

# Sustavni upalni odgovor u perioperativnom razdoblju

---

Hasnaš, Lea

Master's thesis / Diplomski rad

2024

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:105:840485>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-03-13**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Lea Hasnaš

**Sustavni upalni odgovor u perioperativnom razdoblju**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2024.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivnu medicinu i terapiju boli Kliničkog bolničkog centra Zagreb, pod vodstvom doc. dr. sc. Vilene Vrbanović Mijatović, dr. med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2023./2024.

## POPIS KRATICA

ACTH – adrenokortikotropni hormon (engl. *adrenocorticotropic hormone*)

AP-1 – aktivirajući protein 1 (engl. *activator protein 1*)

APC – antigenprezentirajuće stanice (engl. *antigen presenting cells*)

CD – leukocitna diferencijacijska skupina (engl. *cluster of differentiation*)

CO<sub>2</sub> – ugljikov dioksid

CRH – kortikotropin-oslobađajući hormon (engl. *corticotropin-releasing hormone*)

CRP – reaktivni C-protein (engl. *C-reactive protein*)

DAMP – molekularni obrasci povezani s oštećenjem tkiva (engl. *damage-associated molecular patterns*)

ERAS – ubrzani oporavak nakon operacije (engl. *enhanced recovery after surgery*)

GABA – gama-aminomaslačna kiselina (engl. *gamma-aminobutyric acid*)

HIF-1 $\alpha$  – hipoksijom inducirani faktor 1 alfa (engl. *hypoxia inducible factor 1 alfa*)

HMGB1 – protein visoke pokretljivosti iz skupine 1 (engl. *high-mobility group box 1*)

HPA – hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda (engl. *hypothalamic-pituitary-adrenal*)

HSP – bjelančevine toplinskog šoka (engl. *heat shock proteins*)

ICAM-1 – međustanična adhezivna molekula 1 (engl. *intercellular adhesion molecule 1*)

IFN – interferon

Ig – imunoglobulin

IL – interleukin

LFA-1 – leukocitni funkcijski antigen 1 (engl. *leukocyte function-associated antigen-1*)

LPS – lipopolisaharid

MAPK – proteinske kinaze aktivirane mitogenima (engl. *mitogen activated protein kinase*)

MDSC – supresivne stanice mijeloidnog podrijetla (engl. *myeloid-derived suppressor cells*)

MECC – engl. *mini-extracorporeal circuits*

MHC – molekule glavnog kompleksa tkivne podudarnosti (engl. *major histocompatibility complex*)

MLR – omjer monocita i limfocita (engl. *monocyte-to-lymphocyte ratio*)

mmHg – milimetra žive, mjerna jedinica

NADPH-oksidaža – nikotinamid-adenin-dinukleotid fosfatna oksidaža (engl. *nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase*)

NF- $\kappa$ B – nuklearni faktor kapa B (engl. *nuclear factor kappa B*)

NK – prirodno ubilačke (engl. *natural killer*)

NKCC – citotoksičnost posredovana prirodno ubilačkim stanicama (engl. *natural killer cell cytotoxicity*)

NKG2D – engl. *natural killer group 2, member D*

NLR – omjer neutrofila i limfocita (engl. *neutrophile-to-lymphocyte ratio*)

NLR – nukleotidnovezujući oligomerizacijski receptori (engl. *nucleotide-binding oligomerisation domain like receptors*)

NMDA – N-metil-D-aspartat (engl. *N-methyl-D-aspartate*)

nmol/L – nanomol po litri, mjerna jedinica

PAMP – molekularni obrasci povezani s patogenom (engl. *pathogen-associated molecular patterns*)

PGE2 – prostaglandin E2

PLR – omjer trombocita i limfocita (engl. *platelet-to-lymphocyte ratio*)

PONV – postoperativna mučnina i povraćanje (engl. *postoperative nausea and vomiting*)

PRR – receptori za prepoznavanje molekularnih obrazaca (engl. *pattern recognition receptors*)

PSID – postoperativna sistemska upalna disregulacija (engl. *postoperative systemic inflammatory dysregulation*)

SIRS – sindrom sistemskog upalnog odgovora (engl. *systemic inflammatory response syndrome*)

sur. - suradnici

TGF- $\beta$  – engl. *transforming growth factor beta*

tj. – to jest

TLR – receptori slični Tollu (engl. *Toll-like receptors*)

TNF- $\alpha$  – čimbenik tumorske nekroze alfa (engl. *tumour necrosis factor alfa*)

Treg – regulatorni limfociti T

TSPO – translokatorski protein (engl. *translocator protein*)

$\alpha$  – alfa, slovo grčke abecede

$\beta$  – beta, slovo grčke abecede

$\gamma$  – gama, slovo grčke abecede

$\mu$  – mi

$\mu\text{m}$  – mikrometar, mjerna jedinica

$\mu\text{mol/L}$  – mikromol po litri, mjerna jedinica

## Sadržaj

SAŽETAK

SUMMARY

1. UVOD .....	1
2. IMUNOSNI ODGOVOR.....	2
2.1. UROĐENA IMUNOST.....	2
2.1.1. UPALNI ODGOVOR .....	5
2.2. STEČENA IMUNOST .....	6
3. KIRURŠKI POSTUPAK .....	9
3.1. POSTOPERATIVNA SISTEMSKA UPALNA DISREGULACIJA.....	11
3.1.1. DIJAGNOSTIKA .....	12
3.2. MODULACIJA KIRURŠKOG POSTUPKA .....	14
4. ANESTEZIOLOŠKI POSTUPAK.....	16
4.1. INHALACIJSKI ANESTETICI .....	16
4.2. INTRAVENSKI ANESTETICI.....	18
4.3. LOKALNI ANESTETICI.....	20
4.4. BENZODIAZEPINI .....	21
4.5. OPIOIDI .....	22
4.6. GLUKOKORTIKOIDI.....	23
4.7. ANESTEZIOLOŠKE TEHNIKE .....	24
4.8. ALOGENE TRANSFUZIJE KRVI .....	25
4.9. MODULACIJA ANESTEZIOLOŠKOG POSTUPKA.....	25
5. ZAKLJUČAK .....	28
6. ZAHVALE .....	29
7. POPIS LITERATURE .....	30
8. ŽIVOTOPIS .....	36



## SAŽETAK

### SISTEMSKI UPALNI ODGOVOR U PERIOPERATIVNOM RAZDOBLJU

Autor: Lea Hasnaš

Operativni postupak vodi do složenog odgovora nativnog i adaptivnog imunskog sustava. Kirurški stresni odgovor na sistemskoj razini uzrokuje imunosupresiju, dok lokalno nastaje upala potaknuta izlučivanjem alarmina. Pretjerano otpuštanje alarmina može dovesti do nereguliranog postoperativnog upalnog odgovora s povećanim rizikom za razvoj infekcija, sindroma sistemskog upalnog odgovora i sepse.

Na upalni odgovor mogu djelovati brojni čimbenici, ponajprije kirurški i anesteziološki postupci. Trajanje operacije, manipulacija i oštećenje tkiva izravno su proporcionalni jačini kirurškog stresnog odgovora zbog čega se savjetuje primjena minimalno invazivne kirurgije kada je to moguće. Anestetici i anesteziološke tehnike uključeni su u kompleksnu interakciju s perioperativnim imunskim odgovorom. Imunosupresivan utjecaj inhalacijskih anestetika u slučajevima pretjeranog upalnog odgovora ili ishemijsko-reperfuzijske ozljede može biti poželjan. Međutim kod već imunokompromitiranih i onkoloških pacijenata treba tražiti načine ublažavanja njihovog učinka na imunski odgovor primjenom regionalne anestezije ili propofola. Međutim, preporuka je brojnih autora provedba dodatnih istraživanja kako bi se dosadašnja saznanja povezala s kliničkim implikacijama.

Učinci pojedinih anestetika i adjuvantnih lijekova kao i učinci pojedinih tehnika na imunološki sustav u perioperativnom razdoblju trebali bi biti uključeni u anesteziološki postupak donošenja odluka. Cilj je ovog rada ponuditi trenutna saznanja o imunomodulacijskom djelovanju kirurškog i anesteziološkog postupka te kako ih modificirati u korist boljeg postoperativnog ishoda.

**KLJUČNE RIJEČI** anestetici, imunologija, upala, perioperativna skrb, sindrom sistemskog upalnog odgovora

## SUMMARY

### SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE IN THE PERIOPERATIVE PERIOD

Author: Lea Hasnaš

The operative procedure leads to a complex response from the innate and adaptive immune systems. The surgical stress response at the systemic level causes immunosuppression, while locally, inflammation is triggered by the release of alarmins. Excessive release of alarmins can lead to a dysregulated postoperative inflammatory response, increasing the risk of developing infections, systemic inflammatory response syndrome, and sepsis.

Numerous factors can influence the inflammatory response, primarily surgical and anesthetic procedures. The duration of surgery, tissue manipulation, and tissue damage are directly proportional to the intensity of the surgical stress response, which is why minimally invasive surgery is advised whenever possible. Anesthetics and anesthetic techniques are involved in the complex interaction with the perioperative immune response. The immunosuppressive effect of inhalational anesthetics in cases of excessive inflammatory response or ischemia-reperfusion injury can be desirable. However, in immunocompromised and oncological patients, it is necessary to seek ways to mitigate their impact on the immune response through the use of regional anesthesia or propofol. Nonetheless, many authors recommend further research to connect current knowledge with clinical implications.

The effects of specific anesthetics and adjuvant drugs, as well as the effects of certain techniques on the immune system in the perioperative period, should be included in the anesthetic decision-making process. This paper aims to provide a review of current knowledge on the immunomodulatory effects of surgical and anesthetic procedures and how to modify them to achieve better postoperative outcomes.

**KEYWORDS** anesthetics, immunology, inflammation, perioperative care, systemic inflammatory response syndrome

## 1. UVOD

Usklađeni je upalni odgovor nakon operativnog zahvata bitna komponenta uspješnog oporavka nakon operacije. Oštećenje je tkiva tijekom operativnih zahvata neizbježno, a dovodi do složenog odgovora imunosnog sustava u sklopu kirurškog stresnog odgovora. U zdravih je pojedinaca ovaj odgovor uglavnom uravnotežen i služi učinkovitom uklanjanju oštećenih stanica i poticanju cijeljenja, bez oštećenja vlastitog tkiva (1).

Međutim, u slučaju opsežnih operacija i kod imunokompromitiranih pacijenata postoji rizik neusklađenog odgovora imunosnog sustava koji se veže uz veći perioperativni morbiditet i mortalitet (2). Starenjem društva i porastom incidencije kroničnih nezaraznih bolesti poput dijabetesa i malignih bolesti, povećava se broj bolesnika promijenjenog imunosnog statusa koji zahtijevaju operacijsko liječenje. Primjerice, u slučaju onkoloških bolesnika održani odgovor prirodno ubilačkih stanica nakon operacije bitan je u ograničavanju širenja tumora (3). Nadalje, razvoj kirurških tehnika pruža mogućnosti sve opsežnijih operacija na pacijentima. Pri tom, treba imati na umu da je trajanje operacije, manipulacija i oštećenje tkiva direktno proporcionalno jačini sistemskog upalnog odgovora (4).

