



Utjecaj anestezije na kirurški stresni odgovor

The influence of anesthesia on surgical stress response

Marcela Čučković¹ , Jasminka Peršec^{1,2}

¹ Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivnu medicinu, Klinička bolnica Dubrava, Zagreb

² Katedra za anesteziologiju s reanimatologijom, Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb

Deskriptori

KIRURŠKI ZAHVATI – neželjeni učinci;
FIZIOLOŠKI STRES – etiologija, patofiziologija;
ANESTEZIJA – metode; ANALGESIJA – metode;
ANALGETICI – farmakologija;
ANESTETICI – farmakologija;
PERIOPERACIJSKI PERIOD;
POSTOPERACIJSKA BOL

Descriptors

SURGICAL PROCEDURES, OPERATIVE – adverse effects;
STRESS, PHYSIOLOGICAL – etiology, physiopathology;
ANESTHESIA – methods;
ANALGESIA – methods;
ANALGESICS – pharmacology;
ANESTHETICS – pharmacology;
PERIOPERATIVE PERIOD;
PAIN, POSTOPERATIVE

SAŽETAK. Kirurški stresni odgovor je složen niz patofizioloških neuroendokrinih, metaboličkih i imunskih promjena koje nastaju kao reakcija na ozljedu tkiva, a u svrhu očuvanja homeostaze organizma. Pojačan stresni odgovor povećava rizik za razvoj poslijeoperacijskih komplikacija i produljenog oporavka od kirurškog zahvata. Cilj rada je dati pregled utjecaja anestezije na kirurški stresni odgovor pretraživanjem dostupne literature u bazi podataka. Najveći utjecaj na razinu kirurškog stresa ima opsežnost ozljede tkiva. Odabir anesteziološke tehnike ima veliku ulogu u modulaciji stresnog odgovora. Anesteziološki lijekovi različito djeluju na izlučivanje hormona stresa, metabolizam i upalne reakcije u organizmu. Prijeoperacijska priprema bolesnika i poslijeoperacijska skrb također utječu na opsežnost stresne reakcije. Daljnja istraživanja i edukacije potrebne su kako bi se više osvijestila uloga anestezije u ovom kompleksnom odgovoru organizma.

SUMMARY. The surgical stress response is a complex series of pathophysiological neuroendocrine, metabolic and immunological changes that occur as a reaction to tissue injury, for the purpose of preserving the homeostasis of the organism. Increased stress response increases the risk of developing postoperative complications and prolonged recovery from surgery. The aim of this paper is to provide an overview of the impact of anesthesia on the surgical stress response by searching available literature in database. The greatest influence on the level of surgical stress is the extent of the tissue injury. The choice of anesthetic technique plays a major role in modulating the stress response. Anesthetic drugs have different effects on hormone secretion, metabolism and inflammatory reactions in the organism. Preoperative preparation of the patient and postoperative care also affect the extent of the stress reaction. Further studies and education are needed in order to raise awareness of the role of anesthesia in this complex response of the organism.

Stresni odgovor organizma na kirurški podražaj niz je neuroloških, endokrinoloških, metaboličkih i upalnih promjena u svrhu očuvanja fiziološke homeostaze organizma. Patofiziološki, riječ je o složenom nizu događaja koji započinje na samom mjestu ozljede tkiva gdje se stvara živčani impuls koji potom uzrokuje pojačanu aktivnost simpatičkoga živčanog sustava i aktivira os hipotalamus – hipofiza – ciljni organ, što dovodi do pojačanog lučenja adrenalina, noradrenalina, kortizola, antidiuretskog hormona, renina, angiotenzina, aldosterona, glukagona, hormona rasta i s druge strane smanjenog lučenja inzulina. Ključnu ulogu u reakciji na stresni podražaj imaju paraventrikularne jezgre u hipotalamusu koje su osjetljive na promjene u organizmu, poput primjerice nastanka upale, i koje su odgovorne za pojačanu simpatičku i endokrinu aktivaciju.¹ Promjene u izlučivanju gore navedenih tvari dovode do povećanja sistemskog perifernog otpora, hipertenzije, tahikardije, smanjenog protoka krvi kroz bubrege i gastrointestinalni sustav, povećane reapsorpcije vode u bubrežnim tubulima u svrhu održavanja intravaskularnog volumena i hipermetabolizma odnosno hiperkatabolizma u svrhu osiguravanja dovoljne količine energetskih supstrata. Glukoneogeneza i gli-

kogenoliza dovode do hiperglikemije, lipoliza do povećanja koncentracije slobodnih masnih kiselina u krvi, a katabolizam proteina do mišićne atrofije.² Također dolazi do povećanog metabolizma unutar stanica, ali i do povećane koagulabilnosti krvi. Povećane koncentracije hormona rasta, osim hiperglikemije, dovode i do nastanka inzulinske rezistencije; točan mehanizam još se istražuje. Iako u stresnom odgovoru dolazi do povećanja koncentracije prolaktina, testosterona i hormona štitnjače njihove se vrijednosti, neovisno o jačini stresnog podražaja, brzo vraćaju u normalu te nemaju većega kliničkog značaja niti utječu na dugoročni ishod.¹ Brojni procesi u stresnom odgovoru dovode do poremećaja u radu imunološkog sustava: mijenja se odnos limfocita Th1 i Th2 u korist limfocita Th2, što potiče upalni odgovor, smanjuje se broj stanica NK te dolazi do smanjenja broja neutrofila i pore-

