

# Akutni stresni odgovor u perioperacijskom razdoblju

---

**Perković, Niko**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2019**

*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://urn.nsk.hr/um:nbn:hr:105:315076>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-05-14**



*Repository / Repozitorij:*

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Nika Perković**

**Akutni stresni odgovor u perioperacijskom razdoblju**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2019.**

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Nika Perković**

**Akutni stresni odgovor u perioperacijskom razdoblju**

**DIPLOMSKI RAD**

**Zagreb, 2019.**

Ovaj diplomski rad izrađen je u Zavodu za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje KBC Zagreb, pod vodstvom doc. dr. sc. Daniele Bandić Pavlović, dr. med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2018/2019.

## **POPIS KRATICA**

µg / kg - mikrogram po kilogramu, mjerna jedinica

ACTH - adrenokortikotropni hormon

AMP - antidiuretski hormon

AQP2 - akvaporin 2

ATP - adenozin trifosfat

AVP - arginin-Vazopresin

BIS - bispektralni indeks

BSF - B-stanični stimulirajući faktor

cAMP - ciklički adenozin monofosfat

CBG - kortizol vezujući protein

CGEA - kombinirana opća i epiduralna anestezija

CRH - kortikotropin-oslobađajući hormon

CRP - C-reaktivni protein

EKG - elektrokardiogram

ENaC - luminalni natrijev kanal

FSH - folikulstimulirajući hormon

g - gram, mjerna jedinica

G6P - glukoza-6-fosfat

GFR - glomerularna filtracija

GH - hormon rasta

GHRH - oslobađajući faktor hormona rasta

GIP - polipeptid ovisan o glukozi

GLP - peptid sličan glukagonu

GLUT - proteini prijenosa glukoze

GM-CSF - faktora stimulacije kolonije granulocita-makrofaga

HPA - hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žljezda

hPL - humani placentni laktogen

IGF - inzulinu sličan faktor rasta

IGFBP - protein koji veže IGF-1

IL - interleukin

IOR - povremeni opijatni režim

LC - locus ceruleus

LH - luteinizirajući hormon

LIA - lokalna infiltracijska analgezija

mg - miligram, mjerna jedinica

mg/kg - miligram po kilogramu, mjerna jedinica

NE - noradrenalin

nmol/L - nanomoli po litri, mjerna jedinica

npr. - na primjer

PACAP - polipeptid koji aktivira pituitarnu adenilat ciklazu

PC - proproteinska konvertaza

PCA - analgezija pod kontrolom bolesnika

PCEA - epiduralna analgezija pod kontrolom pacijenta

pmol/L - pikomol po litri, mjerna jedinica

POMC - proopiomelanokortina

PRL - prolaktin

PVN - paraventrikularne jezgre

rT3 - reverzni trijodtironin

SIH - hiperglikemijom izazvanom stresom

SŽS - središnji živčani sustav

T3 - trijodtironin

T4 - tiroksin

TAP - transversus abdominis plane

TCI - anestezija vođena cilnjom koncentracijom lijeka

tj. - to jest

TNF- $\alpha$  - faktor nekroze tumora alfa

TRH - hormon koji oslobađa tireotropin

TSH - tireotropin, tiroidni stimulirajući hormon

VIP - vazoaktivni intestinalni peptid

$\alpha$  - alfa, slovo grčke abecede

$\beta$  - beta, slovo grčke abecede

$\gamma$  - delta, slovo grčke abecede

## **SADRŽAJ**

### **1. SAŽETAK**

### **2. SUMMARY**

### **3. DEFINICIJA AKUTNOG STRESNOG ODGOVORA**

### **4. POVIJESNI PREGLED AKUTNOG STRESNOG ODGOVORA**

### **5. PATOFIZIOLOGIJA ODGOVORA NA KIRUŠKI STRES**

### **6. AKTIVACIJA AUTONOMNOG ŽIVČANOG SUSTAVA**

#### **6. 1. ODGOVOR SIMPATIKUSA NA STRES**

#### **6. 2. SIMPATIKUS-NADBUBREŽNA ŽLIJEZDA OS**

#### **6. 3. METABOLIČKI UČINCI**

#### **6. 4. IMUNOLOŠKI UČINCI**

### **7. ENDOKRINI ODGOVOR NA STRES**

#### **7. 1. KORTIZOL**

#### **7. 2. ARGININ VAZOPRESIN**

#### **7. 3. HORMON RASTA**

#### **7. 4. GLUKAGON**

#### **7. 5. INZULIN**

#### **7. 6. SPOLNI HORMONI**

#### **7. 7. TIROIDNI HORMONI**

### **8. UPALNI ODGOVOR NA STRES**

#### **8. 1. CITOKINI**

#### **8. 2 ODGOVOR AKUTNE FAZE**

#### **8. 3. ADIPOKINI**

## **9. ANESTEZIJA I STRES**

9. 1 PREOPERATIVNA PRIPREMA

9. 2 INTRAOPERATIVNI POSTUPCI

9. 3 POSTOPERATIVNI STRESNI ODGOVOR

9. 4 OPĆA I REGIONALNA ANESTEZIJA

## **10. ZAKLJUČAK**

## **11. ZAHVALE**

## **12. LITERATURA**

## **13. ŽIVOTOPIS**

## **SAŽETAK**

### **AKUTNI STRESNI ODGOVOR U PERIOPERACIJSKOM RAZDOBLJU**

**NIKA PERKOVIĆ**

Akutni stresni odgovor obuhvaća niz metaboličkih i hormonalnih promjena, zajedničkih svim pacijentima tijekom i nakon operacije, što dovodi do promjena u funkciji organa. Te su promjene slične onima koje nalazimo u drugim stresnim stanjima kao što su krvarenje, opeketine, porođaj i napor. Iako je kirurški odgovor na stres evolucijski obrambeni mehanizam, promjene u funkciji organa uzrokovane stresom mogu također biti uključene u razvoj postoperativnih komplikacija i odgođen oporavak. Aferentni unos neurona s mesta kirurškog zahvata aktivira hipotalamopituitarnu hormonsku sekreciju i simpatički živčani sustav. Početak operacije povezan je s brzim izlučivanjem hormona hipofize, zajedno s aktivacijom simpatičkog živčanog sustava i oslobođanjem noradrenalina i adrenalina. Nakon toga pomno slijedi porast vrijednosti kortizola, aldosterona i renina u cirkulaciji. Pojačana simpatička aktivnost i razina noradrenalina uzrokovana kirurškim stresom dovode do smanjenog izlučivanja inzulina, potrošnje glukoze kao i povećanja glukoneogeneze, što rezultira hiperglikemijom, povećavajući tako postoperativnu infekciju i smrtnost zbog supresije imunološkog sustava. Ove hemodinamičke promjene dovode do oštećenja neurona, bubrega i kardiovaskularnog sustava što produžuje hospitalizaciju pacijenta. Uravnotežena reakcija na stres može se postići različitim metodama ovisno o težini i vrsti operacije, ali i stanju bolesnika. One uključuju neuronsku blokadu epiduralnom ili spinalnom anestezijom, koja inhibira prijenos impulsa s mesta traume, intravenozno davanje velike doze jakih opioidnih analgetika koji blokiraju hipotalamopituitarnu os, te infuzija anaboličkih hormona poput inzulina koji uzrokuje promjene u hormonalnom statusu bolesnika.

## **SUMMARY**

### ACUTE STRESS RESPONSE IN PERIOPERAL PERIOD

NIKA PERKOVIĆ

Acute stress response involves a series of metabolic and hormonal changes, common to all patients during and after surgery, leading to changes in organ function. These changes are similar to those found in other stressful conditions such as bleeding, burns, childbirth, and exertion. Although surgical stress response is an evolutionary defense mechanism, changes in organ function caused by stress may also be involved in the development of postoperative complications and delayed recovery. Afferent neuronal input from the site of surgery activates hypothalamopituitary hormonal secretion and the sympathetic nervous system. The onset of surgery is associated with the rapid secretion of the pituitary hormone, along with the activation of the sympathetic nervous system and the release of noradrenaline and adrenaline. This is followed closely by an increase in circulating cortisol, aldosterone and renin. Increased sympathetic activity and the level of norepinephrine caused by surgical stress lead to decreased insulin secretion, glucose consumption as well as increased gluconeogenesis, resulting in hyperglycemia, thereby increasing postoperative infection and mortality due to suppression of the immune system. These hemodynamic changes lead to neuronal, renal, and cardiovascular damage, which prolongs patient hospitalization. A balanced response to stress can be achieved by different methods depending on the severity and type of surgery, as well as the patient's condition. These include neural blockade by epidural or spinal anesthesia, which inhibits impulse transmission from the site of trauma, intravenous administration of a large dose of strong opioid analgesics that block the hypothalamopituitary axis, and infusion of anabolic hormones such as insulin that cause changes in the hormonal status of the patient.