Ove promjene nameću potrebu za reguliranjem upalnog odgovora u korist pacijenta tijekom perioperativnog razdoblja. Mnogobrojni faktori moduliraju upalni odgovor organizma od čega su najbitniji kirurški i anesteziološki postupak (5). Njihovom modifikacijom moguće je uskladiti operativni postupak s potrebama pacijenta.

## 2. IMUNOSNI ODGOVOR

Imunosni je odgovor zajednički i koordinirani odgovor imunosnog sustava na unos stranih tvari u organizam ili ozljedu. Sastoji se od ranih reakcija urođene imunosti i kasnih odgovora adaptivne imunosti (6).

### 2.1. UROĐENA IMUNOST

Urođena je imunost filogenetski najstariji dio imunosnog sustava. Naziva se također prirodnom ili nativnom imunosti. Odgovor nativne imunosti započinje unutar nekoliko minuta ili sati, nespecifičan je i ne razvija memoriju, odnosno pri ponovljenom izlaganju se ne povećava i učinkovitost imunosnog odgovora (7).

Nativni imunosni odgovor prva je linija obrane koja aktivira ostale. Zbog toga, sustav aktivacije treba biti dobro usklađen i učinkovit u prepoznavanju vlastitih ili bezopasnih molekula od stranih i štetnih. Nativni odgovor potiču karakteristični molekularni obrasci patogenih mikroorganizama (engl. *pathogen-associated molecular patterns*, PAMP) poput virusnih nukleinskih kiselina i lipida stanične stijenke Gram-pozitivnih i Gram-negativnih bakterija koji su zajednički velikom broju patogena. Također, važan put aktivacije nativne imunosti predstavljaju i molekularni obrasci povezani s oštećenjem tkiva (engl. *damage-associated molecular patterns*, DAMP) koji se još nazivaju alarminima. DAMP-ovi su molekule koje se otpuštaju iz stanica oštećenih upalom ili „sterilnim“ procesom poput traume, hipoksije i opeklina. Međutim, mogu se i aktivno izlučivati stanicama imunosnog sustava i time dodatno pojačavati reakciju urođene imunosti (6,8). Primjeri su alarmina bjelančevine jezgre poput HMGB-1 (engl. *high-mobility group box 1*), bjelančevine toplinskog šoka HSP (engl. *heat shock proteins*) ili S100 proteini koje izlučuju fagociti na mjestu upale (9). Sličnost molekularne

građe PAMP-ova koje otpuštaju patogeni i DAMP-ova onemogućuje imunom sustavu razlikovanje infekcije od intencijske ozljede nastale uslijed kirurškog zahvata (1).

Receptori koji prepoznaju ove molekule prisutni su na različitim vrstama stanica poput endotelih, somatskih, hematopoetskih i stanica imunološkog sustava. Nazivaju se receptorima za prepoznavanje molekularnih obrazaca (engl. *pattern recognition receptors*, PRR). Primjerice, receptori slični Tollu (engl. *Toll-like receptors*, TLR) mogu se naći na površini stanice ili u endosomima, dok se receptori slični NOD-u (engl. *nucleotide-binding oligomerisation domain like receptors*, NLR) nalaze unutar stanica. Prepoznaju široki spektar stranih molekula poput bakterijskih lipopolisaharida (LPS), virusnih nukleinskih kiselina ili HMBG-1 (1,10). Nakon vezanja liganda, slijedi aktivacija signalnih puteva i transkripcijskih čimbenika poput NF- $\kappa$ B (engl. *nuclear factor kappa B*) i izražaj gena bitnih za inicijaciju upalnog odgovora. Aktivacijom transkripcijski čimbenika, upalne stanice počinju izlučivati proupalne citokine, ponajprije IL-1 (interleukin-1), IL-6, TNF- $\alpha$  (engl. *tumor necrosis factor alfa*).

Sastavnice nativne imunosti čine fizičke i kemijske barijere, humoralne sastavnice poput komplementa i stanične sastavnice poput fagocita (6). Fizičke i kemijske barijere djeluju na samom sučelju vanjskog okoliša i organizma. Tako su, primjerice, stanice epitela kože povezane čvrstim vezama (engl. *tight junctions*) koje sprječavaju prolazak mikroorganizama između epitela kože, a bronhalne su sluznice pokrivene trepetljikama koje svojim zamasima odstranjuju udahnute čestice. Važne kemijske zapreke su nizak pH želučane sluznice i lizozimi u suzama i slini. Epitelne stanice dodatno izlučuju antimikrobne peptide na površinu kože poput defenzina i katelicidina koji lokalno ubijaju mikroorganizme.

Humoralnu sastavnicu nativne imunosti čine sustav komplementa, pentraksini, kolektini i fikolini. Sustav komplementa čine neaktivni proteolitički enzimi zvani zimogeni koji većim dijelom cirkuliraju krvlju, a manjim se dijelom nalaze vezani za stanice. Postoje tri glavna puta

aktivacije sustava komplementa, alternativni i lektinski u nedostatku protutijela, i klasični posredovan imunoglobulinima. Aktivacija potiče proteolitičku kaskadu kojom se aktivirani enzimi uzastopno novače, cijepaju na a i b sastavnice te povezuju u proteazne komplekse. U pentraksine spadaju plazmatske bjelančevine poput C-reaktivnog proteina (CRP). CRP se konstitutivno sintetizira u jetri u malim količinama, a proizvodnja se višestruko povećava aktivacijom urođene imunosti zbog djelovanja IL-6 i IL-1 otpuštenih iz fagocita. Otpušta se u akutnoj fazi upale.

Staničnu sastavnicu prirodne imunosti čine fagociti (makrofagi, monociti, neutrofilni bazofili, eozinofili, mastociti, dendritične stanice) i urođene limfoidne stanice među koje spadaju prirodno ubilačke stanice (engl. *natural killer cells*, NK cells). Proces fagocitoze je aktivan, o energiji ovisan događaj obuhvaćanja i unošenja čestica promjera većeg od 0,5  $\mu\text{m}$  u stanične mjehuriće (11). Fagocitoza je ključna funkcija stanica prirodne imunosti, u prvom redu neutrofila i makrofaga. Odvija se u tri koraka, a započinje prepoznavanjem stanica ili patogena koje treba ukloniti iz organizma. Označavanje patogena opsoninima ubrzava proces prepoznavanja i jača adheziju leukocita za patogene. Pri tom se fagociti receptorski vežu za C3b fragment komplementa ili imunoglobuline G na patogenima. Opsonizacija je samo jedan od primjera kompleksnosti imunološkog odgovora i suradnje prirodne i adaptivne imunosti. U drugom se koraku patogen internalizira i završava u cijelosti unutar fagocitične vakuole čija se membrana uskoro stapa s membranom lizosoma i njegovim enzimima tvoreći fagolizosom. U trećem i posljednjem koraku patogen se ubija procesima neovisnim ili ovisnim o kisiku. U procesima neovisnima o kisiku, za ubijanje patogena koriste se enzimi leukocita poput kationskih defenzina i lizozima. S druge strane, procesi ovisni o kisiku puno su učinkovitiji a uključuju aktivaciju NADPH-oksidadze (engl. *nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase*) koja stvara reaktivne oblike kisika, dušika i hipoklorne kiseline s visokom baktericidnom aktivnošću. Proces stvaranja kisikovih radikala naziva se respiratornim praskom

(6,12). Njime završava fagocitoza, naoko jednostavan, ali bitan i složen proces za eliminaciju patogena, kao i apoptotičnih ili tumorskih stanica što ga čini neophodnim za odražavanjem homeostaze tkiva (11). Dendritičke stanice najvažnija su skupina antigen prezentirajućih stanica (engl. *antigen-presenting cells*, APC). Imaju funkciju hvatanja antigena i izlaganja tih antigena naivnim limfocitima T preko površinskih molekula glavnog kompleksa tkivne podudarnosti (engl. *major histocompatibility complex*, MHC). MHC molekule s antigenom i kostimulatori potiču klonalnu proliferaciju i diferencijaciju limfocita. Samim time, dendritičke stanice čine važnu sponu prirodene i stečene imunosti. NK stanice urođene su limfoidne stanice s brojnim citoplazmatskim granulama. Spadaju u prirodenu imunost, a djeluju kao citotoksični T limfociti. Naime, ubijaju ciljane stanice egzocitozom enzima iz svojih brojnih granula. Pri tom otpuštaju perforine koji omogućuju ulazak drugih enzima u stanicu i granzime koji uzrokuju apoptozu napadnute stanice. Ubijaju stanice izložene stresu, tumorske stanice ili zaražene unutarstaničnim patogenom. Aktivacija NK stanice je kompleksna, a ovisi o interferonima (IFN), izražaju MHC-I molekula i adhezijskih molekula (engl. *intercellular adhesion molecule 1*, ICAM-1). Razlikuju se od limfocita adaptivne imunosti po tome što je za aktivaciju dovoljno da stanica ne izražava MHC-I molekulu na svojoj površini. NK stanice bitne su za prepoznavanje i uništavanje tumorski promijenjenih stanica (6,13).

### 2.1.1. UPALNI ODGOVOR

Upala je balansirana reakcija imunskog sustava na oštećenje tkiva. Glavni je cilj upale eliminacija štetnog čimbenika, smanjenje opsega oštećenog tkiva i početak cijeljenja. Uključuje lokalne i sustavne procese koji se gotovo istodobno aktiviraju nakon djelovanja vanjskog ili unutarnjeg štetnog čimbenika. Ipak, većinom prevladavaju lokalni procesi zbog tendencije ograničavanja upale i snažnih upalostatičkih mehanizama (14).

Lokalna upala ograničena je na mjesto na kojem je djelovao štetan čimbenik. Uključuje promjene krvnih žila u blizini upale poput vazodilatacije uz povećanje vaskularne propusnosti i proces utkivljenja leukocita. Nakupljanje leukocita u blizini upaljenog tkiva započinje marginalizacijom i kotrljanjem po stijenci krvnih žila, nastavlja se adhezijom za endotel i leukodijapedezom kroz stijenu žile. U međustaničnom prostoru, leukociti se usmjereno kreću prema upali kemotaksijom. Na kraju, uništavaju uzročnike upale u tkivu fagocitozom. Klinički se prezentira klasičnim znakovima upale: toplinom (lat. *calor*), bolom (lat. *dolor*), crvenilom (lat. *rubor*), oteklinom (lat. *tumor*) i gubitkom funkcije zahvaćenog tkiva (lat. *functio laesa*) (6).

## 2.2. STEČENA IMUNOST

Stecheni imunosni odgovor složeniji je od prirođenog. Naziva se još adaptivna ili specifična imunost. Njegove su glavne značajke specifičnost s obzirom na patogen i stvaranje memorije tj. pojačavanje reakcije pri svakom ponovnom kontaktu s istim antigenom (6).