Adresa za dopisivanje:

Marcela Čučković, dr. med., <https://orcid.org/0000-0003-1064-1875>,
Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivnu medicinu,
Klinička bolnica Dubrava, Avenija Gojka Šuška 6, 10000 Zagreb,
e-pošta: marcelamarcec@gmail.com

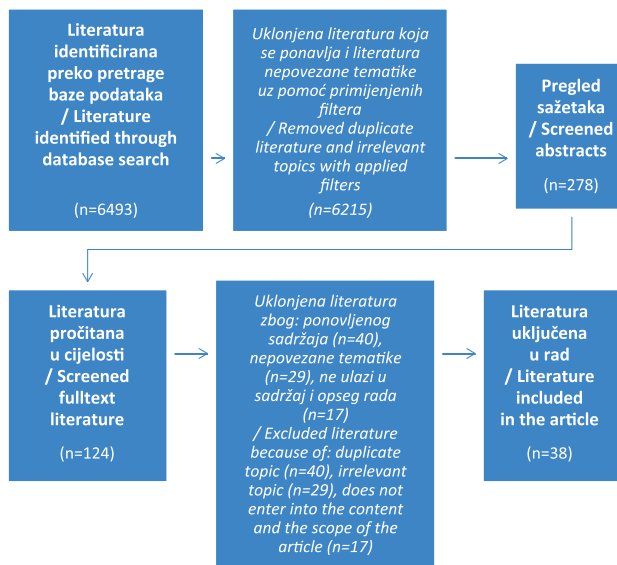
Primljeno 28. kolovoza 2024., prihvaćeno 29. studenoga 2024.

mećaja njihove fagocitne funkcije.³ Uloga NK-stanica jest uništavanje inficiranih i malignih stanica, stoga se smatra kako pri izlaganju većem stresoru pad broja NK-stanica doprinosi širenju tumorskih stanica.⁴ Kao rani odgovor na ozljedu tkiva upalne stanice pojačano luče citokine: proupalne IL-6, IL-8, IL-1 β i TNF- α te protuupalne IL-4, IL-10 i TGF- β . Kao posljedica lučenja citokina u jetri se pojačano stvaraju proteini akutne faze: CRP, α 2-makroglobulin i fibrinogen, dok se albumini i transferini smanjeno izlučuju. Koncentracije IL-1, IL-6 i TNF α ostaju povišene i do tri dana nakon kirurškog zahvata. Razina porasta citokina ovisi o jačini stresnog podražaja. Upalni odgovor može obuhvatiti i središnji živčani sustav narušavanjem krvno-moždane barijere od strane proupalnih citokina, što dovodi do nastanka hiperalgezije i alodije. Poslijeoperacijski, manje razine proupalnih citokina, kortizola i CRP-a povezane su s manjom incidencijom razvoja komplikacija i bržim oporavkom od kirurškog zahvata. Upravo o ravnoteži proupalnih i protuupalnih citokina ovisi hoće li se i u kojoj mjeri razviti sindrom sustavnoga upalnog odgovora organizma (SIRS) odnosno sepsa.^{5,6} Nadalje, pomak organizma iz homeostaze dovodi do povećanog rizika za akutnu ozljedu bubrega i miokarda, nastanak infekcija te poremećaja u cijeljenju rane i u konačnici odgovornog oporavka organizma od samoga kirurškog zahvata.⁷ Poznato je kako hiperglikemija povećava rizik za nastanak infekcija rane.⁸ Uz imunosti odgovor usko je povezan i oksidativni stres, pogotovo u velikih abdominalnih i kardiovaskularnih operacija gdje je veća incidencija nastanka ishemijsko-reperfuzijske ozljede.⁹ S razinom porasta stresnog odgovora raste i rizik za razvoj poslijeoperacijskih plućnih komplikacija zbog poremećene funkcije respiratornih mišića i smanjenja vitalnog kapaciteta pluća.¹⁰ Perioperacijski poremećaji endokrinološkog sustava mogu, pogotovo u starijih bolesnika kao i u bolesnika opterećenih brojnim komorbiditetima, doprinijeti razvoju takozvane perioperacijske kognitivne disfunkcije povezane s višom stopom mortaliteta i do tri mjeseca poslije operacijskog zahvata. Modulirani imunosti odgovor u starijih bolesnika također je povezan s razvojem demencije.^{8,11}

Cilj je ovoga stručnog rada dati pregled uloge anestezije u razvoju kirurškoga stresnog odgovora organizma.