### **3. DEFINICIJA AKUTNOG STRESNOG ODGOVORA**

Definicija stresa opisuje kaskadni događaju u organizmu koji se sastoji od podražaja (stresora) koji pokreće reakcije u mozgu i stvara percepciju stresa, što posljedično aktivira fiziološke mehanizme odgovora na stres (1). Stres nastaje kad alostatski mehanizmi nisu dovoljni za održavanje homeostaze organizma. Pojam „alostaza“ se odnosi na adaptivne procese koji održavaju homeostazu kroz proizvodnju hormonskih i kemijskih medijatora ili posrednika, a zajedno aktiviraju prilagodbu organizma na akutni stres i doprinose alostatskom preopterećenju. Uspješna prilagodba stresu preduvjet je za opstanak svih organizama koji žive u okruženju u kojem su stalno prisutni štetni podražaji (2). Psihološki, fiziološki, fizički ili tjelesni stresori aktiviraju biološke reakcije stresa koje uključuju oslobođanje čimbenika u sistemskoj cirkulaciji i lokalno unutar tkiva (3). Stres je prvi odgovor tijela na kirurški zahvat i javlja se već u razdoblju prije operacije s vidljivim fiziološkim i neuroendokrinim učinkom na organizam, a odgovor tijela na čimbenike koji uzrokuju neravnotežu i ugrožavaju homestazu može se kvantificirati. Stres osim u negativnom kontekstu može biti koristan i protektivan mehanizam ili stimulans prilagodbe.

#### **4. POVIJESNI PREGLED AKUTNOG STRESNOG ODGOVORA**

Razumijevanje stresa i njegovog učinka na organizam prvi je opisao i objavio endokrinolog Hans Selye 1936. godine. Pojam stres prvi se put pojavio u fizici i znači interakciju između sile i otpora. Selye je upotrijebio riječ stres u fiziologiji ljudskog organizma kako bi definirao nespecifični odgovor tijela na svaki zahtjev za promjenom. Proučavanjem univerzalnih reakcija koje se odvijaju u tijelu opisao je odgovor simpatičkog živčanog sustava i adrenokortikalnog sustava koji integrirano sudjeluju u fiziološkoj reakciji poznatoj kao „fight or flight response“. Koncept takvih stereotipnih fizioloških odgovora nazvan „opći sindrom prilagodbe“ razvija se u tri faze kroz koji organizam prolazi. To su 1) akutna faza ili alarmna reakcija („fight or flight“), 2) faza otpora i 3) faza oporavka ili iscrpljenja. Promjene koje se odvijaju u prvoj fazi (katabolizam, hipoglikemija, gastrointestinalne erozije, otpuštanje tvari iz kore nadbubrežne žlijezde, hemokoncentracija) tijekom druge faze nestaju ili su obrnute zbog obnove homeostaze, a u trećoj fazi završena obrambena reakcija je održana i postigla je prilagodbu. Ukoliko stresor ustraje, faza otpora može biti nedostatna te obrana završava fazom iscrpljenosti i nemogućnosti daljnje prilagodbe, a na organizmu ostaju posljedice djelovanja stresora. Eksperimentima na životinjama, Selye je došao do zaključka da je sposobnost prilagodbe organizma na promjene ili „energija prilagodbe“ konačna količina koja ima svoj prag (4). Iznimno otkriće i nastavak rasvjetljavanja fizioloških reakcija na stres proizlazi iz rada škotskog kliničkog kemičara Davida Pattena Cuthbertsona, na prijedlog ortopedskog kirurga Stevenson, da istraži razlog zašto neki traumatski prijelomi noge nisu uspješno zacijelili. Analizirajući metabolizam i izlučivanje različitih tvari kao kalcija, fosfora, dušika, sumpora i kreatinina u dobrovoljaca i pacijenata s prijelomom distalne trećine tibije, izmjerio je blagi gubitak kalcija uz pretjerani gubitak fosfora povezan s povećanim gubitkom dušika, većim nego što bi se očekivalo da proizlazi od regeneracije ozlijedenog dijela noge. Takav odgovor ozlijedenog organizma je katabolički fenomen povezan s razgradnjom proteina, što je odraz povećanja brzine metabolita i time je potaknuo ostala istraživanja da pronađu tvari koje uzrokuju sistemni odgovor na stres (5). Cuthbertson je podijelio sistemni odgovor organizma na 1) fazu EBB, 2) fazu protoka, 3) fazu anabolizma. Ebb faza je karakterizirana smanjenjem metaboličke aktivnosti i hipoperfuzije tkiva, a počinje odmah nakon ozljede i ako je početna ozljeda sanirana, obično traje 12-24 sata. Inače je vrijeme faze proporcionalno težini traume i može potrajati duže. Osim dominantnih znakova tkivne hipoperfuzije u Ebb fazi je potrošnja kisika i temperatura tijela općenito smanjena usprkos smanjenoj perifernoj cirkulaciji. Nastoji se održati homeostaza smanjenjem ukupne energije i izlučivanjem dušika. Nakon resuscitacijskih

mjera u prvoj fazi nastaje obrat metaboličkih reakcija i dominantno u organizmu prevladavaju kataboličke reakcije. Ovakav odgovor potreban je za preživljavanje u kratkom roku, što zahtjeva da protok tvari treba biti dovoljno visok za reakciju „flight or fight“, a ukoliko traje duže vrijeme dovodi do oštećenja kože, masnog i drugih tkiva. Faza protoka osigurava kompenzacijski odgovor na početnu traumu, te je katabolička reakcija metabolizma usmjerena na proizvodnju energije i dostatne opskrbe proteinskim supstratom sve u cilju zaštite, popravka oštećenja i očuvanja funkcija, a paralelno s hipermetabolizmom raste potrošnja kisika u tijelu (6). Ovisno o težini ozljede, prijelaz iz katabolizma u anabolizam može trajati za nekomplikirane ozljede tri do osam dana ili nekoliko tjedana nakon teške traume ili sepse. Prelazak u fazu anabolizma znači da dolazi do oporavka diureze i ravnoteže kalija i dušika. Pozitivna ravnoteža dušika nužna je za sintezu proteina i oporavku organizma. Završna faza je zapravo faza oporavka u kojoj se obnavljaju potrošeni tjelesni proteini, masne stanice i normalizacija pozitivne ravnoteže dušika nakon zaustavljanja metaboličkog odgovora na traumu. Oporavak može trajati nekoliko tjedana do nekoliko mjeseci nakon ozbiljne ozljede (7).

## **5. PATOFIZIOLOGIJA ODGOVORA NA KIRUŠKI STRES**

Kirurški stres je rezultat učinka kiruškog postupka koji uzrokuje traumu na ljudsko tijelo. Normalni odgovor organizma na traumu su promjene u fiziološkim, neurološkim i imunološkim reakcijama kako bi se održala postojeća homeostaza i omogućilo preživljavanje (8). Odgovor na kirurški stres u velikoj je mjeri sličan reakciji izazvanoj traumatskom ozljedom i obuhvaća tri glavne komponente koje se na induciranu traumu kirurškim zahvatom aktiviraju određenim vremenskim slijedom. Aktivacija simpatičkog sustava, hormonalni i imunološki odgovor, a u novijim istraživanjima spominje se i genetski odgovor (9). Napredak anestezije i razumijevanje fizioloških reakcija tijekom operacije, omogućilo je razvoj anestezioloških postupaka blokade i lijekova koji imaju sposobnost modeliranja odgovora na stres koji se smatra nepotrebnim, ali i štetnim tijekom operacije, a sve u svrhu kontrole nepoželjnih reakcija ljudskog tijela tijekom operacijskog postupka i što boljeg ishoda liječenja.

Kiruršku ili slučajnu traumu u tkivu registriraju prvo nociceptori, slobodni aferentni živčani završeci, koji generiraju impuls s oštećenog mjesta i prenose do hipotalamus, točnije paraventirkularne jezgre i locusa coeruleusa, aktivirajući tako odgovor na stres. Nociceptivni signal prenosi se primarno mijeliziranim (A-delta) i nemijeliziranim (C) osjetilnim aferentnim vlaknima u blizini hipotalamus gdje se odlučuje na temelju generiranih signala s periferije o oslobođanju hormona koji stimuliraju proizvodnju hormona hipofize ili prekidu inhibicije hipofize i oslobođanje hormona (10). Živčane završetke aktiviraju, osim ozljede tkiva izazvane traumom, različiti stresori kao što su hipokalijemija, hiperkapnija, hipovolemija i prisutnost upalnih medijatora interleukina 1 (IL-1), interleukina 2 (IL-2) i TNF- $\alpha$  u neposrednoj blizini. Nadalje, senzorni podražaji se prenose u talamus i senzorni korteks smješten u postcentralnom girusu parijetalnog režnja, a preko limbičkog sustava završavaju u hipotalamusu inicirajući simpatički, neuroendokrini i metabolički integriran sustav odgovora. Zajedno, aferentni živčani signali s oštećenog mjesta i protuupalni citokini, imaju neto učinak na aktivaciju simpatičkog živčanog sustava, osovine hipotalamus-hipofiza-adrenalna žljezda, a kasnije i na upalne i imunološke promjene (11).

