO NA WAHANIA TEMPERATURY

Znieczulenie przewodowe zaburza kontrolę termoregulacji na poziomie ośrodkowym i obwodowym, z naciskiem na składową obwodową [17]. Znosi ono przewodnictwo nerwowe do zaopatrywanego obszaru, co w przypadku znieczulenia podpajęczynówkowego i zewnątrzoponowego oznacza znaczną część ciała, upośledzając mechanizmy zapobiegające wychłodzeniu w znieczulonym obszarze. Dlatego podczas znieczuleń przewodowych niezamierzone wychłodzenie organizmu jest częstym powikłaniem, chociaż jego charakterystyka bywa inna niż podczas znieczulenia ogólnego. W znieczulonej części ciała zmniejszony zostaje wpływ utrzymującej odpowiednie napięcie naczyń impulsacji współczulnej, powodując zwiększenie objętości łożyska naczyniowego. Przepływ krwi w znieczulonych przewodowo kończynach dolnych zwiększa się około czterokrotnie, co w znacznej mierze jest wynikiem obwodowej redystrybucji krwi, a z nią ciepła [18]. Powyższy mechanizm redystrybucji odpowiada za początkowe obniżenie ośrodkowej ciepłoty ciała, ale w stopniu mniejszym od obserwowanego w znieczuleniu ogólnym [19, 20], w czym nie miały udział może mieć fakt, iż metabolizm organizmu w znieczuleniu przewodowym pozostaje na relatywnie stałym poziomie. Dzięki temu faza linowego spadku temperatury zaczyna się później i z większym zapasem ciepła. Gdy jednak w znieczuleniu ogólnym temperatura ośrodkowa stabilizuje się po obkurczeniu obwodowych naczyń krwionośnych, w przypadku blokad centralnych hipotermia pogłębia się, co przy długotrwałych zabiegach i niewy-

starczącej izolacji ciała chorego może prowadzić do znacznego wychłodzenia [19].

Dodatkowo wydaje się, że podwzgórzowy ośrodek termoregulacji interpretuje temperaturę znieczulonego obszaru jako podwyższoną, co może wyjaśniać zgłaszane przez znieczulonych uczucie podwyższonego komfortu cieplnego w pierwszym okresie znieczulenia przewodowego (lub tylko „przyjemne ciepło” w obszarze znieczulenia). Powoduje to obniżenie wartości temperatury, przy której aktywują się mechanizmy obronne [21], z których drżenia mięśniowe są rzadko efektywne z powodu stosowania środków sedatywnych oraz aktywnego ich zwalczania w czasie operacji [22, 23]. Połączenie blokady centralnej ze znieczuleniem ogólnym stanowi specyficzną sytuację, w której ryzyko śródoperacyjnej hipotermii dodatkowo wzrasta. Początkowe wychłodzenie związane z redystrybucją poprzedza szybką utratę ciepła w fazie liniowej, która może być większa i szybsza w czasie. Wynika to częściowo ze znacznego obniżenia progów wazokonstrykcji, przez co pojawia się ona później i przy niższej temperaturze ośrodkowej [24], ale głównie z faktu blokowania możliwości zmniejszenia przepływu obwodowego w dolnej połowie ciała [25]. Nie bez znaczenia pozostaje brak możliwości kompensacji na drodze drżeń mięśniowych, co w przypadku izolowanego znieczulenia przewodowego może w pewnym stopniu zapobiec hipotermii (przynajmniej hipotetycznie).

NASTĘPSTWA ŚRÓDOPERACYJNEJ HIPOTERMII

Obniżona temperatura ciała nie zawsze jest zjawiskiem niepożądanym — może być składową leczenia w określonych sytuacjach klinicznych. Korzystny wpływ obniżonej temperatury opisany był w czasie niektórych zabiegów neurochirurgicznych oraz kardiochirurgicznych, terapeutyczna hipotermia jest również wykorzystywana w intensywnej terapii. Sposoby wprowadzenia organizmu w stan obniżonej temperatury, jej wartość i optymalny czas trwania pozostają przedmiotem badań.