Aktivacija adaptivnog imunosnog odgovora odvija se u perifernim limfnim čvorovima. Profesionalne APC poput makrofaga i dendritičnih stanica dolaze do mjesta oštećenja tkiva, unose i obrađuju strane molekule ili alarmine te odlaze do najbližeg limfnog čvora gdje ih predstavljaju naivnim limfocitima preko MHC-II molekula. Aktivacijom adaptivnog imunosnog odgovora potiče se dodatno lučenje citokina, klonalna proliferacija i diferencijacija naivnih u izvršne i memorijske limfocite T i B. Aktivacija se limfocita objašnjava hipotezom dvaju signala. Prvi je signal antigen predodan na MHC-II receptoru koji reagira s TCR-om (T-cell receptor) na naivnim limfocitima T. Drugi je signal produkt reakcije urođenog imunosnog odgovora poput citokina ili se nalazi kao receptor ili kostimulator na APC. Pri tom, drugi signal služi za finu prilagodbu jačine i vrste adaptivnog imunosnog odgovora, istodobno osiguravajući izbjegavanje pokretanja imunosnog odgovora na vlastite ili bezopasne strane tvari.



Adaptivni imunski odgovor dijeli se na humoralni i stanični. Nositelji staničnog imunskog odgovora su limfociti T. Prema klasterima diferencijacije (engl. *cluster of differentiation*, CD) koje izražavaju na svojoj površini razlikuju se CD4<sup>+</sup> i CD8<sup>+</sup> limfociti T. CD4<sup>+</sup> ili pomagački limfociti T najbitnije su stanice za koordinaciju specifičnog imunskog odgovora jer potiču aktivaciju drugih limfocita, istodobno pojačavajući urođeni imunski odgovor. Time indirektno djeluju na uništavanje stranih i štetnih tvari. Aktiviraju ih samo profesionalne APC. S obzirom na vrstu citokina kojima su izloženi tijekom aktivacije, diferenciraju se u nekoliko fenotipova i svaki od ovih fenotipova pokreće novi lanac obrane koji osigurava najefikasnije uništavanje patogena. Primjerice, prisutnost IL-12 pri aktivaciji naivnih limfocita T usmjerava diferencijaciju u Th1 fenotip i sintezu IFN- $\gamma$  i IL-1. Th1 odgovor potiče primarno stanični odgovor CD8<sup>+</sup> limfocitima protiv unutarstaničnih patogena ili tumorskih stanica. S druge strane, prisutnost IL-4 i IL-6 potiče diferencijaciju naivnih limfocita T u Th2 fenotip i sintezu primarno IL-4, IL-6 i IL-10. Th2 fenotip aktivira antiinflamatorni i humoralni imunski odgovor. Djelovanje TGF- $\beta$  (engl. *transforming growth factor beta*) na naivne CD4<sup>+</sup> limfocite potiče njihovu diferencijaciju prema regulatornim limfocitima T ili Treg koji imaju bitnu ulogu u cijeljenju tkiva (6). Nakon operativnog zahvata prevladava diferencijacija naivnih limfocita T u Th2 i Treg fenotip (2,15). S druge strane, CD8<sup>+</sup> ili citotoksični limfociti T zaduženi su za izravno ubijanje stanica koje predočuju strane antigene na MHC-I. Za razliku od NK stanica, za ubijanje ciljnih stanica potrebno je i međudjelovanje kostimulatora. Uzrokuje apoptozu na dva načina. Prvi je posredovan enzimima – perforini stvaraju rupe u membrani stranice i dovode do osmotskog disbalansa i granzimi koji djeluju kao proteaze, a ulaze u stanicu preko pora stvorenih perforinima. Drugi je način preko Fas liganda izraženog na površini limfocita koji se veže na Fas receptor ili takozvani receptor smrti izražen na mnogim stanicama i potiče njihovu apoptozu.

Humoralni je odgovor specifične imunosti posredovan protutijelima pet razreda (IgM, IgD, IgE, IgA, IgG) koje stvaraju limfociti B smješteni u folikulima limfnih čvorova, slezeni i sluznicama. Aktivacija naivnih limfocita B dovodi do njihove klonске ekspanzije i diferencijacije u plazma stanice. Humoralni odgovor može odgovoriti na proteinske, kao i neproteinske antigene građene od lipida ili polisaharida. Ukoliko se radi o proteinskom antigenu, aktivacija naivnih limfocita B bit će potpomognuta limfocitima T i razvit će se jači i specifičniji odgovor folikularnih limfocita B zbog mogućnosti prekapčanja izotipa teških lanaca protutijela, afinitetnog sazrijevanja protutijela i nastanka dugovječnih i memorijskih plazma stanica koje ostaju u krvotoku i tkivima godinama nakon izlaganja antigenu. Neproteinski antigeni potiču T-neovisan i slabiji odgovor marginalnih ili limfocita B-1 u sluznicama koji proizvode uglavnom protutijela klase IgM slabijeg afiniteta za antigen i kratkovječne plazma stanice (6). Primjeren nativni i adaptivni odgovor imunskog sustava ključni su za zadovoljavajući oporavak pacijenta nakon operacijskog zahvata. Njihova je glavna uloga osigurati lokaliziranu i vremenski ograničenu upalnu reakciju koja završava cijeljenjem tkiva (16).

### 3. KIRURŠKI POSTUPAK

Oštećenje tkiva tijekom kirurškog zahvata je neizbježno i vodi do složenog odgovora imunskog sustava. Osim toga, dodatne invazivne mjere tijekom operacije poput mehaničke ventilacije, transfuzije krvnih produkata ili primjene kardiopulmonalnog premoštenja predstavljaju moguće okidače za pretjerani upalni odgovor (1,17).

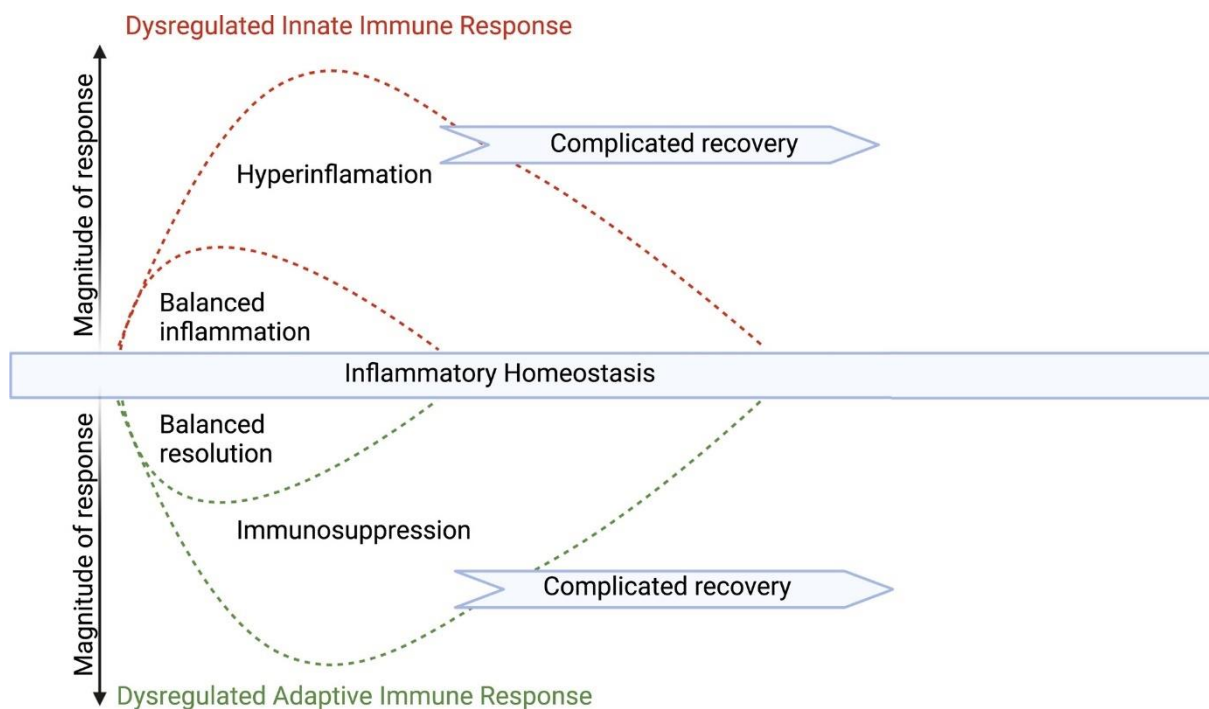
Kirurški postupak potiče stresni odgovor organizma na sistemskoj i lokalnoj razini. Na sistemskoj se razini aktivira neurohumoralni odgovor. Kirurški rez stvara signal o ozljedi koji se provodi aferentnim živcima do središnjeg živčanog sustava i aktivira hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda os (engl. *hypothalamic-pituitary-adrenal*, HPA) i simpatički sustav. Hipotalamus otpušta kortikotropin-oslobađajući hormon (CRH), a hipofiza adrenokortikotropni hormon (ACTH) i djeluje na koru nadbubrežne žlijezde. Kora nadbubrežne žlijezde izlučuje glukokortikoide, a srž katekolamine koji cirkuliraju krvotokom satima ili danima nakon operacije. Hormoni djeluju na cirkulirajuće upalne stanice potičući imunosupresivni odgovor.  $\beta$ 2-adrenergični i glukokortikoidni receptori nalaze se na većini upalnih stanica (neutrofili, makrofagi, NK stanice, limfociti T i limfociti B). Nakon vezanja hormona, stanice otpuštaju protuupalne citokine (TGF- $\beta$ , IL-4, IL-10) (3,18). Glukokortikoidi smanjuju proliferaciju aktiviranih limfocita T, a povećavaju apoptozu nezrelih limfocita T (5). U sklopu imunosupresivnog odgovora, diferencijacija pomagačkih limfocita T usmjerava se u Th2 odgovor, dok pojačana aktivnost Treg suprimira Th1 odgovor. Nadalje, makrofagi pojačano izlučuju prostaglandin E2 (PGE2) koji djeluje imunosupresivno na same makrofage i limfocite te služi kao medijator boli. Tijekom većih operacija dolazi do otpuštanja MDSC-a (engl. *myeloid-derived suppressor cells*), vrste nezrelih mijeloidnih stanica. Katekolamini, PGE2 i citokini Th2 fenotipa potiču aktivaciju enzima arginaze 1 u MDSC koji razgrađuje arginin, esencijalnu aminokiselinu za proliferaciju limfocita T, što dodatno smanjuje postoperativni adaptivni imunski odgovor (2).

Na lokalnoj razini, dolazi do razvoja upalnog odgovora. Kirurški rez prekida kontinuitet kože – glavne anatomske barijere ulasku patogena u tkiva i dovodi do oštećenja stanica te pasivnog oslobađanja alarmina ili DAMP-ova. Sličnost molekularne građe PAMP-ova koje otpuštaju patogeni i DAMP-ova onemogućuje imunom sustavu razlikovanje infekcije od intencijske ozljede nastale uslijed kirurškog zahvat. Zbog toga alarmini uzrokuju sličnu reakciju imunom sustava kao i patogene molekule (1). Alarmini se zatim vežu na TLR ili unutarstanične NLR čime aktiviraju signalne puteve koji završavaju aktivacijom transkripcijskog faktora NF- $\kappa$ B i otpuštanjem proinflammatornih citokina (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-12, TNF- $\alpha$ ), kemokina, leukotriena te dodatnim aktivnim otpuštanjem alarmina iz upalnih stanica. Dolazi do porasta broja neutrofila, monocita i NK stanica koji se počinju nakupljati oko mjesta ozljede. Nastaje upalna reakcija u sklopu nativnog imunom odgovora čiji je cilj uklanjanje oštećenog tkiva, početak cijeljenja i zaštita od prodora patogena (19). Lokalni upalni odgovor za većinu je pacijenata samolimitirajući. Rezoluciju upale potiču neutrofil koji, pod utjecajem PGE<sub>2</sub>, prestaju sintetizirati leukotriene izraženog kemotaksijskog učinka i usmjeravaju se prema sintezi bioaktivnih lipida poput lipoksina A, rezolvina i protektina koji utišavaju upalu. Makrofagi započinju s eferocitozom – procesom uklanjanja mrtvih neutrofila i ostataka oštećenih stanica (2). Proupalni citokini IL-1 i IL-6 mogu djelovati na povećano izlučivanje CRH iz hipotalamusa. Ovaj učinak povećava izlučivanje glukokortikoida koji djeluju imunosupresivno i smanjuju izlučivanje proupalnih citokina. Time se ostvaruje mehanizam negativne povratne sprege između sustavnog neurohumoralnog i lokalnog upalnog odgovora, koji preferira stanje imunosupresije (5).

