

Imunomodulacijska djelovanja anestetika

Klasan, Helena

Master's thesis / Diplomski rad

2021

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://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:615129>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-30**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Helena Klasan

Imunomodulacijska djelovanja anestetika

Diplomski rad



ZAGREB, 2021.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Zavodu za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje KBC Zagreb, pod vodstvom prof. dr.sc. Ante Sekulića, dr.med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2020./2021.

SAŽETAK

IMUNOMODULACIJSKA DJELOVANJA ANESTETIKA

Cilj ovog rada je ponuditi trenutna saznanja o imunomodulacijskom djelovanju anestetika na imunosni sustav. Imunosni sustav tipično se dijeli na urođenu i adaptivnu imunost. Perioperativni imunosni odgovor uključuje širok spektar promjena u imunosti domaćina, a anestetici mogu modulirati i adaptivni i urođeni odgovor.

Ovaj rad procjenjuje specifične efekte često korištenih inhalacijskih, intravenskih i lokalnih anestetika i uspoređuje ih na temelju utjecaja na dugoročni ishod.

Iako je poznato da opća i regionalna anestezija uglavnom suprimiraju imunosni odgovor, različiti anestetici mogu uzrokovati različite učinke, tako da specifični učinak se može razlikovati. Imunosupresija može imati koristan efekt u ograničavanju lokalne i sistemske upale, no negativni učinak je veći rizik infekcije, tako da su potrebna dodatna istraživanja kako bi se istaknuli pozitivni učinci anestetika. Osim modulacije kirurškog procesa, anestetici čini se imaju utjecaj na tumorske procese i progresiju metastaza. Temeljeno na usporedbi regionalne i opće anestezije (intravenske i inhalacijske) u nedavnim istraživanjima, preporuka je korištenja regionalne anestezije u onkološkoj kirurgiji.

Bitno je da anesteziolog pri planiranju perioperativne skrbi u obzir uzme i moguća imunomodulacijska djelovanja različitih anestetika i odluči se za primjenu odgovarajuće tehnike za bolji postoperativni ishod.

Ključne riječi: imunost, anestetici, opća anestezija, regionalna anestezija, postoperativni ishod

SUMMARY

IMMUNOMODULATORY EFFECTS OF ANAESTHETICS

The aim of this thesis is to provide a systematic overview of literature regarding the effects of anaesthetics on immune system. The immune system is typically divided into innate and adaptive immunity. Perioperative immune response includes broad spectrum of alterations in host immunity and use of anaesthetic agents can modulate both adaptive and innate response.

This review evaluates specific effects of commonly used volatile, intravenous and local anaesthetic agents and compares different anaesthetic techniques based on long-term outcome.

Although it is known that general and regional anaesthesia mostly suppress immune response, it is reported that different anaesthetic agents may induce different immune cell responses so their specific effect can vary. Immunosuppression can be beneficial in reducing local and systemic inflammation, but negative effect is higher infection risk, so further studies are needed to enhance protective effects of anaesthetic agents. Except the modulation of surgical response, the anaesthetic agents seem to affect cancer cell processes and metastatic progression. Based on comparison of regional and general anaesthesia (intravenous and inhalational) in recent studies, the recommendation is to use regional anaesthesia in oncological surgery.

It is important for anaesthesiologists planning perioperative care to take in consideration possible immunomodulatory effects of different anaesthetics and to choose proper anaesthetic technique for better postoperative outcome.

Keywords: immunity, anaesthetics, general anaesthesia, regional anaesthesia, postoperative outcome

SADRŽAJ

1. UVOD	1
2. IMUNOSNI SUSTAV.....	2
2.1. UROĐENA (NESPECIFIČNA) IMUNOST.....	2
2.2. STEČENA (SPECIFIČNA) IMUNOST.....	4
3. PERIOPERATIVNI IMUNOSNI ODGOVOR	7
4. INHALACIJSKI ANESTETICI.....	9
4.1. UTJECAJ INHALACIJSKIH ANESTETIKA NA IMUNOSNI SUSTAV.....	10
5. INTRAVENSKI ANESTETICI.....	12
5.1. UTJECAJ INTRAVENSKIH ANESTETIKA NA IMUNOSNI SUSTAV.....	13
6. LOKALNI ANESTETICI.....	16
6.1. UTJECAJ LOKALNIH ANESTETIKA NA IMUNOSNI SUSTAV.....	16
7. USPOREDBA TEHNIKA ANESTEZIJE.....	18
8. ZAKLJUČAK.....	20
9. ZAHVALE.....	21
10. LITERATURA.....	22
11. ŽIVOTOPIS.....	25

1. UVOD

Razvojem imunologije i povećanim brojem istraživanja u tom području, pokušava se otkriti utjecaj koji ima naš prirodni obrambeni sistem na druge sustave u tijelu i mehanizme nastanka bolesti, ali i oporavka. Osim primarne uloge imunosnog sustava u obrani od infekcija, neke druge važne uloge uključuju protutumorsko djelovanje te reparaciju tkiva i oporavak nakon operativnog zahvata. Tako se postavlja pitanje utjecaja primjene anestezioloških lijekova na imunosni sustav i moguću ulogu na postoperativni ishod, posebice u slučaju onkološke kirurgije. Budući da operativni zahvat prati niz promjena na mnogo razina u tijelu, teško je odrediti izolirani utjecaj anestetika, pa se većina saznanja i dalje osniva na rezultatima istraživanja na eksperimentalnim modelima.

2. IMUNOSNI SUSTAV

Imunosni sustav je složen sustav koji se tipično može podijeliti prirodenu i adaptivnu imunost, no tijekom imunoreakcije ta dva sustava su blisko povezana i zajednički djeluju u imunosnom odgovoru. Pri tom nespecifična imunost predstavlja prvu crtu obrane organizma, a ukoliko antigen nadvlada te primarne mehanizme, u imunosni odgovor se uključuju specifični mehanizmi obrane koji dodatno pojačavaju ukupnu obranu organizma.

2.1. NESPECIFIČNA IMUNOST

Nespecifična imunost je otpornost organizma na štetni utjecaj neke tvari koja je svojstvena organizmu i bez prethodnog dodira s njom. Posredovana je relativno jednostavnim mehanizmima čiji brzi odgovor je ključan u prvim satima infekcije, odnosno u prvim danima dok ne dođe do razvoja specifičnog imunosnog odgovora. Mehanizmi nespecifične imunosti uključuju anatomske, stanične i fiziološke barijere.

Kontinuitet kože i sluznica predstavlja primarnu fizičku barijeru koja sprječava ulazak patogena u organizam, a djeluje i kao kemijska barijera lučenjem antimikrobnih tvari. Epitelne stanice luče peptide defenzine koji se mogu vezati za membrane mikroorganizama i djelovati mikrobicidno. Površinski sloj epidermisa sadrži vodonepropusni protein, keratin, a žlijezde lojnice, smještene u dermisu, na površini kože stvaraju kiseli omotač u kojem se većina bakterija ne može dulje razmnožavati. Sluznice su češće mjesto ulaska patogena u organizam od kože, a adheziju površinskih molekula mikroorganizama za epitelne stanice otežava zaštitni sloj sluzi. Osim toga, sluznice se neprestano mehanički čiste, npr. djelovanjem mikrocilijarnog pokretnog saka u dišnom sustavu.