## **6. AKTIVACIJA AUTONOMNOG ŽIVČANOG SUSTAVA**

### **6. 1. ODGOVOR SIMPATIKUSA NA STRES**

Simpatički živčani sustav, sudjeluje u brzom odgovoru na stres, mijenjajući funkciju većine organa u tijelu, aktivacijom adrenergičnih receptora neurotransmiterima oslobođenih iz postganglijskih neurona (11). On je dio autonomnog živčanog sustava zaduženog za pripremu tijela na napornu tjelesnu aktivnost i „flight or fight“ odgovora na stres. Funkcijom autonomnog sustava upravljuju autonomni refleksi aktivirani djelovanjem stresora na tijelo. Informacije se prenose i integriraju u centru za kontrolu homeostaze, lokaliziranom u hipotalamusu i moždanom deblu, a odgovor u obliku živčanih signala mijenja aktivnost preganglijskih autonomnih neurona. Simpatički put sastoji se od preganglijskih neurona i aksona koji napuštaju središnji živčani sustav i tvore sinapse s perifernim postganglijskim neuronima, a signal iz centralnog živčanog sustava završava putem postganglijskih aksona na izvršnim organima koji su regulirani simpatikusom. Hipotalamus i moždano deblo održavaju i prate vitalne funkcije različitih organskih sustava, uključujući kardiovaskularni, dišni, gastrointestinalni i egzokrini (12).

### **6. 2. SIMPATIKUS-NADBUBREŽNA ŽLIJEZDA OS**

Posebnu ulogu u aktivaciji simpatikusa na stres ima nadbubrežna žlijezda. Stanice nadbubrežne srži smatraju se modificiranim simpatičkim postganglijskim neuronima i oslobađaju hormone izravno u cirkulaciju za razliku od neurotransmitera koji se otpuštaju iz postganglijskih živčanih vlakana i djeluju na izvršne organe pod utjecajem simpatikusa. Simpatički učinci ostvaruju se oslobođanjem noradrenalina iz adrenergičkih živčanih vlakana i hormona adrenalina i noradrenalina iz nadbubrežne srži zajedničkim imenom nazvani kateholaminima. Sinteza kateholamina u nadbubrežnoj srži pojačana je u uvjetima stresa. Približno 20 % kateholamina čini noradrenalin, dok preostalih 80 % otpada na adrenalin (12). Trajanje djelovanja kateholamina duže je nego noradrenalina oslobođenog iz simpatičkih živčanih vlakana, te su i sami učinci na tkiva produljeni. Adrenalin i noradrenalin cirkulirajući u krvi imaju sposobnost stimulirati tkiva koja nisu izravno inervirana vlaknima simpatičkih živaca: glatki mišići dišnog sustava, hepatociti u jetri i masne stanice u tijelu. Stimulaciju ostvaruju vežući se na adrenergičke receptore na tkivima koji se dijele u dvije skupine, alfa ( $\alpha$ ) i beta ( $\beta$ ), a u svakoj

skupini najmanje na dva podtipa receptora:  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\beta_1$  i  $\beta_2$ . Učinak noradrenalina ili adrenalina određen je raspodjelom tih receptora u određenom tkivu, vrsti receptora koje podražuju i biokemijskim svojstvima stanica u tom tkivu (13). Aktivacija različitih receptora u istim ili različitim tkivima može rezultirati suprotstavljućim reakcijama, kao što su kontrakcija i dilatacija. Simpatički sustav je brza komponenta odgovora na stres, reakcija „fight or flight“ i tijekom fizičkog napora. Pod tim uvjetima zadaća simpatikusa je priprema tijela na napor i zahtjeve stresa, a rezultat je povećan protok oksigenirane i hranjivim tvarima bogate krvi za tkiva kojima je to potrebno. Učinak simpatikusa najviše je zamijećen na sistemnoj cirkulaciji, metabolizmu i imunološkom sustavu. Glavna zadaća adrenalina i noradrenalina je povećati i adekvatno usmjeriti energiju prema metabolički aktivnijim tkivima tijekom stresa, prije svega skeletnim mišićima i mozgu. Preusmjeravanje energije postiže se povećanjem tlaka i vazokonstrikcijom jednih, a vazodilatacijom drugih krvnih žila (14). Aktivacijom adrenergičkih receptora, adrenalin i noradrenalin uzrokuju povećanje frekvencije i kontraktilnosti miokarda, a očituje se kao tahikardija i hipertenzije. Vaskularni odgovor konstrikcije krvnih žila povećava otpor i tlak, što uzrokuje preusmjeravanje krvi iz periferije prema unutarnjim vitalnim organima kako bi se smanjilo potencijalno krvarenje u slučaju ozljede (15). Renin-angiotenzin-aldosteronski sustav važan je čimbenik u održavanju volumena i povećanju tlaka u uvjetima stresa i traume. Glavni pokretač reakcije je renin koji se izlučuje iz jukstaglomerularnih stanica bubrega, djelomično kao rezultat povećane simpatičke eferentne aktivacije. Renin stimulira proizvodnju angiotenzina II koji potiče oslobađanje aldosterona iz kore nadbubrežne žljezde, što dovodi do reapsorpcije natrija i vode iz distalnih tubula u bubregu. Angiotenzin II je prepoznat po svojim učincima kao moćan vazokonstriktor, a također uzrokuje povećanje tlaka i zadržavanje vode u tijelu (16). Simpatikus djeluje na glatke mišiće vazokonstrikcijom, posebno u gastrointestinalnom i bubrežnom sustavu, a krv se preraspodjeljuje metabolički potrebnijim tkivima. Obrnuti učinci na glatke mišiće mogu se zamijetiti u dišnom sustavu, gdje prevladavaju  $\beta_2$  adrenergički receptori koji ukoliko su podraženi, izazivaju dilataciju glatke muskulature (bronhdilataciju) što povećava vitalni kapacitet pluća, pospješuje oksigenaciju krvi i eliminaciju ugljikovog dioksida iz tijela (12).

### 6. 3. METABOLIČKI UČINCI

Istaknuta značajka odgovora na ozljedu ili sepsu je hiperglikemija. Početno povećanje glukoze u krvi nakon ozljede posljedica je mobilizacije glikogena u jetri pod utjecajem kateholamina i drugih hormona stresa. Hiperglikemija traje i nakon iscrpljivanja zaliha glikogena zbog

značajnog povećanja proizvodnje glukoze u jetri. Povećanje proizvodnje glukoze je posljedica glukoneogeneze u jetri korištenjem aminokiselina, laktata, piruvata i glicerola kao supstrata. Metabolički učinci simpatikusa u jetri povećavaju brzinu glikogenolize (razgradnje glikogena do molekule glukoze) i glukoneogeneze (stvaranje nove glukoze) kako bi se osigurale dovoljne količine glukoze u krvi. Dodatni supstrati za energiju u stresu crpe se iz masnog tkiva. Aktivacijom  $\alpha$ -stanica gušterače, kateholamini potenciraju svoj metabolički učinak, oslobađanjem hormona glukagona u cirkulaciju. Glukagon se izlučuje u portalnu venu i u visokoj koncentraciji izravno utječe na metabolizam jetre tijekom stresa ili traume. Glukagon povećava ciklički adenzin monofosfat (cAMP) hepatocita i potiče glukoneogenezu, povećava glikogenolizu, lipolizu i ketogenezu u jetri tijekom stresnog odgovora i dijabetičke ketoacidoze. Masti pohranjene kao triglyceridi u masnom tkivu, lipolizom se pretvaraju u glicerol i masne kiseline. Razgradnja masti stimulirana je kateholaminima, a inhibirana je u prisutnosti inzulina koji potiče lipogenezu. Dobiveni glicerol je supstrat za glukoneogenezu u jetri. Slobodne masne kiseline mogu se metabolizirati kao gorivo ili ponovno esterificirati natrag u triglyceride. Adrenalin povećava brzinu i stupanj lipolize jer aktivira hormon-osjetljivu-lipazu, enzim koji kontrolira lipolizu adipocita. Nadalje, enzim je potaknut  $\beta 1$  adrenergičkim agonistima, a inhibiran inzulinom ili  $\alpha 2$  receptorima. Tijekom sepse ili traume lipoliza je posljedica povećane aktivnosti  $\beta 1$  ili smanjene aktivnosti  $\alpha 2$  receptora na adipocitima (17).