WPŁYW HIPOTERMII NA FARMAKOKINETYKĘ ŚRODKÓW STOSOWANYCH W CZASIE ZNIECZULENIA

Prędkość reakcji enzymatycznych, w których organizm metabolizuje podawane podczas znieczulenia związki chemiczne zależy od temperatury, w której zachodzą. Spowolnienie metabolizmu w hipotermii może negatywnie wpływać na czas działania wszystkich środków znieczulenia ogólnego. Udowodniono związek hipotermii z wydłużeniem czasu działania większości znanych środków zwiotczających z grupy niedepolaryzujących [26, 27, 28, 29] oraz mniejszym jej wpływem na farmakodynamikę środków depolaryzujących [26]. Jak istotne są te zmiany, obrazuje przykład wekuronium, którego czas klinicznego działania zwiotczającego wydłuża się nawet dwukrotnie przy obniżeniu ośrodkowej

temperatury ciała już o 2°C. W tym przypadku odnotowano większe zaburzenia w procesach farmakokinetyki niż farmakodynamiki, w związku ze znacznym wydłużeniem czasu osoczowego klirensu wekuronium oraz z nieznacznym tylko wydłużeniem czasu potrzebnego na dotarcie środka z krążenia do płytki nerwowo-mięśniowej [29]. Autorzy wskazują na możliwe opóźnienie metabolizmu wątrobowego wekuronium (przy prawidłowej perfuzji wątroby) oraz zmniejszenie jego nerkowego klirensu (przy zmniejszonej perfuzji nerek) jako podstawowe przyczyny. W przypadku rokuronium, zaburzenia związane z obniżoną temperaturą są podobne, słabiej natomiast są one wyrażone dla atrakurium, gdyż obniżenie temperatury ciała o 3°C poniżej prawidłowego poziomu powoduje kliniczne wydłużenie czasu zwiotczenia o około 60% [30, 31]. Co ciekawe, sama wrażliwość płytki motorycznej w stosunku do środków zwiotczających wydaje się niezmienną w zakresie badanych temperatur [29, 32].

Hipotermia zmienia też charakterystykę działania anestetyków wziewnych. W obniżonej temperaturze zwiększa się ich rozpuszczalność w tkankach, powodując przy określonym stanie równowagi zwiększoną zawartość anestytyku w organizmie. W związku z tym minimalne stężenie pęcherzykowe (MAC, *minimum alveolar concentration*) nieznacznie się zmniejsza, co zostało udowodnione dla izofluranu, halotanu i desfluranu u zwierząt [33, 34, 35] oraz dla izofluranu u dzieci w przebiegu znieczulenia w hipotermii do zabiegów kardiochirurgicznych, gdzie obserwowano obniżenie MAC rzędu 5,1% na każdy 1°C ciepłoty ciała [36]. Stopień obniżenia wartości MAC jest porównywalny dla wszystkich anestetyków i, co ciekawe, nie zależy od wyjściowej ich rozpuszczalności w tłuszczach, mimo że to właśnie poprawa lipofilności w obniżonej temperaturze odpowiada za opisane zmiany.

Podobnie osoczowe stężenie propofolu zwiększa się o około 30% przy obniżeniu temperatury ciała o 3°C, poprzez zaburzenia wymiany tego środka pomiędzy przedziałem naczyniowym i obwodowym. W tym akurat przypadku, w przeciwieństwie do anestetyków wziewnych, dodatkowym czynnikiem zwiększającym zawartość osoczową propofolu jest zmniejszenie perfuzji wątrobowej podczas jego wlewu, przy czym największą różnicę w jego stężeniu w czasie hipotermii obserwowano w czasie pierwszych 5 min [30].

Opioidowe leki przeciwbólowe także wykazują tendencję do przedłużonego działania w przypadku hipotermii, co jest związane z większym średnio o 25% stężeniem osoczym w stosunku do normotermii w przypadku fentanylu [37] i remifentanylu [38].