Ukoliko patogen ipak prodre u organizam, dolazi do odgovora velikog broja stanica koje različitim mehanizmima reagiraju na patogen. Jedan od mehanizama koji izravno uklanja patogen je fagocitoza, a kao glavni nosioci takvog odgovora navode se makrofagi i neutrofil. Neutrofil pri tome reagiraju nešto ranije i vrlo brzo se nakupljaju u području akutne upale, dok je odgovor makrofaga izraženiji u kasnijoj fazi upale te kroničnim infekcijama. Fagocitne stanice prepoznaju određene molekularne uzorke povezane s patogenima (PAMP, engl. pathogen-associated molecular pattern) preko receptora PRR (engl. pattern recognition

receptors), a izražavaju i receptore za ulomke komplementa (CR) te receptore za Fc-ulomak imunoglobulina (FcR). Osim egzogenih patogena, imunski sustav prepoznaje i endogene molekule pridružene oštećenju (DAMP, engl. damage- associated molecular patterns) koje se otpuštaju iz oštećenih stanica. Nakon prepoznavanja patogena preko receptora PRR dolazi do aktivacije aktinsko-miozinskog kontraktilnog staničnog sustava i ingestije patogena koji zatim najčešće biva razgrađen, no moguć je i opstanak čestica u fagocitu ili čak daljnje razmnožavanje vrlo virulentnih mikroorganizama koji uspiju izbjeći uništavanje brojnim lizosomskim enzimima. U nespecifičnom staničnom odgovoru sudjeluju i NK stanice, posebno važne u prepoznavanju i uništavanju stanica zaraženih virusima i kancerogenih stanica. NK stanice raspoznaju normalne od virusom promijenjenih stanica prema prisutnosti različitih aktivirajućih proteina na površini stanice i slabijoj izraženosti molekula MHC skupine I.

Uz stanice u nespecifičnom imunskom odgovoru sudjeluje i širok spektar topljivih tvari u plazmi i izvanstaničnoj tekućini s brojnim funkcijama poput regulacije imunoreakcije, potpomaganja upalnog odgovora, a djeluju i kao izvršne molekule. Komplementski sustav čini skup serumskih proteina koji se u ovoj fazi imunskog odgovora uglavnom aktiviraju lektinskim ili alternativnim putem, obično nakon prepoznavanja polisaharidnih molekula mikroorganizama. Aktivacija komplementskog sustava ima brojne biološke učinke, poput potpomaganja fagocitoze i stanične lize, te anafilatoksičnog djelovanja C5a i C3a ulomaka što uzrokuje degranulaciju mastocita i bazofila, oslobađanje histamina i povećanje propusnosti kapilara. Većina kemotaktičkih tvari se oslobađa upravo nakon aktivacije sustava komplementa, što poboljšava dolazak još većeg broja fagocitnih stanica iz krvi, dodatno lučenje medijatora upale i razvoj jačeg lokalnog upalnog procesa. U humoralni nespecifični odgovor ubraja se i skupina serumskih proteina nazvanih pentraksini. Najpoznatijim predstavnicima te skupine mogu se nazvati proteini akutne faze upale koji uključuju C-reaktivni protein (CRP) i serumsku amiloidnu P-komponentu (SAP). Njihova sinteza u jetri inducirana je proinflamatornim citokinima IL-6 i IL-1 izlučenim iz makrofaga i dendritičkih stanica.

Uz lokalnu upalnu reakciju posredovanu navedenim mehanizmima, drugu crtu obrane čine područni limfni čvorovi gdje antigen-prezentirajuće stanice (APC) predočavaju antigene limfocitima. Posebice se ističu dendritičke stanice jer izražavaju najširi spektar PRR molekula za prepoznavanje velikog broja PAMP i DAMP molekula koje u sklopu s MHC molekulama mogu predočiti T limfocitima, čineći tako sponu između nespecifične i specifične imunosti.

2.2. SPECIFIČNA IMUNOST

Nekoliko je bitnih obilježja svojstvenih specifičnoj imunosti: specifičnost, različitost, imunološko pamćenje i nereaktivnost na vlastito. Prema izvršnim mehanizmima može se podijeliti na humoralnu imunost, posredovanu B limfocitima i protutijelima, te staničnu imunost, posredovanu T limfocitima.

Razvoj limfocita do stadija kad mogu odgovoriti na antigen počinje iz pluripotentnih krvotvornih matičnih stanica u primarnim limfnim organima, timusu i koštanoj srži. Primarna diferencijacija limfocita odvija se bez prisutnosti stranih antigena, a sastoji se od procesa preuredbe gena za antigenski receptor, izražaja receptora na membrani i procesa selekcije limfocita. Preuredba gena za antigenski receptor događa se slučajnom reorganizacijom nekoliko stotina genskih segmenata čime nastaje golem broj limfocitnih klonova s jedinstvenim antigenskim receptorom. Proces selekcije odvija se u nekoliko faza tijekom sazrijevanja limfocita. Svaki stadij razvoja obilježen je pojavom specifičnih biljega, citoplazmatskih i membranskih molekula kao što su molekule receptora i koreceptora. U proces apoptoze usmjeravaju se limfociti u kojima je došlo do neuspješne rekombinacije gena i koji ne izražavaju molekule potrebne za daljni razvoj. Nakon uspješne sinteze receptora, dolazi do pozitivne i negativne selekcije. Negativna selekcija označava proces detekcije limfocita koji se za vlastite stanice vežu jakim afinitetom. Kako bi se izbjegla pretjerana reaktivnost na vlastito, centralna tolerancija se postiže delecijom klona ili u slučaju B limfocita uređivanjem receptora. Dok pozitivna selekcija u slučaju B limfocita podrazumijeva opstanak stanica s funkcijskim receptorom koji se veže za ligand, pozitivna selekcija T limfocita označava opstanak limfocita koji prepoznaju vlastite stanice, ali slabim afinitetom, ostali odumiru apoptozom. Ovisno o vezanju za skupinu MHC molekula, tijekom pozitivne selekcije događa se diferencijacija T limfocita u dvije subpopulacije, pomagačke CD4⁺ koji se vežu za MHC-II i citotoksične CD8⁺ limfocite koji vežu MHC-I molekule. Rezultat procesa diferencijacije je stvaranje receptorskog repertoara koji je u mogućnosti prepoznati približno 10⁷ do 10⁹ različitih antigenskih determinanti. (1)

Limfociti T napuštaju timus kao zrele imunokompetentne stanice, dok se B limfociti otpuštaju iz koštane srži u krv te u sekundarnim limfnim organima dovršavaju proces sazrijevanja. Sekundarne limfne organe čine limfni čvorovi u koje limfnim žilama pristižu antigeni iz okolnog tkiva, dok antigeni prisutni u krvi prolaze slezenom i pokreću imunosni odgovor. Za

razliku od T limfocita koji prepoznaju samo prerađen i predočen antigen u kompleksu s MHC molekulama, B limfociti sposobni su prepoznati slobodne antigene u nativnom obliku. Kontakt naivnih B-limfocita obično se događa u B-staničnim folikulima limfnog čvora, nakon čega citokini pomagačkih T_H2 limfocita potiču procese proliferacije, genskog prekapčanja razreda protutijela, somatske hipermutacije radi stvaranja receptora jačeg afiniteta za antigen. Aktivirani B limfociti potom se diferenciraju u kratkovjeke plazma stanice sa sposobnošću proizvodnje protutijela te formiraju germinalne centre u kojima nastaju dugovjeke plazma stanice i memorijske stanice. Germinalni centri formiraju se unutar tjedan dana od početka infekcije, pri čemu limfni čvorovi vidno oteknu uz moguću bolnost, a mogu ostati aktivni do 3 tjedna. Aktivacija B-limfocita može biti i neovisna o pomoći T-limfocita. Takav odgovor mogu izazvati mnogi neproteinski antigeni, poput bakterijskih lipopolisaharida, a protutijela koja pritom nastaju su obično razreda IgM i niskog afiniteta za antigen.