#### 6. 4. IMUNOLOŠKI UČINCI

Imunološki učinci kao i metabolički, također su važni u ranoj fazi odgovora na stres. Simpatički živčani sustav inervira sve limfoidne organe adrenergičkim vlaknima što znači da je imunološka reakcija organizma djelomično regulirana putem središnjeg živčanog sustava preko citokina i upalnih medijatora. Limfociti na svojim membranama imaju receptore za simpatičke neurotransmitere, npr.  $\beta$  adrenoceptore. Simpatička inervacija ima izražen utjecaj na proizvodnju antitijela, odgođenu preosjetljivost i stvaranje citotoksičnih T limfocita. Noradrenalin i adrenalin pojačavaju citotoksični odgovor T limfocita i smanjuju sintezu proinflamatornih citokina preko  $\beta 2$  receptora. Simpatikus, oslobađanjem noradrenalina iz živčanih završetaka, regulira imunosne stanice, aktivaciju, proliferaciju i izlučivanje produkata, te lokalizaciju antigena i migraciju limfocita (18).

## **7. ENDOKRINI ODGOVOR NA STRES**

Odgovor na stres karakteriziran je povećanim izlučivanjem hormona hipofize i aktivacijom simpatičkog živčanog sustava. Promjene u izlučivanju hipofize imaju sekundarne učinke na izlučivanje hormona iz ciljnih organa. Sveukupni metabolički učinak hormonskih promjena je povećani katabolizam, mobilizacija supstrata za energetske potrebe i aktivacija sustava za zadržavanje soli i vode i održavanje cirkulirajućeg volumena i kardiovaskularne homeostaze (12).

Središnji odgovor na stres započinje u hipotalamusu i moždanom deblu, te koordinira adaptivne reakcije organizma na bilo koje vrste stresora. Glavne komponente sustava stresa su kortikotropin oslobađajući hormon (CRH) i locus ceruleus/noradrenalin (LC / NE) sustav u mozgu, HPA os te autonomni živčani sustav. Aktivacija stresnog sustava dovodi do promjena koje poboljšavaju sposobnost organizma da prilagodi homeostazu i povećavaju šanse za preživljavanje. CRH i LC / NE sustavi potiču uzbudjenje i pažnju, mezokortikolimbički dopaminergički sustav sudjeluje u nagrađivanju, a hipotalamički  $\beta$ -endorfinski sustav suzbija osjet боли i time povećava analgeziju. Osim toga, CRH inhibira apetit i aktivira termogenezu putem kateholaminergičkog sustava. Različite komponente sustava odgovora na stres komuniciraju i integriraju odgovor na više mjesta unutar središnjeg živčanog sustava. CRH igra važnu ulogu u inhibiciji izlučivanja hormona koji oslobađa gonadotropin (GnRH) tijekom stresa, dok djelujući na sekreciju somatostatina inhibira i lučenje hormona rasta (GH), hormon koji oslobađa tireotropin (TRH) i tireotropin (TSH), potiskujući na taj način rast i funkciju štitnjače i reproduktivnog sustava. Sve tri funkcije primaju i ovise o pozitivnom kateholaminergičkom unosu. Glukokortikoidi istodobno inhibiraju CRH, LC / NE i  $\beta$ -endorfin sustav, a stimuliraju mezokortikolimbički dopaminergički sustav i amigdalu. Osim toga, oni izravno inhibiraju izlučivanje gonadotropina hipofize, GH i TSH (20).

Kritičan odgovor na homeostatske izazove, uključujući stresni podražaj, upravo je sinteza i oslobađanje glukokortikoida iz kore nadbubrežne žlijezde. Regulacija sinteze i izlučivanja kortikosteroida uključuje složeno međusobno djelovanje više područja mozga, čije se projekcije integriraju na PVN hipotalama. Neuroni unutar PVN oslobađaju nekoliko peptidnih glasnika u portalni krvotok hipofize na razini eminencije medijane, uključujući CRH i arginin-vazopresin (AVP). CRH i AVP stimuliraju sintezu i otpuštanje adrenokortikotropnog hormona (ACTH) iz prednje hipofize, koja je posredovana preko CRH-1 receptora. Povećanje cirkulirajućeg ACTH zatim stimulira sintezu i oslobađanje kortizola iz nadbubrežne kore, koji djeluje negativno, te inhibira daljnje lučenje ACTH. Oslobađanje kortizola uzrokovano stresom povećava

dostupnost glukoze i potiskuje funkciju imunog sustava i međustanične medijatore, koji mogu uzrokovati oštećenje tkiva i organa.(21)

## 7. 1. KORTIZOL

Kritičan odgovor na stresni podražaj je oslobađanje kortizola, posredovano HPA osi. Glukokortikoidi, kao što su kortikosteron i kortizol, pripadaju grupi steroidnih hormona koji se proizvode u kortexu nadbubrežne žlezde. Imaju brojne učinke i mogu djelovati na gotovo sve stanice u tijelu. Na primjer, glukokortikoidi reguliraju metaboličku aktivnost, imunološku funkciju i ponašanje. Razina glukokortikoida povećava se kao odgovor na različite stresore i pod kontrolom je HPA osi. Oslobađanje CRH potiče oslobađanje ACTH, koji potom stimulira proizvodnju glukokortikoida djelujući na zonu fasciculatu nadbubrežne žlezde. Nadbubrežna žlezda može izlučiti kortizol, kortikosteron ili oboje, ovisno o vrsti (22). Glavni učinci kortizola u stresu uključuju: supresiju inzulina i mobilizaciju zaliha energije (glukoneogeneza, glikogenoliza), povećanu proteolizu, zadržavanje natrija i vode što dovodi do očuvanja krvnog tlaka, supresije imunološkog odgovora i odgođenog zacjeljivanja rana kroz njegove učinke na sintezu kolagena.

Kortizol, kao i mnogi drugi fiziološki procesi u tijelu, ima cirkadijalni ritam, te je karakteriziran stalnim i reproducibilnim obrascem pod stabilnim fiziološkim uvjetima. Cirkadijski oscilator nalazi se u suprahijazmatskoj jezgri u hipotalamusu. Tijekom 24 sata razine kortizola dosežu najniže vrijednosti oko ponoći, kada je razina vrlo niska ili nedetektirana, a zatim počinje rasti oko 02:00 sata do 03:00 sata i doseže vrhunac oko 08:30 sati. Maksimalna postignuta razina kortizola bila je približno 399 nmol / L, dok je najniži kortizol bio <50 nmol / L (23). Razine kortizola se polako smanjuju tijekom dana. Faza cirkadijalnog ritma može se sinkronizirati s fazom ciklusa dan-noć, kojem je izložena. Ovaj proces inicira svjetlosna stimulacija specijalizirane skupine ganglijskih stanica mrežnice (24). Otpuštanje nadbubrežnog glukokortikoida pulsirajuće je prirode, a pojavljuje se u bazalnim uvjetima i održava se tijekom akutnog ili kroničnog stresa. Čini se da veličina odgovora može ovisiti o tome gdje se pojavljuje stresor s obzirom na fazu pulsnog otpuštanja kortizola. Pulsiranje je izuzetno važna komponenta funkcije HPA. Poremećaj impulsa (npr. konstantna dostupnost glukokortikoida) ometa signalizaciju glukokortikoidnih receptora.

Glukokortikoidi, točnije kortizol, konačan je rezultat aktivacije HPA osi i ostvaruje svoje učinke kroz sveprisutno raspoređene unutarstanične receptore. U odsutnosti liganda, neaktivirani glukokortikoidni receptor (GR) nalazi se prvenstveno u citoplazmi stanica. Glukokortikoidi imaju važnu ulogu u regulaciji bazalne aktivnosti HPA osi, kao i prestanku odgovora na stres djelovanjem na periferne centre, hipotalamus i hipofizu. Negativna povratna sprega glukokortikoida na izlučivanje CRH i ACTH služi za ograničavanje ukupne izloženosti organizma, te tako minimizira kataboličke, lipogenske, antireprodukтивne i imunosupresivne učinke tih hormona. Negativna povratna kontrola sekrecije CRH i ACTH je posredovana preko glukokortikoidnih receptora tipa II (24).