WPŁYW HIPOTERMII NA SERCE

Ostre incydenty wieńcowe stanowią jedną z najczęstszych przyczyn powikłań i zgonów w okresie okołoperacyjnym. O ile śródoperacyjna hipotermia wydaje się nie mieć

istotnego wpływu na wydolność układu krążenia u młodych, zdrowych osób [39], o tyle u osób w wieku podeszłym częstość występowania okołoperacyjnych incydentów wieńcowych może wzrosnąć nawet trzykrotnie przy śródoperacyjnej hipotermii rzędu 1,4°C [40]. Nie jest do końca jasny patomechanizm tej zależności, wskazuje się jednak na dwie możliwe przyczyny — po zakończeniu znieczulenia powikłanego hipotermią osoczowe stężenie noradrenaliny wzrasta nawet kilkukrotnie, co wiąże się z odblokowaniem ośrodka termoregulacji i aktywacją współczulnego mechanizmu zmniejszającego utratę ciepła — wazokonstrykcji. Powoduje to istotne podwyższenie ciśnienia tętniczego oraz zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia tachyarytmii komorowych. Kolejną przyczyną mogą być drżenia mięśniowe. Zwiększają one wprawdzie produkcję ciepła, ale jednocześnie powodują znaczny wzrost zapotrzebowania organizmu na tlen, u osób młodych nawet o 400%, także, choć w mniejszym stopniu, przez mięsień sercowy [41]. Mimo że u chorych w podeszłym wieku i przy stosowaniu opioidów pooperacyjne drżenia mięśniowe występują stosunkowo rzadko, przy współistniejącej chorobie naczyń wieńcowych może to zwiększać częstość powikłań sercowych. Pooperacyjne drżenia mięśniowe najczęściej wywołane są ośrodkową hipotermią, chociaż mogą wystąpić również u chorych z prawidłową ciepłotą ciała. W zapobieganiu i leczeniu tego powikłania stosowani są agonści receptora μ (alfentanył) oraz inne związki, których mechanizm działania nie został jeszcze do końca poznany (klonidyna, fizostygmina, siarczan magnezu). Dobrze tolerowanymi i łatwo do tego celu dostępnymi lekami przeciwbólowymi o udowodnionym korzystnym wpływie są petydyna i tramadol [42]. Również fizyczne ogrzewanie chorych przed indukcją znieczulenia (30 min–2 h) znacząco zmniejsza częstość występowania zarówno śródoperacyjnej hipotermii, jak i pooperacyjnych drżeń mięśniowych [43].

WPLYW HIPOTERMII NA RYZYKO ZAKAŻENIA RANY OPERACYJNEJ

Infekcja w obrębie rany operacyjnej wikła do 10% zabiegów wykonanych w obrębie jamy brzusznej. Niekorzystny wpływ hipotermii może wynikać z dwóch mechanizmów: zmniejszonego obwodowego przepływu krwi (wazokonstrykcja) oraz zaburzeń układu odpornościowego. Wykazano istotne powiązanie między zależną od limfocytów T produkcją immunoglobulin i temperaturą, podobnie jak w przypadku nieswoistej bakteriobójczej aktywności neutrofilów [44]. Zależy ona w znacznej mierze od dostępności tlenu, podobnie jak proces prawidłowego gojenia ran. Zmniejszoną dostępnością tego substratu można częściowo tłumaczyć zarówno zwiększoną częstość infekcji ran operacyjnych w przypadku wystąpienia śródoperacyjnej hipotermii, jak i przedłużony czas hospitalizacji, nawet przy braku

powikłań infekcyjnych. Dodatkowym czynnikiem sprawczym może być tutaj większa pooperacyjna utrata białek oraz zaburzenia w układzie krzepnięcia, przede wszystkim zaburzenia funkcji płytek, niezbędnych do zapoczątkowania prawidłowego gojenia przez wytworzenie czopu płytkowego. Efektem powyższych zaburzeń jest nawet trzykrotnie zwiększona częstość występowania zakażenia rany operacyjnej oraz istotnie obniżona reaktywność układu immunologicznego w odpowiedzi na infekcję. W badaniu przeprowadzonym u chorych poddanych planowym operacjom nowotworów jelita grubego opisane zmiany obserwowano już przy temperaturze ośrodkowej o 2°C niższej niż prawidłowa [45].

