

# Metaboličke promjene u perioperacijskom razdoblju

---

Cuvaj, Fran

Master's thesis / Diplomski rad

2020

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:013275>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-09-08**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Fran Cuvaj**

**Metaboličke promjene u perioperacijskom  
razdoblju**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2020.**

Ovaj diplomski rad izrađen je u KBC-u Zagreb na Klinici za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje pod vodstvom prof. dr. sc. Dinka Tonkovića, dr. med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2019./2020.

## Popis kratica

SŽS – središnji živčani sustav

DNA – deoksiribonukleinska kiselina

RNA – ribonukleinska kiselina

PRR – pattern recognition receptors

TLR – *Toll*-like receptor

NLRP - Nucleotide-binding oligomerization domain, Leucine rich Repeat and Pyrin domain containing

CLR – calcium-dependent lectin receptors

MyD88 – Myeloid differentiation factor 88

AP-1 – activator protein 1

NF- $\kappa$ B – nuclear factor kappa B

SIRS – systemic inflammatory response syndrome

CARS – compensatory antiinflammatory response syndrome

IL – interleukin

TNF- $\alpha$  – tumor necrosis factor  $\alpha$

IL-1Ra – interleukin 1receptor antagonist

IFN- $\gamma$  – interferon gama

CD4<sup>+</sup> limfocit – pomagački T- limfocit

PLA<sub>2</sub> – fosfolipaza A<sub>2</sub>

PGE<sub>2</sub> – prostaglandin E<sub>2</sub>

PGI<sub>2</sub> – prostaciklin

TXA<sub>2</sub> – tromboksan A<sub>2</sub>

ARDS – acute respiratory distress syndrome

H<sup>+</sup> - vodikov ion

ATP – adenzin trifosfat

NGF – neuronaln growth factor

PTSP – posttraumatski stresni poremećaj

SAM – simpatoadrenomedularni sustav

SA-čvor – sinoatrijski čvor

AV-čvor – atrioventrikularni čvor

Na<sup>+</sup> - ion natrija

VAP – pneumonija povezana s mehaničkom ventilacijom (od *eng.* Ventilator-associated pneumonia)

CRH – corticotropin releasing hormone

TRH – tireotropin releasing hormone

GHRH – growth hormone releasing hormone

GnRH – gonadotropin releasing hormone

ADH – antidiuretski hormon

ACTH – adrenokortikotropni hormon

TSH – tireostimulirajući hormon

FSH – folikulostimulirajući hormon

LH – luteinizirajući hormon

T<sub>3</sub> – trijodtironin

T<sub>4</sub> – tiroksin

IGF-1 – inzulin-like growth factor 1

K<sup>+</sup> - kalijev ion

GUK – glukoza u krvi

NADPH – nikotinamid adenin dinukleotid fosfat

SMK – slobodne masne kiseline

ERAS – enhanced recovery after surgery (protokoli za unaprjeđenje perioperacijske skrbi)

HIIT – high intensity interval training

HADS – Hospital Anxiety and Depression Scale

GDS – Geriatric Depression Scale

MNA – Mini Nutritional Assessment

SGA – Subjective Global Assessment

NRS-2002 – Nutrition Risk Screening 2002

BMI – indeks tjelesne mase (od *engl.* body mass indeks)

EKG – elektrokardiogram

O<sub>2</sub> – kisik

Ca<sup>2+</sup> - kalcij

NSAIL – nesteroidni antiinflamatorni lijekovi

TENS – transcutaneous electrical nerve stimulation

JIL – jedinica intenzivnog liječenja

# Sadržaj

SAŽETAK.....	vii
SUMMARY .....	viii
1.Uvod .....	1
2. Mehanizmi aktivacije stresne reakcije bolesnika u perioperacijskom razdoblju.....	2
2.1. Direktni mehanizmi aktivacije stresne reakcije.....	2
2.1.1. Alarmini.....	2
2.1.2. Humoralni posrednici upale .....	3
2.1.3. Slobodni radikali .....	5
2.1.4. Aktivacija puteva boli.....	5
2.2. Indirektni mehanizmi aktivacije stresne reakcije .....	6
3. Stresna reakcija SŽS tijekom perioperacijskog razdoblja .....	8
3.1. Simpatoadrenomedularni sustav (SAM) .....	8
3.1.1. Simpatikus .....	8
3.1.2. Srž nadbubrežne žlijezde.....	8
3.1.3. Sistemski učinci aktivacije SAM sustava.....	9
3.1.4. Regulacija aktivnosti SAM sustava.....	10
3.2. Neuroendokrini sustav.....	11
3.2.1. Hipotalamus i hipofiza .....	11
3.2.2. Ciljne endokrine žlijezde.....	12
3.2.3. Učinci aktivacije neuroendokrine osovine .....	12
3.2.4. Regulacija aktivnosti neuroendokrine osovine.....	13
4.Promjene stope metabolizma tijekom perioperacijskog razdoblja .....	15
4.1. Ebb faza.....	15
4.2. Flow faza .....	15
4.2.1. Postoperativna vrućica.....	16
4.3. Anabolička faza.....	16
5.Metaboličke promjene u perioperacijskom razdoblju .....	17
5.1. Metabolizam ugljikohidrata.....	17
5.1.1. Mehanizam nastanka stres-hiperglikemije .....	17
5.1.2. Posljedice stres-hiperglikemije u postoperativnom razdoblju .....	18
5.2. Metabolizam proteina.....	19
5.2.1. Katabolizam proteina skeletnog mišićja.....	19

5.2.2. Proteini akutne faze jetre .....	20
5.2.3. Dušikova ravnoteža .....	20
5.2.4. Posljedice teških poremećaja metabolizma proteina .....	21
5.3. Metabolizam lipida .....	21
5.3.1. Mehanizam mobilizacije lipida masnog tkiva .....	21
5.3.2. Funkcija lipida u postoperativnom metabolizmu .....	22
6. Mogućnosti suzbijanja metaboličkih promjena u perioperacijskom razdoblju .....	23
6.1. Preoperativna priprema bolesnika .....	23
6.1.1. Prehabilitacija .....	23
6.1.2. Psihološka potpora .....	25
6.1.3. Procjena i optimiziranje nutritivnog statusa .....	25
6.1.4. Redukcija preoperativnog gladovanja .....	26
6.1.5. Premedikacija i odabir modaliteta anestezije .....	26
6.2. Intraoperativna kontrola stresne reakcije i njenih metaboličkih posljedica .....	28
6.2.1. Kirurška tehnika .....	28
6.2.2. Nadoknada tekućine .....	28
6.2.3. Termoregulacija .....	29
6.2.4. Suzbijanje intraoperativnih stimulusa SAM odgovora .....	29
6.3. Postoperativna skrb .....	30
6.3.1. Postoperativna analgezija .....	30
6.3.2. Postoperativna prehrana .....	31
6.3.3. Komplikacije povezane s postoperativnom prehranom .....	32
6.3.4. Postoperativna rehabilitacija .....	33
6.3.5. Prevenirica psihijatrijskih bolesti u postoperativnom razdoblju .....	34
7. Zaključak .....	35
8. Zahvale .....	36
9. Literatura .....	37
10. Životopis .....	43

# SAŽETAK

## METABOLIČKE PROMJENE U PERIOPERACIJSKOM RAZDOBLJU

FRAN CUVAJ

Perioperacijsko razdoblje se definira kao period prije, tijekom i nakon operacije. Obilježeno je stresnom reakcijom na kirurške stresore i posljedičnim metaboličkim promjenama. Kirurški stresori u perioperacijskom razdoblju su trauma tkiva, bol i negativne emocije povezane s operacijom, a aktiviraju stresnu reakciju direktnim i indirektnim putevima. Stresna reakcija tijekom perioperacijskog razdoblja je korisna pod uvjetom da je blaga i prolazna, ali ako je jaka ili produljena dovodi do štetnih posljedica. Stresna reakcija središnjeg živčanog sustava sastoji se od simpatoadrenomedularnog sustava te neuroendokrinog sustava, koji na stresni stimulus luče kataboličke hormone: katekolamine, glukokortikoide i glukagon, čime povećavaju opću stopu metabolizma, dovode do stres-hiperglikemije, katabolizma skeletnog mišićja i posljedične mišićne slabosti, lipolize i imunosupresije. Moderna perioperacijska skrb nastoji selekcionirati bolesnike s visokim rizikom metaboličkih promjena i posljedičnih perioperacijskih komplikacija te ih adekvatno pripremiti za operaciju metodama multimodalne prehabilitacije, kontrolom komorbiditeta te preoperativnom eliminacijom štetnih navika. Tijekom operacije koristi kirurške i anesteziološke metode u svrhu minimalne aktivacije stresne reakcije, odnosno maksimalne atenuacije pokrenute stresne reakcije. Nakon operacije perioperacijska skrb teži što bržem oporavku bolesnika ranom nutritivnom potporom, adekvatnom analgezijom i ranom rehabilitacijom radi reverzije posljedica stresne reakcije na bolesnikov metabolizam. Radi novih izazova u perioperacijskoj skrbi razvijeni su novi programi koji služe što kvalitetnijem oporavku bolesnika.

Ključne riječi: perioperacijsko razdoblje, stresna reakcija, kirurška trauma, kirurški metabolizam, perioperacijska skrb



# SUMMARY

## METABOLIC CHANGES DURING THE PERIOPERATIVE PERIOD

FRAN CUVAJ

The perioperative period is defined as a period before, during and after a surgical procedure. It's characterized by a stress response to surgical stressors and subsequent metabolic changes. Surgical stressors during the perioperative period are tissue trauma, pain and negative emotions associated with surgery, which activate the stress response via direct or indirect pathways. The stress response during the perioperative period is useful if it's mild and transitory, but if it's intense or prolonged it could lead to harmful consequences. The central nervous system stress response is comprised of the sympathoadrenomedullary system and the neuroendocrine system which, if stimulated by a stressor, release catabolic hormones: catecholamine and glucocorticoids, which increase the metabolic rate, cause stress-hyperglycemia, skeletal muscle catabolism and subsequent muscle weakness, lipolysis and immunosuppression. Modern perioperative care strives to select patients with high risk of metabolic changes and subsequent perioperative complications and adequately prepare them for surgery by multimodal prehabilitation, comorbidity control and reduction of bad health habits. During the surgical procedure it uses surgical and anesthetic methods for inhibiting the stress response or maximally attenuating it. After the procedure the perioperative care aspires to maximally speed up patient recovery by reducing pain, enabling early patient feeding and early ambulation to reverse the effects of the stress response on the patient's metabolism. Because of new challenges in perioperative care new protocols have been developed to aid in improving the quality of patient recovery.

Keywords: perioperative period, stress response, surgical trauma, metabolism, nutritive support, prehabilitation

## **1.Uvod**

Perioperacijsko razdoblje je period neposredno prije, tijekom i nakon operativnog zahvata. Obilježeno je stresnom reakcijom na operacijske stresore: kiruršku traumu, bol i negativne emocije povezane s operacijom. Stresna reakcija je fiziološki odgovor organizma na štetne stimuluse – stresore te služi obrani organizma od njih te restituciji homeostaze. Stresna reakcija je korisna u oporavku bolesnika pod uvjetom da je slabog intenziteta te da ju je bolesnik u mogućnosti izdržati. Mehanizmi stresne reakcije kod ljudi iscrpno su istraživani, ali tijekom perioperacijskog razdoblja bolesnici još uvijek umiru, razvijaju komorbiditete povezane sa stresnom reakcijom te se žale na postoperacijsko smanjenje funkcionalnih sposobnosti.(2) Ti problemi zahtijevaju razvitak novih modaliteta smanjenja stresne reakcije i njenih metaboličkih posljedica u perioperacijskom razdoblju, kao i razvitak modaliteta poboljšanja psihofizičke kondicije bolesnika, posebice zbog činjenice što su kirurški bolesnici sve stariji i imaju sve više komorbiditeta, a napredak kirurške i anesteziološke struke je omogućio i takvim bolesnicima podvrgavanje sve kompleksnijim i opsežnijim operacijama. (1,2,3)

U ovom radu bit će obrađen mehanizam aktivacije stresne reakcije kirurškim stresorima, sama stresna reakcija te njene metaboličke posljedice. U posljednjem poglavlju bit će obrađene metode smanjenja aktivnosti stresne reakcije tijekom perioperacijskog razdoblja te mogućnosti perioperacijske skrbi u pripremi bolesnika za zahvat te oporavak od istog.

## **2. Mehanizmi aktivacije stresne reakcije bolesnika u perioperacijskom razdoblju**

Tijekom perioperacijskog razdoblja bolesnik je izložen različitim stresorima povezanim s operativnim zahvatom. Stresori tijekom perioperacijskog razdoblja mogu biti direktni i indirektni(4). Direktni stresori neposredno oštećuju tkiva te preko puteva boli i humoralnih posrednika upale aktiviraju osobine stresne reakcije organizma u SŽS-u, dok indirektni stresori potiču stresnu reakciju ukoliko se kognitivno-afektivnom integracijom interpretiraju kao štetni(4,5).

### **2.1. Direktni mehanizmi aktivacije stresne reakcije**

Svaki operativni zahvat uzrokuje traumu tkiva, čija veličina ovisi o vrsti i opsežnosti same operacije(4). Trauma tkiva dovodi do oštećenja parenhima, potpornog veziva, mikrovaskulature i ogranaka živaca(4). Prvi signal oštećenja tkiva su alarmini(4,6,7). Oni stimuliraju stanice tkiva da sintetiziraju humoralne posrednike upale, koji aktiviraju stresnu reakciju organizma(6). Alarmini, u interakciji s humoralnim posrednicima upale, aktiviraju i nociceptore perifernih živaca, čime aktiviraju puteve boli što dovodi do aktivacije stresne reakcije SŽS-a(5-8).

#### **2.1.1. Alarmini**

Svaki poremećaj homeostaze stanice dovodi do oslobađanja alarmina(5,6). Alarmini su heterogena skupina endogenih molekula koje u izvanstaničnom prostoru nalazimo u minimalnim koncentracijama tijekom homeostaze(5,6). Porijeklom su stanične molekule, organele ili njihove komponente, citosolni enzimi, intracelularni elektroliti, dijelovi DNA ili RNA te krivo složeni stanični proteini(5,6,9). Mogu nastati pasivno, neposrednim prekidom kontinuiteta stanične membrane traumom, ili aktivno, sintezom i lučenjem iz stanice s poremećajem homeostaze(5). Alarmini stimuliraju prvenstveno makrofage i periferne neurone vezanjem za PRR, odnosno za nociceptore(5,7). PRR-i su heterogena skupina nespecifičnih membranskih i citosolnih receptora čija stimulacija alarminima rezultira sintezom humoralnih posrednika upale(5,7,11).