### 3.1. POSTOPERATIVNA SISTEMSKA UPALNA DISREGULACIJA

Optimalna je upalna reakcija lokalizirana i vremenski ograničena reakcija koja učinkovito odstranjuje štetnog čimbenika bez oštećenja vlastitih tkiva. Oštećenje tkiva tijekom operacije je neizbježno i može inducirati upalni odgovor zbog otpuštanja DAMP-ova. Kod nekih pacijenata ne dolazi do rezolucije i ograničavanja upale, već prekomjernog otpuštanja alarmina i sistemskog širenja upale. Širenjem upale dolazi do sistemske disfunkcije endotela, oštećenja glikokaliksa, neregulirane aktivacije upalnih stanica i otpuštanja upalnih medijatora (1). Sustavna upala povećava otpuštanje DAMP-ova te slabi anatomske barijere koje omogućuju ulazak PAMP-ova, time se zatvara samoamplificirajući ciklus sistemskog upalnog odgovora. Uloga imunskog odgovora prestaje biti zaštitna i može uzrokovati reverzibilno ili ireverzibilno oštećenje organa. Pretjerana aktivacija proupalnog odgovora potiče pretjerani protuupalni odgovor, a rezultanta je razvoj postoperativne sistemske upalne disregulacije (engl. *postoperative systemic inflammatory dysregulation*, PSID) (slika 1) (2).

Izražen ili produljeni proupalni odgovor povećava rizik razvoja sindroma sistemskog upalnog odgovora (engl. *systemic inflammatory response syndrome*, SIRS). Izražena ili produljena postoperativna imunosupresija usporava cijeljenje rane, povećava rizik infekcije i razvoja sepe tijekom oporavka (19). Dodatno, imunosupresija kod onkoloških bolesnika povećava mogućnost širenja tumora i smanjuje preživljenje (5).



Slika 1 Postoperativna sistemska upalna disregulacija (PSID). Preuzeto s interneta:

<https://associationofanaesthetistspublications.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/anae.15896>

Datum: 11.5.2024.

Prema tome, modulacija imunskog odgovora složen je postupak koji uključuje više čimbenika. Opseg stresnog odgovora većinom ovisi o opsegu kirurške ozljede, a modificirajući su faktori dob i komorbiditeti pacijenta te anesteziološki postupak (2).

### 3.1.1. DIJAGNOSTIKA

Razlikovanje fiziološke upale koja vodi cijeljenju od neuravnoteženog upalnog odgovora ključno je za prepoznavanje i sprječavanje mogućih komplikacija. Ova distinkcija temelj je brojnih istraživanja kojima je cilj manipulacijom imunskog odgovora poboljšati ishod pacijenata.

Važan indikator postoperativnog pojačanog sistemskog upalnog dogovora ostaju SIRS kriteriji od kojih barem dva moraju biti prisutna: tjelesna temperatura ispod 36 ili iznad 38 stupnjeva

Celzijusa, srčana frekvencija veća od 90 otkucaja u minuti, frekvencija disanja veća od 20 udaha u minuti ili parcijalni tlak CO<sub>2</sub> manji od 32 mmHg, broj leukocita manji od 4 000 ili veći od 12 000 leukocita po mikrolitru ili više od 10% nezrelih oblika neutrofila. SIRS je pretjerani imunološki odgovor na raznolike nokse poput infekcije, traume, operacije, ishemiju ili tumor. Nastaje zbog disregulacije native imunosti i pomaka u korist proinflammatory odgovora organizma s razvojem citokinske oluje. Incidencija razvoja postoperativnog SIRS-a ovisi o vrsti operacije pa tako kod opsežnih abdominalnih operacija 16,7% pacijenata razvija SIRS, kod resekcije tumora probavnog sustava 32%, kod resekcije ginekoloških tumora 46% (20), a kod kardiokirurških operacija s korištenjem kardiopulmonalnog premoštenja 28% pacijenata (21). Razvoj SIRS-a povezan je s višim morbiditetom i sedam do trinaest puta većim mortalitetom unutar 28 dana od hospitalizacije (2,20,21).

Čest pristup u istraživanju povezanosti kirurške traume s naknadnom upalom je koreliranje oslobađanja medijatora upale poput citokina s kliničkim ishodom. Dominantan citokin koji se oslobađa iz monocita u perioperativnom periodu je IL-6 koji ima ponajprije regulatornu funkciju. Količina oslobođenog IL-6 proporcionalna je opsegu kirurške ozljede i količini otpuštenih reaktanata akutne faze upale poput CRP-a i prokalcitonina (22). Povećane koncentracije IL-6 ili CRP-a u krvi, rani su znak pretjeranog upalnog odgovora (4,20). Lahiri i sur. u svom su prospektivnom istraživanju koje je uključivalo 39 pacijenata podvrgnutih opsežnoj abdominalnoj operaciji, mjerili preoperativne i postoperativne koncentracije IL-6. Ukupno je 12 pacijenata razvilo kliničke znakove SIRS-a između drugog i dvanaestog postoperativnog dana te su kod svih nađene povišene razine serumskog IL-6 već prvog i drugog postoperativnog dana. Time su povišene razine IL-6 ukazale na pretjerani sistemski upalni odgovor prije razvoja kliničkih znakova SIRS-a. Rano prepoznavanje pacijenata pod povećanim rizikom za razvoj postoperativnog SIRS-a omogućava ranu intervenciju i bolju prognozu (20).

Budući da sistemski upalni odgovor izaziva promjene u broju cirkulirajućih krvnih tjelešaca, kao jeftiniji i šire dostupni markeri upalnog odgovora nakon operacije predlažu se omjer neutrofila i limfocita (engl. *neutrophile-to-lymphocyte ratio*, NLR), omjer trombocita i limfocita (engl. *platelet-to-lymphocyte ratio*, PLR) i omjer monocita i limfocita (engl. *monocyte-to-lymphocyte ratio*, MLR). Povišeni indeksi povezani su sa jačim sistemskim upalnim odgovorom (23).

### 3.2. MODULACIJA KIRURŠKOG POSTUPKA

Opseg stresnog odgovora direktno ovisi o opsegu kirurške ozljede (2,17). Trajanje operacije, manipulacija i oštećenje tkiva izravno su proporcionalni jačini kirurškog stresnog odgovora. Minimalno invazivne kirurške tehnike, poput laparoskopske i robotske kirurgije, mogu smanjiti opseg upalnog odgovora nakon operacije (4). Glavni čimbenici započinjanja upalnog odgovora u abdominalnim operacijama su peritonealni makrofagi koji reagiraju pojačanim izlučivanjem citokina. Manji opseg kirurške ozljede tkiva rezultira manjom aktivacijom peritonealnih makrofaga. Tako se nakon laparoskopske operacije bilježe manje serumske koncentracije IL-6, CRP-a i leukocita u usporedbi s laparotomijom (17). Novija meta-analiza uspoređivala je utjecaj laparoskopske i otvorene operacije (laparotomije) na upalne markere (CRP, IL-6, TNF- $\alpha$ ) nakon operacije kod pacijenata s kolorektalnim karcinomom. Od dvadeset randomiziranih kontroliranih studija, 13 je otkrilo značajno niže postoperativne koncentracije upalnih markera kod laparoskopske operacije, a samo jedna kod otvorene operacije (24).

Veća incidencija SIRS-a može se očekivati kod hitnih operacija. Istraživanje Smajić i sur. potvrdilo je da je incidencija SIRS-a nakon hitnih abdominalnih operacija 60% nakon 24h i 40% nakon 72h. Kod elektivnih je operacija pojava SIRS-a puno rjeđa (14).



Kardiokirurške operacije koje uključuju kardiopulmonalno premoštenje povezane su s češćim razvojem sistemskog upalnog odgovora (17). Kirurška trauma, ishemijsko-reperfuzijska ozljeda, endotoksemija i doticaj krvi s neendotelnim površinama promovira aktivaciju koagulacije, sustava komplementa i staničnog imunskog odgovora. U smanjenju sistemskog upalnog odgovora predlažu tehničke i farmakološke metode. Tehničke metode kojima bi se mogla smanjiti aktivacija upalnog odgovora bile bi oblaganje cijevi stroja heparinom i korištenje MECC (engl. *mini-extracorporeal circuits*). Farmakološke metode koje se predlažu su korištenje visokih doza propofola zbog neuroprotektivnog, antioksidativnog i antiinflamatornog učinka. Ishemijsko prekondicioniranje korištenjem desflurana i sevoflurana povezuju se s kardioprotektivnim učinkom jer smanjuju ishemijsko-reperfuzijsku ozljedu nakon operacije. Torakalna epiduralna anestezija smanjuje aktivaciju simpatikusa i potrebe srca za kisikom (25). Skraćeno trajanje operacije, smanjenje gubitka krvi tijekom operacije i broj transfuzija također mogu djelovati preventivno na razvoj pretjeranog upalnog odgovora (1).

## 4. ANESTEZIOLOŠKI POSTUPAK

Većina anestetika izravno ili neizravno suprimira imunološki odgovor. Mehanizmi preko kojih uzrokuju imunosupresiju većinom su složeni, a obuhvaćaju promjene u nativnom i adaptivnom imunosnom odgovoru. Usprkos brojnim pretkliničkim istraživanjima, potrebna su dodatna klinička istraživanja kako bi se izdvojili klinički relevantni nalazi i upotrijebili u boljem planiranju perioperativne anesteziološke skrbi za pacijenta. U nastavku će biti opisano kako pojedini anestetici i tehnike djeluju na imunološki odgovor.

### 4.1. INHALACIJSKI ANESTETICI

Inhalacijski se anestetici koriste za indukciju i održavanje opće anestezije. Mehanizam kojim djeluju još je uvijek nepoznat, ali pretpostavlja se da, kao i ostali, moduliraju aktivnost neurona djelujući na ionske kanale. Danas se uglavnom upotrebljavaju volatilni inhalacijski anestetici poput sevoflurana, izoflurana i desflurana, koji se kombiniraju s dušikovim oksidulom (26).