WPLYW HIPOTERMII NA UKŁAD KRZEPNIĘCIA

Prawidłowo przebiegające procesy hemostazy stanowią często o sukcesie leczenia operacyjnego. Nic więc dziwnego, że zaburzenia w układzie krzepnięcia krwi wywołane hipotermią w czasie operacji budzą najwięcej emocji wśród świadomych problemu klinicystów. Obniżona temperatura wpływa na proces krzepnięcia na kilku jego etapach: zaburza funkcję płytek, wydłuża czas protrombinowy i czas krzepnięcia oraz może wpływać na proces fibrynolizy.

Liczba płytek krwi w przebiegu hipotermii do temperatury 34°C pozostaje raczej stała, zmniejszając się nieznacznie poniżej tych wartości, podczas gdy proces ich aktywacji zostaje zaburzony już przy niewielkich wahaniach temperatury. Zmniejszona synteza tromboksanu B₂ oraz trombin, istotnych aktywatorów płytkowych, jest najprawdopodobniej główną przyczyną tych zaburzeń, podczas gdy sama zdolność płytek do wytworzenia czopu płytkowego nie ulega zmniejszeniu. Wręcz przeciwnie, *in vitro* stwierdzono zmiany w morfologii płytek mogące świadczyć o ich aktywacji oraz zwiększoną zdolność agregacji, czego czynnikiem sprawczym jest najprawdopodobniej ułatwiona aktywacja receptora GP IIb–IIIa w przebiegu hipotermii, być może na skutek zwolnionej hydrolizy dwufosforanu adenozy (ADP). Jako że zjawisko to może stanowić istotny problem w czasie zabiegów z użyciem krążenia pozaustrojowego, podejmowane są już próby blokowania go farmakologicznie [46, 47].

Hipotermia wydłuża czas protrombinowy i czas aktywowanej tromboplastyny w sposób proporcjonalny do stopnia obniżenia temperatury, poprzez zmniejszenie aktywności procesów enzymatycznych [48]. Wychwycenie powyższych zmian w warunkach klinicznych jest dość trudne z uwagi na fakt, że wszystkie testy układu krzepnięcia przeprowadza się w laboratorium w temperaturze 37°C. Oznaczenie czasów krzepnięcia *in vitro* w niższych temperaturach powoduje istotne ich wydłużenie w stosunku do oznaczeń wykonanych z tej samej próbki w 37°C. Równowaga pomiędzy formowaniem skrzepu i jego lizą utrzymywana dzięki sprawnie

działającym procesom rozpuszczania fibryny przez plazminę wydaje się nie zmieniać w warunkach umiarkowanej hipotermii, podczas gdy w stanach przebiegających z gorączką przewagę zyskuje fibrylizacja. Specyficzną grupę w tym przypadku stanowią chorzy z rozległymi urazami, gdy na skutek uwolnienia znacznych ilości trombotoplastyny tkankowej dochodzi do stanu nadkrzepliwości [49].

Należy jednak zaznaczyć, że w badaniach prowadzonych w celu wyjaśnienia wpływu zarówno celowej, jak i niezamierzonej hipotermii na kolejne składowe układu krzepnięcia uzyskiwane wyniki są często rozbieżne i zależne od przyjętej metodyki. Fizyczne izolowanie poszczególnych części kaskady krzepnięcia *in vitro* nie może stanowić jednoznacznie o ich funkcji *in vivo*, jeżeli zależności pomiędzy nimi przenikają się na wielu poziomach. Podobnie związek pomiędzy stopniem hipotermii i śródoperacyjną utratą krwi okazuje się tematem niezwykle trudnym dla obiektywnej oceny, co skutkuje różnymi, nieraz sprzecznymi wynikami. W 1996 roku Schmieł i wsp. [50] opublikowali wyniki badań, które wskazywały na możliwość zwiększonej utraty krwi podczas alloplastyki stawu biodrowego, jeżeli w okresie okołoperacyjnym wystąpiła hipotermia. Od tego czasu pojawiały się doniesienia zarówno potwierdzające, jak i negujące powyższe spostrzeżenie [51], z przewagą tych pierwszych. Mimo że czynniki takie jak przebieg operacji i doświadczenie chirurga mają znaczący wpływ na powyższe rozbieżności, nie ulega wątpliwości, że śródoperacyjna temperatura powinna być utrzymywana na poziomie jak najbardziej zbliżonym do fizjologicznego.