Kortizol ima snažne metaboličke učinke na mnogim tkivima, anaboličke u jetri i kataboličke u mišićima i mastima što dovodi do povećanja koncentracije glukoze u krvi. Kao i hormon rasta, adrenalin te glukagon, kortizol se također smatra dijabetogenim hormonom. Suprotstavlja se djelovanju inzulina u perifernim tkivima što smanjuje unos glukoze putem proteina prijenosa glukoze (GLUT-4) i povećava proizvodnju i oslobađanje glukoze iz jetre, procesom glukoneogeneze. Glukokortikoidi djeluju i na središnji živčani sustav, bubreg i fetus. U SŽS-u, kortizol može promijeniti podražljivost neurona, izazvati smrt neurona (osobito u hipokampusu) i može utjecati na raspoloženje i ponašanje pojedinaca. U bubregu kortizol povećava brzinu glomerularne filtracije (GFR) povećanjem glomerularnog protoka krvi i povećava izlučivanje fosfata smanjujući njegovu reapsorpciju u proksimalnim tubulima. U suvišku, kortizol ima efekte slične aldosteronu u bubregu uzrokujući zadržavanje soli i vode. To je zato što je kapacitet enzima  $11\beta$ -hidroksisteroid dehidrogenaze tipa 1 koji pretvara aktivni kortizol u neaktivni kortizol u tubulima bubrega preopterećen. Kortizol je tada dostupan za interakciju s aldosteronskim receptorom za koji ima jednaki afinitet.

Najvažniji učinak glukokortikoida je promjena i regulacija upalnog i imunološkog odgovora. Upala (povećana propusnost kapilara, privlačnost leukocita itd.) je rezultat ozljede tkiva koja se postiže različitim mehanizmima i posredovana je s nekoliko čimbenika čija je proizvodnja inhibirana upravo kortizolom. Neki od tih faktora sintetizirani su iz arahidonske kiseline. Kortizol inhibira sintezu te oslobađanje arahidonske kiseline, induciranjem lipokortina koji inhibira fosfolipazu A2. Osim toga, glukokortikoidi stabiliziraju lizosome, sprječavajući oslobađanje proteolitičkih enzima. Inhibiraju proliferaciju mastocita, proizvodnju citokina i retrutiranje leukocita na mjesto infekcije ili traume. Također utječu na broj i funkciju cirkulirajućih neutrofila, eozinofila i fibroblasta. Glukokortikoidi smanjuju broj cirkulirajućih limfocita iz timusa (T-stanice) i retrutiranje B limfocita. Neto rezultat je smanjenje staničnog i

humoralnog imuniteta (25). Međutim, citokini stimuliraju sustav stresa na više razina, SŽS-a i perifernog živčanog sustava, uključujući hipotalamus, autonomni sustav, hipofizu i nadbubrežnu žlijezdu, što povećava razinu glukokortikoida i time potiskuje upalnu reakciju. Ove akcije tvore još jednu važnu negativnu povratnu spregu koja štiti organizam od prelijevanja upalnog odgovora.

U krvi su kortikosteroidi u velikoj mjeri vezani proteinima plazme. Kortizol može biti vezan na kortizol vezujući protein (CBG), na albumine ili biti slobodan u krvi. Približno 80 % kortizola u bazalnim sekrecijskim uvjetima, vezano je na CBG, dok je 15 % vezano na albumini plazme. Dakle, samo se oko 5 % hormona nalazi u slobodnom obliku u krvi i dostupno je za djelovanje na receptore u uvjetima mirovanja. CBG iz skupine serinskih proteinaza djeluje kao rezervoar i regulator kortizola. Transport kortizola zasićen je već u niskom fiziološkom rasponu, te nije u stanju ublažiti utjecaj glukokortikoida na receptore tijekom stresa. CBG je reguliran negativnom povratnom spregom kortikosteroidima, a posljedica je smanjene CBG tijekom stanja kroničnog stresa (26). Vrlo vjerojatno CBG (kao i albumini u plazmi) mogu imati ulogu u prilagodbi odgovora na stres HPA osi i možda povećati utjecaj glukokortikoida tijekom razdoblja povišene sekretorne aktivnosti. Nedavne studije upućuju na to da osim transporta kortizola, CBG također može imati aktivnu ulogu u glukokortikoidnoj signalizaciji, bilo moduliranjem isporuke kortizola ili preuzimanjem aktivne uloge u signaliziranju na membrani (27).

Poznato je da postoji pozitivna korelacija s težinom kruškog stresa i oslobađanjem kortizola. Što je operacija teža, to je veći odgovor kortizola u stresu. Istraživanja hormonskog odgovora na stres pokazala su da se ACTH, kortizol, slobodni kortizol u mokraći i metaboliti kortizola u mokraći povećavaju kao odgovor na operaciju. Operacija i stres stimuliraju HPA os i simpatički živčani sustav kroz najmanje tri različita mehanizma: hipovolemičku stimulaciju baroreceptora, izravnu aferentnu stimulaciju i oslobađanjem citokina iz traumatiziranog tkiva. Osim toga, psihološki stres zbog postoperacijske боли i straha može pridonijeti porastu razine kortizola (28). Istraživanjem je utvrđena da je srednja preoperativna razina kortizola 453 nmol / L, a postoperativno poraste na 700 nmol / L. Studija iz 2003. godine pokazala je da se CBG smanjio postoperativno u usporedbi s preoperativnim vrijednostima, što je posljedica izlučivanja prouplnih citokina (IL-6) i porasta kortizola, koji oba sinergistički suzbijaju ekspresiju CBG u hepatocitima.

Posebnu pažnju potrebno je usmjeriti na pacijente koji ne mogu producirati iste obrasce stresnih odgovora tijekom operacije. Koliko je to kritički značajno govori činjenica da su takvi isti

pacijenti umirali u postoperativnom razdoblju čak i nakon uspješne operacije bez komplikacija. Glavna klinička opravdanost primjene dodatnog oralnog ili parenteralnog hidrokortizona je kod hipoadrenalnih bolesnika koji su podvrgnuti kirurškom zahvatu. Terapija kortikosteroidima potrebna je kako bi se omogućilo pacijentima da izdrže fiziološki stres operacije. Preporuke za doziranje prema europskim smjernicama predlažu davanje od 100 mg hidrokortizona intramuskularno prije indukcije anestezije, za sve operacije bez obzira na razinu težine i trajanja. Nakon početne doze, daljnje doziranje nakon operacije ovisno o težini operacije i tome može li pacijent uzeti oralne lijekove postoperativno. Farmakokinetička ispitivanja s oralnim dozama sugeriraju da doze od 100 mg dovode do razine kortizola koja znatno premašuje vršne razine koje su fiziološki opažene nakon zahtjevnih operacija. To je još više zabrinjavajuće kada se uzme u obzir da CBG pada tijekom operacije, što dovodi do povišene izloženosti slobodnom kortizolu. Štoviše, nova istraživanja upućuju na to da se fiziološke razine kortizola vraćaju na polazne vrijednosti već nakon prvog dana operacije, čak i nakon veće operacije. U slučaju da bolesnici prolaze kroz produžena razdoblja oporavka i stresa nakon operacije, infuzija niske doze hidrokortizona može se koristiti za održavanje razine kortizola duže vrijeme, kako bi se postigla razina kortizola u rasponu od 400-500 nmol / L (29).

Da je kortizol glavni hormon stresa dobro je pokazano povećanom stopom smrtnosti koja je opažena nakon primjene etomidata, sedativa kod kritično bolesnih pacijenata. Etomidat je karboksilirani imidazol koji se koristi kao intravenski anestetik. On blokira adrenalnu steroidogenezu, posebno inhibiranjem  $11\beta$ -hidroksilacije i  $17\alpha$ -hidroksilacije, što dovodi do smanjenog izlučivanja kortizola (30). Dugotrajna primjena etomidata za sedaciju tijekom više dana uzrokovala je adrenalnu insuficijenciju s povezanim povećanjem morbiditeta i smrtnosti (31). Naknadno je dokazano da se može primjenjivati jednokratno za indukciju u anesteziji. Općenito govoreći o HPA osi i glukokortikoidima, razina i trajanje intraoperativnih i postoperativnih koncentracija ACTH i kortizola dobro koreliraju sa stupnjem kirurške traume. Nedavna studija pokazala je da su pacijenti koji su podvrgnuti istraživanju s blagim stupnjem traumatske ozljede, u anesteziji s izofluranom u smjesi kisika i dušikovog oksida, imali povišene koncentracije ACTH, kortizola i adrenalina u plazmi samo nakon buđenja iz anestezije. Povećanje sekrecije ACTH tijekom operacije često je daleko veće od onoga koje je potrebno za postizanje maksimalnog adrenokortikalnog odgovora. Cirkadijalni ritam izlučivanja kortizola (maksimalne razine od 6 ujutro do 8 ujutro s kasnijim smanjenjem) se mijenja, ali se ne ukida nakon operacije. Međutim, nakon velike operacije ritam se može pomaknuti za čak šest sati (33).