Metode

Pretražena je elektronička baza podataka *PubMed* do lipnja 2024. godine prema sljedećim ključnim riječima na engleskom jeziku: „*surgical stress and anesthesia*“ (hrvatski: kirurški stres i anestezija), „*surgical stress modulation*“ (hrv. modulacija odnosno mijenjanje kirurškog stresa), „*surgical stress and immune response*“



SLIKA 1. PRISMA-DIJAGRAM PRETRAGE LITERATURE
FIGURE 1. PRISMA FLOW DIAGRAM FOR LITERATURE REVIEW

(hrv. kirurški stres i imunološki odgovor), „*anesthesia and neuroendocrine response*“ (hrv. anestezija i neuroendokrini odgovor), „*anesthetic drugs and immune response*“ (hrv. anesteziološki lijekovi i imunološki odgovor), „*regional anesthesia and stress response*“ (hrv. regionalna anestezija i stresni odgovor). Pretražena literatura je na engleskom jeziku, bez ograničenja prema godini objave i vrsti članka. Eliminacijom literature čiji se sadržaj ponavlja i irelevantnih članaka za ovu temu te nakon probira prema sažetcima pročitani su cjeloviti tekstovi, preuzete su i relevantne referencije iz pročitanih članaka te je napravljen sistematizirani pregled utjecaja anestezije na kirurški stresni odgovor. Slika 1. prikazuje PRISMA-dijagram tijekom pretrage literature.

Utjecaj anestezije na stresni odgovor organizma

Brojna istraživanja pokazala su kako odabir anesteziološke tehnike može utjecati na razinu porasta odgovora organizma na kirurški induciran stresni podražaj uz napomenu kako jačina stresnog odgovora ovisi najprije o opsežnosti ozljede tkiva.¹² U prilog tomu govori jedna metaanaliza koja je obuhvatila istraživanja provedena kroz tri desetljeća, a koja je pokazala kako minimalno invazivni kirurški zahvati u bolesnika uzrokuju dvostruki porast razine serumskog kortizola u odnosu na pojedince koji nisu bili izloženi stresu kirurškog zahvata. U invazivnijih operacija taj je porast koncentracije kortizola i do nekoliko puta veći i traje i do nekoliko dana nakon operacije.¹³ Na stresni odgovor, osim invazivnosti zahvata, utječu i životna dob bolesnika, opterećenost komorbiditetima, uhranjenost te postojeća infekcija u organizmu.¹

Na razinu porasta stresnog odgovora može se utjecati već od prijeoperacijske pripreme bolesnika za operacijski zahvat. Primjena anksiolitika kao dio premedikacije ne samo da smanjuje anksioznost, nego i neposredno utječe na smanjenje doze anestetika, poslijeoperacijsku bol te mučninu i povraćanje.⁴

Deksmedetomidin, alfa-2 adrenergički agonist, svojim sedacijskim, anksiolitičkim i analgetskim svojstvima kao dio premedikacije smanjuje simpatički i kardiovaskularni odgovor na endotrahealnu intubaciju.¹⁴ Također, deksmedetomidin modulira imunosti odgovor smanjenjem koncentracije proupalnih citokina, poticanjem stvaranja protuupalnih citokina, primjerice IL-10, i povećanjem broja NK-stanica i limfocita Th1. Istovremeno inhibira lučenje katekolamina i kortizola i smanjuje razinu glikemije te se smatra kako potiče aktivnost kolinergičke protuupalne kaskade koja uključuje pojačanu aktivnost vagalnog živca i nikotinskih acetilkolininskih receptora.¹⁵

Upotreba benzodiazepina smanjuje anksioznost i time perioperacijski porast koncentracije serumskog kortizola i katekolamina.⁴ Osim toga, benzodiazepini inhibiraju proizvodnju kortizola na razini hipotalamus-hipofiza¹¹ i moduliraju imunosti odgovor smanjujući fagocitnu aktivnost makrofaga.¹⁶

Klonidin, α_2 -agonist, smanjuje koncentraciju proupalnih citokina na mjestu ozljede, omjer limfocita Th1 i Th2 i aktivnost simpatikusa, čime doprinosi intraoperacijskoj hemodinamskoj stabilnosti iako ne utječe na generalizirani upalni odgovor.⁵