Inhalacijski anestetici većinom djeluju supresivno na nativni imunosni odgovor djelujući na slabljenje učinka fagocita i citotoksičnosti NK stanica (engl. *natural killer cell cytotoxicity*, NKCC). Izofluran i sevofluran atenuiraju migraciju i fagocitozu neutrofila preko inhibicije enzima NADPH-oksidade koja omogućava kotrljanje neutrofila prema mjestu upale i stvaranje slobodnih kisikovih radikala u procesu fagocitoze. Smanjenje migracije neutrofila na mjesto upale vidljivo je i kod sevoflurana i desflurana zbog djelovanja na kemokinske receptore (16). Ovi učinci mogu oslabiti imunosni odgovor pacijenta u slučaju infektivnih komplikacija, ali i djelovati protektivno te smanjiti ishemijsko-reperfuzijsku ozljedu nakon kardiokirurških ili vaskularnih operacija (25).

Kombinirano *in vitro* i *in vivo* istraživanje na miševima pokazalo je da izofluran i halotan blokiraju aktivaciju naivnih NK stanica preko IFN- $\alpha$  i IFN- $\beta$  do jedanaest dana nakon anestezije bez utjecaja na citotoksičnost prethodno aktiviranih NK stanica (27). Nadalje, pokazalo se da halotan uz to smanjuje i broj NK stanica. Novija istraživanja su pokazala da sevofluran i izofluran alosterički blokiraju aktivacijski receptor LFA-1 (engl. *leukocyte function-associated antigen-1*) na NK stanicama koji se veže na ICAM-1, adhezijske molekule koje se nalaze na tumorskim stanicama. Vezanje NK stanica na maligne potiče reorganizaciju citoskeleta NK stanica i otpuštanje granula perforina i granzima. Blokiranjem ovog vezanja, sevofluran i izofluran sprječavaju apoptozu tumorskih stanica. Ovo je posebno važno kod onkoloških bolesnika kojima NK stanice predstavljaju prvu liniju imunološkog nadzora malignih stanica i sprječavaju njihovo metastaziranje (13).

Inhalacijski anestetici suprimiraju i adaptivni imunosni dogovor djelujući na funkciju limfocita i potičući njihovu apoptozu. Klinička istraživanja pokazuju da sevofluran i izofluran suprimiraju izlučivanje citokina IL-1 $\beta$  i TNF- $\alpha$  iz limfocita T i B i NK stanica (16). Međutim, istraživanje Wu i sur. pokazalo je da izofluran povećava koncentraciju citokina TNF- $\alpha$ , IL-6 i IL-1 $\beta$  u mišjem mozgu (28). Ovi podaci upućuju na to da inhalacijski anestetici imaju različiti učinak u pojedinim tkivima. Sevofluran suprimira funkciju CD3<sup>+</sup> limfocita (uključuje CD4<sup>+</sup> i CD8<sup>+</sup> limfocite T) preko inhibicije transkripcijskog faktora AP-1 (engl. *activator protein-1*). Izofluran dodatno smanjuje Th1/Th2 omjer koji je promijenjen već samim upalnim odgovorom imunskog sustava na operaciju (29). Na kraju, sevofluran i izofluran induciraju apoptozu limfocita T i B povećanjem permeabilnosti membrane mitohondrija i aktivacijom kaspaze-3 (30).

## 4.2. INTRAVENSKI ANESTETICI

Među češće korištene intravenske anestetike u anesteziološkoj praksi spadaju propofol, ketamin i etomidat.

Propofol je intravenski anestetik koji se koristi za precduralnu sedaciju ili indukciju i održavanje anestezije tijekom operacijskih postupaka. Trenutno je najčešće korišteni anestetik u kliničkoj praksi (31).e Čuva se u lipidnoj emulziji koja mu daje karakterističnu mliječnu boju. Pretpostavljeni način djelovanja je preko GABA<sub>A</sub> (engl. *gamma-aminobutyric acid*) kloridnih receptora. Propofol produljuje vezanje GABA-e za receptore čime dovodi do hiperpolarizacije neurona i otežava prolazak akcijskog potencijala (26). Djelovanje propofola na nativni imunski odgovor praćeno je slabljenjem odgovora fagocita, ponajprije makrofaga. Međutim, za razliku od inhalacijskih anestetika, propofol održava NKCC nakon operacije (13,32). Također je nađeno da propofol smanjuje otpuštanje HIF-1 $\alpha$  (engl. *hypoxia inducible factor 1 alfa*), proteina bitnog za preživljenje tumorski stanica u anaerobnim uvjetima i poticanje angiogeneze. Uz to, propofol smanjuje proliferaciju, migraciju, invaziju tumorskih stanica u druga tkiva i potiče njihovu apoptozu. Ova svojstva, propofol čine anestetikom koji se preporuča za onkološke pacijente s onim tipovima tumora na koje je propofol pokazao povoljan učinak poput tumora pankreasa, ovarija i hepatocelularnog karcinoma (31).

Etomidat je ultrakratkodjelujući intravenski anestetik s povoljnim hemodinamski učinkom tijekom indukcije zbog minimalnog snižavanja krvnog tlaka zbog čega se koristi kod pacijenata s traumom, niskom tlakom i kardiovaskularnim bolestima. Kao i propofol, djeluje kao agonist GABA<sub>A</sub> receptora. Jedna od nuspojava etomidata je prolazna adrenokortikalna supresija zbog inhibicije enzima 11 $\beta$ -hidroksilaze potrebnog za konverziju kolesterola u kortizol. Ova osobitost etomidata potencijalno slabi neurohumoralni krak kirurškog stresnog odgovora (4,26). Istraživanje na miševima u sepsi pokazalo je da etomidat smanjuje aktivaciju NF- $\kappa$ B signalnog puta, a sukladno s tim i otpuštanje proupalnih citokina i aktivnog izlučivanja alarmina

poput HMGB-1. Time potencijalno ograničava pretjerani proupalni odgovor organizma (33). Etomidat ne uzrokuje promjene u NKCC (32). Suprimira specifični stanični odgovor smanjujući funkciju limfocita T i potičući njihovu apoptozu (16).

Ketamin je anestetik široke primjene koji uzrokuje „disocijativnu“ anesteziju i dobru analgeziju. Koristi se u općoj anesteziji samostalno za kratkotrajne postupke koji ne zahtijevaju relaksaciju mišića ili u indukciji anestezije kada se kombinira s drugim anestheticima. Osim toga, pokazao se korisnim u liječenju kronične boli, rezistentne depresije i refraktornom epileptičkom statusu. Djeluje primarno kao antagonist NMDA (N-metil-D-aspartat) i glutamatnih receptora (26). Ketamin smanjuje ekspresiju adhezijskih molekula na leukocitima štakora nakon indukcije upale LPS-om *Escherichije coli* (34). Uz to, ketamin djeluje smanjenjem izražaja TLR-2 i TLR-4 koji su ključni u aktiviranju NF- $\kappa$ B signalnog puta i sintezi proupalnih citokina. Istraživanje Beilina i sur. na sedamnaest pacijenata kojima je neposredno prije indukcije u anesteziju administriran ketamin, pokazalo je manje koncentracije IL-6 i TNF- $\alpha$  u usporedbi s kontrolom kojoj je administrirana 0,9% otopina natrijeva klorida (35). Meta-analiza iz Dalea i sur. razmatrala je učinak ketamina na koncentraciju oslobođenog IL-6 nakon kardiokirurških, abdominalnih i oftalmoloških zahvata. IL-6 koristi se kao biomarker postoperativnog sistemskog upalnog odgovora čije su više koncentracije povezane se lošijim ishodom. Analiza je obuhvatila 331 pacijenta u šest studija i pokazala da intravenski bolus ketamina prije zahvata značajno smanjene koncentracije izlučenog IL-6 do šest sati nakon operacije (36). Nadalje, ketamin djeluje na neutrofile supresijom kemotaksije i sinteze kisikovih radikala inhibiranjem NADPH-oksidade. Ova bi svojstva ketamina mogla biti korisna u prevenciji razvoja sistemskog upalnog odgovora nakon operativnog zahvata (37). S druge strane, Melamed i sur. uspoređivali su djelovanje ketamina, tiopentala, halotana i propofola na aktivnost NK stanica i metastaziranje karcinoma pluća. Otkrili su da ketamin smanjuje broj cirkulirajućih NK stanica za 29% te najpotentnije potiče metastaziranje karcinoma pluća. Ovaj se učinak može smanjiti

premedikacijom  $\beta$ -blokatorima (nadolol) (38). Dok većina istraživanja tumači učinak ketamina kao protuupalan i imunosupresivan, druga ističu da ketamin djeluje imunoregulatorno tako što prevenira širenje lokalnog upalnog odgovora u sistemski, ali bez slabljenja lokalne upale ili usporavanja cijeljenja (39).

#### 4.3. LOKALNI ANESTETICI

Lokalni anestetici djeluju blokirajući natrijeve voltažne kanale čime onemogućuju ulazak natrijevih iona u neurone i provođenje akcijskog potencijala. Dije se na dva podtipa s obzirom na mjesto razgradnje. Aminoamidi poput lidokaina, bupivakaina i ropivakaina se hidroliziraju u jetri, dok se aminoesteri poput prokaina, kloroprokaina i tetrakaina razgrađuju u plazmi kolinesterazama. Utjecaj ovisi o koncentraciji i volumenu primijenjenog anestetika te ponajprije blokiraju provođenje autonomnih, zatim senzornih i na kraju motoričkih impulsa (26).

Lokalni anestetici blokiraju prijenos impulsa aferentnim živcima s mjesta kirurške traume do središnjeg živčanog sustava. Time smanjuju aktivaciju neurohumoralnog odgovora i prijenos bolnih podražaja čime smanjuju i njihov imunosupresivni učinak na adaptivni imunosti odgovor (32). Istraživanja pokazuju da lokalni anestetici imaju većinom imunosupresivan učinak na nativni imunosti odgovor, ali u klinički relevantnim dozama mogu pojačati djelovanje NK stanica. Lokalni anestetici smanjuju adheziju, migraciju i nakupljanje neutrofila na mjestu upale (16). Istraživanje Weinschenka i sur. pokazalo je da lokalni anestetici (bupivakain, mepivakain, lidokain, prokain) smanjuju izlučivanje TNF- $\alpha$  leukocitima izloženima LPS-u za oko 50% u usporedbi s leukocitima na koje nisu djelovali lokalni anestetici. TNF- $\alpha$  osim proupalnog učinka, ima bitan učinak u onkogenezi. Povećava izražaj adhezijskih molekula poput ICAM-1 koje su bitne za tumorsku invaziju. Nadalje, TNF- $\alpha$  aktivira src protein tirozin kinazu koja djeluje kao protoonkogen i regulator permeabilnosti

endotela. Lidokain i ropivakain smanjuju aktivaciju src protein kinaze i fosforilaciju ICAM-1 (40). Pretpostavlja se da lidokain inhibira NF- $\kappa$ B i p38 MAPK (engl. *mitogen activated protein kinase*), dva glavna puta koja se paralelno aktiviraju i ključni su faktori u započinjanju upalnog odgovora (41). Cata i sur. dokazali su aktivirajući učinak lidokaina na NK stanice. Izolirane NK stanice zdravih donora i 43 pacijenata koji su bili podvrgnuti onkološkoj operaciji inkubirali su s klinički relevantnim dozama lidokaina. Pokazalo se da lidokain pojačava ekspresiju aktivirajućeg receptora NKG2D (engl. *natural killer group 2, member D*) i pojačava NKCC protiv tumora ovarija i pankreasa (42). Utjecaj lokalnih anestetika na koncentraciju TNF- $\alpha$  i na NK stanice ističu moguće benefite u korištenju lokalnih anestetika kod onkoloških bolesnika. Osim toga, korištenjem lokalnih anestetika smanjuje se potreba za perioperativnim korištenjem opioida i inhalacijskih anestetika koji također djeluju imunosupresivno (16).