Skupine PRR-a relevantne u tkivnoj reakciji na operativni zahvat uključuju TLR, NLRP te CLR(5). TLR su skupina nespecifičnih receptora za alarmine. Nalaze se prvenstveno u sklopu stanične membrane makrofaga(5,6,9). Njihovom stimulacijom dolazi do silazne aktivacije

brojnih regulatornih proteina, od kojih su značajni MyD88, AP-1 i NF- $\kappa$ B(5,6,9). Njihova aktivnost rezultira sintezom proupalnih humoralnih posrednika upale(5,9). NLRP su skupina citoplazmatskih PRR-a (5,10). Njihovu sintezu strogo reguliraju MyD88, NF- $\kappa$ B i AP-1 (5,10). Stimulacijom TLR-a dolazi do aktivacije spomenutih regulatornih proteina i posljedično pojačanog lučenja NLRP-a u citoplazmu(10). NLRP registriraju unutarstanične alarmine, na čiju stimulaciju pokreću kaskadu formiranja inflamiasoma te aktivaciju kaspaze-1(10). Kaspaza-1 je enzim ključan za sintezu proupalnih citokina jer ih cijepa iz pro-forme u aktivnu formu, što omogućuje njihovo lučenje iz makrofaga, kao i biološku aktivnost (5,10). CLR su membranski PRR-i. Njihova funkcija u tkivnoj reakciji nije do kraja poznata, ali se smatra da imaju ulogu u prezentiranju antigena T-limfocitima te lučenju humoralnih posrednika upale(5).

### **2.1.2. Humoralni posrednici upale**

Sve tvari čija je prisutnost i aktivnost u tijelu posljedica reakcije tkiva na kiruršku traumu nazivamo humoralnim posrednicima upale (5,11,12). To je heterogena skupina tvari čija je funkcija usmjeravanje upalnog odgovora tkiva i organizma prema proupalnom ili antiupalnom odgovoru(12). Glavni humoralni posrednici upale su citokini, eikozanoidi te plazmatski proteini(5,11,12).

Citokini su raznolika skupina peptida kratkog biološkog poluvijeka (11). Osnovna funkcija im je međustanična signalizacija(5,11,12). Većinom su parakrinog i autokrinog djelovanja, ali moguće je i endokrino djelovanje, pod uvjetom dovoljne koncentracije u plazmi (11). S obzirom na učinke tijekom upalne reakcije citokine dijelimo na proupalne i upalostatske (12). Vremenski slijed citokinske aktivnosti kritičan je tijekom upalnog odgovora na traumu tkiva(5,12). Prvo se luče proupalni citokini, čija je svrha stimulirati mehanizme upale, koji služe čišćenju staničnog detritusa na području traume, obrani od eventualne infekcije te osiguravanju hranjivih tvari za procese cijeljenja(5,12). Proupalna aktivnost u fiziološkim uvjetima traje 3-5 dana, kada dolazi do prevage upalostatske citokinske aktivnosti(5,12). Upalostatska citokinska aktivnost, zajedno s glukokortikoidnom i katekolaminskom aktivnošću, inhibira upalne procese u tkivu te potiče procese cijeljenja.(5,12). Ukoliko je tkivna upalna aktivnost ekscesivna, dolazi do značajnih općih metaboličkih promjena, od kojih su najteži entiteti SIRS i CARS(5,12). Glavni proupalni citokini su IL-1 $\beta$ , IL-2, TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-12 i IL-18, a glavni upalostatski citokini su IL-4, IL-13, IL-10 i IL-1Ra(5,12). IL-1 $\beta$  i IL-18 dio su obitelji IL-1 citokina(5,12). Sintetiziraju ih prvenstveno tkivni makrofagi

pomoću kaspaze-1 i inflamiasoma(5,10). TNF- $\alpha$  luče leukociti kao odgovor na aktivaciju TLR9 alarmina(5,12). TNF- $\alpha$  se eksprimira na staničnoj membrani kao trimer s ograničenom aktivnošću, a punu aktivnost dobiva razgradnjom na monomere pomoću TNF- $\alpha$  konvertirajućeg enzima(5,13). IL-6 je obitelj citokina, a glavni predstavnik je IL-6.(14) Luče ga makrofagi na stimulaciju IL-1 $\beta$  i TNF- $\alpha$ , ali moguća je i TLR posredovana stimulacija(5,12). IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  i IL-18 imaju slične učinke, koji uključuju stimulaciju sinteze eikozanoida, poticanje stresnog odgovora SŽS-a, stimulaciju katabolizma skeletnog mišićja, stimulaciju inzulinske rezistencije perifernih tkiva te aktivaciju akutnofaznog odgovora jetre(5,12).IL-12 je proupalni citokin ključan u usmjeravanju imunološkog odgovora prema staničnoj imunosti(12,70).Potiče CD4<sup>+</sup> limfocite na lučenje IL-2 i IFN- $\gamma$ , ključnih citokina u procesu aktivacije CD8<sup>+</sup> limfocita(12,70). Luče ga aktivirani makrofazi, a aktivnost mu inhibiraju hormoni stresne reakcije SŽS-a: glukokortikoidi i katekolamini(5,70). IL-10 je obitelj upalostatskih citokina koje sintetiziraju limfociti(5,12). IL-10 inhibira sintezu TNF- $\alpha$  i IL-1 $\beta$  djelovanjem na NF- $\kappa$ B u makrofazima te potiče imunosupresiju.(5,12). IL-1Ra je upalostatski citokin, dio obitelji IL-1 citokina(5,12). On je kompetitivni antagonist IL-1 $\beta$  na membranskom receptoru.(5,12). IL-4 i IL-13 su citokini koje luče CD4<sup>+</sup> limfociti(5). Djeluju imunosupresivno inhibirajući sintezu TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  i IL-6 te usmjeravaju imunološki sustav prema humoralnoj imunosti.(5,12)

Eikozanoidi su grupa humoralnih posrednika upale nastalih oksidacijom arahidonske kiseline (5). Arahidonska kiselina nastaje djelovanjem PLA<sub>2</sub> na fosfolipide stanične membrane stanica stimuliranih alarminima(16). Eikozanoide djelimo na prostaglandine, tromboksane i leukotrijene(16). Najznačajniji prostaglandini su PGE<sub>2</sub> i PGI<sub>2</sub>(16). Sudjeluju u perifernoj senzibilizaciji na bol, djeluju imunosupresivno stimulirajući lučenje IL-4, IL-10 i IL-13 u CD4<sup>+</sup> limfocitima te pokreću nastanak vrućice kao odgovora na traumu(16,70). Najznačajniji tromboksan je TXA<sub>2</sub>(5). Luče ga trombociti, a glavna funkcija mu je lokalna vazokonstrikcija i pojačana agregabilnost trombocita(5). Leukotrijeni su također važni posrednici upale, djelujući na aktivnost leukocita(17). Kinini su plazmatski proteini koji se aktiviraju u kontaktu s međustaničnom tvari(5,11). Dio su kalikreinsko-kininskog sustava, s bradikininom kao glavnim predstavnikom(5,11). Bradikinin stimulira nociceptore, pojačava kapilarnu propusnost, a u visokim koncentracijama inhibira glukoneogenezu i potiče bronhokonstrikciju i renalnu vazodilataciju(5,11).

### **2.1.3. Slobodni radikali**

Slobodni radikali su visokoreaktivne molekule nastale tijekom odgovora tkiva na kiruršku traumu(5). Imaju karakteristike alarmina i humoralnih posrednika upale(15). Nastaju u mitohondrijima leukocita aktiviranih alarminima i humoralnim posrednicima upale te u oštećenim mitohondrijima parenhimnih stanica(5). U homeostazi aktivnost im je balansirana endogenim antioksidansima(5). Nakon kirurške traume, zbog oštećenja parenhimnih stanica i aktivacije leukocita, dolazi do hiperprodukcije slobodnih radikala, prevage nad antioksidansima i posljedičnih oštećenja tkiva(5,12). Oštećenja posredovana slobodnim radikalima povezana su s brojnim perioperacijskim komplikacijama, prvenstveno ishemijsko-reperfuzijskom ozljedom nakon postavljanja kirurške stezaljke na arteriju, perioperacijskim infarktom miokarda, cerebrovaskularnim inzultom te ARDS-om(12). Mogućnosti smanjenja učinka slobodnih radikala na tkivno oštećenje u perioperacijskom razdoblju uključuju smanjenje preoperativnog oksidativnog stresa prehabilitacijom, kontrolom preoperativnih kroničnih bolesti i štetnih navika bolesnika, smanjenje kirurške traume korištenjem minimalno invazivnih metoda, intraoperacijskom kontrolom simpatoadrenalnog odgovora te korištenjem anestetika s prekondicionirajućim učinkom(12).

### **2.1.4. Aktivacija puteva boli**

„Bol je neugodno senzorno i emocionalno iskustvo povezano s realnim ili potencijalnim oštećenjem tkiva.“(8) Bol kao reakcija na kiruršku traumu i posljedičnu upalnu reakciju tkiva je fiziološka pojava(8). Put boli započinje aktivacijom nociceptora oštećenog i upaljenog tkiva ili oštećenjem samog živca kirurškom traumom(8). Nociceptori su najčešće slobodni živčani završetci osjetnih živaca u tkivu, mehanoreceptori ili polimodalni receptori(8). Mehanoreceptore podražuje bolan pritisak, dok polimodalne receptore aktiviraju alarmini, prvenstveno  $H^+$  i ATP, te humoralni posrednici upale, prvenstveno bradikinin(8,18). Prelaskom praga podražaja nociceptora akcijski potencijal se prenosi do pripadajućeg segmenta dorzalnog roga kralježnične moždine(8). Tamo dolazi do modulacije i prijenosa bolnog signala u mozak pomoću 5 ascendentnih puteva: spinotalamičkog, spinoretikularnog, spinomezencefaličkog, cervikotalamičkog i spinotalamičkog puta(8). Spinotalamički put prenosi bolni signal iz kralježnične moždine u talamus(8). Iz talamusa signal se prenosi do somatosenzornog korteksa, gdje dolazi do percepcije boli, te do cingulum, koji sudjeluje u formiranju emocionalne i autonomne komponente reakcije na bol(8). Spinoretikularni put prenosi bolni stimulus do retikularne formacije moždanog debla te posredno do talamusa(8).

Uloga spinoretikularnog puta je aktivacija izbjegavajućeg ponašanja te aktivacija određenih autonomnih funkcija(8). Spinomezencefalički put prenosi bolni signal iz kraljeznične moždine do mezencefaličke retikularne formacije i parabrahijalne jezgre, koje posjeduju projekcije u amigdalu, jednu od glavnih struktura limbičkog sustava(8,19). Uloga spinomezencefaličkog puta je modulacija emocionalne reakcije povezane s boli(8,19) Cervikotalamički put prenosi bolne signale iz kraljeznične moždine do mezencefalona i talamusa(8). Funkcija mu je modulacija ponašanja tijekom odgovora na bolni stimulus(8). Spinohipotalamički put prenosi bolne signale iz kraljeznične moždine prema hipotalamusu(8). Uloga mu je modulacija simpatoadrenomedularne i neuroendokrine komponente stresne reakcije SŽS-a na bolni stimulus(8,22). Prijenos bolnih signala i percepcija boli regulirani su na više razina. Na razini nociceptora prijenos bolnih signala određen je pragom podražljivosti nociceptora, koji ovisi o koncentraciji specifičnih humoralnih posrednika upale, poput eikozanoida, bradikinina, histamina, serotonina, tvari P, NGF i proupalnih citokina(5,8,16). Njihovom aktivnošću prag podražljivosti nociceptora se snižava, što olakšava prijenos bolnih signala iz upaljenog tkiva. Taj fenomen se zove periferna senzibilizacija.(5,8,18) Posljedice periferne senzibilizacije su hiperalgezija i alodinija lokalizirane oko mjesta kirurške traume, koje traju koliko i upalna reakcija tkiva(8). Na razini kraljeznične moždine prijenos bolnih signala reguliran je frekvencijom i amplitudom aferentnih signala iz oštećenog tkiva te učinkom silaznih mehanizama endogene analgezije(8). Perzistentni bolni signali iz nociceptora ili iz oštećenog živca s vremenom dovode do pojačanja izbijanja neurona dorzalnog roga. Taj fenomen zove se „wind-up“(8). Kao posljedica perzistentne hiperstimulacije dolazi do dugoročnih promjena u sastavu dendrita neurona dorzalnog roga kraljeznične moždine i posljedične facilitacije aktivacije ascendentnih puteva boli(8). Taj fenomen zove se centralna senzibilizacije te je jedan od faktora u patogenezi hiperestezijske i alodinije, odnosno perzistentne boli u postoperativnom periodu(8). Silazna modulacija nocicepcije značajan je, ali još nedovoljno istražen mehanizam modulacije bolnih signala(8). Posebice je značajan u patogenezi perzistentne postoperativne boli, kao i psihičkih poremećaja povezanih s kirurškom traumom, poput anksioznih poremećaja i PTSP-a(4).

## **2.2. Indirektni mehanizmi aktivacije stresne reakcije**

Operativni zahvat predstavlja značajan psihosocijalni stresor na koji bolesnici reagiraju ekspresijom straha i anksioznosti(4). Te emocije su normalne ukoliko su fiziološkog intenziteta i trajanja, ali ako su intenzivne i produljena trajanja mogu biti okidač za nastanak

anksioznih i depresivnih poremećaja, a u ekstremnim slučajevima i PTSP-a(4,19). Intenzitet i trajanje emocionalnog odgovora određeni su genetičkim nasljeđem, crtama ličnosti, prijašnjim iskustvima te razvijenosti mehanizama obrane(4,20,21). „Emocije se definiraju kao većinom nesvjesni automatski odgovor na indirektni stresor“(19). Indirektne stresore prema sposobnosti pokretanja emocionalnog odgovora dijelimo na emocionalno kompetentne i emocionalno inkompetentne(19). Emocionalno kompetentni stresori dovode do emocionalnog odgovora neovisno o prijašnjim iskustvima(19). Emocionalno inkompetentni stresori također imaju sposobnost pokretanja emocionalnog odgovora pod uvjetom da su povezani sa direktnim stresorom, odnosno emocionalno kompetentnim indirektnim stresorom procesom asocijativnog učenja(19). Indirektne stresore u okolini detektiraju osjetila i te signale provode do osjetnih jezgara prednjeg talamusa, iz kojih izlaze 2 projekcije prema lateralnoj jezgri amigdale: direktna i indirektna(19). Direktna projekcija je brža te je odgovorna za nesvjesnu komponentu emocionalnog odgovora(19). Indirektna projekcija prvo odlazi u somatosenzorni korteks, što omogućuje percepciju emocije i kasniju modulaciju nesvjesne komponente emotivne reakcije(19). Nakon integracije impulsa iz obje projekcije talamusa, lateralna jezgra amigdale daje impulse centralnoj jezgri amigdale, koja aktivira periakveduktalnu sivu tvar i hipotalamus(19,22). Projekcije u periakveduktalnu sivu tvar reguliraju bihevioralnu komponentu emocionalnog odgovora, dok hipotalamičke projekcije reguliraju aktivnost stresne reakcije SŽS-a(4,19,22).