Dugo preoperativno gladovanje ubrzava katabolički odgovor organizma na stres.¹⁷ Smjernice Europskog društva za kliničku prehranu i metabolizam savjetuju skratiti vrijeme prijeoperacijskog gladovanja i što prije poslijeoperacijski uvesti peroralnu prehranu kad god je to moguće.¹⁸

Poznato je kako opioidi suprimiraju aktivnost imunosti sustava i os hipotalamus – hipofiza – nadbubrežna žlijezda i time inhibiraju otpuštanje hormona rasta i kortizola, no uz visoke doze opioida povećan je rizik za razvoj opioidnih nuspojava od kojih su najznačajnije mučnina, povraćanje, respiratorna depresija te rizik za razvoj ovisnosti i tolerancije.¹⁹ Opioidi koji prolaze krvno-moždanu barijeru kao što su primjerice morfij, fentanil ili remifentanil imaju izraženiji immunosupresivni učinak od ostalih opioida tako što utječu na aktivnost neutrofila, limfocita, monocita, makrofaga i NK-stanica.¹⁶ U usporedbi s ostalim opioidima, remifentanil ne utječe na aktivnost NK-stanica, dok tramadol potiče njihovu aktivnost.³

Utjecaj neopioidne anestezije na stresni odgovor organizma još se istražuje, no dokazano je primjerice kako primjena ketamina ili deksmedetomidina modulira aktivnost imunosti sustava uz analgetski učinak.²⁰ Neopioidnom anestezijom, uz postizanje intra-

operacijske hemodinamske stabilnosti sa smanjenim porastom koncentracije kortizola, izbjegavaju se neželjene nuspojave opioida.²¹

Ketamin, ako se primijeni prije početka operacije, inhibira porast upalnog odgovora smanjujući porast koncentracije IL-6 i TNF α i NK-stanica, ne utječe na stvaranje protuupalnih citokina i ograničava migraciju neutrofila u područje same upale odnosno ozljede tkiva.²²

Kod dugotrajnije primjene tiopentala dokazana je povećana incidencija infekcija, ponajprije zbog immunosupresivnog učinka odnosno inhibicije baktericidne funkcije leukocita, kemotaksije i fagocitoze neutrofila i monocita. Kod jednokratne primjene tiopentala u indukciji immunosupresija nije od kliničke važnosti.¹⁶ Osim toga, dokazano je da tiopental smanjuje broj NK stanica.³

Etomidat blokira sintezu aldosterona i kortizola inhibicijom 11 β -hidroksilaze i 17 α -hidroksilaze, enzima uključenih u sintezu kortizola, i do osam sati nakon primjene, međutim to se klinički očituje tek kao smanjen porast glukoze u krvi u odnosu na očekivanu vrijednost.²³ Nakon jednokratne primjene etomidata u indukciji snižene koncentracije kortizola nemaju utjecaja na oporavak i konačan ishod.⁵

Propofol inhibira izlučivanje kortizola kada se primjenjuje u kontinuiranoj infuziji, no u jednokratnoj primjeni ne pokazuje taj učinak.²⁴ U kombinaciji s remifentanilom dokazano smanjuje porast koncentracije kortizola, hormona rasta i katekolamina.⁸ U usporedbi s ostalim anestetima, primjenom propofola dolazi do manjeg katabolizma proteina, što se pripisuje povećanom iskorištavanju triglicerida iz sastava lipidne emulzije propofola u odnosu na proteine organizma.¹ Propofol ima antioksidativno djelovanje, inhibira ciklooksigenazu-2 smanjujući tako razinu prostaglandina E2, posrednika u upalnim procesima i bolnom podražaju, te ne smanjuje aktivnost NK-stanica. Osim toga ima antiemetski učinak, s obzirom na to da je poznato kako poslijeoperacijska mučnina i povraćanje pridonose pojačanom stresnom odgovoru.^{3,4}

U odnosu na intravenske anestetičke, inhalacijski anestetici više smanjuju porast koncentracije kortizola, katekolamina i hormona rasta, imaju veći utjecaj na agregaciju trombocita i stabilnost ugruška te uzrokuju limfocitozu i leukocitozu. Uz to imaju i immunomodulacijski učinak; smanjuju aktivnost NK-stanica i limfocita T te oslobađanje citokina. Smatra se i kako nemaju utjecaj na koncentraciju glukoze u krvi.⁸ Kardio-protektivni učinak sevoflurana pripisuje se upravo antioksidativnom djelovanju i supresiji oslobađanja citokina.¹⁶