#### 4.4. BENZODIAZEPINI

Benzodiazepini se najčešće koriste kao premedikacija u svrhu anksiolize, amnezije i sedacije. Vežu se za centralne i periferne benzodiazepinske receptore. Djelovanjem na centralni GABA<sub>A</sub> receptor, povećavaju frekvenciju otvaranja kloridnog kanala i uzrokuju hiperpolarizaciju membrane neurona (26). Periferni benzodiazepinski receptori nazivaju se i TSPO (engl. *translocator protein*), a nalaze se u vanjskoj membrani mitohondrija raspoređeni u perifernim tkivima i mikrogliji, rezidentnim makrofagima mozga (43). Najčešće se koriste diazepam, midazolam i lorazepam. Benzodiazepini imaju dvojak učinak na imunski sustav jer djeluju proupalno i protuupalno. Diazepam u dozi od 10 nmol/L do 10 mikromol/L djeluje na neutrofile preko TSPO tako da povećava njihov fagocitni učinak i migraciju (44). S druge strane, midazolam inhibira aktivaciju makrofaga preko TSPO transmembranskih receptora (43). Novija istraživanja potvrđuju *in vitro* i *in vivo* imunomodulirajuće djelovanje diazepama. *In vitro* izlaganje makrofaga i dendritičkih stanica LPS-u i diazepamu smanjuje izlučivanje

proupalnih IL-12, TNF- $\alpha$  i IL-6, u usporedbi s upalnim stanicama koje su izložene samo LPS-u, te usmjerava upalnu reakciju prema protuupalnom odgovoru i povećava izlučivanje IL-10. Miševi s LPS-induciranim septičnim šokom, prethodno tretirani diazepamom, pokazuju manji mortalitet. Autori predlažu i povoljan učinak diazepamom u autoimunim bolestima s pojačanom aktivacijom Th1 i Th17 fenotipa poput autoimunog encefalomijelitisa jer diazepam slabi mogućnost dendritičkih stanica da aktiviraju specifični adaptivni imunski odgovor (45). Benzodiazepini djelovanjem na centralne GABA receptore smanjuju izlučivanje CRH, čime benzodiazepini indirektno preko neurohumoralnog odgovora reguliraju imunski (46).

#### 4.5. OPIOIDI

Opioidi se najčešće koriste kao analgetici. Svoj analgetski učinak ostvaruju blokirajući presinaptičke kalcijeve kanale i aktivirajući postsinaptičke kalijeve kanale na aferentnim živcima. Na spinalnoj i supraspinalnoj razini djeluju na opioidne receptore poput  $\mu$  receptora. Istraživanja pokazuju predominantno imunosupresivan učinak morfina preko  $\mu$  receptora koji se može blokirati naloksonom (3). Morfin smanjuje osjetljivost neutrofila i makrofaga na kemokine, a supresijom NF- $\kappa$ B signalnog puta uzrokuje i smanjenje sinteze kemokina (22). Dugoročne manje doze morfina smanjuju sposobnost fagocitoze smanjenim stvaranjem slobodnih kisikovih radikala, a veće doze potiču apoptozu makrofaga. Morfin također povećava permeabilnost sluznice ileuma djelujući na mastocite (47) te smanjuje NKCC (32). Utječe i na funkciju adaptivnog imunskog odgovora. Smanjuje ekspresiju MHC-II na profesionalnim APC i limfocitima B. Ovaj učinak smanjuje aktivaciju i proliferaciju limfocita T. Nadalje, djelovanjem na  $\mu$  receptore na limfocitima T usmjerava njihovu diferencijaciju prema Th2 fenotipu koji ima većinom imunosupresivan učinak. Ovi učinci zajedno dovode do zaključka da morfin može smanjiti sposobnost imunskog sustava u borbi protiv patogena. Također, egzogeni opioidi mogu potaknuti upalne stanice na otpuštanje endogenih opioida poput



metenkefalina,  $\beta$ -endorfina i dinorfina A koji pojačavaju njihov učinak (47). Za razliku od inhibicijskih učinaka morfina, sintetski opiodi poput fentanila i remifentanila, ne smanjuju učinak fagocita (3).

#### 4.6. GLUKOKORTIKOIDI

Stresni odgovor organizma, bol i upala povećavaju perioperativnu koncentraciju kortizola u krvi. Trajanje povišenih razina kortizola u krvi ovisi o invazivnosti operacije. Pri manjim operacijama se razina kortizola vraća na normalnu unutar nekoliko sati, dok pri većima, ona može ostati povišena do tjedan dana nakon operacije. Glukokortikoidi se smatraju bitnim čimbenicima ravnoteže imunskog odgovora. Utjecaj glukokortikoida na upalni odgovor organizma sumira se mnemotehnikom 5R. U odsutnosti upale pripremaju (engl. *Ready*) i pojačavaju (engl. *Reinforce*) nativni imunski odgovor na proupalnu reakciju povećanjem PRR-a i izlučivanja citokina, a tijekom upalnog odgovora suprimiraju (engl. *Repress*) i potiču cijeljenje (engl. *Resolve*) djelujući supresivno na adaptivni odgovor. Na kraju, potiču i povratak homeostaze (engl. *Restoration*). Prema tome, glukokortikoidi djeluju tako da ubrzavaju početak i rezoluciju upalnog odgovora (2). Već je uvriježena primjena malih doza kortikosteroida u ranom perioperativnom periodu primarno zbog prevencije postoperativne mučnine i povraćanja (engl. *postoperative nausea and vomiting*, PONV). Međutim, u posljednje se vrijeme sve više istražuju prednosti davanja većih ili ponovljenih doza kortikosteroida (deksametazon, metilprednizolon) u perioperativnom periodu kao način supresije pojačanog proupalnog odgovora tijekom i nakon operacija endovaskularnog liječenja aneurizme abdominalne aorte, ortopedskih, kolorektalnih, hepatobilijarnih i kardiokirurških operacija s korištenjem kardiopulmonalnog premoštenja (4). Kao najveći se izazovi u tome nameću velika heterogenost glukokortikoidnog djelovanja i teško prepoznavanje bolesnika pod povećanim rizikom za razvoj sistemskog upalnog odgovora (2,4).

#### 4.7. ANESTEZIOLOŠKE TEHNIKE

Opća je anestezija prema Američkom društvu anesteziologa gubitak svijesti izazvan lijekovima tijekom kojeg se pacijenti ne mogu probuditi, čak ni djelovanjem bolnog stimulusa (48). U indukciji i održavanju opće anestezije koriste se intravenski ili inhalacijski anestetici, a najčešće se kombiniraju s opijatnim analgeticima i mišićnim relaksansima. Opća anestezija vodi supresiji imunskog odgovora djelujući direktno na imunološki sustav preko anestetika i indirektno aktivacijom HPA osi i simpatikusa (3). Istraživanje Zhanga i sur. uspoređivalo je djelovanje različitih anestetika opće anestezije na broj NK stanica i limfocita T i B u perioperativnom razdoblju. U prvoj je grupi za indukciju i održavanje korišten samo propofol, u trećoj samo sevofluran, a u drugoj kombinacija. U svim je grupama primijećen smanjen broj limfocita i NK stanica postoperativno, a u grupi s propofolom taj je učinak bio najmanje izražen (49). Ova sistemska imunosupresija smanjuje NKCC i omogućava malignim stanicama izbjegavanje imunološkog nadzora te potencijalno pogoršava prognozu onkoloških bolesnika (50).

Regionalna anestezija uključuje injekciju anestetika u području većeg živca ili skupine živaca za postizanje analgezije većeg područja tijela uz očuvanje svijesti. Dijeli se na neuroaksijalnu anesteziju (spinalnu i epiduralnu) i periferne blokove živaca. Regionalna anestezija lokalnim anestheticima blokira prijenos boli aferentnim živcima iz područja kirurškog zahvata. Neuroaksijalna anestezija blokira neurohumoralnu granu kirurškog stresnog odgovora, a utjecaj je izraženiji kod kirurških zahvata u području zdjelice i donjih udova (17). U prospektivnom kliničkom istraživanju koje je uključivalo 75 pacijenata s planiranim elektivnim operacijama u područjima ortopedije, urologije i opće kirurgije (herniotomija), nađene su značajno više serumske koncentracije kortizola i glukoze u pacijenata pod općom anestezijom u usporedbi s pacijentima pod spinalnom anestezijom (51). Pilot istraživanje Buckleyja i sur. je uspoređivalo utjecaj paravertebralnog bloka propofolom i opće anestezije sevofluranom i opioidom na

NKCC žena s karcinomom dojke. Pokazalo se da regionalna anestezija, za razliku od opće, nije izazvala promjene u izražaju receptora NK stanica i izlučivanju njihovih citokina (52). Ostale studije na različitim vrstama tumora također sugeriraju potencijalno očuvanje imunskog odgovora kod korištenja regionalne anestezije (53). Također se pokazalo da korištenje regionalne anestezije smanjuje ukupne doze primijenjenih anestetika i opioida perioperativno (16).

Dakle, sadašnja istraživanja pokazuju potencijalnu dobrobit regionalne anestezije na poboljšanje prognoze onkoloških bolesnika zbog smanjenja imunosupresivnog učinka neurohumoralnog stresnog kirurškog odgovora i dodatnih doza anestetika i opioida uz očuvanje NKCC. Međutim, brojni autori preporučaju provedbu većih randomiziranih kontroliranih istraživanja radi određivanja utjecaja primjene regionalne anestezije na dugoročan ishod onkoloških bolesnika (15,53).

#### 4.8. ALOGENE TRANSFUZIJE KRVI

Kod većih je operacija često potrebna alogena transfuzija krvi koja može djelovati imunomodulirajuće. Učestalost perioperativnih alogenih transfuzija krvi izravno je povezana s postoperativnom stopom infekcija (22). Starost krvnih pripravaka također je bitan faktor za imunološki odgovor. Istraživanje na traumatiziranim pacijentima koji su primali transfuzije koncentrata eritrocita pokazalo je da dulje skladišteni koncentрати imaju veći imunosupresivan učinak (54).

#### 4.9. MODULACIJA ANESTEZIOLOŠKOG POSTUPKA

Opisani učinci pojedinih anestetika i adjuvantnih lijekova kao i učinci pojedinih tehnika na imunološki sustav u perioperativnom razdoblju trebali bi biti uključeni u anesteziološki

postupak donošenja odluka. Imunosupresivan utjecaj anestezije u slučajevima pretjeranog upalnog odgovora ili ishemijsko-reperfuzijske ozljede može biti poželjan. Međutim kod već imunokompromitiranih i onkoloških pacijenata treba tražiti načine ublažavanja njihovog učinka na imunosni odgovor (3).