### **3. Stresna reakcija SŽS tijekom perioperacijskog razdoblja**

Stresna reakcija SŽS-a tijekom perioperacijskog razdoblja je skup fizioloških odgovora na stresore operacije čija svrha je obrana od ozljede i restitucija homeostaze(4). Stresna reakcija SŽS-a sastoji se od simpatoadrenomedularnog sustava i neuroendokrinog sustava.(4)

#### **3.1. Simpatoadrenomedularni sustav (SAM)**

SAM najbrža je komponenta stresnog odgovora SŽS-a na operacijski stres(4). Sastoji se od simpatičkog dijela autonomnog živčanog sustava te od srži nadbubrežne žlijezde.(4)

##### **3.1.1. Simpatikus**

Simpatikus je, uz parasimpatikus, komponenta autonomnog živčanog sustava. Sastoji se od aferentnog dijela, koji prima impulse iz perifernih visceralnih senzora, te od eferentnog dijela koji se sastoji od preganglionarnog i postganglionarnog neurona(22). Preganglionarni simpatički neuroni nalaze se u intermediolateralnim kolumnama torakalnih i gornjih lumbalnih kralježničnih segmenata(22). Primaju regulatorne impulse iz aferentnog dijela simpatikusa te silazne projekcije iz viših moždanih struktura, prvenstveno retikularne formacije i lateralnog dijela hipotalamusa(19,22). Nakon integracije ulaznih regulatornih impulsa, preganglionarni neuroni stvaraju akcijski potencijal i aktiviraju postganglionarne neurone, koji se nalaze u udaljenim simpatičkim ganglijima i u simpatičkom lancu(22). Postganglionarni neuroni inerviraju ciljna tkiva i mijenjaju njihovu aktivnost(22). Neurotransmiteri postganglionarnih neurona su katekolamini – adrenalin i noradrenalin(22).

##### **3.1.2. Srž nadbubrežne žlijezde**

Srž nadbubrežne žlijezde je fiziološki endokrini nastavak simpatičkog dijela autonomnog živčanog sustava(4). Nalazi se u sklopu nadbubrežne žlijezde, a sastoji se od kromafinih stanica(22). Kromafine stanice fiziološki su postganglionarni neuroni koji sintetiziraju katekolamine i luče ih u krvotok(22,24). 80% katekolaminske sinteze srži nadbubrežne žlijezde otpada na adrenalin, a 20% na noradrenalin(22). Kromafine stanice na aktivnost stimuliraju preganglionarni neuroni intermediolateralnih kolumni kralježnične moždine(4,22).

### 3.1.3. Sistemski učinci aktivacije SAM sustava

Sistemski učinci aktivacije SAM posredovani su adrenergičkim receptorima(24).

Adrenergičke receptore prema farmakološkim svojstvima dijelimo na  $\alpha$  i  $\beta$  adrenoreceptore(22,24).  $\alpha$ -adrenoreceptore dijelimo na  $\alpha_1$  i  $\alpha_2$  receptore, a  $\beta$ -adrenoreceptore na  $\beta_1$ ,  $\beta_2$  i  $\beta_3$  receptore(24). Učinci aktivacije simpatikusa na srce su pozitivni inotropni, kronotropni i dromotropni efekt, čija amplituda ovisi o jačini stimulacije i senzibiliziranosti miokarda(24). Pozitivni kronotropni i dromotropni efekti posljedica su stimulacije atrijske provodne muskulature, prvenstveno SA i AV-čvorova, posredovane  $\beta_1$  adrenoreceptorima (24). Pozitivni inotropni efekt na atrijske i ventrikularne posredovan je prvenstveno  $\beta_1$  adrenoreceptorima, ali nalazimo i ekspresiju  $\beta_2$  i  $\alpha_1$  adrenoreceptora na kardiomiocitima, čija je funkcija značajna u bolesnika sa zatajenjem srca(24). Ekscesivna stimulacija miokarda senzibiliziranog na katekolamine može dovesti do nastanka ventrikulskih ekstrasistola, koje mogu predisponirati životnougrožavajuće ventrikularne aritmije ili pogoršanje postojećih aritmija(24). Produljena stimulacija miokarda katekolaminima dovodi do apoptoze kardiomiocita i fibroze kao jednog od patofizioloških mehanizama zatajenja srca(24). Neto učinak aktivacije simpatikusa na krvožilni sustav jest povišenje tlaka i redistribucija krvotoka prema miokardu, plućima, mozgu i skeletnom mišićju nauštrub kože, splahnhičkog krvotoka i bubrega(24). Aktivacijom  $\alpha_1$  adrenoreceptora dolazi do kontrakcije prekapilarnih sfinktera i arteriola u bubrezima, splahnhičkom krvotoku i koži(24). Aktivacijom  $\beta_2$  adrenoreceptora u skeletnom mišićju dolazi do vazodilatacije(24). Katekolaminski kardiovaskularni učinci predstavljaju značajno radno i posljedično metaboličko opterećenje miokarda koje se očituje povećanjem miokardne potrošnje  $O_2$ (69). Metaboličko preopterećenje miokarda može precipitirati perioperacijsku ishemijsku bolest srca ili poremećaje ritma ukoliko bolesnik preoperativno ima okluzivnu bolest koronarnih krvnih žila(24,69).

Simpatikus inhibira peristaltiku i povisuje tonus sfinktera probavnog i mokraćnog sustava, što može dovesti do paralitičkog ileusa, odnosno retencije urina(24). Učinci simpatikusa na bubrežni sustav uključuju vazokonstrikciju i posljedičnu retenciju  $Na^+$  te aktivaciju renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava, što uzrokuje zadržavanje cirkulirajućeg volumena, povišenje tlaka i posljedično opterećenje kardiovaskularnog sustava (24).

Inhibicija lučenja inzulina i stimulacija lučenja glukagona u gušterači, stimulacija glikogenolize i lipolize su metaboličke posljedice simpatičke aktivacije, koje su jedan od faktora nastanka perioperacijske stres-hiperglikemije i povećanja metaboličkog opterećenja

bolesnika u perioperacijskom razdoblju(24). Simpatički efekti na lučenje hormona gušterače posredovani su  $\alpha_2$  adrenoreceptorima, a glikogenoliza i lipoliza su posredovani stimulacijom  $\beta$  adrenoreceptora(24). Metabolički učinci posredovani katekolaminima povećavaju tkivnu potrošnju kisika za 20 do 30%, što predstavlja značajno dodatno opterećenje miokarda te u bolesnika sa smanjenom kardijalnom rezervom može biti presudan faktor u nastanku perioperativne ishemije miokarda, zatajenja srca ili poremećaja ritma(24,69).

Katekolamini SAM sustava moduliraju aktivnost imunološkog sustava usmjeravajući ga prema humoralnoj imunosti inhibirajući sintezu IL-12 u makrofazima te potičući imunosupresiju stimulacijom lučenja IL-10 u imunocitima(70). Ti učinci posredovani su  $\beta$  adrenoreceptorima. Posljedica tih učinaka jest perioperativna imunosupresija bolesnika i posljedično povećanje rizika nastanka postoperativnih infekcija kirurške rane, VAP ili sepse(70).

#### **3.1.4. Regulacija aktivnosti SAM sustava**

Aktivnost simpatoadrenomedularnog sustava regulirana je fiziološkim mehanizmima, ali je moguća i farmakološka regulacija.

Fiziološki mehanizmi regulacije aktivnosti SAM sustava uključuju autonomne reflekse te modulaciju preko viših moždanih struktura(22). Autonomnim refleksima regulirane su osnovne fiziološke funkcije, primjerice peristaltika, mikcija, krvni tlak, normoksemija(22,24). Autonomni refleksi imaju strukturu refleksnog luka koji može biti monosinaptički ili polisinsaptički, ovisno o funkciji koju reguliraju(22). Autonomni refleksi podložni su modulaciji preko viših moždanih struktura: retikularne formacije, hipotalamusa, amigdale i prefrontalnog korteksa(19,22). Amigdala i prefrontalni korteks sudjeluju u registriranju indirektnih stresora i formiranju stresnog odgovora na njih(4,19,22). Te informacije prenose direktnim i indirektnim projekcijama do centralne strukture u formiranju stresnog odgovora SŽS-a – hipotalamusa. U hipotalamus konvergiraju svi stresni signali te se formira stresni odgovor SŽS-a.(4,19,22) Lateralni dio hipotalamusa šalje silazne projekcije prema eferentnim neuronima autonomnog živčanog sustava modulirajući njihovu aktivnost.(19)

Regulacija aktivnosti SAM sustava lijekovima je moguća i u današnje vrijeme je sastavni dio perioperacijske skrbi(43,52). Prvenstveno se koriste lijekovi s učinkom na pojedinu skupinu adrenoreceptora zbog svoje selektivnosti učinka i manjeg rizika nuspojava(43,52). Iz te skupine lijekova najviše se koriste kardioselektivni  $\beta$ -blokatori, poput atenolola ili sotalola, posebice u sklopu premedikacije i intraoperativno(43,52). Mali broj lijekova u

današnjoj kliničkoj praksi ima centralni učinak na autonomni živčani sustav, što se može pripisati neselektivnosti učinka i nepotpunom razumijevanju mehanizama centralne modulacije autonomnog odgovora, ali je značajno spomenuti deksmedetomidin,  $\alpha_2$ -agonist s centralnim simpatolitičkim djelovanjem i dodatnim učinkom smanjenja razine tkivne upale poslije operacije(43,53). Adekvatnom regulacijom simpatičke aktivnosti u perioperacijskom razdoblju smanjuje se incidencija kardiorespiratornih komplikacija i metaboličko opterećenje bolesnika(24,43).

### **3.2. Neuroendokrini sustav**

Neuroendokrini sustav stresne reakcije SŽS-a na kiruršku traumu sastoji se od hipotalamusa i hipofize, koji reguliraju funkciju ciljnih endokrinih žlijezda i funkciju ciljnih tkiva svojim hormonima(4,22,26). Neuroendokrini sustav se aktivira kasnije nego SAM sustav, ali njegovi učinci traju nekoliko dana do nekoliko tjedana nakon stresnog stimulusa(4,22,26).

#### **3.2.1. Hipotalamus i hipofiza**

Hipotalamus je središnja struktura integracije stresnih impulsa i formiranja stresne reakcije SŽS-a(4,22). Hipotalamus je neuralna struktura diencefalona, tvori stijenku i dno 3. moždane komore(22). Sastoji se od 3 dijela: paraventrikularnog, medijalnog i lateralnog dijela(22). Paraventrikularni dio hipotalamusa sastoji se od parvocelularnih neurona, koji luče liberine i inhibine(22). Liberini parvocelularnih neurona su CRH, TRH, GHRH i GnRH, a inhibini su dopamin i somatostatin(22). Hormoni parvocelularnih neurona hipotalamusa se izlučuju u portalni krvotok eminencije medijane, gdje dolaze u interakciju sa stanicama adenohipofize(22). Magnocelularni neuroni medijalnog dijela hipotalamusa sintetiziraju oksitocin i ADH(22). Luče ih direktno u kapilarnu mrežu neurohipofize zbog činjenice da neurohipofizu čine aksoni magnocelularnih neurona(22). Lateralni dio hipotalamusa sadrži neurone koji daju projekcije u strukture moždanog debla i autonomnog živčanog sustava koje služe moduliranju autonomnog ponašanja i autonomnih funkcija(19,22).

Hipofiza je neuroendokrini organ SŽS-a(22). Smještena je u srednjoj lubanjskoj jami u selli turcici. (22) Sastoji se od 2 dijela: adenohipofize i neurohipofize(22). Adenohipofiza luči ACTH, TSH, FSH, LH, somatotropin i  $\beta$ -endorfin kao odgovor na stimulaciju specifičnim liberinima, odnosno nedostatka aktivnosti inhibina hipotalamusa(4,22). Neurohipofiza se sastoji od aksona magnocelularnih neurona hipotalamusa, koje luče ADH i oksitocin(22).

### **3.2.2. Ciljne endokrine žlijezde**

Kora nadbubrežne žlijezde je dio nadbubrežne žlijezde koji se sastoji od 3 podjedinice: zone glomerulose, zone fasciculate i zone reticularis(5). Stanice zone glomerulose sintetiziraju i luče aldosteron kao dio renin-angiotenzin-aldosteronskog odgovora na hipotenziju te samostalno kao odgovor na plazmatsku hiponatremiju i hiperkalemiju(5,27). Stanice zone fasciculate luče kortizol i kortikosteron kao odgovor na stimulaciju ACTH-om(5). Stanice zone reticularis luče dehidroepiandrosteron na stimulaciju ACTH-om(5).

Štitna žlijezda luči  $T_3$  i  $T_4$  kao odgovor na stimulaciju TSH-om. Spolne žlijezde luče muške i ženske spolne hormone na stimulaciju gonadotropinima(27).

### **3.2.3. Učinci aktivacije neuroendokrine osovine**

Aktivacijom neuroendokrine osovine stresne reakcije SŽS-a dolazi do pojačanog lučenja somatotropina, ADH i hormona kore nadbubrežne žlijezde te inhibicije lučenja spolnih hormona i hormona štitnjače(5,27).

Somatotropin je peptidni hormon adenohipofize. Djeluje na brojna tkiva samostalno ili preko posrednika - IGF-1, peptidnog hormona jetre čiju sintezu potiče.(5) Somatotropin pospješuje unos aminokiselina i sintezu staničnih proteina, pospješuje glikogenolizu i ketogenezu u jetri, potiče lipolizu u masnom tkivu te sudjeluje u nastanku inzulinske rezistencije(27,28). Također potiče lučenje inzulina direktnim i indirektnim mehanizmima(5). Zbog učinka na metabolizam staničnih proteina somatotropin je značajan anabolički hormon tijekom stresne reakcije organizma(27, 28).

ADH je peptidni hormon neurohipofize. Ciljna tkiva ADH uključuju sabirne kanaliće renalnih tubula te glatko mišićje arteriola(27). U renalnim tubulima ADH potiče ekspresiju akvaporina, što dovodi do pojačane reapsorpcije čiste vode iz tubula i posljedično regulacije intravaskularnog volumena(27). ADH je i snažan vazokonstriktor, čime služi u održavanju tlaka cirkulirajućeg volumena na homeostatičkoj razini(27).