Aдекватna kontrola boli smanjuje neuroendokrini odgovor na stresni podražaj te je povezana s boljom funkcijom imunološkog sustava. Bolni podražaj uzro-

kuje porast koncentracije kortizola i produljenu aktivaciju simpatikusa.⁴

Lokalni anestetici smanjuju katabolički odgovor organizma i smatra se da imaju protuupalna svojstva i imunomodulacijski učinak koji ostvaruju blokiranjem provođenja bolnog živčanog impulsa djelujući na natrijeve ionske kanale prethodno aktivirane medijatorima upale na mjestu ozljede tkiva.⁵ Lokalni anestetici također smanjuju generalizirani upalni odgovor, djeluju na funkciju leukocita i makrofaga te štite endotelnu barijeru od adhezije upalnih stanica i povećane propusnosti.²⁵ Nadalje, istraživanja su pokazala kako lidokain i bupivakain smanjuju broj proupalnih citokina, potiču apoptozu karcinomskih stanica i smanjuju njihovu veličinu, proliferaciju i migraciju.^{26,27}

Istraživanja su pokazala kako regionalna anestezija odnosno analgezija doprinosi smanjenju stresnog odgovora. Neuroaksijalna analgezija odnosno anestezija zaustavlja provođenje aferentnih osjetnih živčanih impulsa te time izravno utječe na aktivaciju neuroendokrine osi kao odgovora na stresni podražaj i smanjenje stimulacije jetre, gušterače i nadbubrežnih žlijezda. Dokazano je kako primjena epiduralne analgezije, uz opću anesteziju, značajno utječe na smanjenje izlučivanja hormona rasta te adrenalina, noradrenalina i kortizola, što doprinosi većoj intraoperativnoj hemodinamskoj stabilnosti, a time u konačnici dovodi do bržeg oporavka i kraćeg trajanja hospitalizacije.²⁶ Nadalje, kombinacija epiduralne i opće anestezije povećava broj NK-stanica i do 72 sata poslije operacije.⁴ Epiduralna analgezija u kardijalnim operacijama smanjuje incidenciju supraventrikularnih tahiaritmija i plućnih komplikacija smanjenjem lučenja katekolamina⁸, a u operacijama u području zdjelice smanjuje koncentracije markera oksidativnog stresa⁹. Torakalna epiduralna anestezija na razini torakalnih kralježaka Th1 – Th5 inhibira aktivaciju simpatičkih živčanih vlakana smanjujući tako potrebu miokarda za kisikom uslijed povećanoga krvnog tlaka, pulsa ili kontraktilnosti. Osim toga, inhibira se koronarna vazokonstrikcija poboljšavajući tako odnos dostave i potražnje kisika, što smanjuje morbiditet i mortalitet u bolesnika opterećenih srčanim komorbiditetima. Epiduralna anestezija odnosno analgezija smanjuje rizik za nastanak plućnih komplikacija: plućne embolije, infekcija i poslijeoperacijske respiratorne depresije.²⁸ Osim toga, neuraksijalna analgezija pospješuje iskorištavanje glukoze tako što povećava osjetljivost tkiva na inzulin i smanjuje gubitak proteina sprječavajući oksidaciju aminokiselina.²⁹ U bolesnika u kojih je primijenjena kombinacija spinalne i epiduralne anestezije zabilježena je manja oksidacija aminokiselina odnosno manji katabolizam proteina u neposrednom poslijeoperacijskom razdoblju.¹ Pad koncentracije cirkulirajućeg kortizola smanjuje incidenciju akutnoga bubrežnog zata-

jenja i razvoja paralitičkog ileusa nakon abdominalnih operacija.^{1,8} Funkcija gastrointestinalnog sustava vraća se u normalu dva do tri dana ranije u bolesnika koji su primali analgeziju putem epiduralnog katetera. Predloženi mehanizmi za taj učinak jesu adekvatna kontrola boli, blokada simpatikusa bez utjecaja na parasimpatikus, manje korištenje opioida koji smanjuju motilitet crijeva i povećan protok krvi kroz cjelokupni gastrointestinalni trakt.²⁸ Neadekvatna kontrola boli dovodi do produljenoga simpatičkog odgovora koji može produljiti mehaničku ventilaciju i poslijeoperacijski boravak u jedinici intenzivne medicine.⁴ Smatra se da poslijeoperacijska epiduralna analgezija pridonosi i boljem kognitivnom statusu zbog bolje kontrole boli, manje sedacije i boljeg oporavka plućne funkcije, što sprječava razvoj hipoksije.²⁸ I u pedijatrijskoj populaciji regionalna analgezija doprinosi intraoperacijskoj hemodinamskoj stabilnosti i smanjenju porasta razine stresnog odgovora uz manju potrebu za korištenjem opioida.³⁰ U više provedenih istraživanja pokazalo se kako je u bolesnika podvrgnutih operacijama karcinoma dojke, jajnika ili prostate manja incidencija ponovne pojavnosti karcinoma uz perioperacijsku epiduralnu analgeziju ili primjenu paravertebralnog regionalnog bloka.⁸ Uz navedeno, pokazalo se kako epiduralna analgezija, zbog svog doprinosa smanjenom katabolizmu proteina, utječe na bolju kvalitetu života nakon operacija kolorektalnih karcinoma.³¹ Periferni regionalni blokovi smanjuju edem i hiperanalgeziju uzrokovanu upalom na mjestu ozljede tkiva te osim djelovanja na bolni podražaj doprinose bržoj poslijeoperacijskog mobilnosti.²⁵

Nesteroidni protuupalni analgetici nemaju značajniji utjecaj na stresni odgovor.⁵

U perioperacijskom razdoblju, osim bolnog podražaja, i hipotermija i nadoknada tekućina i krvnih derivata uvelike mogu utjecati na aktivnost imunskog sustava.