Već opisani mehanizmi djelovanja anestetika sugeriraju da inhalacijski anestetici ostvaruju jači supresivni učinak na imunokompetentne stanice od propofola ili opioda. Prema tome, njihov bi učinak mogao biti koristan u stanjima pretjeranog sistemskog upalnog odgovora ili izražene ishemijsko-reperfuzijske ozljede (3,25). Glukokortikoidi djeluju tako da ubrzavaju početak i rezoluciju upalnog odgovora, ali zbog svoje heterogenosti treba dodatno istražiti njihov učinak. Balansirani imunosni odgovor osobito je važan kod imunokompromitiranih pacijenata poput onkoloških pacijenata. Nakon operacije maligne se stanice mogu naći u krvotoku, skrivene kao mikrometastaze u distalnim organima ili se mogu direktno prenijeti tijekom ekscizije tumora. Funkcionalni citotoksični limfociti T i NK stanice uklanjaju maligne stanice i sprječavaju širenje tumora (29). Tehnike regionalne anestezije i propofol pokazali su se korisnim kod onkoloških bolesnika jer atenuiraju imunosupresiju posredovanu neurohumoralnim stresnim odgovorom te smanjuju doze opioda i anestetika potrebne u perioperativnom razdoblju uz očuvanje NKCC-a (15).

Trenutno, odabir anestezioloških lijekova ili tehnike i dalje nema dovoljno istražene kliničke implikacije zbog čega ne postoje jasne preporuke o odabiru anesteziološkog režima (55).

ERAS programi (engl. *enhanced recovery after surgery*) su multimodalni programi njege i skrbi kojima je glavni cilj umanjiti fiziološki i psihološki utjecaj kirurškog zahvata na pacijenta. Programi su temeljeni na skrbi usmjerenoj pacijentu i medicini temeljenoj na dokazima. Obuhvaćaju stadije prehospitalne, preoperativne, intraoperativne, postoperativne njege i njege nakon otpuštanja pacijenta kući. Ključni koraci su preoperativno savjetovanje, korekcija nutritivnog statusa, unos ugljikohidrata dva sata prije operacije. Intraoperativno se savjetuje

korištenje minimalno invazivne kirurške tehnike, multimodalne analgezije sa smanjenim udjelom opioida (uključujući regionalnu anesteziju), multimodalne profilakse PONV-a te ciljem usmjerene režime nadoknade tekućine. Pokazalo se da ERAS protokoli ubrzavaju oporavak od operacije te smanjuju sistemski upalni odgovor nakon operacije preko smanjenja NLR i PLR indeksa u pacijenata podvrgnutim ginekološkim operacijama (23).

## 5. ZAKLJUČAK

Trauma uzrokovana operacijom potiče endokrini, metabolički, hemodinamski i imunski odgovor organizma. Modifikacija kirurške tehnike i invazivnih metoda koje se koriste u perioperativnom periodu može imati značajan utjecaj na reakciju imunskog sustava. Odabir anestetika obično nema veliki utjecaj na ishod operacije kod zdravih pacijenata s balansiranim i kontroliranim upalnim odgovorom. Međutim, kod imunokompromitiranih pacijenata i kod opsežnih operacija, individualizacija anesteziološke tehnike predstavlja bitan čimbenik koji utječe na postoperativni morbiditet i mortalitet.

Provedena istraživanja ukazuju na to da anestetici ostvaruju raznolike učinke na većinu sastavnica imunskog odgovora. Ti učinci mogu biti štetni ili povoljni za pojedine pacijente zbog čega se javlja potreba za prilagođavanjem anesteziološkog postupka zahtjevima bolesnika. Međutim, odabir anestezioloških lijekova ili tehnike i dalje nema dovoljno istražene kliničke implikacije. Zbog toga je preporuka većine autora provođenje većih randomiziranih istraživanja radi određivanja kliničke značajnosti dosadašnjih rezultata i omogućavanja distinkcije fiziološke upale koja vodi cijeljenju od neuravnoteženog upalnog odgovora.

## 6. ZAHVALE

Zahvaljujem svojoj mentorici doc. dr. sc. Vileni Vrbanović Mijatović na savjetima i pomoći oko izrade diplomskog rada.

Zahvaljujem svojoj obitelji, ponajviše majci Kseniji, na stalnoj potpori i razumijevanju tijekom mog školovanja.

Najveća hvala Lovri, mom najvrjednijem osloncu i savjetniku, na pruženoj ljubavi, strpljenju i povjerenju tijekom posljednjih pet godina.

Na kraju, željela bih zahvaliti svim prijateljima i kolegama koje sam stekla tijekom studiranja na divnim uspomenama.

## 7. POPIS LITERATURE

1. Margraf A, Ludwig N, Zarbock A, Rossaint J. Systemic Inflammatory Response Syndrome After Surgery: Mechanisms and Protection. *Anesthesia & Analgesia* [Internet]. 2020 Dec [pristupljeno 27.11.2023.];131(6):1693–707.  
Dostupno na: <https://journals.lww.com/10.1213/ANE.0000000000005175>
2. Bain CR, Myles PS, Corcoran T, Dieleman JM. Postoperative systemic inflammatory dysregulation and corticosteroids: a narrative review. *Anaesthesia* [Internet]. 2023 Mar [pristupljeno 11.5.2024.];78(3):356–70. Dostupno na: <https://associationofanaesthetistspublications.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/anae.15896>
3. Kurosawa S, Kato M. Anesthetics, immune cells, and immune responses. *J Anesth* [Internet]. 2008 Aug [pristupljeno 31.5.2024.];22(3):263–77.  
Dostupno na: <http://link.springer.com/10.1007/s00540-008-0626-2>
4. Cusack B, Buggy DJ. Anaesthesia, analgesia, and the surgical stress response. *BJA Education* [Internet]. 2020 Sep [pristupljeno 28.2.2024.];20(9):321–8.  
Dostupno na: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2058534920300731>
5. Hogan BV, Peter MB, Shenoy HG, Horgan K, Hughes TA. Surgery induced immunosuppression. *The Surgeon* [Internet]. 2011 Feb [pristupljeno 29.5.2024.];9(1):38–43.  
Dostupno na: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1479666X10001769>
6. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. *Cellular and molecular immunology*. 8. izdanje. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2015.
7. Marshall JS, Warrington R, Watson W, Kim HL. An introduction to immunology and immunopathology. *Allergy Asthma Clin Immunol* [Internet]. 2018 Sep [pristupljeno 5.4.2024.];14(S2):49.  
Dostupno na: <https://aacijournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13223-018-0278-1>
8. Dąbrowska AM, Słotwiński R. The immune response to surgery and infection. *cejoj* [Internet]. 2014 [pristupljeno 6.4.2024.];4:532–7.  
Dostupno na: <http://www.termia.pl/doi/10.5114/ceji.2014.47741>
9. Bianchi ME. DAMPs, PAMPs and alarmins: all we need to know about danger. *Journal of Leukocyte Biology* [Internet]. 2007 Jan 1 [pristupljeno 6.4.2024.];81(1):1–5.  
Dostupno na: <https://academic.oup.com/jleukbio/article/81/1/1/6975763>
10. Wiersinga WJ, Leopold SJ, Cranendonk DR, Van Der Poll T. Host innate immune responses to sepsis. *Virulence* [Internet]. 2014 Jan [pristupljeno 20.4.2024.];5(1):36–44.  
Dostupno na: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.4161/viru.25436>



11. Rosales C, Uribe-Querol E. Phagocytosis: A Fundamental Process in Immunity. *BioMed Research International* [Internet]. 2017 [pristupljeno 20.4.2024.];2017:1–18.  
Dostupno na: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2017/9042851/>
12. Damjanov I, Seiwerth S, Jukić S, Nola M, editors. *Patologija. 5., prerađeno i dopunjeno izd.* Zagreb: Medicinska naklada; 2018.
13. Tazawa K, Koutsogiannaki S, Chamberlain M, Yuki K. The effect of different anesthetics on tumor cytotoxicity by natural killer cells. *Toxicology Letters* [Internet]. 2017 Jan [pristupljeno 20.5.2024.];266:23–31.  
Dostupno na: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378427416333410>
14. Smajic J, Tupkovic LR, Husic S, Avdagic SS, Hodzic S, Imamovic S. Systemic Inflammatory Response Syndrome in Surgical Patients. *Med Arch.* 2018 Apr;72(2):116–9. doi: 10.5455/medarh.2018.72.116-119
15. Vrbanović Mijatović V. The Effect of Regional vs. General Anesthesia on the Immune Response in Breast Cancer Surgery: A narrative Review of the Literature. *ACC* [Internet]. 2022 [pristupljeno 31.5.2024.]; Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/clanak/411616>
16. Ackerman RS, Luddy KA, Icard BE, Piñeiro Fernández J, Gatenby RA, Muncey AR. The Effects of Anesthetics and Perioperative Medications on Immune Function: A Narrative Review. *Anesthesia & Analgesia* [Internet]. 2021 Sep [pristupljeno 27.5.2024.];133(3):676–89. Dostupno na: <https://journals.lww.com/10.1213/ANE.0000000000005607>
17. Toft P, Tønnesen E. The systemic inflammatory response to anaesthesia and surgery. *Current Anaesthesia & Critical Care* [Internet]. 2008 Oct [pristupljeno 28.5.2024.];19(5–6):349–53. Dostupno na: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0953711208000768>
18. Yuki K, Matsunami E, Tazawa K, Wang W, DiNardo JA, Koutsogiannaki S. Pediatric Perioperative Stress Responses and Anesthesia. *Transl Perioper Pain Med.* 2017;2(1):1–12.
19. Verdonk F, Einhaus J, Tsai AS, Hedou J, Choisy B, Gaudilliere D, et al. Measuring the human immune response to surgery: multiomics for the prediction of postoperative outcomes. *Current Opinion in Critical Care* [Internet]. 2021 Dec [pristupljeno 8.5.2024.];27(6):717–25.  
Dostupno na: <https://journals.lww.com/10.1097/MCC.0000000000000883>
20. Lahiri R, Derwa Y, Bashir Z, Giles E, Torrance HDT, Owen HC, et al. Systemic Inflammatory Response Syndrome After Major Abdominal Surgery Predicted by Early Upregulation of TLR4 and TLR5. *Annals of Surgery* [Internet]. 2016 May [pristupljeno 28.5.2024.];263(5):1028–37.  
Dostupno na: <https://journals.lww.com/00000658-201605000-00033>
21. Squicciarro E, Labriola C, Malvindi PG, Margari V, Guida P, Visicchio G, et al. Prevalence and Clinical Impact of Systemic Inflammatory Reaction After Cardiac Surgery. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* [Internet]. 2019 Jun [pristupljeno 28.5.2024.];33(6):1682–90.  
Dostupno na: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1053077019300795>