Hormone kore nadbubrežne žlijezde prema učinku dijelimo na glukokortikoide i mineralokortikoide. Najznačajniji hormoni s pretežito glukokortikoidnom aktivnošću su kortizol i kortikosteron, a najznačajniji hormon s pretežito mineralokortikoidnom aktivnošću je aldosteron(5). Glukokortikoidi su značajni modulatori upalnog procesa u oštećenom tkivu(5). Vežući se na nuklearne receptore upalnih stanica potiču sintezu upalostatskih

citokina, prvenstveno IL-10 i IL-1Ra, te inhibiraju daljnu sintezu proupalnih citokina inhibirajući aktivnost NF- $\kappa$ B(5). Glukokortikoidi su važni modulatori stečene imunosti, a svoju funkciju obnašaju na više razina. Na razini CD4<sup>+</sup> limfocita inhibiraju lučenje IFN- $\gamma$  i IL-2 te inhibiraju učinak IL-12 na CD4<sup>+</sup> limfocite, posljedično inhibirajući staničnu komponentu imunološkog odgovora.(5,70) Posljedica ovih učinaka jest anergija imunološkog sustava i prevaga humoralne nad staničnom stečenom imunošću, lokalna ili sistemska imunosupresija, ovisno o amplitudi glukokortikoidne aktivnosti te posljedično veći rizik postoperativnih infektivnih komplikacija, poput infekcije kirurške rane, VAP te sepse(70). Metaboličke promjene uzrokovane glukokortikoidnom aktivnošću su katabolizam proteina skeletnog mišićja, stimulacija lipolize u masnom tkivu, poticanje glikogenolize i glukoneogeneze i sinteze proteina akutne faze u jetri(28). Glukokortikoidna aktivnost značajan je faktor u nastanku inzulinske rezistencije perifernih tkiva(28,35). Posljedica glukokortikoidne aktivnosti u SŽS-u jest nastanak afektivnih poremećaja, od kojih je najčešći depresija(4). Mineralokortikoidi sudjeluju u održavanju volumena i elektrolitske ravnoteže cirkulirajuće krvi(27). Djeluju na razini distalnih tubula nefrona stimulirajući retenciju Na<sup>+</sup> uz pojačano izlučivanje K<sup>+</sup> mokraćom(27).

Tijekom stresne reakcije SŽS-a dolazi do prolaznog smanjenja lučenja TSH koje nema klinički značajnog utjecaja na koncentracije T<sub>3</sub> i T<sub>4</sub>(27). Aktivnost T<sub>3</sub> i T<sub>4</sub> može biti snižena do nekoliko dana nakon prestanka stresnog stimulusa kao posljedica interakcije s glukokortikoidima(27). Aktivnost spolnih hormona je snižena zbog smanjenja lučenja gonadotropina te zbog povišenih koncentracija glukokortikoida u plazmi, što u neposrednom perioperacijskom razdoblju nema značajnog kliničkog učinka(27).

#### **3.2.4. Regulacija aktivnosti neuroendokrine osovine**

Aktivnost neuroendokrine osovine regulirana je brojnim mehanizmima negativne povratne sprege, koji uključuju sposobnost hormona da inhibira vlastito lučenje neposrednim i posrednim putevima te sposobnost hormona da svojim učinkom na ciljna tkiva potakne aktivnost hormonalnih antagonista(4,5).

Disregulacija endokrine osovine značajan je patogenetski mehanizam u nastanku brojnih komplikacija perioperacijskog razdoblja, od kojih su najznačajniji usporeno cijeljenje kirurške rane, produljenje perioda rehabilitacije, podložnost infekcijama, psihijatrijski poremećaji nastali tijekom postoperacijskog razdoblja, od kojih valja izdvojiti depresivne i anksiozne

poremećaje, delirij i PTSP, te kardiovaskularne komplikacije u bolesnika sa smanjenom kardiovaskularnom rezervom(4,27,29).

## **4.Promjene stope metabolizma tijekom perioperacijskog razdoblja**

Metabolizam je definiran kao skup svih kemijskih procesa u organizmu(30). Metaboličke procese dijelimo prema tome sintetiziraju li neki spoj ili ga razgrađuju pa govorimo o anabolizmu, odnosno katabolizmu(30). U stanju homeostaze udio anabolizma i katabolizma u metabolizmu je jednak(30). U perioperativnom razdoblju dolazi do promjene u stopi metabolizma te do promjene u odnosu anabolizma i katabolizma u metabolizmu posljedično aktivaciji stresne reakcije organizma(30). Cuthbertson je još 1930-ih podijelio promjene u stopi metabolizma nakon traume u 3 faze: ebb fazu, flow fazu i fazu anabolizma(28,30).

### **4.1. Ebb faza**

Ebb faza ili faza šoka je inicijalna promjena stope metabolizma nakon kirurške traume(28,30). Počinje s kirurškom traumom i traje 1-2 dana, ovisno o magnitudi kirurške traume i kvaliteti intraoperativne i rane postoperativne skrbi(30). Uzrokovana je inicijalnom aktivacijom stresne reakcije SŽS-a(30). Karakterizira ju smanjenje opće stope metabolizma, hipotermija, laktacidoza, hipovolemija i smanjenje srčanog minutnog volumena(28,30). Fiziološka funkcija ebb faze jest restitucija cirkulirajućeg volumena uz očuvanje energije potrebne za oporavak od traume(28). Nakon restitucije cirkulirajućeg volumena metabolizam prelazi u flow fazu(30). Ebb fazu je moguće znatno atenuirati optimalnom nadoknadom cirkulirajućeg volumena, supresijom SAM sustava i održavanjem normotermije tijekom operativnog zahvata(30).

### **4.2. Flow faza**

Flow faza ili katabolička faza se nastavlja na ebb fazu(28,30). Karakterizira ju povećanje opće stope metabolizma za 10 do 30% iznad normalnih vrijednosti uz prevagu katabolizma nad anabolizmom(28,30). Posljedica je pune aktivnosti stresne reakcije organizma na kirurški stres(28,30). Svrha joj je opskrba vitalnih organa hranjivim tvarima i osiguranje hranjivih tvari za procese cijeljenja rane, što postiže mobilizacijom proteinskih rezervi skeletnog mišićja, lipidnih rezervi adipocita te glikogenolizom i glukoneogenezom(30). Traje 3-10 dana, ovisno o vrsti i težini operativnog zahvata te kvaliteti postoperativne skrbi te je kritičan dio postoperativnog razdoblja(28,30).



#### **4.2.1. Postoperativna vrućica**

Vrućica tijekom flow faze postoperativnog razdoblja je učestala pojava(33). Posljedica je stimulacije preoptičke jezgre hipotalamusa proupalnim citokinima: TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  i IL-6(32). Posljedica te stimulacije je sinteza PGE<sub>2</sub> u preoptičkoj jezgri, što uzrokuje ugađanje termoregulacijskog središta na višu temperaturu uz prevagu termogenetskih nad termolitičkih mehanizama(32). Termogenetski mehanizmi dodatno aktiviraju SAM i neuroendokrini sustav stresne reakcije SŽS-a(31). Vrućica dodatno opterećuje organizam u postoperativnom razdoblju zbog povećanog opterećanja kardiovaskularnog i plućnog sustava te povećanih metaboličkih potreba(31,32). Tijekom febrilnog razdoblja frekvencija srca se povisuje za 9 otk/min/1°C iznad normalne tjelesne temperature, metaboličke potrebe rastu za 13%/1°C iznad normalne tjelesne temperature, a potreba za kisikom raste za 10%/1°C iznad normalne tjelesne temperature(31,32).

Vrućica se definira kao tjelesna temperatura iznad 37,5°C(32). Tijekom postoperativnog razdoblja je učestala pojava čiji uzrok često ostaje neprepoznat(31). Fiziološka postoperativna vrućica posljedica je upalne reakcije na kirurško oštećenje tkiva(32). Karakterizira ju tjelesna temperatura do 39°C, trajanje do 2. postoperativnog dana te hemodinamska stabilnost bolesnika(31). Ukoliko jedan od kriterija nije zadovoljen potrebno je aktivno tražiti uzrok vrućice u bolesnika i otkloniti ga(31). Najčešći uzroci patološke vrućice u perioperacijskom razdoblju uključuju atelektaze, infekcije mokraćnog sustava, infekciju rane, duboku vensku trombozu te febrilnu reakciju na lijekove(33).

#### **4.3. Anabolička faza**

Faza anabolizma je zadnja faza oporavka bolesnika nakon operativnog zahvata(28,30). Karakterizira ju postupno smanjenje stope metabolizma te veći udio anabolizma nad katabolizmom(28,30). Tijekom te faze cijeljenje rane je u fazi remodeliranja te dolazi do povećanja mase nevitarnih tkiva na preoperativne razine posljedično prevazi anaboličkih hormona – inzulina i somatotropina nad kataboličkim hormonima – glukokortikoidima, katekolaminima, glukagonu i proupalnim posrednicima upale(28,30). Ova faza traje od nekoliko tjedana do nekoliko mjeseci, a ovisi o veličini kirurške traume, jačini stresnog odgovora na istu te prehrani i rehabilitaciji u postoperativnom razdoblju(28,30).

## **5. Metaboličke promjene u perioperacijskom razdoblju**

Metaboličke promjene u perioperacijskom razdoblju posljedica su cjelokupne reakcije organizma na kirurški stres. Te promjene zahvaćaju prvenstveno intermedijarni metabolizam ugljikohidrata, proteina i lipida.

### **5.1. Metabolizam ugljikohidrata**

Tijekom perioperacijskog razdoblja dolazi do stres-hiperglikemije kao odgovora na kirurške stresore(34,35). Stres-hiperglikemija se definira kao prolazna hiperglikemija povezana s akutnom bolešću(34,35). Granične vrijednosti glikemije za dijagnozu stres-hiperglikemije su još uvijek predmet rasprave, ali okvirne vrijednosti GUK-a se kreću iznad 11,1mmol/L za ne-dijabetičare, odnosno iznad 13,9mmol/L za dijabetičare(34,35).

#### **5.1.1. Mehanizam nastanka stres-hiperglikemije**

Stres-hiperglikemija posljedica je smanjena učinka inzulina na ciljna tkiva i pojačanih procesa endogene sinteze glukoze u tijelu bolesnika(27,28,34,35) Smanjenje inzulinskih učinaka u organizmu posredovano je dvama mehanizmima: inhibicijom lučenja inzulina u  $\beta$ -stanicama gušterače i stimulacijom inzulinske rezistencije perifernih tkiva(34,35). Inhibicija lučenja inzulina posljedica je aktivnosti SAM komponente stresne reakcije SŽS-a(24). Katekolamini stimuliraju  $\alpha_2$ -adrenoreceptore  $\beta$ -stanica gušterače što dovodi do hipoinzulinemije(24). Katekolaminima posredovana hipoinzulinemija traje nekoliko sati nakon traume jer stres-hiperglikemija dezinhbibira lučenje inzulina(34,35). Inzulinska rezistencija perifernih tkiva posljedica je sistemske aktivnosti proupalnih citokina - TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  i IL-6 te aktivnosti antiinzulinskih hormona, prvenstveno glukokortikoida i somatotropina, koji se luče u sklopu aktivacije neuroendokrinog odgovora stresne reakcije SŽS-a. (34,35) Smanjuju inzulinsku osjetljivost tkiva inhibicijom ekspresije GLUT-4 receptora te inhibicijom njegovih intracelularnih signalnih puteva(35). Tkiva ovisna o inzulinu uključuju skeletno mišićje, adipocite i hepatocite(34,35). Endogena sinteza glukoze u tijelu odvija se procesima glikogenolize i glukoneogeneze(28). Glikogenoliza je najbrži proces endogene sinteze glukoze u tijelu, ali zbog male funkcionalne rezerve relevantna je 12-24 sata nakon operacije(28,34,35). Odvija se u hepatocitima kao odgovor na stimulaciju katekolaminima, glukokortikoidima i somatotropinom(34,35). Glukoneogeneza je sporiji, ali dugotrajniji

proces endogene sinteze glukoze(28). Odvija se većinom u jetri(28,34). Potiču je glukokortikoidi, somatotropin, katekolamini i glukagon(28). Glavni supstrati glukoneogeneze su laktat, alanin i glicerol(34). Laktat je produkt anaerobnog metabolizma tijekom ebb faze, alanin je produkt proteolize skeletnih proteina i negativnih proteina akutne faze jetre, dok je glicerol je produkt lipolize u adipocitima(28,30,34).

### **5.1.2. Posljedice stres-hiperglikemije u postoperativnom razdoblju**

Hiperglikemija u sklopu stresnog odgovora organizma je evolucijski očuvana zbog svojih brojnih prednosti, ali ako je hiperglikemijski odgovor neadekvatan može dovesti do brojnih komplikacija(34,36).

Fiziološka uloga stres-hiperglikemije jest preusmjeravanje dostupne glukoze u povlaštena tkiva, održavanje upalne aktivnosti makrofaga i sprječavanje apoptoze stanica u ishemiji(34,36). Povlaštena tkiva u kontekstu metabolizma glukoze su moždano tkivo, RES te stanice porijeklom iz koštane srži, kao i sama koštana srž(34). Uzrok te povlaštenosti je neovisnost o inzulinu za unos glukoze, a svrha je održavanje funkcije i integriteta tih tkiva tijekom stresne reakcije(34,36). Aktivnost makrofaga i neutrofila tijekom upalne reakcije neophodna je za procese cijeljenja oštećenog tkiva te obrane od infekcija, a jedan od glavnih mehanizama kako to postižu jest sinteza i lučenje slobodnih radikala te brojnih drugih imunoloških molekula(36). Da lučenjem slobodnih radikala tijekom upale ne oštete vlastite molekule leukociti trebaju imati snažan sustav antioksidansa, za što je neophodan NADPH(34,36). NADPH se sintetizira u sklopu puta pentoza-fosfata, koji je ovisan o glukozi(34). Unos glukoze u makrofage neovisan je o inzulinu, ali je proporcionalan koncentracijskom gradijentu glukoze u tkivu(34,36). Osim u makrofage, unos glukoze u tkiva u ishemiji je također ovisan o koncentracijskom gradijentu glukoze(34,36). Smatra se da hiperglikemija osigurava dostatnu energiju stanicama u ishemiji da održavaju strukturni integritet do reperfuzije(34,36). Zbog nedostatka kisika, metabolizam stanica u ishemiji je pretežito anaeroban, što znači da većinu energije dobivaju anaerobnom glikolizom(36). Glikoliza je relativno neučinkovit proces dobivanja energije iz glukoze, što znači da je potrebna veća količina glukoze za namirenje energetske potrebe tih stanica(34). S druge strane, teška i dugotrajna stres-hiperglikemija povezana je s značajnim postoperativnim komplikacija: otežanim cijeljenjem rana, većom učestalošću infekcija rane te hiperosmolarnošću plazme(34,35). Otežano cijeljenje rana kao posljedica stres-hiperglikemije posredovano je poremećenom funkcijom endotela uslijed hiperglikacije proteina te

prekomjernom sintezom proupalnih humoralnih posrednika upale u leukocitima posljedično glukotoksičnom djelovanju na leukocite(34,35). Poremećena funkcija endotela dovodi do vazokonstrikcije i posljedične hipoperfuzije oštećenog tkiva, dok proupalni posrednici inhibiraju reparativne procese u tkivu(34,35). Veća učestalost infekcija kirurške rane posljedica je lokalne imunosupresije(35). Lokalna imunosupresija posredovana je glukotoksičnošću koja zahvaća i staničnu i humoralnu komponentu imunološkog odgovora bolesnika(35).

Hiperosmolarnost plazme kao posljedica stres-hiperglikemije dovodi do pomaka tekućine iz intracelularnog u ekstracelularni prostor te potiče osmotsku diurezu(34). To stanje dovodi do disfunkcije organskih sustava, posebice SŽS-a i kardiovaskularnog sustava, elektrolitnog disbalansa te hipovolemije(34).