PODSUMOWANIE

Pomimo braku dokładnej definicji śródoperacyjnej hipotermii stanowi ona prawdopodobnie najczęstsze powikłanie związane ze znieczuleniem. W związku z tym znajomość pooperacyjnych następstw śródoperacyjnych zaburzeń termoregulacji wśród personelu odpowiedzialnego za bezpieczeństwo okołoperacyjne wydaje się niezwykle istotna, a utrzymanie śródoperacyjnej normotermii niejednokrotnie wymaga znacznie więcej niż tylko świadomości istnienia problemu. Obecna dostępność systemów zapobiegania śródoperacyjnej utracie ciepła (ogrzewanie wymuszonym obiegiem ciepłego powietrza, elektryczne podkłady i koce grzewcze, systemy oparte na przepływie wody o zadanej temperaturze oraz systemy ogrzewania płynów infuzyjnych) pozwala mieć nadzieję, że chorzy będą opuszczać sale operacyjne bez dokuczliwych drżeń mięśniowych, z jak najmniejszym ryzykiem okołoperacyjnych powikłań.

Piśmiennictwo:

1. NICE. Inadvertent perioperative hypothermia: The management of inadvertent perioperative hypothermia in adults. London: National Institute for Health and Clinical Excellence Guideline 65, 2008.