Specifični imunski odgovor može se podijeliti na 3 faze: aferentnu, središnju i eferentnu. Ključne stanice u početku imunoreakcije su predočne stanice u koje se ubrajaju makrofagi, dendritične stanice i B limfociti. Njihova uloga je hvatanje antigena, njegova preradba i predočivanje T limfocitima. Zahvaljujući strateškom smještaju na najčešćem mjestu ulaska patogena u organizam i širokom spektru receptora, dendritične stanice imaju veliku sposobnost hvatanja antigena. Nakon aktivacije citokinima poput TNF, dendritične stanice iz tkiva bivaju kemotaktički privučene u ista područja limfnih čvorova kuda recirkuliraju i T limfociti. U limfnom čvoru dolazi do aktivacije naivnih T limfocita u efektorske subpopulacije. Aktivacija T limfocita objašnjena je teorijom dva signala, pri čemu prvi signal čini spajanje T-limfocita s kompleksom MHC molekula i antigena, a drugi signal je kostimulacijski i najčešće se ostvaruje vezanjem kostimulacijskih molekula B7 predočnih stanica poput i CD28 limfocita T. Naivni $CD4^+$ limfocit reagira na kompleks molekule MHC-II i antigena i proizvodi citokin IL-2 koji djeluje autokrino i uzrokuje proliferaciju u nezreli pomagački limfocit T_H0 . Ovisno o utjecaju citokina nastalih u reakciji na antigen, T_H0 dalje se mogu diferencirati u T_H1 ili T_H2 fenotip. Prisutnost IL-12 i IFN- γ usmjerava diferencijaciju T_H0 u T_H1 subpopulaciju upalnih limfocita koji dalje aktiviraju makrofage i pomažu u diferencijaciji citotoksičnih limfocita. Tako razvoj T_H1 stanica potiče stanični odgovor učinkovit u borbi protiv unutarstaničnih patogena, virusa i kancerogenih stanica. Prisutnost citokina IL-4, IL-5 omogućuje razvoj T_H2 subpopulacije koji potiču humoralni imunski odgovor aktivacijom limfocita B i stvaranjem protutijela protiv ekstracelularnih organizama. Osim poticanja razvoja određene subpopulacije limfocita, određeni citokini onemogućuju

razvoj druge subpopulacije. Prisutnost IFN- γ koči razvoj T_{H2}, a citokini IL-4 i IL-10 koče razvoj T_{H1}.

Još jedna subpopulacija pomagačkih limfocita su limfociti T_{H17} koji se razvijaju u prisutnosti IL-6 ili IL-21. Oni izlučuju citokine IL-17 i IL-22, potiču lokalni upalni odgovor, pogotovo u obrani od ekstracelularnih bakterija i gljiva. Subpopulacija limfocita T koja izražava koreceptor CD8 naziva se citotoksičnim limfocitima. Oni se vežu za kompleks antigena i MHC-I molekule te lučenjem perforina i granzima imaju sposobnost citolize ciljnih stanica kao što su virusom inficirane stanice ili transformirane neoplastične stanice. Podskupina limfocita T koji mogu modulirati imunosni odgovor nazvana je regulacijski limfociti. Prema mjestu razvoja mogu se podijeliti na prirodne koji nastaju u timusu i inducibilne koji se razvijaju na periferiji nakon kontakta s antigenom. Lučenjem imunosupresijskih citokina poput IL-10 i TGF- β imaju važnu ulogu u sprječavanju pretjerane imunološke reaktivnosti, održavanju imunosne tolerancije i prevenciji autoimunskih poremećaja.

Na kraju imunosne reakcije preostaju memorijske stanice koje mogu ostati u pritajenom stanju mjesecima ili godinama nakon stvaranja. Procjenjuje se da u novorođenčadi memorijske T stanice imaju udio manji od 5% u krvi, dok kako s godinama bivamo izloženi sve većem broju patogena, udio može porasti i na više od 50%. Nisu sasvim poznati markeri prema kojima bi se u potpunosti definirale memorijske stanice za razliku od naivnih ili efektorskih. No na primjeru B limfocita, iako mogu izražavati različite izotipove membranskih Ig molekula, za marker memorijskih B limfocita smatra se ekspresija CD27.

3. PERIOPERATIVNI IMUNOSNI ODGOVOR

Tijekom perioperativnog razdoblja niz zbivanja može utjecati na promjenu imunskog odgovora. Oštećenje tkiva uzrokovano kirurškim zahvatom ili prisutnošću velike tkivne traume dovodi do otpuštanja DAMP molekula, zvanih i alarmini. Neki od poznatijih predstavnika DAMP molekula su heat shock proteini (HSP), mitohondrijska DNA, high mobility group box (HMGB) i S100 proteini. Alarmini čine brojnu skupinu molekula s različitim afinitetom za pojedine vrste PRR te stoga pokazuju i širok spektar djelovanja na različite stanice. Ključni učinci alarmina u pokretanju imunskog odgovora su povećanje vaskularne propusnosti, aktivacija leukocita i stvaranje upalnih medijatora. Cilj aktivacije upalne kaskade preko PRR receptora je cijeljenje tkiva i povratak homeostaze.(2)

Iako alarmini čine skupinu molekula sa širokim spektrom djelovanja na različite stanice, u pokretanju imunskog odgovora najznačajnija je aktivacija stanica kao što su vaskularne endotelne stanice i leukociti. Aktivacijom makrofaga, neutrofila i limfocita dolazi do otpuštanja proupalnih citokina poput IL-6, TNF- α , IL-1 β i IL-8. U prisutnosti alarmina poput HMGB-1, koji je i najviše istražen alarmin, vaskularne endotelne stanice prelaze u pobuđeno stanje te izražavaju na svojoj površini adhezijske molekule i kemokine, što omogućava olakšan prolazak leukocitima iz krvne struje do upalnog područja u tkivu.

Neutrofili su temeljne stanice akutnog upalnog odgovora, a za njihovo usmjereno kretanje i aktivaciju u upalnom području potreban je izražaj adhezijskih molekula kao CD11b/CD18 i L-selektina kojima se vežu za P-selektine i ICAM-1 molekule na endotelnim stanicama. Mehanizmi kojima neutrofili reagiraju na patogene obuhvaćaju fagocitozu, stvaranje proteolitičkih enzima i reaktivnih kisikovih spojeva (ROS) te neutrofilne izvanstanične zamke (NET). Neki od temeljnih reaktivnih kisikovih spojeva su superoksidni anion (O_2^-), hidroksilni radikal (OH^\bullet) i vodikov peroksid (H_2O_2). Iako kisikovi radikali imaju važnu ulogu u svakodnevnom normalnom staničnom metabolizmu, njihova pretjerana akumulacija dovodi do oksidativnog stresa koji je povezan s pojavom mnogih kroničnih bolesti. Svi alarmini imaju sposobnost indukcije maturacije tkivnih dendritičkih stanica, što označava izražaj kemokinske molekule CCR7 i kemotaksiju u limfne čvorove gdje se pokreće specifični imunski odgovor. Signalizacija preko PRR receptora nije uvijek nužna, neki alarmini, poput S100 proteina mogu izravno djelovati na leukocite i potaknuti stvaranje upalnih medijatora.