## **5.2. Metabolizam proteina**

Posljedice stresne reakcije organizma na kirurški stres u kontekstu metabolizma proteina uključuju katabolizam skeletnih proteina, sintezu pozitivnih proteina akutne faze u jetri te sintezu proteina potrebnih za cijeljenje kirurške rane(27,28). Započinju nekoliko sati nakon stresnog stimulusa i traju do rezolucije stresne reakcije organizma(27,28).

### **5.2.1. Katabolizam proteina skeletnog mišićja**

Katabolizam skeletnih proteina posljedica je prevage kataboličkih nad anaboličkim procesima u skeletnom mišićju(37). Katabolički procesi stimulirani su proupalnim citokinima(TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  i IL-6) i glukokortikoidima(38). Anabolički procesi u skeletnom mišićju stimulirani su prvenstveno utjecajem inzulina, ali pošto je tijekom perioperativnog razdoblja izražena inzulinska rezistencija, unutarstanični efekti inzulina izostaju(27,38).

Katabolizam skeletnog mišićja odvija se putem nekoliko mehanizama, od kojih je najznačajniji ubikvitnisko-proteasomski sustav(37). To je unutarstanični proteinski kompleks koji hidrolizira proteine označene ubikvitinskim lancima na oligopeptide i aminokiseline(37). Oligopeptidi i aminokiseline otpuštaju se u međustanični prostor i cirkulaciju, gdje dolaze do jetre u kojoj ulaze u kemijske procese dezaminacije i glukoneogeneze ili u kemijske procese sinteze pozitivnih proteina akutne faze jetre(28).

### **5.2.2. Proteini akutne faze jetre**

Proteini akutne faze jetre naziv je za sve proteine plazme koje jetra sintetizira u sklopu stresnog odgovora(39). Dije se na pozitivne i na negativne proteine akutne faze. Sintezu proteina akutne faze potiču proupalni citokini i glukokortikoidi(38,39). Supstrate za sintezu pozitivnih proteina akutne faze daju aminokiseline nastale razgradnjom skeletnih proteina i negativnih proteina akutne faze(39).

Pozitivni proteini akutne faze podijeljeni su u sljedeće skupine: glavni proteini akutne faze, sastavnice komplementa, proteini sustava koagulacije, proteini koji vežu metale te inhibitori proteaza(30,39). Njihova funkcija u upalnom odgovoru organizma je raznolika te još uvijek nedovoljno istražena, ali se smatra da pozitivni proteini akutne faze imaju ulogu u pojačanju hemostaze, aktivaciji procesa tkivne reparacije, inhibiciji suvišnog oštećenja tkiva, poticanju aktivnosti urođene imunosti i inhibiranju aktivnosti stečene imunosti(39).

Negativni proteini akutne faze definiraju se kao proteini čija sinteza pada za 25% i više tijekom upalne reakcije(39). Negativni proteini akutne faze po svojoj funkciji su plazmatski nosači molekula te inhibitori pozitivnih proteina akutne faze(39). Razlog inhibicije njihove sinteze i poticanje njihove razgradnje nije do kraja razjašnjen, ali se smatra da se tim postupcima smanjuje broj dostupnih hranjivih tvari patogenima te da se tako djelomično pokriva povećana potreba za supstratima za sintezu proteina akutne faze(30,39).

### **5.2.3. Dušikova ravnoteža**

Aminokiseline koje ulaze u proces glukoneogeneze u jetri prolaze kemijski proces dezaminacije. Dezaminacijom nastaje amonijak koji se potom veže u ureju i tako izlučuje bubrezima(5). Količina izlučene ureje urinom u jednom danu se preračuna u masu dušika te se ta masa oduzme od mase unesenog dušika u obliku proteina. Ta razlika zove se dušikova ravnoteža(5).

Ona je dobar pokazatelj stanja metabolizma proteina. U stanju homeostaze i u ebb fazi metaboličkog odgovora ona je približno nuli, u flow fazi je negativna, a u anaboličkoj fazi je pozitivna(28,30).

Tijekom flow faze negativitet dušikove ravnoteže proporcionalan je opsegu kirurške traume, kao i preoperativnoj uhranjenosti bolesnika(28,30). Dušikova ravnoteža u flow fazi može se kretati od 3g/dan u slučaju mladih, dobro uhranjenih pacijenata koji se podvrgavaju elektivnim i neopsežnim operacijama sve do 30g/dan u slučaju opsežnih i hitnih operacija u pothranjenih bolesnika(28,30). Anaboličku fazu karakterizira smanjenje negativiteta, odnosno pozitivitet

dušikove ravnoteže(30). Pozitivna dušikova ravnoteža pokazatelj je ugradnje egzogenih aminokiselina u vlastite proteine, odnosno povećanje udjela proteina u organizmu, prvenstveno skeletnih proteina(30).

#### **5.2.4. Posljedice teških poremećaja metabolizma proteina**

Teški i dugotrajni poremećaji metabolizma proteina rizični su faktor mnogih postoperativnih komplikacija. Katabolizam proteina skeletnih mišića dovodi do značajnog gubitka mišićne mase i posljedične mišićne slabosti(28). Gubitak mišićne mase može doseći i 1kg dnevno tijekom ranog postoperacijskog razdoblja(28,30). Mišićna slabost onemogućava, odnosno otežava postoperativnu rehabilitaciju i produljuje vrijeme provedeno na mehaničkoj ventilaciji(40).

Iako tijekom stresne reakcije organizma dolazi do pojačane sinteze proteina akutne faze jetre, tijekom postoperativnog razdoblja dolazi do neto gubitka proteina iz cirkulacije zbog krvarenja, povećane kapilarne propusnosti i smanjene sinteze negativnih proteina akutne faze(30). Intravaskularna hipoproteinemija snižava onkotski tlak zbog čega dolazi do gubitka cirkulirajućeg volumena u 3.prostor i posljedične hipovolemije i edema, odnosno ascitesa, pleuralnog ili perikardijalnog izljeva(30). Teški i dugotrajni poremećaji metabolizma proteina iscrpljuju proteinske rezerve bolesnika, što dovodi do smanjenja raspoloživih supstrata za sintezu proteina akutne faze jetre i otežavanja cijeljenja kirurške rane(41). Ta stanja povećavaju rizik infekcije u postoperativnom razdoblju i otežavaju oporavak bolesnika(41).

### **5.3. Metabolizam lipida**

Kao posljedica stresne reakcije organizma dolazi do mobilizacije lipidnih rezervi, s funkcijom zadovoljavanja povećanih energetske potrebe(28).

#### **5.3.1. Mehanizam mobilizacije lipida masnog tkiva**

Mobilizacija lipida masnog tkiva označava pojačanu lipolizu triglicerida i otpuštanje SMK i glicerola u plazmu(28).

Lipolizu u adipocitima potiču 2 signala: aktivacija hormon-osjetljive lipaze i nedostatak glukoze u adipocitima(42). Lipazu osjetljivu na hormone stimuliraju katekolamini preko  $\beta$ -adrenoreceptora, ACTH, glukokortikoidi i somatotropin, a zbog inzulinske rezistencije

izostaje inhibitorni učinak inzulina na hormon-osjetljivu lipazu(28,42). Nedostatak glukoze u adipocitima također je posljedica inzulinske rezistencije.

Glavni produkt lipolize u adipocitima su SMK i glicerol. Nakon njihova otpuštanja u plazmu vežu ih transportni proteini( prvenstveno albumin) i prenose do ciljnih tkiva, koja ih koriste za proizvodnju energije(28).

### **5.3.2. Funkcija lipida u postoperativnom metabolizmu**

Tijekom postoperativnog razdoblja 50-80% energetske potreba organizma zadovoljeno je  $\beta$ -oksidacijom SMK i oksidativnom fosforilacijom u mitohondrijima(28). SMK u hepatocitima inhibiraju glikolizu i glikogenezu, koriste se kao izvor energije te se koriste u sintezi ketonskih tijela(28,42). Ketonska tijela u hepatocitima nastaju posljedično pretjeranoj  $\beta$ -oksidaciji SMK(42). Pretjerana  $\beta$ -oksidacija SMK dovodi do suviška acetil-CoA, koji se spontano vežu u acetoacetat(42). Acetoacetat se hidroksilacijom pretvara u  $\beta$ -hidroksibutirat ili se spontano raspada na aceton(42). Te 3 molekule skupno se nazivaju ketonskim tijelima. (42) U postoperativnom metabolizmu ketonska tijela su značajna jer ih većina tkiva može iskoristiti za energetske potrebe(28,42). Osnovni preduvjet za ketogenezu je hipoinzulinemija, stoga je ketoza karakteristika gladovanja i manjih zahvata, dok je tijekom opsežnijih zahvata zbog stres-hiperglikemije i posljedične hiperinzulinemije inhibirana(28).

Glicerol je, uz laktat i alanin, glavni supstrat u procesu glukoneogeneze(28).

## **6. Mogućnosti suzbijanja metaboličkih promjena u perioperacijskom razdoblju**

Stresna reakcija bolesnika na kiruršku traumu većinom je štetna za bolesnika, stoga je jedna od zadaća moderne perioperacijske skrbi njeno suzbijanje(1). To je moguće kvalitetnom pripremom bolesnika za operaciju, maksimalnim intraoperativnim suzbijanjem kirurškog stresa te optimalnom postoperativnom skrbi(1). Posljedično tome prepoznata je potreba za razvijanjem novih protokola perioperacijske skrbi. Novi protokoli perioperacijske skrbi počeli su se razvijati početkom 2000-ih, s formiranjem ERAS skupina(1). ERAS skupina sastoji se od multidisciplinarnih timova istraživača i zdravstvenih djelatnika čiji je cilj bio razviti specifične perioperacijske protokole koji će maksimalno suzbiti posljedice kirurškog stresa na bolesnika i posljedično smanjiti perioperativni mortalitet i postoperativni morbiditet(1). Rad ERAS skupine očituje se u izradi i implementaciji ERAS protokola – protokola za preoperativnu pripremu bolesnika za kirurški zahvat, intraoperativnu kontrolu stresne reakcije i njenih metaboličkih posljedica te postoperativni oporavak bolesnika(1).

### **6.1. Preoperativna priprema bolesnika**

Pregled anesteziologa obavezan je postupak preoperativne pripreme bolesnika za operaciju. Sastoji se od anamneze, fizikalnog pregleda i uvida u medicinsku dokumentaciju te se prema potrebi indiciraju dijagnostičke pretrage(43,52). Cilj preoperativnog pregleda je procjena bolesnikove psihofizičke kondicije, utjecaja bolesti na istu, predviđanje mogućih komplikacija tijekom postoperacijskog razdoblja te procjena bi li bolesnik imao koristi od odgađanja operativnog zahvata i prehabilitacije(43,52) .

Ukoliko anesteziolog procijeni da bolesnik ima povišen operativni rizik koji je moguće sniziti promjenom životnih navika(pušenje, konzumacija alkohola), boljom regulacijom kroničnih bolesti ili metodama prehabilitacije, obavezan je odgoditi operaciju do postizanja prihvatljivog rizika(43).

#### **6.1.1. Prehabilitacija**

Pojam prehabilitacije uključuje sve postupke čiji je cilj poboljšanje psihofizičke kondicije bolesnika prije operacije i smanjenje utjecaja operacije na postoperativnu kvalitetu života bolesnika. Iako je namijenjena prvenstveno starijim bolesnicima, može se implementirati u



svakog bolesnika koji bi od nje imao koristi(46). 3 osnovne komponente prehabilitacije su: preoperativna nutritivna potpora, prehabilitacija u užem smislu i preoperativna psihološka potpora(44). Provodi ju multidisciplinarni tim koji se sastoji od kirurga, anesteziologa, fizioterapeuta, nutricionista, psihologa te ostalih stručnjaka, ovisno o potrebama pojedinog bolesnika(1,44).

Potreba za prehabilitacijom se procjenjuje preoperativnim pregledom i ciljanim funkcionalnim testovima i upitnicima(51). Kliničkim pregledom se procjenjuje stanje uhranjenosti, stanje kardiovaskularnog i respiratornog sustava, psihičko stanje i stanje lokomotornog sustava(51). Funkcionalni testovi se koriste za kvantifikaciju nalaza fizikalnog pregleda te za procjenu uspješnosti modaliteta prehabilitacije(51). Najčešće korišteni testovi su: 6MWT, kojim se procjenjuje stanje lokomotornog i kardiorespiratornog sustava, test snage stiska, kojim se procjenjuje mišićna snaga te upitnici uhranjenosti i upitnici za procjenu psihičkog stanja(51).

Prehabilitacija u užem smislu jest preoperativna fizikalna terapija(44). Cilj joj je povećati mišićnu masu i snagu, kardiovaskularnu funkcionalnu rezervu te snagu respiratorne muskulature(44,51). Ordinira ju kirurg ili anesteziolog u koordinaciji s fizioterapeutom. Vježbe s bolesnikom može provoditi fizioterapeut, ali ih može bolesnik izvoditi i sam ukoliko ga se prije educira(44,51). Vježbe koje bolesnik izvodi prilagođene su njegovim mogućnostima i potrebama(44,51). Razlikuju se vježbe snage, kardiovaskularne vježbe i vježbe disanja(44,51). Najbolje uspjehe daje HIIT vrsta vježbanja zbog maksimalnog opterećenja kardiovaskularnog i respiratornog sustava, čime se postiže efekt prekondicioniranja tih sustava na stres perioperativnog razdoblja(44). Optimalno vrijeme preoperativne fizikalne terapije je 4-6 tjedana, 5-7 puta tjedno(44). Nakon tog perioda bolesnika se reevaluira i upućuje na operaciju ili daljnju prehabilitaciju(44). Optimalna prehabilitacija povezuje se s značajnim smanjenjem vremena provedenog na mehaničkoj ventilaciji te smanjenjem incidencije perioperacijskih respiratornih i kardiovaskularnih komplikacija(44,45,51). Učinci prehabilitacije na redukciju postoperativnih komplikacija povezuju se s poboljšanjem fizičke kondicije, prvenstveno kardiovaskularne i respiratorne, povećanjem mišićne mase te pozitivnim psihološkim učinkom na bolesnika te su usko povezani s preoperativnom nutritivnom potporom bolesnika, bez koje nemaju učinka(44,45).

### **6.1.2. Psihološka potpora**

Tijekom perioperacijskog razdoblja bolesnici osjećaju strah od operacije i nesigurnost u vlastiti oporavak(44,45). Takve emocije u bolesnika s preoperativnim psihijatrijskim morbiditetima ili sa sklonošću njihova nastanka mogu dovesti do anksioznih ili depresivnih poremećaja, PTSP-a ili demencije u postoperativnom razdoblju(44,67). Negativne emocije bolesnika u preoperativnom razdoblju povezane su i s većim potrebama za analgeticima i anksioliticima, većom incidencijom delirija tijekom ranog postoperativnog razdoblja, usporenom postoperativnom rehabilitacijom te smanjenjem kvalitete života(45,67). Da se ti rizici smanje na najmanju moguću mjeru potreban je adekvatan probir takvih pacijenata i ciljana psihološka potpora u visokorizičnih(45). Najviše korišteni testovi probira za potrebu preoperativne psihološke potpore su HADS-score i GDS- score(45). Ukoliko je bolesnik pod visokim rizikom nastanka postoperativnih komplikacija povezanih s neadekvatnom psihološkom kondicijom, upućuje se na psihoterapiju(45). Vrstu psihoterapije određuje klinički psiholog prema potrebama pojedinog bolesnika(44,45,46). Najčešći oblici psihološke prehabilitacije su psihološko savjetovanje, edukacija bolesnika, kognitivne vježbe i grupna psihoterapija(44-46). Nažalost, prvi rezultati studija učinkovitosti nisu pokazali značajan protektivni učinak preoperativne psihološke potpore u neonkoloških bolesnika(45).