2. Mackowiak PA, Wasserman SS, Levine MM: A critical appraisal of 98.6°F, the upper limit of the normal body temperature, and other legacies of Carl Reinhold August Wunderlich. *JAMA* 1992; 268: 1578–1580.
3. Sessler DI: A proposal for new temperature monitoring and thermal management guidelines (letter). *Anesthesiology* 1998; 89: 1298–1300.
4. Jessen C, Feistkorn G: Some characteristics of core temperature signals in the conscious goat. *Am J Physiol* 1984; 247: R456–R464.
5. Kurz A: Physiology of thermoregulation. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2008; 22: 627–644.
6. Feldberg W, Myers RD: A new concept of temperature regulation by amines in the hypothalamus (letter). *Nature* 1963; 200: 1325.
7. Morrison SF, Nakamura K, Madden CJ: Central control of thermogenesis in mammals. *Exp Physiol* 2008; 93: 773–797.
8. Sessler DI: Temperature monitoring and perioperative thermoregulation. *Anesthesiology* 2008; 109: 318–338.
9. Sessler DI: Perioperative heat balance. *Anesthesiology* 2000; 92: 578–596.
10. Bratincsák A, Palkovits M: Evidence that peripheral rather than intracranial thermal signals induce thermoregulation. *Neuroscience* 2005; 135: 525–532.
11. Nakamura K, Morrison SF: Central efferent pathways mediating skin cooling-evoked sympathetic thermogenesis in brown adipose tissue. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2007; 292: R127–R136.
12. Chang L, Villacorta L, Li R, et al.: Loss of perivascular adipose tissue on peroxisome proliferator-activated receptor- γ deletion in smooth muscle cells impairs intravascular thermoregulation and enhances atherosclerosis. *Circulation* 2012; 126: 1067–1078.
13. Vaughan MS, Vaughan RW, Cork RC: Postoperative hypothermia in adults: relationship of age, anesthesia, and shivering to rewarming. *Anesth Analg* 1981; 60: 746–751.
14. Morris RH: Influence of ambient temperature on patient temperature during intraabdominal surgery. *Ann Surg* 1971; 173: 230–233.
15. Kurz A, Sessler DI, Christensen R, Dechert M: Heat balance and distribution during the core-temperature plateau in anesthetized humans. *Anesthesiology* 1995; 83: 491–499.
16. Matsukawa T, Sessler DI, Sessler AM, et al.: Heat flow and distribution during induction of general anesthesia. *Anesthesiology* 1995; 82: 662–673.
17. Leslie K, Sessler DI: Reduction in the shivering threshold is proportional to spinal block height. *Anesthesiology* 1996; 84: 1327–1333.
18. Matsukawa T, Sessler DI, Christensen R, Ozaki M, Schroeder M: Heat flow and distribution during epidural anesthesia. *Anesthesiology* 1995; 83: 961–967.
19. Frank SM, Beattie C, Christopherson R, et al.: Epidural versus general anesthesia, ambient operating room temperature, and patient age as predictors of inadvertent hypothermia. *Anesthesiology* 1992; 77: 252–257.
20. Frank SM, Shi RY, Raja SN, Fleisher LA, Beattie C: Core hypothermia and skin-surface temperature gradients: epidural vs. general anesthesia and the effects of age. *Anesthesiology* 1994; 80: 502–508.
21. Emerick TH, Ozaki M, Sessler DI, Walters K, Schroeder M: Epidural anesthesia increases apparent leg temperature and decreases the shivering threshold. *Anesthesiology* 1994; 81: 289–298.
22. Matsukawa T, Kurz A, Sessler DI, Bjorksten AR, Merrifield B, Cheng C: Propofol linearly reduces the vasoconstriction and shivering thresholds. *Anesthesiology* 1995; 82: 1169–1180.
23. Kurz A, Go JC, Sessler DI, Kaer K, Larson M, Bjorksten AR: Alfentanil slightly increases the sweating threshold and markedly reduces the vasoconstriction and shivering thresholds. *Anesthesiology* 1995; 83: 293–299.
24. Joris H, Ozaki M, Sessler DI, et al.: Epidural anesthesia impairs both central and peripheral thermoregulatory control during general anesthesia. *Anesthesiology* 1994; 80: 268–277.
25. Valley MA, Bourke DL, Hamill MP, Srinivasa NR: Time course of sympathetic blockade during epidural anesthesia: laser doppler flowmetry studies of regional skin perfusion. *Anesth Analg* 1993; 76: 289–294.
26. England AJ, Wu X, Richards KM, Redai I, Feldman SA: The influence of cold on the recovery of three neuromuscular blocking agents in man. *Anaesthesia* 1996; 51: 236–240.
27. Beaufort AM, Wierda JMKH, Belopavlovic M, Nederveen PJ, Kleef UW, Agoston S: The influence of hypothermia (surface cooling) on the time-course of action and on the pharmacokinetics of rocuronium in humans. *Eur J Anaesthesiol Suppl* 1995; 11: 95–106.
28. Heier T, Caldwell JE, Sessler DI, Miller RD: Mild intraoperative hypothermia increases duration of action and spontaneous recovery of vecuronium