## 7. 2. ARGININ VAZOPRESIN

Hormon AVP ili antidiuretski hormon (ADH) igra glavnu ulogu u kontroli homeostaze tjelesnih tekućina. ADH je kritičan za održavanje vazomotornog tonusa, a niske vrijednosti povezane su s razvojem ireverzibilnog šoka. On je važan hormon osmoregulacije i održavanja krvnog tlaka. Tijekom stresa, kao što je krvarenje, pokazalo se da se njegove razine brzo smanjuju. Čini se da djelotvornost leži u njegovoj sposobnosti da poveća osjetljivost kalcija u kiselom okruženju, čime se omogućuje učinkovitost kateholamina u održavanje vaskularnog tonusa. Također preusmjerava krv s periferije i povećava opskrbu vitalnih organa kisikom, smanjujući gubitak krvi i dopuštajući dodatno vrijeme za kirurški oporavak (34). Sintetizira se u parvocelularnim i magnocelularnim neuronima hipotalamusa, a pohranjuje u neurohipofizi. ADH pokazuje tri glavne fiziološke uloge: regulacija homeostaze vode, kontrakcija krvnih žila i kontrola izlučivanja ACTH iz hipofize preko različitih podtipova receptora. Primarna aktivnost ADH je ravnoteža tjelesnih tekućina održavanjem osmolalnosti plazme u uskim granicama i omogućavanje bubrežima da izlučuju vodu prema potrebama tijela i žedi (35).

Glavni poticaj za oslobođanje vazopresina je dehidracija koja rezultira povećanjem osmolalnosti plazme. Međutim, za istu promjenu osmolalnosti, natrij ima veći utjecaj na izlučivanje vazopresina u odnosu na ureu ili glukozu. Drugi poticaji za izlučivanje vazopresina su smanjenje volumena cirkulirajuće krvi i stresne situacije (36). Ciljna tkiva vazopresina su glavni sabirni tubuli bubrega (receptori vazopresina 2) i stanice vaskularnih glatkih mišića (receptori vazopresina 1A). Vazopresin povećava vodopropusnost promičući umetanje akvaporin 2 (AQP2) preko vezikula u luminalnu membranu tubularnih stanica bubrega. To omogućuje povećanje reapsorpcije vode kada je prisutna povoljna osmotska pokretačka sila (generirana nakupljanjem otopljene tvari u okolnom intersticiju). Osim toga, vazopresin ima dva druga učinka na tubule preko receptora vazopresina 2. U kortikalnim i medularnim kanalićima vazopresin stimulira reapsorpciju natrija djelovanjem na luminalni natrijev kanal (ENaC), potiče vodu izoosmotski i tako pomaže koncentrirati sve druge otopljene tvari u lumenu, dok u terminalnim unutarnjim medularnim tubulima, povećava propusnost za ureu aktiviranjem transportera ureje A1 i A3. Urea difundira u medularni intersticij i tako održava u intersticiju visoku koncentraciju koja pogoduje reapsorpciji vode (37). Ovi kombinirani učinci na nekoliko membranskih transportera i kanala zajedno doprinose koncentraciji urina, te zadržavanju natrija i ureje. Zadržavanje natrija ovisno o vazopresinu može doprinijeti hipertenziji, dok zadržavanje ureje može dovesti do povećanja koncentracije ureje u plazmi i,

posrednim mehanizmom, do povećanja brzine glomerularne filtracije (35). Izlaganje stresu uzrokuje povećanu ekspresiju i oslobađanje AVP-a iz hipotalamičkih neurona. AVP ne djeluje kao hormon stresa samo za vrijeme osmotskog podražaja nego se smatra da je važan i tijekom metaboličkog stresa gdje zajedno i AVP i CRH mogu stimulirali lučenje ACTH i serumskog kortikosterona HPA osi (38).

### 7. 3. HORMON RASTA

Hormon rasta ima središnju ulogu u modulaciji rasta od rođenja do kraja puberteta. GH je član obitelji hormona koja uključuje hipofizni prolaktin (PRL) i humani placentni laktogen (hPL) (40). Oslobađanje GH iz hipofize je pod kontrolom hipotalamusu preko oslobađajućeg faktora hormona rasta (GHRH), somatostatina i peptida grelina. GH otpuštanje stimulirano je hipotalamičnim GHRH-om, dok somatostatin, hormon koji se nalazi u hipotalamusu i D-stanicama gušterače, inhibira sekreciju GH (17). Osnovni mehanizmi fiziološke regulacije GH sekrecije su neuralni i endogeni ritam, spavanje, stres, vježbanje, prehrambeni i metabolički signali. Na izlučivanje GHRH-a i somatostatina mogu utjecati  $\alpha$ -adrenergični, dopaminergični i serotoninski podražaji (41). GH sekrecija je regulirana interakcijom GHRH i somatostatin i otpušta se u 10-20 impulsa u svakom 24-satnom ciklusu. Nedavna opažanja kod ljudi ukazuju da je vrijeme pojave GH impulsa prvenstveno pod nadzorom povremenog povlačenja somatostatina, a amplituda GH impulsa pokreće GHRH. Najviši pikovi u plazmi GH su pronađeni tijekom sporog vala spavanja, obično jedan do dva sata nakon usnivanja. GH val manje amplitude pojavljuje se tijekom dana u prosjeku približno svaka dva sata. Žene reproduktivne dobi imaju više GH amplitude, kao i višu međukoncentraciju GH.

Mnogi učinci GH su neizravni, posredovani somatomedinom ili inzulinu sličnom faktoru rasta (IGF). Somatomedin C / IGF-1, koji se proizvodi u jetri i somatomedin A / IGF-2 glavni su posrednici hormona rasta. GH ima jedinstvene metaboličke učinke; nakon početnog izlaganja (dva do tri sata) učinci nalikuju djelovanju inzulina, vjerojatno zbog samog oslobađanja inzulina, ali nakon duže (više od tri sata) izloženosti javljaju se antiinzulinski i anabolički učinci. GH uzrokuje intoleranciju glukoze što rezultira hiperglikemijom, a uzrok može biti smanjeno zadržavanje glukoza u splanhičnom krvotoku (tj. smanjeni unos u jetru i / ili povećana apsorpcija u crijevima). GH infuzija povećava lipolizu što posljedično dovodi do povećanja

koncentracije glicerola i neesterificiranih masnih kiselina. GH također povećava ugradnju aminokiselina u proteine.

IGF-1 posreduje glavne učinke GH. IGF-1 se sintetizira u mnogim tkivima kao odgovor na GH i ostale posrednike. Ima mitogenu i metaboličku aktivnost, a u plazmi se prenosi proteinom koji veže IGF-1 (IGFBP). Kontrola sekrecije GH regulirana je negativnom povratnom spregom s IGF-1 i samim GH. IGF-1 inhibira sekreciju GH tako da inhibira sekreciju GHRH i somatostatina u hipotalamusu i spriječava aktivnost GHRH u hipofizi, dok GH autoinhibira svoju sekreciju u hipotalamusu (41).

Nakon ozljede, opeklina i operacije koncentracije GH u krvi su povišene. Porast je otprilike proporcionalan stupnju traume. Tako nakon mišićno-skeletne povrede razine hormona rasta u plazmi bile su visoke odmah nakon ozljede (42). Zanimljivo je da aktivnost somatomedina u plazmi može pasti na vrlo nisku razinu nakon teške ozljede čak 2-3 dana nakon ozljede, što ukazuje na disocijaciju između GH i somatomedina. Umjesto toga, aktivnost somatomedina bila je u većoj mjeri povezana s koncentracijom inzulina, što se može objasniti dokazom da aktivnost somatomedina može odražavati nutritivno stanje, a inzulin može igrati ulogu u njegovoj regulaciji (otuda i naziv faktora rasta inzulina). Metabolički odgovor na ozljedu koji slijedi nakon rane "ebb" faze, je povećani gubitak dušika. Iako se izlučivanje inzulina može suzbiti akutno nakon tjelesne ozljede, koncentracije inzulina u plazmi su često abnormalno visoke do vremena maksimalnog izlučivanja dušika. Budući da somatomedini pojačavaju aktivaciju limfocita, depresija aktivnosti somatomedina kao odgovor na stres može biti očigledno oštećenje imunološke funkcije (43). Aktivnost somatomedina također može biti važna za zacjeljivanje prijeloma koji uključuje proliferaciju hrskavice (44). Povišena razina GH nastaje tijekom i nakon operacije. Povećana sekrecija hormona rasta povezana je s hiperglykemijom jer je neuronsko središte osjetljivo na smanjenje intracelularnog iskorištavanja glukoze, pa time stimulira GH. Čini se vjerojatnim da su promjene u izlučivanju nakon operacije samo odraz promjena intracelularnog iskorištavanja glukoze, a ne i primarni učinak. Negativna ravnoteža dušika nakon operacije također može biti posljedica povećane razgradnje unutarstaničnog proteina, kako bi se osigurale tvari za neoglukogenezu i tako nadoknadio energetski deficit zbog smanjenja intracelularnog iskorištavanja glukoze (45).