Intraoperacijska hipotermija podiže razinu kortizola i katekolamina te uzrokuje imunosupresiju i poremećaj funkcije trombocita i koagulacijske kaskade.³² Pad tjelesne temperature za svega 1 – 3°C nekoliko puta povećava rizik za nastanak infekcija rane, krvarenja, srčane aritmije i povećan katabolizam.³³

Stresni odgovor mijenja ravnotežu tekućina u organizmu na takav način da dolazi do povećanog zadržavanja vode neuroendokrinim mehanizmima. Istraživanjima se pokazalo kako primjerice izofluran smanjuje izlučivanje kristaloida za 50%. S druge strane, spinalna anestezija produljuje vrijeme distribucije infundiranih tekućina, što pogotovo dolazi do izražaja prilikom nastupa hipotenzije.³⁴ Transfuzija krvnih pripravaka također je povezana s imunosupresijom.³⁵

Postoji i povezanost između duljine trajanja anestezije i mortaliteta unutar godine dana; smatra se da

veća dubina anestezije doprinosi povećanom oksidativnom stresu i upalnom odgovoru.³⁶

Hiperglikemija, inzulinska rezistencija kao i katabolizam proteina mogu višestruko povećati rizik od akutnog zatajenja vitalnih organa i 30-dnevnu stopu mortaliteta. U kliničkoj praksi, postoperativna kontrola glikemije te nutritivna potpora iznimno su važne u kontroli kataboličkog utjecaja stresnog odgovora na oporavak od kirurškog zahvata.³⁷ Poznato je kako je hiperglikemija povezana s duljim trajanjem mehaničke ventilacije, produljenim boravkom u bolnici te povećanom stopom infekcija i mortaliteta.²⁹

Primjena glukokortikoida kao adjuvansa u perioperacijskom razdoblju dodatno povećava rizik za razvoj hiperglikemije, no istovremeno utječe na smanjenje boli, termoregulaciju, supresiju citokinskih receptora i posljedično tomu smanjuje otpuštanje proupalnih citokina.¹⁹

Rano poslijeoperacijsko uvođenje enteralne prehrane, kada je to moguće, smanjuje štetne metaboličke utjecaje stresnog podražaja.²⁹ Nutritivna potpora od iznimne je važnosti za smanjenje negativnih posljedica razgradnje mišića i sprječavanje atrofije crijevne sluznice i translokacije bakterija, što doprinosi razvoju sepe.¹²

Anestetici utječu na imunostanovni sustav modulacijom aktivnosti imunostanovnih stanica odnosno citokina, prostaglandina i bradikina. Dokazano je kako je razina stresnog odgovora u obrnuto proporcionalnom odnosu s aktivnošću limfocita T i B te NK-stanica, što može potencijalno doprinijeti širenju ostalih karcinostanovnih i metastatskih stanica po organizmu nakon onkoloških zahvata. Povećano stvaranje proupalnih citokina pospješuje rast i razvoj tumorskih stanica. Poslijeoperacijski imunostanovni obrambeni mehanizmi često su narušeni. S druge strane, IL-10 pokazuje antitumorsko djelovanje poticanjem aktivnosti NK stanica. Osim imunostanovnog odgovora, na progresiju tumora utječe i neuroendokrini odgovor.^{5,32,38} Smatra se da regionalna anestezija, zbog minimalnoga imunostanovnog odgovora organizma na stresni kirurški podražaj i smanjenja doza anestetika odnosno opioida te aktivnosti simpatikusa, ima potencijal utjecati na konačni ishod bolesnika oboljelih od karcinoma, no potrebna su još brojna istraživanja kako bi se došlo do čvrste razine dokaza.³