- blockade during nitrous oxide-isoflurane anesthesia in humans. *Anesthesiology* 1991; 74: 815–819.
29. Caldwell JE, Heier T, Wright PM, et al.: Temperature-dependent pharmacokinetics and pharmacodynamics of vecuronium. *Anesthesiology* 2000; 92: 84–93.
 30. Leslie K, Sessler DI, Bjorksten AR, Moayeri A: Mild hypothermia alters propofol pharmacokinetics and increases the duration of action of atracurium. *Anesth Analg* 1995; 80: 1007–1014.
 31. Fisher DM, Canfell PC, Fahey MR, et al.: Elimination of atracurium in humans: Contribution of Hofmann elimination and ester hydrolysis versus organ-based elimination. *Anesthesiology* 1986; 65: 6–12.
 32. Heier T, Caldwell JE, Sharma ML, Gruenke LD, Miller RD: Mild intraoperative hypothermia does not change the pharmacodynamics (concentration-effect relationship) of vecuronium in humans. *Anesth Analg* 1994; 78: 973–977.
 33. Antognini JF: Hypothermia eliminates isoflurane requirements at 20°C. *Anesthesiology* 1993; 78: 1152–1156.
 34. Vitez TS, White PF, Eger EI II: Effects of hypothermia on halothane MAC and isoflurane MAC in the rat. *Anesthesiology* 1974; 41: 80–81.
 35. Eger EI 2nd, Johnson BH: MAC of I-653 in rats, including a test of the effect of body temperature and anesthetic duration. *Anesth Analg* 1987; 66: 974–976.
 36. Liu M, Hu X, Liu J: The effect of hypothermia on isoflurane MAC in children. *Anesthesiology* 2001; 94: 429–432.
 37. Fritz HG, Holzmayr M, Walter B, Moeritz KU, Lupp A, Bauer R: The effect of mild hypothermia on plasma fentanyl concentration and biotransformation in juvenile pigs. *Anesth Analg* 2005; 100: 996–1002.
 38. Russell D, Royston D, Rees PH, Gupta SK, Kenny GN: Effect of temperature and cardiopulmonary bypass on the pharmacokinetics of remifentanyl. *Br J Anaesth* 1997; 79: 456–459.
 39. Frank SM, Higgins MS, Breslow MJ, et al.: The catecholamine, cortisol, and hemodynamic responses to mild perioperative hypothermia. A randomized clinical trial. *Anesthesiology* 1995; 82: 83–93.
 40. Frank SM, Fleisher LA, Breslow MJ, et al.: Perioperative maintenance of normothermia reduces the incidence of morbid cardiac events: a randomized clinical trial. *JAMA* 1997; 277: 1127–1134.
 41. Frank SM, Fleisher LA, Olson KF, et al.: Multivariate determinates of early postoperative oxygen consumption: the effects of shivering, core temperature, and gender. *Anesthesiology* 1995; 83: 241–249.
 42. Wrench IJ, Cavill G, Ward JEH, Crossley AWA: Comparison between alfentanil, pethidine and placebo in the treatment of post-anaesthetic shivering. *Br J Anaesth* 1997; 79: 541–542.
 43. Just B, Trévien V, Delva E, Lienhart A: Prevention of intraoperative hypothermia by preoperative skin-surface warming. *Anesthesiology* 1993; 79: 214–218.
 44. Clardy CW, Edwards KM, Gay JC: Increased susceptibility to infection in hypothermic children: possible role of acquired neutrophil dysfunction. *Pediatr Infect Dis* 1985; 4: 379–382.
 45. Kurz A, Sessler DI, Lenhardt R: Perioperative normothermia to reduce the incidence of surgical wound infection and shorten hospitalization. *N Eng J Med* 1996; 334: 1209–1215.
 46. Straub A, Krajewski S, Hohmann JD, et al.: Evidence of platelet activation at medically used hypothermia and mechanistic data indicating ADP as a key mediator and therapeutic target. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011; 31: 1607–1616.
 47. Straub A, Schiebold D, Wendel HP, Azevedo R, Dietz K, Ziemer G: Platelet anaesthesia during extracorporeal circulation: differential effects of GP IIb/IIIa blockers on platelet activation marker P-selectin expression at hypothermia. *Thromb Res* 2008; 122: 383–389.
 48. Staikou C, Paraskeva A, Drakos E, et al.: Impact of graded hypothermia on coagulation and fibrinolysis. *J Surg Res* 2011; 167: 125–130.
 49. Gando S, Telol I, Kubota M: Post-trauma coagulation and fibrinolysis. *Crit Care Med* 1992; 20: 594–600.
 50. Schmied H, Kurz A, Sessler DI, Kozek S, Reiter A: Mild hypothermia increases blood loss and transfusion requirements during total hip arthroplasty. *Lancet* 1996; 347: 289–292.
 51. Johansson T, Lisander B, Ivarsson I: Mild hypothermia does not increase blood loss during total hip arthroplasty. *Acta Anaesthesiol Scand* 1999; 43: 1005–1010.

Adres do korespondencji:

lek. Bartosz Horosz
 Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii
 Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego
 ul. Czerniakowska 231, 00–416 Warszawa
 tel.: 22 584 12 20, faks: 22 584 13 42
 e-mail: barhorosz@wp.pl

Otrzymano: 19.11.2012 r.
 Zaakceptowano: 16.01.2013 r.