22. Rossaint J, Margraf A, Zarbock A. [Perioperative inflammation]. *Anaesthesist*. 2019 Jul;68(7):421–7. doi: 10.1007/s00101-019-0596-9
23. Xing N, Wang H, Huang Y, Peng J. Enhanced recovery after surgery program alleviates neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in patients undergoing gynecological surgery. *Front Med* [Internet]. 2023 Apr 17 [pristupljeno 30.5.2024.];10:1057923.  
Dostupno na: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2023.1057923/full>
24. Bohne A, Grundler E, Knüttel H, Völkel V, Fürst A. Impact of laparoscopic versus open surgery on humoral immunity in patients with colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Surg Endosc* [Internet]. 2024 Feb [pristupljeno 28.5.2024.];38(2):540–53.  
Dostupno na: <https://link.springer.com/10.1007/s00464-023-10582-0>
25. Kraft F, Schmidt C, Van Aken H, Zarbock A. Inflammatory response and extracorporeal circulation. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology* [Internet]. 2015 Jun [pristupljeno 30.5.2024.];29(2):113–23.  
Dostupno na: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1521689615000130>
26. Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK, Cahalan MK, Stock MC, Ortega RA, et al., editors. *Clinical anesthesia*. Eighth edition. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer; 2017.
27. Markovic SN, Knight PR, Murasko DM. Inhibition of interferon stimulation of natural killer cell activity in mice anesthetized with halothane or isoflurane. *Anesthesiology*. 1993 Apr;78(4):700–6. doi: 10.1097/00000542-199304000-00013
28. Wu X, Lu Y, Dong Y, Zhang G, Zhang Y, Xu Z, et al. The inhalation anesthetic isoflurane increases levels of proinflammatory TNF- $\alpha$ , IL-6, and IL-1 $\beta$ . *Neurobiol Aging*. 2012 Jul;33(7):1364–78. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2010.11.002
29. Alhayyan A, McSorley S, Roxburgh C, Kearns R, Horgan P, McMillan D. The effect of anesthesia on the postoperative systemic inflammatory response in patients undergoing surgery: A systematic review and meta-analysis. [sistematski pregled literature i meta-analiza]. *Surg Open Sci*. 2020 Jan;2(1):1–21. doi: 10.1016/j.sopen.2019.06.001
30. Loop T, Dovi-Akue D, Frick M, Roesslein M, Egger L, Humar M, et al. Volatile anesthetics induce caspase-dependent, mitochondria-mediated apoptosis in human T lymphocytes in vitro. *Anesthesiology*. 2005 Jun;102(6):1147–57. doi: 10.1097/00000542-200506000-00014
31. Xu Y, Pan S, Jiang W, Xue F, Zhu X. Effects of propofol on the development of cancer in humans. *Cell Proliferation* [Internet]. 2020 Aug [pristupljeno 20.5.2024.];53(8):e12867.  
Dostupno na: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/cpr.12867>
32. Luan T, Li Y, Sun L, Xu S, Wang H, Wang J, et al. Systemic immune effects of anesthetics and their intracellular targets in tumors. *Front Med* [Internet]. 2022 Jul 28 [pristupljeno 26.5.2024. ];9:810189.  
Dostupno na: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2022.810189/full>

33. Park YJ, Seo KH, Joo JD, Jung HS, Kim YS, Lee JY, et al. The effects of etomidate on expression of high mobility group box 1 via the nuclear factor kappa B pathway in rat model of sepsis. *Libyan Journal of Medicine* [Internet]. 2023 Dec 31 [pristupljeno 20.5.2024.];18(1):2182683.  
Dostupno na: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/19932820.2023.2182683>
34. Schmidt H, Ebeling D, Bauer H, Bach A, Bohrer H, Gebhard MM, et al. Ketamine attenuates endotoxin-induced leukocyte adherence in rat mesenteric venules: *Critical Care Medicine* [Internet]. 1995 Dec [pristupljeno 26.5.2024.];23(12):2008–14.  
Dostupno na: <http://journals.lww.com/00003246-199512000-00009>
35. Beilin B, Rusabrov Y, Shapira Y, Roytblat L, Greemberg L, Yardeni IZ, et al. Low-dose ketamine affects immune responses in humans during the early postoperative period. *British Journal of Anaesthesia* [Internet]. 2007 Oct [pristupljeno 26.5.2024.];99(4):522–7.  
Dostupno na: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0007091217354697>
36. Dale O, Somogyi AA, Li Y, Sullivan T, Shavit Y. Does Intraoperative Ketamine Attenuate Inflammatory Reactivity Following Surgery? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Anesthesia & Analgesia* [Internet]. 2012 Oct [pristupljeno 26.5.2024.];115(4):934–43. Dostupno na: <https://journals.lww.com/00000539-201210000-00032>
37. Liu FL, Chen TL, Chen RM. Mechanisms of ketamine-induced immunosuppression. *Acta Anaesthesiologica Taiwanica* [Internet]. 2012 Dec [pristupljeno 26.5.2024.];50(4):172–7.  
Dostupno na: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1875459712000951>
38. Melamed R, Bar-Yosef S, Shakhar G, Shakhar K, Ben-Eliyahu S. Suppression of Natural Killer Cell Activity and Promotion of Tumor Metastasis by Ketamine, Thiopental, and Halothane, but Not by Propofol: Mediating Mechanisms and Prophylactic Measures: *Anesthesia & Analgesia* [Internet]. 2003 Nov [pristupljeno 26.5.2024.];1331–9.  
Dostupno na: <http://journals.lww.com/00000539-200311000-00024>
39. De Kock M, Loix S, Lavand'homme P. Ketamine and Peripheral Inflammation. *CNS Neurosci Ther* [Internet]. 2013 Jun [pristupljeno 26.5.2024.];19(6):403–10.  
Dostupno na: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/cns.12104>
40. Weinschenk S, Weiss C, Benrath J, Von Baehr V, Strowitzki T, Feißt M. Anti-Inflammatory Characteristics of Local Anesthetics: Inhibition of TNF- $\alpha$  Secretion of Lipopolysaccharide-Stimulated Leucocytes in Human Blood Samples. *IJMS* [Internet]. 2022 Mar 18 [pristupljeno 27.5.2024.];23(6):3283.  
Dostupno na: <https://www.mdpi.com/1422-0067/23/6/3283>
41. Lahat A, Horin SB, Lang A, Fudim E, Picard O, Chowers Y. Lidocaine down-regulates nuclear factor- $\kappa$ B signalling and inhibits cytokine production and T cell proliferation. *Clinical and Experimental Immunology* [Internet]. 2008 Apr 9 [pristupljeno 27.5.2024.];152(2):320–7.  
Dostupno na: <https://academic.oup.com/cei/article/152/2/320/6457580>

42. Lidocaine Stimulates the Function of Natural Killer Cells in Different Experimental Settings. AR [Internet]. 2017 Sep 6 [pristupljeno 27.5.2024.];37(9).  
Dostupno na: <http://ar.iarjournals.org/content/37/9/4727.abstract>
43. Horiguchi Y, Ohta N, Yamamoto S, Koide M, Fujino Y. Midazolam suppresses the lipopolysaccharide-stimulated immune responses of human macrophages via translocator protein signaling. International Immunopharmacology [Internet]. 2019 Jan [pristupljeno 28.5.2024.];66:373–82.  
Dostupno na: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S156757691831244X>
44. Marino F, Cattaneo S, Cosentino M, Rasini E, Di Grazia L, Fietta AM, et al. Diazepam Stimulates Migration and Phagocytosis of Human Neutrophils: Possible Contribution of Peripheral-Type Benzodiazepine Receptors and Intracellular Calcium. Pharmacology [Internet]. 2001 [pristupljeno 27.5.2024.];63(1):42–9.  
Dostupno na: <https://karger.com/PHA/article/doi/10.1159/000056111>
45. Falcón CR, Hurst NF, Vivinetto AL, López PHH, Zurita A, Gatti G, et al. Diazepam Impairs Innate and Adaptive Immune Responses and Ameliorates Experimental Autoimmune Encephalomyelitis. Front Immunol [Internet]. 2021 Jul 20 [pristupljeno 28.5.2024.];12:682612.  
Dostupno na: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2021.682612/full>
46. Zavala F. Benzodiazepines, anxiety and immunity. Pharmacology & Therapeutics [Internet]. 1997 Sep [pristupljeno 27.5.2024.];75(3):199–216.  
Dostupno na: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0163725897000557>
47. Plein LM, Rittner HL. Opioids and the immune system – friend or foe. British J Pharmacology [Internet]. 2018 Jul [pristupljeno 28.5.2024.];175(14):2717–25.  
Dostupno na: <https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bph.13750>
48. Statement on Continuum of Depth of Sedation: Definition of General Anesthesia and Levels of Sedation/Analgesia [Internet]. [pristupljeno 4.6.2024.].  
Dostupno na: <https://www.asahq.org/standards-and-practice-parameters/statement-on-continuum-of-depth-of-sedation-definition-of-general-anesthesia-and-levels-of-sedation-analgesia>
49. Zhang T, Fan Y, Liu K, Wang Y. Effects of Different General Anaesthetic Techniques on Immune Responses in Patients Undergoing Surgery for Tongue Cancer. Anaesth Intensive Care [Internet]. 2014 Mar [pristupljeno 4.6.2024.];42(2):220–7.  
Dostupno na: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0310057X1404200209>
50. Liu X, Wang Q. Application of Anesthetics in Cancer Patients: Reviewing Current Existing Link With Tumor Recurrence. Front Oncol [Internet]. 2022 Feb 28 [pristupljeno 4.6.2024.];12:759057.  
Dostupno na: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2022.759057/full>
51. Sekulic AD. Influence of Spinal and General Anesthesia on the Metabolic, Hormonal, and Hemodynamic Response in Elective Surgical Patients. Med Sci Monit [Internet]. 2014 [pristupljeno 28.5.2024.];20:1833–40.  
Dostupno na: <http://www.medscimonit.com/abstract/index/idArt/890981>

52. Buckley A, McQuaid S, Johnson P, Buggy DJ. Effect of anaesthetic technique on the natural killer cell anti-tumour activity of serum from women undergoing breast cancer surgery: a pilot study. *British Journal of Anaesthesia* [Internet]. 2014 Jul [pristupljeno 4.6.2024.];113:i56–62.  
Dostupno na: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S000709121730627X>
53. Tedore T. Regional anaesthesia and analgesia: relationship to cancer recurrence and survival. *British Journal of Anaesthesia* [Internet]. 2015 Dec [pristupljeno 4.6.2024.];115:ii34–45.  
Dostupno na: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0007091217309881>
54. Torrance HDT, Vivian ME, Brohi K, Prowle JR, Pearse RM, Owen HC, et al. Changes in gene expression following trauma are related to the age of transfused packed red blood cells. *J Trauma Acute Care Surg*. 2015 Mar;78(3):535–42. doi: 10.1097/TA.0000000000000534
55. Cruz FF, Rocco PRM, Pelosi P. Anti-inflammatory properties of anesthetic agents. *Crit Care* [Internet]. 2017 Dec [pristupljeno 30.5.2024.];21(1):67.  
Dostupno na: <http://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-017-1645-x>

## 8. ŽIVOTOPIS

Zovem se Lea Hasnaš. Rođena sam u Čakovcu, 12. svibnja 1999. godine. Pohađala sam Osnovnu školu Vladimira Nadzora u Pribislavcu i Gimnaziju Josipa Slavenskog u Čakovcu. Nakon završene gimnazije, počela sam studirati na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Nakon pete godine, za svoj trud i zalaganje tijekom studiranja, nagrađena sam Dekanovom nagradom za odličan uspjeh. Uz studiranje, voljela sam se uključiti u dodatne izvannastavne aktivnosti. Radila sam kao demonstrator na kolegiju Anatomije tijekom druge i treće godine, demonstrator na kolegiju Patofiziologije tijekom četvrte i demonstrator na kolegiju Klinička propedeutika tijekom šeste godine. Tijekom pete i šeste godine bila sam dio vodstva Studentske sekcije za hitnu medicinu.