Zaključak

Stresni odgovor organizma na kirurški podražaj jest složeni niz međusobno povezanih događaja koji uvelike mogu utjecati na konačan poslijeoperacijski ishod, ali često je u kliničkoj praksi zanemaren. Perioperacijski postupci trebaju težiti kontroli razine stresnog odgovora kako bi se negativni učinci poput katabolizma i poremećaja rada neurološkog i imunostanovnog sustava

smanjili, a istovremeno što prije postigla homeostaza organizma u svrhu bržeg i boljeg oporavka od kirurškog zahvata sa što manje komplikacija. Navedeno je od velikog značaja u duljih, složenih i invazivnijih operacija. Adekvatna prijeoperacijska priprema bolesnika, premedikacija, smanjeno vrijeme prijeoperacijskog gladovanja, odgovarajuća anesteziološka tehnika, odabir lijekova, održavanje adekvatne dubine anestezije, perioperacijska kontrola boli, nadoknada tekućina i krvnih pripravaka, održavanje hemodinamske stabilnosti kao i poslijeoperacijska potpora nutritivnom statusu mogu uvelike doprinijeti modulaciji stresnog odgovora. Potrebna su brojna daljnja istraživanja, ali i edukacije kako bi izbor anesteziološke tehnike mogao uzeti u obzir i utjecaj anestezije na kirurški stresni odgovor.

KRATICE:

IL	– interleukin
CRP	– C-reaktivni protein
TNF α	– faktor nekroze tumora alfa (engl. <i>tumor necrosis factor alpha</i>)
TGF	– transformacijski faktor rasta (engl. <i>transforming growth factor</i>)
NK stanice	– prirodnoubilačke stanice (engl. <i>natural killer</i>)

INFORMACIJE O SUKOBU INTERESA

Autori nisu deklarirali sukob interesa relevantan za ovaj rad.

INFORMACIJA O FINANCIRANJU

Za ovaj članak nisu primljena financijska sredstva.

DOPRINOS AUTORA

KONCEPCIJA ILI NACRT RADA: MČ, JP

PRIKUPLJANJE, ANALIZA I INTERPRETACIJA PODATAKA: MČ

PISANJE PRVE VERZIJE RADA: MČ

KRITIČKA REVIZIJA: MČ, JP

LITERATURA

1. Cusack B, Buggy DJ. Anaesthesia, analgesia, and the surgical stress response. *Brit J Anaesthesiol Educ.* 2020;20(9):321–8.
2. Gillis C, Carli F. Promoting Perioperative Metabolic and Nutritional Care. *Anesthesiology.* 2015;123(6):1455–72.
3. Vrbanić Mijatović V, Gatin L, Tonković D, Bandić Pavlović D, Smuđ Orehovec S, Miklić Bubić M i sur. The effect of regional vs. General anesthesia on the immune response in breast cancer surgery: A narrative review of the literature. *Acta Clin Croat.* 2022;61(2):115–20.
4. Ivascu R, Torsin LI, Hostiu L, Nitipir C, Corneci D, Dutu M. The Surgical Stress Response and Anesthesia: A Narrative Review. *J Clin Med.* 2024;13(10):3017.
5. Golubovska I, Vanags I. Anaesthesia and Stress Response to Surgery. *Proc Latv Acad Sci.* 2008;62:141–7.