### **6.1.3. Procjena i optimiziranje nutritivnog statusa**

Sastavni dio preoperativnog pregleda uključuje i procjenu uhranjenosti bolesnika. Izvodi ju kirurg pri postavljanju indikacije za operativni zahvat i anesteziolog prilikom preoperativnog pregleda(48,49,51). Postoji mnogo upitnika za probir bolesnika za malnutriciju, ali su najviše u upotrebi MNA, SGA i NRS-2002(47). U Republici Hrvatskoj najviše se koristi NRS-2002, ali se svi navedeni upitnici baziraju na antropometrijskim mjerama, anamnezi dinamike i veličine promjene tjelesne težine, anamnezi unosa nutrijenata te podacima o težini kirurške bolesti i preoperativnih komorbiditeta te dobi bolesnika(48,49). Od antropometrijskih mjera značajni su BMI (BMI manji od  $20,5\text{kg/m}^2$  predstavlja rizik malnutricije), opseg nadlaktice i debljina kožnog nabora nad tricepsom (te mjere daju informacije o mišićnoj i masnoj masi bolesnika)(48). Podaci o brzini i veličini promjene tjelesne težine (značajan je gubitak  $\geq 5\%$  tjelesne mase unutar 3 mjeseca) te podaci o unosu hrane u posljednjih 7 dana govore o adekvatnosti energetske unosa, a podaci o kirurškoj bolesti, ostalim bolestima te dobi pomažu u računanju energetskih potreba bolesnika(48,49). Ukoliko liječnik u bolesnika utvrdi povećan rizik od malnutricije, zajedno s kliničkim nutricionistom će indicirati preoperativnu

nutritivnu potporu(49,50). Preoperativna nutritivna potpora uključuje primjenu visokoenergetskih enteralnih pripravaka s visokim udjelom proteina radi preoperativne nadoknade tjelesnih proteinskih rezervi(49,50). Cilj preoperativne nutritivne potpore je unos 1-1,2 g/kg tjelesne mase proteina dnevno, uz adekvatan energetska unos(49,50). Na tržištu postoje pripravci za specifične bolesti, ali njihova učinkovitost još nije dokazana u kliničkim uvjetima(49,50). Trajanje preoperativne nutritivne potpore bolesnika ovisi o težini malnutricije, opsežnosti operacije te mogućnostima odgode operacije do suzbijanja malnutricije, ali se preporučuje minimalni period od 10 dana za mjerljive rezultate(49,50). Čest problem preoperativne nutritivne potpore je gubitak apetita bolesnika(49). On se može uspješno riješiti davanjem megestrol acetata – progestina koji pojačava apetit bolesnika(49).

#### **6.1.4. Redukcija preoperativnog gladovanja**

Aspiracija želučanog sadržaja i posljedična pneumonija značajna je opasnost za bolesnike tijekom indukcije u opću anesteziju(1,49-51). Zbog toga su bili razvijani perioperacijski protokoli prema kojima se zabranjivalo peroralno unositi hranu i tekućinu 12-16 sati prije indukcije(49-51). Ti protokoli su tijekom posljednjih godina preispitani te se utvrdilo da je toliki period preoperativnog gladovanja nepotreban te da ima i negativan utjecaj na postoperativni oporavak bolesnika(49-51). Na temelju tih spoznaja razvijeni su novi protokoli koji su mnogo liberalniji u kontekstu preoperativnog hranjenja bolesnika. Oni uključuju peroralni unos 400-800mL otopine ugljikohidrata i hidroliziranih proteina noć prije operacije te peroralni unos 200-400mL istog pripravka do 2 sata prije indukcije(49-51). Redukcijom preoperativnog perioda gladovanja smanjuje se stupanj inzulinske rezistencije u postoperativnom razdoblju, smanjuje se razina katabolizma skeletnih proteina, smanjuje se incidencija postoperativne mučnine i povraćanja te se smanjuje period postoperativne gastropareze, što omogućuje bržu uspostavu postoperativne enteralne prehrane(49-51).

#### **6.1.5. Premedikacija i odabir modaliteta anestezije**

Pojam premedikacije odnosi se na davanje lijekova 1-2 sata prije operacije.(43,52) Cilj premedikacije jest ublažavanje stresnog odgovora na operaciju te sprječavanje intraoperativnih i postoperativnih komplikacija(52). Stresni odgovor ublažavamo anksioliticima i blokatorima adrenoreceptora(43,52). Najčešće korišteni anksiolitici u premedikaciji su benzodiazepini: midazolam, diazepam i lorazepam(43,52). Koriste se za

postizanje anksiolize, sedacije i amnezije, odnosno za inhibiciju aktivacije stresne reakcije SŽS-a indirektnim mehanizmima(43,52). Od blokatora adrenoreceptora koriste se  $\beta$ -blokatori i  $\alpha_2$ -agonisti. Cilj njihove primjene u premedikaciji jest smanjenje SAM odgovora na intraoperativne nociceptivne podražaje(43,52). Od  $\alpha_2$ -agonista u premedikaciji se koristi deksmedetomidin – centralni simpatolitik za koji je dokazan i efekt smanjenja stupnja tkivne upale prouzročene kirurškom ozljedom(43,52,53).

Odabir modaliteta anestezije i anestetika ovisi o vrsti operacije i psihofizičkoj kondiciji bolesnika. Cilj svakog modaliteta anestezije jest anestezija, analgezija te posljedično smanjenje aktivacije stresnog odgovora, ali postoje razlike u učincima pojedinih anestetika na stresni odgovor(27,28,54,56). Etomidat utječe na endokrinu komponentu stresne reakcije blokiranjem  $11\beta$ -hidroksilaze i posljedičnim smanjenjem lučenja glukokortikoida(28).

Opioidni analgetici koji se koriste u kombinaciji s neopioidnim općim anestheticima sposobni su atenuirati stresni odgovor SŽS-a, ali za taj učinak su potrebne vrlo visoke doze opioida( fentanil u dozi od barem  $50\mu\text{g}/\text{kg}$  ili ekvipotentna doza drugih opioida), što povećava rizik opioidnih komplikacija(28,56). Učinak inhalacijskih anestetika na stresni odgovor sličan je učinku intravenskih anestetika uz jednu razliku – kardioprotektivno djelovanje(56).

Inhalacijski anestetici imaju sposobnost prekondicioniranja miokarda, fenomena još nedovoljno razjašnjene geneze(56). Prekondicioniranje omogućuje dulju toleranciju ishemije i smanjenje reperfuzijske ozljede miokarda, posljedično smanjujući incidenciju kardijalnih komplikacija tijekom operativnog zahvata i ranog postoperativnog razdoblja(56)

Regionalna anestezija ima određene prednosti nad općom anestezijom u kontekstu stresne reakcije i metaboličkih posljedica u perioperacijskom razdoblju(15,28,55,56). Regionalna anestezija ne dovodi do gubitka svijesti, čime se sprječavaju komplikacije tijekom intubacije i miorelaksacije i ne dovodi to intraoperativnih poremećaja termoregulacije i posljedičnih komplikacija(56). Kontinuirana regionalna anestezija pokazala je značajnu protuupalnu aktivnost u traumatiziranom tkivu mehanizmima koji još nisu dovoljno razjašnjeni te smanjen SAM odgovor SŽS-a na bolne stimuluse(28,55). Kontinuirana regionalna anestezija smanjuje postoperativnu potrebu bolesnika za opioidnom analgezijom, čime se sprječavaju komplikacije opioidne analgezije, prvenstveno ileus i sedacija(55). Također, kontinuirana regionalna anestezija smanjuje rizik nastanka perzistentne postoperacijske boli u bolesnika(55,61). Zbog ovih učinaka regionalna anestezija sastavni je dio ERAS programa i moderne perioperacijske skrbi(1,55,56,28).

## **6.2. Intraoperativna kontrola stresne reakcije i njenih metaboličkih posljedica**

Tijekom operacije zadatak svih zdravstvenih djelatnika je osigurati optimalno izlječenje kirurške bolesti i olakšati postoperativni oporavak bolesnika(58). Za izvršenje tog zadatka važna je suradnja kirurškog i anesteziološkog tima.

### **6.2.1. Kirurška tehnika**

Odabir kirurške tehnike je u domeni kirurga. Prvenstveno ovisi o kirurškoj bolesti i iskustvu operatera, ali je važno da se operater drži načela minimalne traume tkiva(28,58).

To uključuje odabir minimalno invazivnih operativnih tehnika(npr. laparoskopija), ukoliko pacijentova bolest i iskustvo operatera to dozvoljavaju te minimalna manipulacija tkiva tijekom operacije(58). Ukoliko se drži tih načela, kirurg pridonosi značajnom smanjenju upalne i bolne komponente aktivacije stresne reakcije(28,58).

### **6.2.2. Nadoknada tekućine**

Tijekom operacije bolesnik gubi tjelesne tekućine, što može dovesti do hipovolemije i elektrolitskih disbalansa(57,58). Gubitak tekućine tijekom operacije posljedica je krvarenja ili gubitka tekućine u 3.prostor uz fiziološke gubitke tekućine disanjem, znojenjem, diurezom te lučenjem probavnih sokova u probavni sustav(57). Nedostatna intraoperativna nadoknada tekućina dovodi do hipovolemije i relativne ishemije perifernih tkiva(57,58). Posljedica tih mehanizama je intraoperativna laktacidoza, aktivacija SAM odgovora stresne reakcije SŽS-a s posljedičnom katekolaminskom stimulacijom kardiovaskularnog i respiratornog sustava, aktivacijom renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava te lučenjem ADH(24,30). Svi ti mehanizmi dodatno opterećuju kardiovaskularni i respiratorni sustav što povećava rizik intraoperativnog zastoja srca ili nastanka aritmija(24,30). S druge strane, pretjerana nadoknada tekućine dovodi do kliničke slike intraoperativnog zatajenja srca: plućne kongestije s plućnim edemom i hipoksemijom, hipotenzijom, perifernim edemima i auskultatornim znacima zatajenja srca(59). Posebna komplikacija suviše intraoperativne nadoknade tekućine je edem kirurške rane, koji povećava rizik dehiscencije rane i produljuje vrijeme cijeljenja(41).

### **6.2.3. Termoregulacija**

Hipotermija se definira kao tjelesna temperatura manja od 36,5°C mjerena centralnim metodama(57). Posljedica je djelovanja opće anestezije, niske temperature operacijske dvorane, infuzije hladnih otopina, ventilacije bolesnika hladnim plinovima te otvaranjem ili ispiranjem tjelesnih šupljina hladnim otopinama(57). Intraoperativnoj hipotermiji posebno su sklona dojenčad i bolesnici s opeklinama(57). Tijekom određenih vrsta operacija hipotermija je poželjna, ali u većini situacija je nepoželjna(57). Hipotermija smanjuje stopu metabolizma i SMV, ali uzrokuje i aritmogene promjene u EKG-u, povećava rizik intraoperativnog infarkta miokarda, povećava koagulabilnost krvi i posljedični rizik tromboembolijskih komplikacija, povećava afinitet hemoglobina za O<sub>2</sub>, odnosno smanjuje dostavu O<sub>2</sub> u tkiva, što pogoduje infekciji rane i ishemiji miokarda te usporava enzimatsku aktivnost što dovodi do promjena metabolizma lijekova(26,57). Intraoperativnu hipotermiju valja sprječavati ili suzbijati fizikalnim metodama: pokrivanjem otkrivenih dijelova tijela grijanim pokrivačima, infuzijom toplih otopina, prekondicioniranjem zraka koji bolesnik udiše i zagrijavanjem kirurške dvorane(57).

Intraoperativna hipertermija se definira kao tjelesna temperatura iznad 37,5°C mjerena centralno(57). Uzroci hipertermije su infekcija, imunološka reakcija na lijek ili krvni derivat, hiperkatekolaminemija te maligna hipertermija(57,59). Osim što povećava stopu metabolizma i posljedično opterećenje kardiovaskularnog i respiratornog sustava, hipertermija može dovesti do febrilnih konvulzija, posebice u dojenčadi i male djece(57). Termolitički odgovor uključuje vazodilataciju i znojenje, koji mogu precipitirati hipovolemiju i laktacidozu(57,59). Maligna hipertermija je rijetka, ali vrlo opasna intraoperativna komplikacija(57). Posljedica je indukcije inhalacijskim anestheticima ili relaksacije sukcinilkolinom u bolesnika s genetskim poremećajem prometa Ca<sup>2+</sup> u mišićima(57). Intraoperativna hipertermija suzbija se antipireticima ukoliko je infektivne geneze, a u ostalim slučajevima se suzbija fizikalnim metodama: otkrivanjem pokrivenih dijelova tijela, hladnim oblozima i hladnim infuzijama(57).

### **6.2.4. Suzbijanje intraoperativnih stimulusa SAM odgovora**

Tijekom operacije jaki stresori mogu aktivirati SAM odgovor stresne reakcije SŽS-a unatoč anesteziji i analgeziji, što dovodi do nepotrebnog opterećenja kardiovaskularnog i respiratornog sustava(57). Ti stresori uključuju izrazito bolne stimuluse, poput intubacije, kirurške incizije ili postavljanje stezaljke na veliku krvnu žilu(57). Da se to spriječi, prije

takvih stimulusa valja dati bolus opioidne analgezije,  $\beta$  ili  $\alpha_2$ -blokatore ili privremeno produbiti anesteziju(57).

### **6.3. Postoperativna skrb**

#### **6.3.1. Postoperativna analgezija**

Akutna poslijeoperacijska bol je svaka bol nastala unutar 7 dana nakon operativnog zahvata(60). Prema mehanizmu nastanka može biti nociceptivna i neuropatska, a nastaje zbog kirurškog oštećenja tkiva(8). Iako je postoperativna bol fiziološki odgovor, tijekom postoperacijskog razdoblja ima jedino negativan utjecaj na oporavak bolesnika(61,62). Adekvatno liječena akutna postoperativna bol smanjuje aktivnost stresne reakcije SŽS-a i posljedično smanjuje metaboličko opterećenje bolesnika i ubrzava oporavak od operacije, smanjuje incidenciju perzistentne postoperativne boli i incidenciju postoperativnih anksioznih i depresivnih poremećaja uzrokovanih boli prekidanjem mehanizama centralne senzibilizacije i neuroplastičnosti(4,61).