Koncentracije somatomedina (C / IGF-1) smanjene su kod neuhranjene djece i bolesnika u bolnicama, te dosljedno i pozitivno korelira s mjerjenjem ravnoteže dušika.

## 7. 4. GLUKAGON

Glukagon je antihipoglikemijski hormon koji povećava potrošnju energije i ima druge učinke koji nisu u skladu s primarnom ulogom. Povišen je kada je glukoza također povećana, na primjer u okolnostima psihološkog i metaboličkog stresa (46). Gušterača, točnije  $\alpha$ -stanice Langerhansovih otočića, izlučuju hormon izravno u portalni krvotok. Time je jetra izložena visokim koncentracijama glukagona i njegovim učincima. Prohormonski proglukagon je izražen u različitim tkivima (uglavnom u mozgu, gušterači i crijevima) i proteolitički se obrađuje u nekoliko peptidnih hormona na način specifičan za tkivo. Funkcionalni peptidi slični glukagonu (GLP-1 i 2) su obrađeni propoteinskim konvertazama (PC1-3) u stanicama crijeva, a funkcionalni glukagon PC2 u  $\alpha$ -stanicama gušterače. Glukagon djeluje na receptore identificirane u brojnim tkivima uključujući tkiva jetre, mozga, gušterače, bubrega, crijeva i masnom tkivu (47). Aktivacija glukagonskog receptora povećava cAMP u hepatocitima i potiče glukoneogenezu (inzulin ima suprotan učinak, smanjuje koncentraciju intracelularnog cAMP-a i sprječava glukoneogenezu). Osim toga, glukagon povećava glikogenolizu, lipolizu i jetrenu ketogenezu u jetri tijekom gladovanja i dijabetičke ketoacidoze. Stimulatori sekrecije glukagona uključuju hipoglikemiju, unos proteina, infuziju aminokiselina, endorfine, vježbanje, GH, adrenalin i glukokortikoide. Supresori izlučivanja glukagona uključuju infuziju ili per os unos glukoze, somatostatin i inzulin. Inzulin je anabolički hormon s mnoštvom učinaka. Omjer glukagona i inzulina je glavna odrednica stupnja glukoneogeneze. Tijekom gladovanja omjer se povećava (povećava se glukagon i smanjuje razina inzulina) i promiče se glukoneogenezu, dok se obrnuto događa u stanju hranjenja (17).

Oba tipa  $\alpha_1$  i  $\beta$  adrenergičkih receptora su prisutni na  $\alpha$ -stanicama gušterače i stimulirani, induciraju izlučivanje glukagona. Ovaj učinak događa se pri koncentracijama glukoze u plazmi koje obično inhibiraju otpuštanje glukagona (48). Taj se put može aktivirati tijekom stresa putem izravne simpatičke inervacije ili kroz sustavni odgovor kateholamina. Izravne projekcije postoje između jezgara osjetljivih na stres u hipotalamusu i gušterači, uključujući i paraventrikularnu jezgru (49).

Najbolje karakteriziran učinak glukagona je povećanje izlaza glukoze u jetri stimulacijom glikogenolize, što je kritično za njegovu ulogu u zaštiti protiv hipoglikemije. Povećana dostupnost glukoze je također adaptivni odgovor na situacije pri naporu. Hiperglikemijski učinak glukagona neovisan je o učinku drugih hormona stresa što je dokazano infuzijom kombinacije glukagona, adrenalina, noradrenalina i kortizola. Prekid glukagona uzrokuje

smanjenu proizvodnju glukoze u jetri (50). Zanimljivo je da glukagon u niskoj dozi može potaknuti sintezu glukoze u jetri kao odgovor na adrenalin, kao što na sličan način povećava glukoneogenezu kao odgovor na adrenalin kortizolom (51).

Glukagon ima pozitivne inotropne i kronotropne učinke na miokard. Učinak se bilježi unutar nekoliko minuta nakon davanja glukagona. Ovaj efekt se ne ukida autonomnom blokadom. Akutni stres može proizvesti periferne koncentracije glukagona u plazmi znatno veće od onih koje su doživljene tijekom gladovanja, a poznato je da fiziološke razine glukagona oko 100 pmol / L olakšavaju unos glukoze u miokard, što potvrđuje da glukagon ima ulogu u regulaciji srčane funkcije (52).

Glukagon ima glavnu zadaću u homeostazi energije stvarajući neto negativnu energetsku bilancu kroz smanjenje unosa hrane i povećanje potrošnje energije. Jedan od mehanizama kojim glukagon smanjuje unos hrane može biti odgoda pražnjenja želuca (53). Također, može biti posljedica vagusnog prijenosa glukagonskog signala na jezgre hipotalamusa koje reguliraju unos hrane. Anoreksični učinak glukagona ukinut je nakon selektivne vagotomije (54). Glukagonska sekrecija može biti izazvana hladnom aklimatizacijom. Adaptivna uloga glukagona u ovom slučaju upućuje na ponovljena opažanja da je glukagon termogeničan i povećava potrošnju kisika kada se primjenjuje egzogeno. Fiziološki procesi koji dovode do ove promjene nisu konačno utvrđeni, ali dva moguća kandidata uključuju: 1) povećanje termogeneze pomoću smeđeg masnog tkiva (BAT) i 2) ciklus supstrata.

Hiperglikemija se obično uočava pri prijemu i tijekom hospitalizacije zbog bolesti, traumatskih ozljeda, opeklina i kirurške intervencije. Ova prolazna hiperglikemija naziva se hiperglikemija izazvana stresom (SIH) i često se javlja u osoba bez dijabetesa. SIH ima mnogo istih hormonalnih poremećaja kao što je šećerna bolest, posebno apsolutni ili relativni nedostatak inzulina i višak glukagona. Relativni nedostatak inzulina, rezistencija na inzulin i istodobno povećanje suprotstavljujućih hormona (tj. glukagon, adrenalin i kortizol) prisutni su u svakog bolesnika s hiperglikemijom (56).

## 7. 5. INZULIN

Inzulin je peptidni hormon kojeg luče  $\beta$ -stanice Langerhansovih otočića gušterića i održava normalnu razinu glukoze u krvi olakšavajući unos glukoze u stanicu, regulira metabolizam ugljikohidrata, lipida i proteina te potiče staničnu diobu i rast kroz mitogene učinke (57). Opisan