6. Milone M, Desiderio A, Velotti N, Manigrasso M, Vertaldi S, Bracale i sur. Surgical stress and metabolic response after totally laparoscopic right colectomy. *Sci Rep.* 2021;11(1):9652.
7. Manou-Stathopoulou V, Korbonits M, Ackland GL. Redefining the perioperative stress response: a narrative review. *Br J Anaesth.* 2019;123(5):570–83.
8. Iwasaki M, Edmondson M, Sakamoto A, Ma D. Anesthesia, surgical stress, and “long-term” outcomes. *Acta Anaesthesiol Taiwan.* 2015;53(3):99–104.
9. Stevens JL, Feelisch M, Martin DS. Perioperative Oxidative Stress: The Unseen Enemy. *Anesth Analg.* 2019;129(6):1749–60.
10. Sameed M, Choi H, Auron M, Mireles-Cabodevila E. Preoperative Pulmonary Risk Assessment. *Respir Care.* 2021;66(7):1150–66.
11. Paola A, Carlo L, Cinzia DR. Stress response to surgery, anaesthetics role and impact on cognition. *J Anesth Clin Res.* 2015;6:1–5.
12. Finnerty CC, Mabvuure NT, Ali A, Kozar RA, Herndon DN. The surgically induced stress response. *J Parenter Enteral Nutr.* 2013;37(5):21–9.
13. Prete A, Yan Q, Al-Tarrach K, Akturk HK, Prokop LJ, Alahdab F i sur. The cortisol stress response induced by surgery: A systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2018;89(5):554–67.
14. Xiong J, Gao J, Pang Y, Zhou Y, Sun Y, Sun Y. Dexmedetomidine premedication increases preoperative sedation and inhibits stress induced by tracheal intubation in adult: a prospective randomized double-blind clinical study. *BMC Anesthesiol.* 2022;22(1):398.
15. Wang K, Wu M, Xu J, Wu C, Zhang B, Wang G i sur. Effects of dexmedetomidine on perioperative stress, inflammation, and immune function: systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth.* 2019;123(6):777–94.
16. Cruz FF, Rocco PR, Pelosi P. Anti-inflammatory properties of anesthetic agents. *Crit Care.* 2017;21(1):67.
17. Gupta B, Gupta A, Gupta L. Stress or metabolic response to surgery and anesthesia. *Indian J Clin Anaesth.* 2019;6(2):165–71.
18. Weimann A, Braga M, Carli F, Higashiguchi T, Hübner M, Klek S i sur. ESPEN practical guideline: Clinical nutrition in surgery. *Clin Nutr.* 2021;40:4745–61.
19. Kehlet H. Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation. *Br J Anaesth.* 1997;78(5):606–17.
20. Lisowska B, Jakubiak J, Siewruk K, Sady M, Kosson D. Which idea is better with regard to immune response? Opioid anesthesia or opioid free anesthesia. *J Inflamm.* 2020;13:859–69.
21. Sakan S, Turudić Ž, Peremin S, Šribar A, Sojčić N, Čučković M i sur. Opioid free general anesthesia in clinical practice – a review article. *Acta Clin Croat.* 2023;62(2):362–7.
22. Senapathi TG, Widnyana IM, Wiryana M, Aribawa IG, Aryabiantara IW, Hartawan IG i sur. Effectiveness of low-dose intravenous ketamine to attenuate stress response in patients undergoing emergency cesarean section with spinal anesthesia. *J Pain Res.* 2016;9:689–92.
23. Desborough JP. The stress response to trauma and surgery. *Br J Anaesth.* 2000;85(1):109–17.
24. Aceto P, Lai C, Dello Russo C, Perilli V, Navarra P, Sollazzi L. Stress response to surgery, anaesthetics role and impact on cognition. *J Anesth Clin Res.* 2015;6(7):539.
25. Grosu I, Lavand’homme P. Continuous regional anesthesia and inflammation: a new target. *Minerva Anesthesiol.* 2015;81(9):1001–9.
26. Zhang Y, Lu J, Qin M, Xu M, Luo W, Li B i sur. Effects of different anesthesia methods on postoperative immune function in patients undergoing gastrointestinal tumor resection. *Sci Rep.* 2023;13(1):243.
27. Dockrell L, Buggy DJ. The role of regional anaesthesia in the emerging subspecialty of onco-anaesthesia: a state-of-the-art review. *Anaesthesia.* 2021;76(1):148–59.
28. Moraca RJ, Sheldon DG, Thirlby RC. The role of epidural anesthesia and analgesia in surgical practice. *Ann Surg.* 2003;238(5):663–73.
29. Schrickler T, Lattermann R. Perioperative catabolism. *Can J Anaesth.* 2015;62(2):182–93.
30. Milosavljevic SB, Pavlovic AP, Trpkovic SV. Influence of spinal and general anaesthesia on the metabolic, hormonal, and haemodynamic response in elective surgical patients. *Med Sci Monit.* 2014;20:1833–40.
31. Schrickler T, Meterissian S, Wykes L, Eberhart L, Lattermann R, Carli F. Postoperative protein sparing with epidural analgesia and hypocaloric dextrose. *Ann Surg.* 2004;240(5):916–21.
32. Horowitz M, Neeman E, Sharon E, Ben-Eliyahu S. Exploiting the critical perioperative period to improve long-term cancer outcomes. *Nat Rev Clin Oncol.* 2015;12(4):213–26.
33. Wilmore DW. From Cuthbertson to fast-track surgery: 70 years of progress in reducing stress in surgical patients. *Ann Surg.* 2002;236(5):643–8.
34. Kang D, Yoo KY. Fluid management in perioperative and critically ill patients. *Acute Crit Care.* 2019;34(4):235–45.
35. Kao KJ. Mechanisms and new approaches for the allogeneic blood transfusion-induced immunomodulatory effects. *Transfus Med Rev.* 2000;14(1):12–22.
36. Nunes RR, Nora FS, Dumaresq DM, Cavalcante RM, Costa AA, Carneiro LM i sur. Influence of total intravenous anesthesia, entropy and laparoscopy on oxidative stress. *Rev Bras Anesthesiol.* 2012;62(4):484–501.
37. Singer P, Blaser AR, Berger MM, Alhazzani W, Calder PC, Casaer MP i sur. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. *Clin Nutr.* 2019;38(1):48–79.
38. Hou BJ, Du Y, Gu SX, Fan J, Wang R, Deng H i sur. General anesthesia combined with epidural anesthesia maintaining appropriate anesthesia depth may protect excessive production of inflammatory cytokines and stress hormones in colon cancer patients during and after surgery. *Medicine.* 2019;98(30):e16610.