Osim imunskog odgovora uzrokovanog alarminima, na imunski sustav djeluje i aktivacija autonomnog živčanog sustava i osi hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda. Medijatori

odgovora akutne faze IL-1 i IL-6 potiču sekreciju ACTH i posljedično glavnog stresnog hormona kortizola, koji onda negativnom povratnom spregom inhibiraju njihovo lučenje. Katekolamini i kortizol ostvaruju svoj učinak djelovanjem na β 2-adrenergičke i glukokortikoidne receptore na makrofagima i limfocitima. Pod utjecajem neuroendokrinog odgovora dolazi do pomaka T_H1/T_H2 ravnoteže prema T_H2 odgovoru i poticanju lučenja antiinflamatornih citokina poput IL-4 i IL-10. Citokini IL-1 i IL-6 su i glavni endogeni pirogeni poticanjem hipotalamičke sinteze prostaglandina E_2 . Jak odgovor imunskog sustava praćen lučenjem hormona stresa, proupalnih citokina i ROS molekula iz neutrofila i makrofaga može dovesti do sindroma sistemskog upalnog odgovora (SIRS) te do disfunkcije organa. Opisana je teorija jednog udarca (one-hit model) prema kojem početno masivno tkivno oštećenje dovodi do teškog SIRS i ranog sindroma višestrukog zatajenja organa (MODS). U teoriji dva udarca (two-hit model) ako se na početno blaže oštećenje nadovežu čimbenici poput dodatnog kirurškog stresa, infekcije ili ishemijsko-reperfuzijske ozljede, dolazi do ponovne aktivacije upalnog odgovora koji rezultira kasnim sindromom višestrukog zatajenja organa. U isto vrijeme razvija se i kompenzatorni protuupalni odgovor (CARS) obilježen porastom protuupalnih IL-4, IL-1Ra, IL-10 citokina kojima se pokušava ograničiti upalni proces, no moguća je i pojava pretjerane imunosupresije i oportunističkih infekcija.

4. INHALACIJSKI ANESTETICI

Inhalacijski anestetici predstavljaju heterogenu skupinu spojeva koji se koriste za uvod i održavanje anestezije. Danas su najčešće korišteni hlapljivi agensi poput izoflurana, sevoflurana i desflurana. Ovi spojevi su lako hlapljive tekućine koji se u dišni put isporučuju pomoću specijaliziranih sustava isparivača. Potentnost inhalacijskog anestetika opisuje MAC vrijednost, koja označava postotak koncentracije anestetika u alveolama. Što je MAC vrijednost manja, anestetik ima veću potentnost. Postizanje adekvatne koncentracije inhalacijskog anestetika u središnjem živčanom sustavu koja bi osigurala željenu dubinu anestezije ovisi o nekoliko čimbenika. Ponajprije sam prijenos anestetika iz pluća u arterijsku krv određen je topljivosti anestetika u krvi. Što je veća topljivost anestetika u krvi, sporije će porasti parcijalni tlak plina u krvi, a kako koncentracija anestetika u mozgu ne može porasti brže od koncentracije u krvi, tako će i nastup anestezije biti sporiji.

Mehanizam kojim ostvaruju svoj učinak nije do kraja razjašnjen. Smatra se da glavni molekularni cilj GABA_A receptor kloridni-kanal koji je glavni posrednik inhibicije sinaptičkog prijenosa. Inhalacijski anestetici pokazuju učinke na brojne organske sustave. U različitoj mjeri imaju izražen bronhodilatacijski učinak, pa su osobito dobri za uvod u anesteziju u slučaju priležećih bolesti pluća (astma, bronhitis). Rijetka je iritacija dišnih puteva, osim kod desflurana čime je on manje pogodan za uvod, iako označava brz uvod zbog najmanje topljivosti. U kardiovaskularnom sustavu svi inhalacijski anestetici imaju tendenciju povećanja tlaka u desnom atriju, ovisno o dozi. Halotan pokazuje osobito depresijski učinak na miokard i moguća je pojava bradikardije, vjerojatno izravnom stimulacijom vagusa. Razmjerno alveolarnoj koncentraciji smanjuju srednji arterijski tlak. Ovisno o dozi smanjuju i mišićni tonus. U SŽS usporuju metabolizam u mozgu, jače topljivi agensi povećavaju protok krvi kroz mozak, što povećanjem intrakranijalnog tlaka može biti nepoželjno u slučaju kad je intrakranijalni tlak već povećan kao u slučaju tumora mozga.

Štetni učinci mogu se očitovati hepatotoksičnošću, pogotovo u slučaju halotana, no incidencija teške hepatotoksičnosti iznosi ok 1:20000 do 1:35000. Uz uporabu sevoflurana vezala se pojava nefrotoksičnosti, jer je kontaktom sevoflurana s apsorbensima CO₂ u anestezijskom krugu dolazilo do formiranja haloalkena, tj. spoja A. Metaboliziranjem tog spoja pomoću bubrežne β-lijaze stvarao se tioacilhalid koji je u štakora izazivao nekrozu proksimalnih tubula, no u ljudi nisu potvrđeni takvi slučajevi oštećenja bubrega. Također moguća je i pojava maligne hipertermije, rijetkog genetskog autosomno-dominantnog

poremećaja, obilježenog tahikardijom, hipertenzijom, rigiditetom, hipertermijom i poremećajem acido-bazne ravnoteže.

Glavni put eliminacije inhalacijskih anestetika je klirens plućima, no također je aktivan i metabolizam u jetri, u različitom postotku za pojedine anestetike.

4.1. UČINAK INHALACIJSKIH ANESTETIKA NA IMUNOSNI SUSTAV

Inhalacijski anestetici povezuju se s mnogim immunosupresivnim učincima. Zabilježeno je djelovanje na ekspresiju nekih od adhezijskih molekula koje su važne za početak upalnog odgovora. Izofluran i sevofluran potiskuju ekspresiju CD11b na neutrofilima koja je ključna molekula za adheziju neutrofila i migraciju u upalno područje. Isti učinak isoflurana i sevofluran uočen je i u slučaju drugih sličnih molekula kao LFA-1 (lymphocyte function-associated antigen-1) na koji su se navedeni anestetici alosterički vezali i tako blokirali povezivanje s ICAM-1 na antigen- prezentirajućim stanicama.