Razina boli tijekom postoperativnog razdoblja procjenjuje se jednodimenzionalnim ljestvicama u bolesnika urednog kontakta ili simpatičkom aktivnošću u bolesnika otežanog kontakta(61,62). Percepcija boli i potreba za analgezijom variraju između bolesnika, a faktori koji na njih utječu su dob bolesnika (stariji bolesnici općenito trebaju manje doze analgetika), crte ličnosti (bolesnici s neurotičnim crtama ličnosti trebaju više doze analgetika), razina aktivnosti bolesnika, sociokulturološka pozadina, motivacija za oporavak te psihološka pripremljenost na operaciju(63).

Postoperativnu analgeziju valja započeti na kraju operacije te ju održavati do prestanka boli uz stalnu evaluaciju razine boli i modifikaciju analgezije prema potrebi(63). Tijekom postoperativnog liječenja boli koristi se balansirana multimodalna analgezija(61,63). Ona uključuje primjenu 2 ili više analgetika različitih mehanizama djelovanja ili puteva primjene. (61,63). Tim principom moguća je viša razina analgezije uz niže doze pojedinog lijeka, čime se smanjuje mogućnost nuspojava pojedinog analgetika(61,63). Analgetici se mogu davati per os, intravenski, supkutano ili u obliku regionalne analgezije, koja je prema mišljenju ERAS skupina optimalna metoda postoperativne analgezije, ukoliko je primjenjiva(1). Najčešće korištene grupe analgetika su: opioidi, NSAIL, paracetamol, metamizol te lokalni

anestetici.(61) Od nefarmakoloških metoda postoperativne analgezije koriste se krioterapija, TENS i akupunktura, s različitim uspjesima(61).

### **6.3.2. Postoperativna prehrana**

Postoperativna prehrana standardan je dio postoperativne skrbi(47,49-51). Služi zadovoljenju povećanih energetske potreba i nadomjestku perioperativnih gubitaka nutrijenata bolesnika tijekom postoperativnog razdoblja, a posebno je važna u bolesnika koji su pod visokim rizikom komplikacija zbog malnutricije u postoperacijskom razdoblju(47,49,50).

Postoperativna prehrana ovisno o načinu unosa može biti oralna, enteralna ili parenteralna. Oralna i enteralna prehrana imaju prednost nad parenteralnom prehranom jer održavaju integritet i funkciju gastrointestinalnog sustava i sprječavaju translokaciju bakterija kroz stijenku crijeva i posljedičnu bakterijemiju(49,51,58). Oralnu ili enteralnu prehranu bolesnika u postoperativnom razdoblju valja započeti 6-24 sata nakon završetka operativnog zahvata, ukoliko ne postoje apsolutne kontraindikacije za enteralnu prehranu, koje uključuju opstrukciju gastrointestinalnog trakta, splahnličku ishemiju i hemodinamsku nestabilnost bolesnika(47,48). Enteralnu prehranu treba uvoditi postupno uz stalni nadzor bolesnika(57). Enteralni pripravci koji se koriste u postoperativnoj prehrani su industrijski visokoenergetski pripravci(1-2kcal/1mL pripravka) određenog sastava makronutrijenata, mikronutrijenata i elektrolita(47,49,50). Posebna vrsta postoperativnih pripravaka su imunomodulirajući pripravci(70). To su visokoenergetski, visokoproteinski pripravci s dodatkom arginina, omega-3 masnih kiselina, antioksidansa te nukleotida(70). Smatra se da sprječavaju imunosupresiju tijekom ranog postoperativnog razdoblja(70). Postoje i posebni enteralni pripravci za prehranu bolesnika sa specifičnim bolestima, ali se u kliničkim studijama nisu pokazali boljima od standardnih pripravaka(49,50). Tijekom provođenja enteralne prehrane posebno treba obratiti pažnju na brzinu pražnjenja želuca, peristaltiku te promjene elektrolitskog statusa(47). Obično se počinje s tekućom ili kašastom hranom s početnom brzinom davanja 10-20 mL/h te se, ovisno o toleranciji bolesnika, dnevni volumen povećava do postizanja nutritivnih ciljeva za pojedinog bolesnika(47,49). Ciljevi enteralne prehrane su specifični za pojedinog bolesnika, ali okvirno se nastoji postići zadovoljenje barem 85% dnevnih energetske potreba i unos 2 g/kg tjelesne težine proteina dnevno unutar 5-7 dana(47,49,50). Nutritivne ciljeve s enteralnom prehranom treba postići za 5-7 dana, a ako se u tom periodu ne postignu, ili se smatra da će postoperativna skrb u JIL-u trajati dulje od 7 dana, preporučljivo je uvesti parenteralnu nadomjesnu prehranu(49,50).



Parenteralna prehrana se uvodi ukoliko u bolesnika postoje kontraindikacije za enteralnu prehranu ili ako se enteralnom prehranom ne mogu dostići nutritivni ciljevi(49). Pripravci za parenteralnu prehranu sastoje se od glukoze, aminokiselina i lipidnih emulzija koji se infundiraju preko centralnog venskog katetera(47,49,50).

### **6.3.3. Komplikacije povezane s postoperativnom prehranom**

Komplikacije tijekom primjene enteralne prehrane u postoperativnom razdoblju su česte, ali su prolazne i u većini slučajeva ne uzrokuju trajne posljedice(47). Najčešće gastrointestinalne komplikacije uključuju: povećanje gastričnog rezidualnog volumena i veći rizik aspiracije, žgaravicu, mučninu, povraćanje, abdominalne kolike i proljeve(47,49). Liječe se zaustavljanjem ili usporavanjem davanja enteralnog pripravka do rezolucije simptoma.(49,50) Mehaničke komplikacije enteralne prehrane uključuju upale i erozije gastrointestinalnog trakta uzrokovane sondom te začepljenje sonde(47,49). Ove komplikacije se sprječavaju redovitim promjenom sonde te adekvatnom toaletom sonde(47,49). Metaboličke komplikacije povezane s postoperativnom prehranom su refeeding sindrom, hiperglikemija te dehidracija(47). Refeeding sindrom uzrokovan je naglom promjenom metabolizma iz kroničnog katabolizma u anabolizam(47,64). Očituje se sniženjem koncentracije  $\text{PO}_4^{3-}$  u plazmi kao najranijim znakom, sniženom koncentracijom  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{K}^+$  i tiamina u plazmi, hiperglikemijom i hipovolemijom(64). Terapija refeeding sindroma se sastoji od redukcije postoperativne prehrane na 500kcal/dan do rezolucije elektrolitnog disbalansa te nadoknada tekućina, elektrolita i vitamina(47,64). Hiperglikemija kao posljedica postoperativne prehrane je relativno česta, ali je ponekad teško klinički razlučiti je li hiperglikemija uzrokovana neotkrivenim preoperativnim dijabetesom, stresnom reakcijom koja dovodi do nastanka stres-hiperglikemije ili suviškom glukoze u postoperativnoj prehrani(47,34). Hiperglikemiju u postoperacijskom razdoblju liječimo redukcijom davanja glukoze prehranom ili u sklopu infuzija te primjenom inzulina do postizanja glikemijskih ciljeva.(34,65)

Glikemijski ciljevi u postoperacijskom razdoblju su viši radi izbjegavanja rizika hipoglikemije i iznose između 7,8 mmol/L i 10 mmol/L(34,65).

Komplikacije specifične za parenteralnu prehranu se mogu podijeliti na one vezane uz postavljanje i toaletu centralnog venskog katetera, metaboličke komplikacije i bilijarne komplikacije(47). Komplikacije vezane uz postavljanje i toaletu centralnog venskog katetera se mogu izbjeći pravilnom tehnikom postavljanja i redovitim toaletom centralnog venskog katetera(47). Uključuju trombozu katetera ili vene s mogućom plućnom embolijom,

pneumotoraks i krvarenje tijekom postavljanja katetera te bakterijsku kolonizaciju katetera i moguću posljedičnu sepsu(47). Metaboličke komplikacije specifične za parenteralnu prehranu su: azotemija, hipertrigliceridemija, hiperglikemija i elektrolitski disbalans(47). Posljedica su suvišnog energetskeg opterećenja u bolesnika koji je još u flow fazi metabolizma te se suzbijaju promjenom sastava parenteralnog pripravka(47). Bilijarna komplikacija povezana s parenteralnom prehranom je kolecistitis, koji može biti kalkulozni ili akalkulozni(47). Posljedica je kronične bilijarne staze i koncentracije žuči zbog nedovoljne stimulacije bilijarnog sustava crijevnim sadržajem(47).

#### **6.3.4. Postoperativna rehabilitacija**

Mišićna slabost je komplikacija koja zahvaća više od 50% bolesnika tijekom postoperativnog razdoblja(2,68). Nastaje kao posljedica stresne reakcije i posljedičnog katabolizma skeletnog mišićja te mišićne inaktivnosti.(66) Dijagnosticira se testiranjem grube mišićne snage u bolesnika koji mogu surađivati te elektrofiziološkim testovima u bolesnika koji ne mogu surađivati(66).

Najučinkovitija metoda sprječavanja i suzbijanja postoperativne mišićne slabosti je rana postoperativna rehabilitacija(66). Njene dobrobiti za bolesnika uključuju održavanje mišićne mase i snage, normalizaciju postoperativnih poremećaja metabolizma proteina, skraćenje vremena provedenog na mehaničkoj ventilaciji te pozitivni psihološki učinak na bolesnika(66). Postoperativnu rehabilitaciju provodi multidisciplinarni tim koji se sastoji od fizioterapeuta i tima intenzivne skrbi koji programiraju rehabilitaciju prema individualnim potrebama bolesnika(66). S bolesnicima koji su normalnog stanja svijesti provode se aktivne vježbe, prema njihovim mogućnostima(66). Vježbe uključuju uspravljanje u krevetu, ustajanje iz kreveta te hodanje uz asistenciju ili bez nje(66). Bolesnici koji nisu urednog stanja svijesti imaju koristi od pasivnih vježbi istežanja i okretanja u krevetu(66). Za bolesnike na mehaničkoj ventilaciji razvijene su respiratorne vježbe koje služe jačanju respiratorne muskulature i olakšavaju odvajanje bolesnika od mehaničke ventilacije(66). One uključuju nekoliko udaha protiv otpora respiratora(66). Broj udaha i frekvencija provođenja respiratornih vježbi programiraju se u odnosu na bolesnikovu toleranciju dišnog napora, prvenstveno kardiovaskularnog odgovora i pada saturacije O<sub>2</sub> tijekom vježbanja(66). Osnovni preduvjeti za početak rane postoperativne rehabilitacije su hemodinamska stabilnost bolesnika, odsutnost ishemije miokarda, stabilna oksigenacija krvi i adekvatna analgezija(66). Za optimalne rezultate potrebno je vježbe provoditi 5-7 puta tjedno(66).

### **6.3.5. Prevenција psihijatrijskih bolesti u postoperativnom razdoblju**

Elementi psihijatrijskih bolesti, prvenstveno anksioznosti, depresije i PTSP-a, nastaju u trećine bolesnika unutar godine dana od otpusta iz JIL-a te značajno smanjuju njihovu kvalitetu života i povećavaju troškove liječenja tih bolesnika(67,68). Mehanizam nastanka psihijatrijskih poremećaja nakon otpusta iz JIL-a nije u potpunosti razjašnjen, ali su otkriveni rizični faktori za njihov nastanak(67). Oni uključuju neurotične i melankolične crte ličnosti, prisutnost prijeoperacijskih psihijatrijskih morbiditeta i prisutnost delirija u ranom postoperativnom razdoblju(67,68). Mogućnosti prevencije psihijatrijskih poremećaja u postoperativnom razdoblju su ograničene te osim standardne rane postoperativne skrbi rezultate je dala jedino metoda pisanja postoperativnog dnevnika bolesnika(67,68). Postoperativni dnevnik pišu članovi obitelji bolesnika te zdravstveni djelatnici koji sudjeluju u skrbi za tog bolesnika(67,68). Postoperativni dnevnik pomaže bolesniku u racionalizaciji svojih sjećanja, koja su često intruzivna zbog poremećaja percepcije tijekom ranog postoperativnog razdoblja(67,68). Psihoterapija u postoperativnom razdoblju nije pokazala značajnu korist u prevenciji postoperativnih psihičkih poremećaja(45,67,68).

## 7. Zaključak

Operativni zahvat kompleksni je stresor s elementima direktnog (bol, upala tkiva) i indirektnog stresora (negativne emocije) zbog čega aktivira stresnu reakciju SŽS-a koja se sastoji od simpatoadrenomedularnog sustava i neuroendokrinog sustava. Posljedice aktivnosti tih sustava, u zajedništvu sa sistemskom aktivnošću humoralnih posrednika upale, su metaboličke i imunološke promjene, koje uključuju povišenje stope metabolizma, hiperglikemiju, katabolizam proteina skeletnog mišićja, lipolizu masnog tkiva te lokalnu imunosupresiju. Te promjene su korisne za postoperativni oporavak bolesnika ukoliko su blagog intenziteta jer omogućuju cijeljenje operacijske rane i oporavak od kirurške bolesti, ali ako su ekscesivnog intenziteta dovode do povećanja incidencije postoperacijskih komplikacija, smanjenja kvalitete života nakon operativnog zahvata te u najgorem slučaju i do smrti bolesnika. Radi sprječavanja perioperacijskih komplikacija povezanih s metaboličkim i imunološkim promjenama razvijaju se novi protokoli perioperacijske skrbi. Njihov cilj je poboljšati postoperacijski oporavak bolesnika adekvatnom pripremom visokorizičnih bolesnika za operaciju, smanjenjem aktivacije stresne reakcije i posljedičnih promjena tijekom perioperacijskog razdoblja te omogućavanjem što ranijeg oporavka od operacije. Adekvatna priprema bolesnika za operacijski zahvat uključuje optimalnu kontrolu komorbiditeta, eliminaciju štetnih navika te preoperativno poboljšanje psihofizičke kondicije prehabilitacijom – multimodalnim pristupom koji se sastoji od kineziterapije, nutritivne potpore te psihološke pripreme bolesnika. Smanjenje aktivnosti stresne reakcije tijekom i neposredno nakon operacije postiže se adekvatnom premedikacijom, optimalnim odabirom i provođenjem anestezije i analgezije te korištenjem kirurških tehnika koje minimalno traumatiziraju tkivo. Kvalitetniji oporavak od operacije postiže se adekvatnom postoperativnom analgezijom, što ranijim nastavkom hranjenja bolesnika te ranom postoperativnom rehabilitacijom. Rezultati novih protokola perioperacijske skrbi su još uvijek heterogeni zbog nedostatne standardizacije samih protokola te zbog nedostatne primjene u rutinskoj kliničkoj praksi, ali rezultati su ohrabrujući. Stoga područje metaboličkih promjena u perioperacijskom razdoblju, njihovih sekvela i mogućnosti njihove atenuacije i dalje ostaje relevantno.

## **8.Zahvale**

Zahvaljujem se svom mentoru, prof.dr.sc. Dinku Tonkoviću na pomoći prilikom izrade ovog rada.

Zahvaljujem se svojoj obitelji za podršku i razumijevanje tijekom cijelog mog školovanja.