Osim inhibicijom migracije leukocitnih stanica, inhalacijski anestetici in vitro inhibiraju produkciju ROS molekula, vjerojatno inhibicijskim učinkom na NADPH oksidazu. Iako ovakvo djelovanje negativno djeluje na sam početak imunoreakcije i akutni upalni odgovor, otpuštanje ROS molekula iz neutrofila povezano je i s inicijalnom tkivnom ozljedom i reperfuzijskom ozljedom. Stoga se istražuje moguće povoljno djelovanje inhalacijskih anestetika na ishemijsko-reperfuzijsku ozljedu. Primjer pozitivnog učinka indukcije sevofluranom u slučaju operacije aortokoronarnog premoštenja (CABG) pokazao je smanjenje otpuštanja citokina koji bi mogli oštetiti tkivo, inhibiciju aktivacije neutrofila i očuvanu sistoličku funkciju miokarda. Sevofluran suprimira produkciju IL-6, i IL-8, ali ne i IL-10 te IL-1Ra, stoga je kardioprotektivno djelovanje objašnjeno održavanjem ravnoteže proinflammatoryh i antiinflammatoryh citokina. (3) Pozitivni rezultati pokazali su se i u slučaju transplantacije jetre, gdje reperfuzija transplantiranog organa dovodi do oslobađanja proinflammatoryh citokina koji djeluju lokalno, ali su i čest uzrok zatajenja bubrega. Sevofluran pokazuje inhibiciju aktivacije NF- κ B, jednog od osnovnih transkripcijskih faktora koji dovodi do proizvodnje upalnih medijatora. Osim toga, inhalacijski anestetici izgleda djeluju na aktivaciju nekoliko signalnih puteva rezultirajući sintezom protuupalnih i molekula, kao TGF- β 1, IL-11, aktivacijom CD73, što dovodi do pretvorbe proupalnog ATP u citoprotektivni adenzin. Protektivne osobine uporabe inhalacijskih anestetika pokazale su se

i u slučaju cerebralne ishemije, gdje je prekondicioniranje sevofluranom dovelo do smanjenja neurološkog deficita. (4).

Halogenirani inhalacijski anestetici često su se povezivali s hepatotoksičnim djelovanjem, pogotovo u slučaju halotana uz kojeg se vezuje pojava halotanskog hepatitisa. Manji broj slučajeva prijavljen je pri uporabi novijih anestetika, što se dovodi u vezu s postotkom biotransformacije citokromom P-450 2E1. Postotak biotransformacije ovim putem u slučaju halotana iznosi 20-30%, enflurana 2% i 0,2% ili manje u slučaju izoflurana i desflurana. Rezultat oksidativnog metabolizma halotana u jetri je stvaranje trifluoroacetilnih metabolita (TFA) koji reagiraju s proteinima jetre, nakon čega dolazi do stvaranja IgG protutijela. Metabolizam sevoflurana nije povezan sa stvaranjem TFA, već hexafluoroisopropanola koji ima manju sposobnost vezanja za proteine i brzo prolazi fazu II biotransformacije te se kraće zadržava u tijelu od TFA. Stoga se sevofluran čini kao bolji izbor za pacijente s ozljedom jetre ili su bili izloženi prije navedenim halogeniranim anestheticima. (5)

U slučaju limfocitnih stanica koje su izrazito sklone apoptozi, za sevofluran je pokazano nekoliko mehanizama koji je mogu potaknuti. Čini se da su mitohondriji centralni medijatori apoptoze vezane uz inhalacijske anestetike. Nađeno je da sevofluran i isofluran smanjuju membranski mitohondrijski potencijal ($\Delta\Psi_m$), te aktivacijom kaspaze-3 dovode do apoptoze. Druga mitohondrijska molekula AIF (apoptosis inducing factor) povećana je u kardiokirurških pacijenata sa sniženim limfocitnim brojem nakon anestezije sevofluranom. T limfociti i NK stanice obično se navode kao temeljni obrambeni mehanizmi protiv kanceroznih stanica. T_{H1} limfociti proizvodnjom svojih citokina potiču citotoksično djelovanje T limfocita i NK stanica. Inhalacijski anestetici povezani su s pomicanjem T_{H1}/T_{H2} ravnoteže u korist T_{H2} humoralnog odgovora što je povezano s povećanom osjetljivošću onkoloških bolesnika na infekcije. (6)

5. INTRAVENSKI ANESTETICI

Intravenski anestetici predstavljaju nekoliko različitih skupina lijekova koji se zajedno s inhalacijskim anestheticima mogu svrstati u sredstva opće anestezije. Zbog svog brzog nastupa djelovanja vrlo su pogodni za indukciju opće anestezije, no uz inhalacijske anestetike ustvari su dio balansirane anestezije. Neki od najvažnijih predstavnika ove skupine lijekova su barbiturati, propofol, ketamin te etomidat.

Kao i u slučaju inhalacijskih anestetika, barbiturati, propofol i etomidat glavno mjesto djelovanja je na kompleksu GABA_A receptora, što dovodi propuštanja klorida i hiperpolarizacije membrane. Među pojedinim anestheticima postoje razlike s obzirom na točan položaj veznih mjesta na receptoru. Tako je prisutnost aspartata unutar drugog transmembranskog segmenta α_2 -podjedinice GABA_A receptora nužno za aktivnost etomidata, no ne i barbiturata ili propofola. Za razliku od navedenih anestetika, po mnogočemu specifičan disocijativni anestetik, ketamin, svoj učinak ostvaruje antagoniziranjem ekscitacijskog neurotransmitera glutamata na N-metil-D-aspartat (NMDA) receptorima.

Najčešće korišteni barbituratni anestetik je tiopental, koji se obično primjenjuje za indukciju anestezije. Tiopental znatno deprimira disanje ovisno dozi deprimacijom medularnog respiracijskog centra, moguća je pojava apneje. Tiopental brzo difundira i moždanog tkiva u mišiće i masno tkivo, stoga jednokratna doza tiopentala ima kratkotrajni učinak na gubitak svijesti. Učinci na kardiovaskularni sustav uključuju sniženje arterijskog krvnog tlaka, povećanje srčane frekvencije, no i negativno inotropno djelovanje. U slučaju dekompenziranih kardijopata, bolesnika s hipovolemijom i tamponadom bolje je izbjeći korištenje ovog anestetika.

Propofol je danas možda i najpopularniji intravenski anestetik. Kao i barbiturati, obilježen je brzim nastupom djelovanja, ali i bržim oporavkom. Upotrebljava se indukciju i održavanje totalne intravenske te balansirane anestezije, lijek je izbora za ambulantnu kirurgiju, ali i održavanje sedacije u JIL. Ovisno o dozi deprimira centar za disanje i uzrokuje prolaznu apneju znatno češće od ostalih anestetika. Tijekom indukcije značajno snizuje krvni tlak smanjenjem perifernog arterijskog otpora i dilatacijom vena. Također ima i jači izravni negativni inotropni učinak od ostalih intravenskih anestetika.

Etomidat je sedativni hipnotik koji ima nekoliko specifičnih prednosti u odnosu na druge intravenske anestetike. Glavna prednost je da uzrokuje minimalnu depresiju kardiovaskularnog i dišnog sustava. Dovodi do brzog gubitka svijesti, ne mijenja frekvenciju srca, a niska je i incidencija apneje. Stoga je pogodan za nestabilne bolesnike i starije bolesnike s minimalnom kardiovaskularnom rezervom. Također mu je obilježje visok raspon između anestetske i letalne doze.

Ketamin je specifičan jer čini se da jedini od navedenih ne reagira s GABA receptorima, već zbog svog djelovanja na NMDA receptorima dovodi do disocijativne anestezije, obilježene depresijom funkcija u korteksu i talamusu, a aktivacijom limbičkog sustava. Učinak na kardiovaskularni sustav ovisi o dozi, frekvencija srca, arterijski tlak i SMV mogu se izrazito povećati, vjerojatno uzrokovano centralnom stimulacijom simpatičkog živčanog sustava te inhibicijom ponovne pohrane noradrenalina u simpatičkim živčanim završecima. Također, protok krvi kroz mozak jako je povećan, povećana je potrošnja kisika u mozgu i intrakranijalni tlak. Disanje je obično usporeno, ali za razliku od ostalih anestetika, mišićni tonus u gornjim dišnim putevima je održan kao i refleksi dišnog puta. Postoperativno razdoblje može biti praćeno dezorijentacijom, pojavom perceptivnih iluzija i slikovitim snovima.

5.1. UTJECAJ INTRAVENSKIH ANESTETIKA NA IMUNOSNI SUSTAV

In vitro istraživanja s LPS-stimuliranim stanicama pokazala su da propofol inhibira aktivaciju transkripcijskog faktora NF- κ B i da supresira djelovanje makrofaga. (7) Također se pokazalo da inhibira proizvodnju proupalnih citokina TNF- α , IL-6 inhibicijom signalnih puteva Akt/IKK β /NF- κ B potaknutih reaktivnim kisikovim spojevima. (8) Sličan učinak inhibicije produkcije proupalnih citokina supresijom signalnog puta NF- κ B zabilježen je i u slučaju tiopentala. (9) Tiopental i ketamin inhibiraju otpuštanje IL-1, IL-6, TNF- α i IL-8, a podižu razine IL-10. (10)

Tiopental se povezuje s inhibitornim djelovanjem posebno na sastavnice nespecifičnog upalnog odgovora. Pokazano je da suzbija baktericidno djelovanje leukocita, smanjuje kemotaksiju neutrofila i monocita, adhezivnost i fagocitno djelovanje neutrofila. Također pokazuje imunosupresivno djelovanje na limfocite, odnosno potiskuje mitogenima/antigenima

potaknutu proliferaciju, te posljedično smanjuje i lučenje citokina potaknuto endotoksinima, no to je uočeno pri dugoročnoj primjeni.

Propofol pokazuje slično djelovanje na funkciju neutrofila i monocita kao i tiopental, odnosno ometa njihovu kemotaksiju, adheziju za ciljne molekule i fagocitozu. (7) Predloženo je da oni ostvaruju takvo modulirajuće djelovanje na leukocite djelujući preko GABA_A receptora koji su pronađeni na različitim leukocitnim subpopulacijama. (8) Kako bi se procijenio učinak ovih dvaju anestetika na omjer T_H1/ T_H2 stanica provedeno je istraživanje u kojem su mjerene koncentracije IFN- γ , IL-2 i IL-4. Mjerena je in vitro produkcija ovih citokina od strane mononuklearnih leukocita u prisutnosti ovih anestetika. U prisutnosti tiopentala zabilježene su smanjene vrijednosti IFN- γ i IL-4, bez efekta na IL-2, dok propofol nije pokazao učinak. Tek pri višim dozama propofola zabilježen je povećan omjer IFN- γ /IL-4. (9)

Poznat je indirektni učinak etomidata na imunski sustav. Etomidat suprimira adrenokortikalnu funkciju blokadom enzima 11 β -hidroksilaze koja je ključni enzim za sintezu kortikosteroida. Nedostatak kortizola povezan je s hipotenzijom, šokom i smrtnim ishodom, te se u pojedinim radovima snižena razina kortizola povezuje s lošijim ishodom kritično bolesnih u JIL.

Istraživanje Besnier i sur. na in vivo modelu endotoksemije pokazalo je da i ketamin, kao i etomidat pokazuje supresivno djelovanje na HPA-os, no daljnja istraživanja su potrebna. (10) Imunoinhibicijska djelovanja ketamina povezana su s inhibicijom transkripcijskih faktora (AP-1) i NF- κ B. Istraživanja su pokazala i smanjenje razine proinflamatornih IL-6 i TNF- α citokina, smanjenu produkciju NO makrofagima i smanjenje dijapedeze neutrofila inhibicijom pojave adhezijskih molekula. (11)

Lijekovi uz koje se često veže imunosupresivno djelovanje su opiodi, no nađeni su i supresivni i stimulirajući efekti. Opiodi mogu direktno ostvariti svoj učinak na imunski sustav vezanjem za opioidne μ - receptore koji se nalaze na većini leukocitnih subpopulacija. Aktivacija μ - receptora povezana je sa smanjenom aktivacijom proupalnog transkripcijskog faktora NF- κ B.

Morfij djelovanjem na glialne stanice uzrokuje otpuštanje IL-1 β , IL-6 i TNF- α , a prema istraživanju Shavit i sur. IL-1 mogao bi reducirati analgeziju koju inducira morfij. (12)

Morfij dovodi i do produkcije TGF- β stimulacijom limfocita i makrofaga, a kao rezultat dugoročnog liječenja porast će koncentracije IL-4 i IL-5, uz smanjenje koncentracije IFN- γ i IL-2. (13) Visoke koncentracije morfija povezan su i s apoptozom makrofaga. (13)

Fentanil je povezan citotoksičnim djelovanjem na NK stanice i povećanim rizikom za razvoj metastaza. (14)

Za razliku od fentanila, slabi opioid tramadol u nekim istraživanjima pokazao je suportivni učinak na postoperativne učinke NK stanica. (15)

6. LOKALNI ANESTETICI

Lokalni anestetici skupina su lijekova koji omogućuju učinkovitu analgeziju u određenom dijelu tijela. Načini primjene obuhvaćaju topikalnu primjenu, perineuralnu infiltraciju, blokade velikih živčanih završetaka, te injekcije u epiduralni ili subarahnoidalni prostor kralježnične moždine. (16)

Lokalni anestetici obuhvaćaju amidnu podskupinu i estersku podskupinu. Predstavnici amidnih anestetika su lidokain, bupivakain, mepivakain, prilokain i ropivakain. Esterski lokalni anestetici su prokain, tetrakain i benzokain.

Osnovni mehanizam djelovanja lokalnih anestetika je blokada natrijskih kanala ovisnih o naponu. Porastom koncentracije lokalnog anestetika koji se potom vežu za sve više natrijskih kanala, dolazi postepeno do povećanja praga ekscitacije, brzina rasta akcijskog potencijala pada, amplituda akcijskog potencijala se smanjuje i na kraju se u potpunosti gubi sposobnost stvaranja akcijskog potencijala. Što su molekule lokalnog anestetika manje i lipofilnije, u mogućnosti su brže stupiti u interakciju s natrijskim kanalom. Izbor lokalnog anestetika obično se temelji na potrebnom trajanju djelovanja. Prokain i klorprokain djeluju kratko, lidokain, mepivakain i prilokain srednje dugo, a tetrakain, bupivakain i ropivakain dugog su djelovanja. Kako su esterske veze sklonije hidrolizi od amidskih, esteri obično kraće traju.