## 9.Literatura

1. Ljungqvist O., Scott M.S., Fearon K.C. Enhanced recovery after surgery A review. *JAMA Surg.* 2017;152(3):292-298.
2. Levett D.Z.H., Edwards M., Grocott M., Mythen M. Preparing the Patient for Surgery to Improve Outcome. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2016 April 20. doi: 10.1016/j.bpa.2016.04.002 [Epub ahead of print]
3. Devalapalli AP, Kashiwagi DT. Perioperative care of geriatric patients. *Hosp Pract (1995).*2020;48(Suppl 1):26-36.
4. Everly, G.S. The anatomy and physiology of the human stress response U: Everly, Jr., George S., Lating, Jeffrey MA *Clinical Guide to the Treatment of the Human Stress Response.* 3.izd. New York: Springer-Verlag;2013. Str 17-51.
5. Corbett A.S. Systemic response to injury and metabolic support U: Brunnicardi F.C., Anderson D.K., Billiar T.R., Dunn D.L., Hunter J.G., Matthews J.B. i sur. *Schwartz's principles of surgery.* 10.izd. New York: McGraw Hill Education 2015. Str.13-65.
6. Relja B, Horstmann JP. Traumatic injury U: Cordero MD, Alcocer-Gómez E. *Inflammasomes: Clinical and Therapeutic Implications.* Springer International Publishing;2018. Str. 85-110.
7. Kovač Z. Upale. U: U: Gamulin S, Marušić M, Kovač Z. *Patofiziologija.* 7.izd. Zagreb: Medicinska naklada;2011 Str. 541-574.
8. Basbaum AI, Jessell TM Pain U: Kandel ER, Schwartz JH, Jessell SA, Hudspeth AJ. *Principles of neural science.* 5.izd. New York: McGraw Hill Medical 2013. Str. 530-555.
9. West AP, Shadel GS. Mitochondrial DNA in innate immune responses and inflammatory pathology. *Nat. Rev. Immunol.* 2017 April 10. doi:10.1038/nri.2017.21 [Epub ahead of print]
10. Malik A, Kanneganti, TD . Inflammasome activation and assembly at a glance. *J. Cell Sci.*2017; 130(23): 3955–3963.
11. Kovač Z, Linić-Vlahović V, Belev B, Reiner Ž, Vrbanec D. Endogeni bioaktivni spojevi u patofiziološkim procesima. U: Gamulin S, Marušić M, Kovač Z. *Patofiziologija.* 7.izd. Zagreb: Medicinska naklada;2011. Str. 389-435.
12. Lin E, Calvano SE, Lowry SF. Inflammatory cytokines and cell response in surgery. *Surgery.*2000;127:117-126.

13. Khalil AA, Hall JC, Aziz FA, Price P. Tumour necrosis factor: implications for surgical patients. *ANZ J. Surg.* 2006; 76: 1010–1016.
14. Tanaka T, Kishimoto T. The biology and medical implications of interleukin-6. *Cancer Immunol Res.* 2014;2(4),288-294.
15. Stevens JL, Feelisch M, Martin DS. Perioperative Oxidative Stress: The Unseen Enemy. *Anesth Analg.* 2019;129(6):1749-60.
16. Simmons, D L, Botting RM, Hla T. Cyclooxygenase Isozymes: The biology of prostaglandin synthesis and inhibition. *Pharmacol Rev.* 2004; 56(3): 387–437.
17. Peters-Golde M, Canetti C, Mancuso P, Coffrey MJ. Leukotrienes: Underappreciated Mediator of Innate Immune Responses. *J Immunol.* 2005; 174:589-594.
18. Baral P, Udit S, Chiu IM. Pain and immunity: implications for host defence. *Nat. Rev. Immunol.* 2019; 19: 433-447.
19. LeDoux JE, Damasio AR. Emotions and Feelings. U: Kandel ER, Schwartz JH, Jessell SA, Hudspeth AJ. *Principles of neural science . 5.izd. New York: McGraw Hill Medical 2013. Str.1079-1094.*
20. Cohen JD, Hyman SE. Disorders of Mood and Anxiety. U: Kandel ER, Schwartz JH, Jessell SA, Hudspeth AJ. *Principles of neural science . 5.izd. New York: McGraw Hill Medical 2013. Str.1402-1424.*
21. Jukić V. Posttraumatski stresni poremećaj. U: Begić D, Jukić V, Medved V, ur. *Psihijatrija. Zagreb: Medicinska naklada; 2015. Str.200-210.*
22. Horn JP, Swanson LW. The Autonomic Motor System and the Hypothalamus. U: Kandel ER, Schwartz JH, Jessell SA, Hudspeth AJ. *Principles of neural science . 5.izd. New York: McGraw Hill Medical 2013. Str. 1056-1078.*
23. Wehrwein EA, Orer HS, Barmna SM. Overview of the Anatomy, Physiology, and Pharmacology of the Autonomic Nervous System. *Compr Physiol.* 2016; 6:1239-1278.
24. Tank AW, Wong DL. Peripheral and Central Effects of Circulating Catecholamines. *Compr Physiol.* 2015; 5:1-15.
25. Ulrich-Lai YM, Herman JP. Neural regulation of endocrine and autonomic stress response. *Nat Rev Neurosci.* 2009;10:397-409.
26. Kovač Z, Gamulin S. Cjelovito reagiranje organizma na noksu. U: Gamulin S, Marušić M, Kovač Z. *Patofiziologija. 7.izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2011. Str.575-603.*
27. Burton D, Nicholson G, Hall G. Endocrine and metabolic response to surgery. *BJA Educ.* 2004; 4(5): 144–147.

28. Şimşek T, Şimşek HU, Cantürk NZ. Response to trauma and metabolic changes: posttraumatic metabolism. *Ulusal Cer Derg.* 2014; 30: 153-9.
29. Preiser JC, Ichai C, Orban JC, Groeneveld ABJ. Metabolic response to the stress of critical illness. *BJA.*2014;113(6): 945-954.
30. Fearon K. Metabolic response to injury. U:Williams N, O'Connell PR, McCaskie AW, ur. *Bailey & Love's Short Practice of Surgery.*27.izd. Boca Raton: CRC Press;2017. Str. 2-11.
31. Narayan M, Medinilla SP. Fever in the Postoperative Patient. *Emerg Med Clin N Am.*2013;31:1045–1058
32. Kovač Z, Narancsik P. Poremećaji termoregulacija. U:Gamulin S, Marušić M, Kovač Z. *Patofiziologija.* 7.izd. Zagreb: Medicinska naklada;2011. Str.471-484.
33. Marik PE. Fever in the ICU.*Chest.*2000;117(3):855-869.
34. Mifsud S, Schembri EL, Grupetta M. Stress-induced hyperglycemia. *Brit J Hosp Med.*2019;79(11):634-639.
35. Marik PE, Raghavan. Stress-hyperglycemia, insulin and immunomodulation in sepsis. *Intensive Care Med.*2004;30:748-56.
36. Marik PE, Bellomo R. Stress hyperglycemia: an essential survival response!.*Crit Care.*2013;17:305.
37. Gamulin S. Poremećaji stvaranja i razgradnje bjelančevina U:Gamulin S, Marušić M, Kovač Z. *Patofiziologija.* 7.izd. Zagreb: Medicinska naklada;2011. Str.98-100.
38. Zoico E, Roubenoff R. The role of cytokines in regulating protein metabolism and muscle function. *Nutr Rev.* 2002;60(2):39–51.
39. Epstein FH. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med.*2002;60(2):39-51.
40. Kress JP, Hall JB. ICU-Acquired Weakness and Recovery from Critical Illness. *N Engl J Med.*2014;370:1626-35.
41. Wild T, Rahbarnia A, Kellner M, Sobotka L, Eberlein T. Basics in nutrition and wound healing. *Nutrition.*2010;26:862-6.
42. Bolsoni-Lopes A, Alonso-Vale MIC. Lipolysis and lipases in white adipose tissue – An update. *Arch Endocrinol Metab.*2015;59(4):335-342.
43. Moppett IK, Aitkenhead AR. Preoperative assessment and premedication. U:Aitkenhead AR, Moppett IK, Thompson JP. *Smith & Aitkenhead's textbook of anaesthesia.* 6.izd. London: Churchill Livingstone Elsevier; 2013. Str.357-376.



44. Borell-Vega J, Gutierrez AGE, Humeidan ML. Multimodal Prehabilitation Programs for Older Surgical Patients. *Anesthesiology Clin.*2019;37:437-52.
45. Miralpeix E, Mancebo G, Gayete S, Corcoy M, Sole-Sedeno J-M. Role and impact of multimodal prehabilitation for gynecologic oncology patients in an Enhanced Recovery After Surgery(ERAS) program. *Int J Gynecol Cancer.* 2019;29:1235–43.
46. Santhirapala RS, Partridge J, MacEwen CJ. The older surgical patient – to operate or not? A state of the art review. *Anaesthesia* 2020;42 (Suppl 1): e46–e53.
47. van Zanten ARH. Nutritional Support in Adults. U: Vincent JL, Abraham E, Moore FA, Kochanek PM, Fink MP. *Textbook of critical care.*7.izd.Philadelphia:Elsevier;2017. Str. 207-14.
48. Miller KR, Wischmeyer PE, Taylor B, McClave SA. An evidence-based approach to perioperative nutrition support in the elective surgery patient.*JPEN.*2013;37(Suppl 1):S39-S50.
49. Zelić M, Vranešić Bender D, Ljubas Kelečić D, Župan Ž, Cicvarić T, Maldini B i sur. Hrvatske smjernice za perioperativnu enteralnu prehranu kirurških bolesnika. *Liječ Vjesn.* 2014;136: 179-85.
50. Weimann A, Braga M, Carli F, Higashiguchi T, Hübner M, Klek S i sur. ESPEN guideline: Clinical nutrition in surgery. *Clin Nutr.*2017;36:623-50.
51. Gillis C, Carli F. Promoting Perioperative Metabolic and Nutritional Care. *Anesthesiology.* 2015;123:1455-72.
52. Jukić M, Marinov V. Pregled bolesnika prije anestezije, priprema i premedikacija. U:Jukić M, Husedžinović I, Kvolik S, Majerić Kogler V, Perić M, Žunić J,ur. *Klinička anesteziologija.* 2.izd. Zagreb: Medicinska Naklada;2013.Str.549-578.
53. Wang K, Wu M, Xu J, Wu C, Zhang B, Wang i sur. Effects of dexmedetomidine on perioperative stress, inflammation and immune function: systematic review and meta-analysis.*BJA.*2019 July 3. doi: 10.1016/j.bja.2019.07.027. [Epub ahead of print]
54. De Hert SG. Anesthetic Preconditioning: How important is it in today's cardiac anesthesia?.*J Cardiothorac Vasc.*2006;20(4):473-6.
55. Bugada D, Ghisi D, Mariano ER.Continuous regional anesthesia: areview of perioperative outcome benefits. *Minerva Anestesiol* 2017;83(10):1089-100.
56. Deakin CD. Metabolism, the stress response to surgery and perioperative thermoregulation. U:Aitkenhead AR, Moppett IK, Thompson JP. *Smith &*

- Aitkenhead's textbook of anaesthesia. 6.izd. London: Churchill Livingstone Elsevier; 2013. Str.180-98.
57. Hardman JG, Bedforth NM. Complications during anaesthesia. U: Aitkenhead AR, Moppett IK, Thompson JP. Smith & Aitkenhead's textbook of anaesthesia. 6.izd. London: Churchill Livingstone Elsevier; 2013. Str. 853-86.
  58. Helander EM, Webb MO, Menard B, Prabhakar A, Helmstetter J, Cornett EM i sur. Metabolic and the surgical stress response considerations to improve postoperative recovery. *Curr Pain Headache Rep.* 2019;23(5):23-33.
  59. Jukić M, Kvolik S. Komplikacije za vrijeme anestezije. U: Jukić M, Husedžinović I, Kvolik S, Majerić Kogler V, Perić M, Žunić J, ur. *Klinička anesteziologija*. 2.izd. Zagreb: Medicinska Naklada; 2013. Str. 603-22.
  60. Kvolik S. Liječenje akutne poslijeoperacijske boli. U: Jukić M, Husedžinović I, Kvolik S, Majerić Kogler V, Perić M, Žunić J, ur. *Klinička anesteziologija*. 2.izd. Zagreb: Medicinska Naklada; 2013. Str. 1037.
  61. Majerić Kogler V, Frković V, Kvolik S, Perković M, Kopic D, Pavičić Perković S i sur. Smjernice za liječenje akutne boli. *Bol.* 2013;3(6):7-67.
  62. Boldt D. Management of acute pain in the intensive care unit. U: Vincent JL, Abraham E, Moore FA, Kochanek PM, Fink MP. *Textbook of critical care*. 7.izd. Philadelphia: Elsevier; 2017. Str. 11-5.
  63. Tighe KE. Postoperative pain. U: Aitkenhead AR, Moppett IK, Thompson JP. Smith & Aitkenhead's textbook of anaesthesia. 6.izd. London: Churchill Livingstone Elsevier; 2013. Str. 822-842.
  64. Mehanna HM, Moledina J, Travis J. Refeeding syndrome: what it is, and how to prevent and treat it. *BMJ*; 336:1495-8.
  65. Gornik I, Rahelić D, Husedžinović I, Gašparović V, Ivanović D, Krznarić Ž i sur. Smjernice za zbrinjavanje hiperglikemije u odraslih hospitaliziranih bolesnika. *Liječ Vjesn* 2014;136:323–31
  66. Singh SP, Saft HL. Role of early mobilization in the prevention of ICU-acquired weakness. U: Vincent JL, Abraham E, Moore FA, Kochanek PM, Fink MP. *Textbook of critical care*. 7.izd. Philadelphia: Elsevier; 2017. Str. 225-8.
  67. Prince EP, Gerstenblith TA, Davydow D, Bienvenu OJ. Psychiatric morbidity after critical illness. *Crit Care Clin.* 2018;34:599-608.

68. Mayr FB, Yende S. Long-term outcomes of critical illness. U:Vincent JL, Abraham E, Moore FA, Kochanek PM, Fink MP. Textbook of critical care.7.izd.Philadelphia:Elsevier;2017. Str.1277-9.
69. Jakobsen CJ, Bille S, Ahlburg P, Rybro L, Pedersen KD, Rasmussen B. Preoperative metoprolol improves cardiovascular stability and reduces oxygen consumption after thoracotomy. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1997;41:1324-30.
70. Marik PE, Flemmer M. Immune response to surgery and trauma: Implications for treatment. *J Trauma Acute Care Surg.*2012;73(4):801-8.

## **10. Životopis**

Moje ime je Fran Cuvaj, rođen sam 30.09.1995.god. u Zagrebu. Nakon završene osnovne škole upisujem Opću Gimnaziju u Bjelovaru, koju završavam 2014.god. Iste godine upisujem Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Tijekom studiranja bio sam demonstrator na predmetu Klinička propedeutika te sam se redovito bavio veslanjem u sklopu Veslačke sekcije Medicinskog fakulteta.