6.1. UČINAK LOKALNIH ANESTETIKA NA IMUNOSNI SUSTAV

Lokalni anestetici povezani su s antiinflamatornim učinkom na polimorfonuklearne stanice i makrofage. In vitro istraživanje pokazalo je da ropivakain i lidokain inhibiraju učinak proinflatarnog TNF- α na indukciju ekspresije CD11b/CD18 molekula na površini polimorfonukleara. Budući da je to ključna adhezijska molekula koja omogućuje prianjanje upalnih stanica, na taj način ograničena je migracija i aktivacija u upalnom području.

Drugo istraživanje usporedilo je učinke lidokaina, ropivakaina i bupivakaina na sposobnost granulocita za fagocitozu, ekspresiju CD11b molekula i oslobađanje kisikovih radikala. U slučaju lidokaina i bupivakaina ispitivani učinci bili potisnuti, no za razliku od toga ropivakain nije pokazao nikakav efekt. (17)

Lidokain se pokazao da može potisnuti produkciju citokina poput IL-6, TNF- α , i IL-12 iz dendritičnih stanica podraženih lipopolisaharidom. Također je bila potisnuta diferencijacija T_H1 stanica, dok je ostvaren normalna diferencijacija T_H2, T_H17 i regulacijskih T stanica. (18) Lidokain u terapijskim dozama čini se da može očuvati citotoksičnost izoliranih NK stanica na leukemijski promijenjene stanice, što je pokazano u istraživanju in vitro. (19)

7. USPOREDBA TEHNIKA ANESTEZIJE

Jedno od područja istraživanja utjecaja anestetika na imunski sustav vezano je uz onkološku kirurgiju, posebice uz pojavu metastaza i recidiva bolesti, čak i nakon uspješnog operativnog zahvata. Tijekom kirurške resekcije tumora moguće je otpuštanje tumorskih stanica u limfu i krv, a kako je kirurški zahvat razdoblje imunosupresije, oslabljeno je djelovanje imunskih stanica koje bi mogle reagirati. (20) Glavne imunске stanice s antineoplastičnim djelovanjem su NK stanice i citotoksični T limfociti koji direktno mogu uništiti tumorske stanice, dok pomagački T_H-1 limfociti djeluju indirektnim mehanizmima poput ograničavanja angiogeneze tumora i poticanja makrofaga na reakciju. Tako je utvrđena veza između sniženog broja NK stanica u operativnom periodu i pojave metastaza tumora.

Iako se još ne može sa sigurnošću preporučiti primjena jedne tehnike anestezije nad drugom gledajući utjecaj na imunski odgovor (21), no dosadašnja istraživanja ukazuju na specifičnosti djelovanja koje bi se mogle iskoristiti u određenim slučajevima. Istraživanja tako ističu da primjena regionalne anestezije lokalnim anestetikom ima utjecaj na smanjenje imunosupresije uzrokovane neuroendokrinim odgovorom. To potvrđuju nađene niže serumske razine kortizola, β -endorfina i adrenalina nakon primjene regionalne anestezije. (22) Za razliku od toga za opću anesteziju se smatra da suprimira imunski odgovor, bilo direktnim djelovanjem ili aktivacijom osi hipotalamus-hipofiza i simpatičkog sustava. (23) Epidemiološka istraživanja ukazuju na manju stopu recidiva tumora nakon operacija u kojima je primjenjen lokalni anestetik, u usporedbi s općom anestezijom i primjenom opioida. (24) Unatoč tome, još ne postoje čvrsti dokazi da primjena regionalne anestezije osigurava dugoročne stope preživljenja, no pojedine studije ukazuju na manju stopu recidiva. (25) Retrospektivna studija Zhang i sur. koja je analizirala 2239 slučajeva resekcije karcinoma pankreasa pronašla je signifikantno bolju stopu preživljenja nakon 1 i 3 godine u slučajevima koji su perioperativno dobili intravenski lidokain. (26) Metaanaliza 28 istraživanja s 67,577 slučajeva nije utvrdila korist primjene regionalne anestezije na stopu preživljenja u pacijenata s karcinomom prostate, gastrointestinalnim karcinomima, karcinomom dojke i jajnika. (22) Istraživanje Gottschalk i sur. pokazalo je da primjena epiduralne analgezije tijekom operacije kolorektalnog karcinoma ima pozitivan efekt na smanjenje recidiva u dobnoj skupini iznad 64 godine, ali nije našlo jednak utjecaj u ostalim skupinama, niti utjecaj na stopu preživljenja. (27)

Predložen je model prema kojem regionalna anestezija ograničava proces upale na lokalnoj razini tijekom kirurškog zahvata, čini obranu na lokalnoj razini jačom, odnosno za razliku od opće anestezije ne dovodi do iznenadne, sistemske perturbacije imunološkog sustava. (28) Prema istraživanju Mantovani i sur., upala i nastanak tumora mogu biti povezani intrinzičnim i ekstrinzičnim putem koji na kraju dovode do aktivacije transkripcijskih faktora poput NF- κ B te kreiranja mikrosredine povoljne za rast tumora stvaranjem upalnih medijatora.(29) Ekstrinzični put pri tom počinje upalnim procesom koji povećava rizik nastanka tumora u nekim područjima u tijelu, kao što je kolon i prostata.(29)

8. ZAKLJUČAK

Dosadašnja istraživanja ukazala su mnogo širi spektar djelovanja anestetika nego što se prije mislilo, no mnogi aspekti i dalje ostaju nepoznati ili dvojbeni.

Kako bi se poboljšali ishodi liječenja potrebno je personalizirati pristup svakom bolesniku. Ovisno o postojanju već moguće opterećenosti bolesnika nekim zdravstvenim stanjem, anestezija može potencirati imunosupresiju ili imunaktivaciju. Posebno pod rizikom su već na neki način imunodeficijentni pacijenti, kod kojih pravilan izbor anestetika može biti ključan faktor ishoda.

9. ZAHVALE

Zahvaljujem mentoru, prof.dr.sc. Anti Sekuliću na razumijevanju i pomoći kod pisanja ovog rada.

Posebno zahvaljujem svojim roditeljima na dosadašnjoj podršci i svemu što su mi pružili.

10. LITERATURA

1. Abbas, Abul K., Andrew H. Lichtman, and Shiv Pillai. Cellular and Molecular Immunology. 6th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2007.
2. O'Dwyer MJ, Owen HC, Torrance HDT. The perioperative immune response: Curr Opin Crit Care [Internet]. kolovoz 2015. [citirano 04. svibanj 2021.];21(4):336–42. Dostupno na: <http://journals.lww.com/00075198-201508000-00011>
3. Kawamura T, Kadosaki M, Nara N, Kaise A, Suzuki H, Endo S, et al. Effects of sevoflurane on cytokine balance in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2006;20:503–508.
4. Yang, Qianzi MD; Dong, Hui MD, PhD; Deng, Jiao MD; Wang, Qiang MD, PhD; Ye, Ruidong MD; Li, Xuying MD; Hu, Sheng MD, PhD; Dong, Hailong MD, PhD; Xiong, Lize MD, PhD Sevoflurane Preconditioning Induces Neuroprotection Through Reactive Oxygen Species-Mediated Up-Regulation of Antioxidant Enzymes in Rats, *Anesthesia & Analgesia*: April 2011 - Volume 112 - Issue 4 - p 931-937
doi: 10.1213/ANE.0b013e31820bcfa4
5. Safari S, Motavaf M, Seyed Siamdoust SA, Alavian SM. Hepatotoxicity of halogenated inhalational anesthetics. *Iran Red Crescent Med J.* 2014;16(9):e20153. Published 2014 Sep 5. doi:10.5812/ircmj.20153
6. Stollings LM, Jia LJ, Tang P, Dou H, Lu B, Xu Y. Immune Modulation by Volatile Anesthetics. *Anesthesiology.* 2016 Aug;125(2):399-411. doi: 10.1097/ALN.0000000000001195. PMID: 27286478; PMCID: PMC5074538.
7. Wang T, Wei XY, Liu B, Wang LJ, Jiang LH. Effects of propofol on lipopolysaccharide-induced expression and release of HMGB1 in macrophages. *Braz J Med Biol Res [Internet].* 24. veljača 2015. [citirano 17. rujan 2021.];48(4):286–91. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4418357/>
8. Anesthetic Propofol Reduces Endotoxic Inflammation by Inhibiting Reactive Oxygen Species-regulated Akt/IKK β /NF- κ B Signaling [Internet]. [citirano 17. rujan 2021.]. Dostupno na: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0017598>
9. Salo M, Pirttikangas CO, Pulkki K. Effects of propofol emulsion and thiopentone on T helper cell type-1/type-2 balance in vitro. *Anaesthesia.* travanj 1997.;52(4):341–4.
10. Besnier E, Clavier T, Tonon M-C, Selim J, Lefevre-Scelles A, Morin F, i ostali. Ketamine and Etomidate Down-regulate the Hypothalamic–Pituitary–Adrenal Axis in an Endotoxemic Mouse Model. *Anesthesiology [Internet].* 01. kolovoz 2017. [citirano 17. rujan 2021.];127(2):347–54. Dostupno na: <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000001704>
11. Colucci DG, Puig NR, Hernandez PR. Influence of anesthetic drugs on immune response: from inflammation to immunosuppression. *OA Anesthetics.* 2013;1:21–38.

12. Shavit Y, Wolf G, Goshen I, Livshits D, Yirmiya R. Interleukin-1 antagonizes morphine analgesia and underlies morphine tolerance. *Pain*. svibanj 2005.;115(1–2):50–9.
13. Jafarzadeh A, Hadavi M, Hassanshahi G, Rezaeian M, Vazirinejad R. General Anesthetics on Immune System Cytokines: A Narrative Review Article. *Anesthesiol Pain Med* [Internet]. 31. kolovoz 2020. [citirano 04. svibanj 2021.];10(4). Dostupno na: <https://sites.kowsarpub.com/aapm/articles/103033.html#abstract>
14. Shavit Y, Ben-Eliyahu S, Zeidel A, Beilin B. Effects of fentanyl on natural killer cell activity and on resistance to tumor metastasis in rats. Dose and timing study. *Neuroimmunomodulation*. 2004.;11(4):255–60.
15. Gaspani L, Bianchi M, Limiroli E, Panerai AE, Sacerdote P. The analgesic drug tramadol prevents the effect of surgery on natural killer cell activity and metastatic colonization in rats. *J Neuroimmunol*. kolovoz 2002.;129(1–2):18–24.
16. Katzung B., M. S. (2012). *Basic & clinical pharmacology*. New York: McGraw-Hill Medical.
17. Kiefer R-T, Ploppa A, Krueger WA, Plank M, Nohé B, Haeberle HA, i ostali. Local anesthetics impair human granulocyte phagocytosis activity, oxidative burst, and CD11b expression in response to *Staphylococcus aureus*. *Anesthesiology*. travanj 2003.;98(4):842–8.
18. Jeon Y-T, Na H, Ryu H, Chung Y. Modulation of Dendritic Cell Activation and Subsequent Th1 Cell Polarization by Lidocaine. *PloS One*. 2015.;10(10):e0139845.
19. Ramirez MF, Tran P, Cata JP. The effect of clinically therapeutic plasma concentrations of lidocaine on natural killer cell cytotoxicity. *Reg Anesth Pain Med* (2015) 40(1):43–8. doi:10.1097/AAP.0000000000000191
20. Tohme S, Simmons RL, Tsung A. Surgery for Cancer: A Trigger for Metastases. *Cancer Res* [Internet]. 01. travanj 2017. [citirano 07. srpanj 2021.];77(7):1548–52. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5380551/>
21. Cruz FF, Rocco PRM, Pelosi P. Anti-inflammatory properties of anesthetic agents. *Crit Care* [Internet]. 21. ožujak 2017. [citirano 04. svibanj 2021.];21(1):67. Dostupno na: <https://doi.org/10.1186/s13054-017-1645-x>
22. Grandhi RK, Lee S, Abd-Elsayed A. The Relationship Between Regional Anesthesia and Cancer: A Metaanalysis. *Ochsner J* [Internet]. 2017. [citirano 07. srpanj 2021.];17(4):345–61. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5718448/>
23. Kurosawa S, Kato M. Anesthetics, immune cells, and immune responses. *J Anesth* [Internet]. 01. kolovoz 2008. [citirano 07. srpanj 2021.];22(3):263–77. Dostupno na: <https://doi.org/10.1007/s00540-008-0626-2>

24. Bovill JG: Surgery for cancer: does anesthesia matter? *Anesth Analg* 2010;110:1524–1526.
25. Longhini F, Bruni A, Garofalo E, De Sarro R, Memeo R, Navalesi P, i ostali. Anesthetic Strategies in Oncological Surgery: Not Only a Simple Sleep, but Also Impact on Immunosuppression and Cancer Recurrence. *Cancer Manag Res* [Internet]. 10. veljača 2020. [citirano 04. svibanj 2021.];12:931–40. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7020923/>
26. Zhang H, Yang L, Zhu X, Zhu M, Sun Z, Cata JP, i ostali. Association between intraoperative intravenous lidocaine infusion and survival in patients undergoing pancreatectomy for pancreatic cancer: a retrospective study. *Br J Anaesth.* kolovoz 2020.;125(2):141–8.
27. Gottschalk A, Ford JG, Regelin CC, You J, Mascha EJ, Sessler DI, i ostali. Association between Epidural Analgesia and Cancer Recurrence after Colorectal Cancer Surgery. *Anesthesiology* [Internet]. 01. srpanj 2010. [citirano 08. srpanj 2021.];113(1):27–34. Dostupno na: <https://pubs.asahq.org/anesthesiology/article/113/1/27/10305/Association-between-Epidural-Analgesia-and-Cancer>
28. Muncey AR, Patel SY, Whelan CJ, Ackerman RS, Gatenby RA. The Intersection of Regional Anesthesia and Cancer Progression: A Theoretical Framework. *Cancer Control J Moffitt Cancer Cent* [Internet]. 19. listopad 2020. [citirano 07. srpanj 2021.];27(1):1073274820965575. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7791454/>
29. Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer-related inflammation. *Nature* [Internet]. srpanj 2008. [citirano 08. srpanj 2021.];454(7203):436–44. Dostupno na: <http://www.nature.com/articles/nature07205>

11. ŽIVOTOPIS

Rođena sam u Zagrebu 1995. godine.

Maturirala sam u SŠ Tina Ujevića u Kutini 2013., nakon čega upisujem Medicinski fakultet u Zagrebu.