je ultradijalni oscilacijski obrazac otpuštanja inzulina, uz varijaciju nakon obroka (58). Kao odgovor na stimulans kao što je glukoza, izlučivanje inzulina je karakteristično dvofazno, s početnom brzom fazom sekrecije inzulina, nakon čega slijedi manje intenzivno produženo oslobađanje hormona (59). S obzirom na ključnu ulogu inzulina u iskorištavanju i metabolizmu glukoze, nije iznenadujuće da glukoza ima višestruke utjecaje na biosintezu i sekreciju inzulina. Međutim, drugi čimbenici kao što su aminokiseline, masne kiseline, acetilkolin, polipeptid koji aktivira pituitarnu adenilat ciklazu (PACAP), inzulinotropni polipeptid ovisan o glukozi (GIP), GLP-1 i nekoliko drugih agonista, zajedno u kombinaciji, također utječe na te procese (60). Povišene razine glukoze induciraju "prvu fazu" sekrecije inzulina posredovanog glukozom oslobađanjem inzulina iz sekretornih granula u  $\beta$ -stanici. Ulaganje glukoze u  $\beta$ -stanicu aktivira glukokinazu, koja fosforilira glukozu u glukoza-6-fosfat (G6P), generirajući adenozin trifosfat (ATP) potiče pulsativno lučenje inzulina (61). Drugu fazu mogu aktivirati hormoni, kao što je vazoaktivni intestinalni peptid (VIP), PACAP, GLP-1 i GIP (60). Kod zdravih pojedinaca izlučivanje gušterače stimulirano glukozom je dvofazno. Intravenska primjena glukoze povezana je s brzom "prvom fazom" otpuštanja inzulina u roku od jedne minute, uz vrhunac od tri do pet minuta, i traje oko deset minuta; sporija "druga faza" izlučivanja inzulina počinje ubrzo nakon bolusa glukoze, ali nije vidljiva do deset minuta kasnije, traje koliko i hiperglikemija i proporcionalna je koncentraciji glukoze neposredno prije primjene glukoze (62). Prva faza lučenja inzulina predstavlja oslobađanje inzulina koji je već sintetiziran i pohranjen u sekretornim granulama; druga faza predstavlja sekreciju i pohranjenog i novosintetiziranog inzulina. Ukupna sekrecija inzulina odnosi se na ukupnu dozu glukoze i njezinu brzinu primjene; maksimalni odgovor gušterače kod ljudi javlja se s 20 g glukoze intravenozno tijekom tri minute (63). Glukoza ulazi u stanice na ATP neovisan način pomoću GLUT (64). Oni omogućuju različitim tipovima stanica korištenje glukoze u skladu s njihovim specifičnim funkcijama. Inzulin potiče unos glukoze u mišićno i masno tkivo i pretvaranje glukoze u glikogen i trigliceride. Također potiče stvaranje glikogena iz glukoze u jetri. Katabolizam proteina i lipoliza inhibirani su inzulinom. Koncentracije inzulina mogu se smanjiti nakon indukcije anestezije, a tijekom kirurškog zahvata ne dolazi do izlučivanja inzulina koji odgovara kataboličkom, hiperglikemijskom odgovoru. To može biti djelomično uzrokovano  $\alpha$ -adrenergičkom inhibicijom sekrecije  $\beta$ -stanica. Osim toga, postoji neuspjeh uobičajenog staničnog odgovora na inzulin, takozvane "rezistencije na inzulin", koji se javlja u perioperativnom razdoblju (13). Razine inzulina u stresu obično su normalne ili smanjene, što može biti rezultat povećanja aktivacija  $\alpha$ -receptora gušterače (65). Posrednici kao IL-1 i faktor nekroze tumora (TNF- $\alpha$ ) inhibiraju otpuštanje inzulina što dovodi do smanjene koncentracije

inzulina. Inzulinska rezistencija i prisutnost povećanog izlučivanja kontraregulatornih hormona rezultira nastankom stresne hiperglikemije (61).

Inzulinska rezistencija je stanje kad normalna ili povišena razina inzulina proizvodi oslabljeni biološki odgovor. Ovo se odnosi na oslabljenu osjetljivost odlaganja glukoze posredovano inzulinom. Inzulinska rezistencija obično se vidi u kataboličkom stresu zbog teške bolesti s implikacijama na morbiditet i smrtnost. Mehanizmi uključuju aktivaciju HPA osi koja rezultira izraženim povećanjem proturegulativnih hormona, kao i učincima upalnih citokina (66).

## 7. 6. SPOLNI HORMONI

Reproducitivna os inhibirana je na svim razinama od strane različitih komponenti HPA osi tijekom stresa. CRH smanjuje izlučivanje GnRH bilo izravno ili neizravno, stimuliranjem arkuatnih neurona na izlučivanje proopiomelanokortina (POMC) (67). Glukokortikoidi također imaju inhibitorni učinak na neurone GnRH, gonadotropne stanice hipofize i gonade (68). Tijekom upale ili stresa, povišene koncentracije citokina također rezultiraju supresijom reproduktivne funkcije putem inhibicije pulsirajućeg lučenja GnRH iz hipotalamus-a i steroidogenezu jajnika / testisa (69). Interakcija između CRH i hipotalamus-hipofiza-gonadne osi je dvosmjerna, s obzirom na to da estrogen povećava ekspresiju CRH gena (70). Dakle, CRH gen je važna meta gonadnih steroida i potencijalni je posrednik spolne razlike u odgovoru na stres i aktivnost HPA osi.

Stanice koje otpuštaju gonadotropine čine 7-15 % stanica u prednjoj hipofizi. Luteinizirajući hormon (LH) i folikulstimulirajući hormoni (FSH) su glikoproteini koji se oslobođaju pulsno kao odgovor na hipotalamički GnRH. Učestalost GnRH impulsa je kritični faktor koji određuje LH i FSH sintezu i sekreciju. Također važnu ulogu u sintezi i izlučivanju gonadotropina imaju inhibini, aktivini i folistatin. Spolni steroidi su važni regulatori GnRH i djeluju na oslobođanje gonadotropina klasičnim mehanizmom povratne sprege u hipotalamusu i hipofizi (71). FSH je odgovoran za razvoj folikula jajnika kod žena. Kod muškaraca, FSH održava epitel spermija. LH stimulira rast i razvoj Leydigovih stanica testisa koje proizvode testosteron. Kod žena, LH potiče sazrijevanje folikula jajnika i izlučivanje estrogena. Također stimulira formiranje žutog tijela iz folikula nakon ovulacije. Testosteron je steroid proizveden od kolesterola u Leydigovim stanicama testisa. Ima negativan povratni učinak na izlučivanje LH iz prednje hipofize. Ima važne učinke na anabolizam proteina i na rast, uz njegovu dobro poznatu ulogu u razvoju i održavanju muških sekundarnih spolnih karakteristika.

Promjena u gonadotropinima hipofize nakon operacije rezultira smanjenim koncentracijama testosterona do nekoliko dana, dok je koncentracije LH promjenjiva (72). Kod ženskih ispitanika, koncentracije estradiola se smanjuju do pet dana nakon operacije.

## 7. 7. TIREOIDNI HORMONI

Funkcija štitnjače također je inhibirana tijekom stresa. Aktivacija HPA osi je povezana sa smanjenom proizvodnjom TSH, kao i inhibicijom periferne konverzije relativno neaktivnog tiroksina u biološki aktivni trijodotironin (73). Na sekreciju tireoidnih hormona najviše utječu povećane koncentracije somatostatina i glukokortikoida. Somatostatin potiskuje i TRH i TSH, dok glukokortikoidi inhibiraju aktivnost enzima 5-deiodinaze, koji pretvara tiroksin u trijodotironin. Tijekom upalnog stresa, upalni citokini, kao što su TNF- $\alpha$ , IL-1, i IL-6, također aktiviraju sekreciju CRH i inhibiraju aktivnost 5-deiodinaze (74). Mjerenja serumskih hormona štitnjače i / ili TSH često su abnormalna u bolesnika hospitaliziranih zbog akutne bolesti. To su obično reverzibilni poremećaji otkriveni biokemijskim analizama, ali bez pridruženih simptoma hipo- ili hipertireoze. Takvo stanje nazvano je "eutireoidni sindrom", iako je bolji izraz "netireoidna bolest ". Smatra se da je rezultat djelovanja akutne bolesti i / ili lijekova na sintezu, transport i metabolizam hormona. To uključuje smanjenje serumskih razina trijodtironina (T3), niskog ili normalnog tiroksina (T4), normalnog slobodnog T4 i povišenog reverznog T3 (rT3), dok je TSH normalan. U postoperativnom periodu, kritično bolesnih pacijenata, primijećeno je da iako je serumski TSH kao odgovor na TRH normalan nakon operacije, maksimalni TRH-inducirani porast serumskog TSH i integrirani serumski TSH odgovor na TRH bili su potisnuti u ranom postoperativnom razdoblju. Postoperativna supresija TSH povezana je s povišenim koncentracijama dopamina. Također postoje dokazi da je oslobođeni TSH promijenio glikozilaciju i da je manje potentan stimulator za oslobađanje T4 u krvi. U teškim sistemskim bolestima, uključujući cerebrovaskularnu bolest, pothranjenost, gladovanje, infarkt miokarda, nakon operacije uočeno je povećanje konverzije T4 u rT3, tijekom liječenja kortikosteroidima, te kod visokih razina kateholamina, kao što su opeklina. Također je uočeno da su serumske razine enzima koji pretvaraju angiotenzin zajedno s hormonima štitnjače smanjene kao i T3 nakon operacije. Zabilježeno je i pogoršanje težine bolesti i smrtnosti u bolesnika sa značajnim smanjenjem koncentracija T5 i T4 te povišenim vrijednostima T3 RU i rT3 (13).

T4 i T3 izlučuju se u cirkulaciju štitne žlijezde pod utjecajem TSH. Male količine inaktivnog, obrnutog T3 (rT3) proizvode se u štitnjači. T3 se formira u tkivima monodeiodinacijom T4. T3 je tri do pet puta aktivniji metabolički od T4. Hormoni su u velikoj mjeri vezani na njihove vezne proteine, albumin, pre-albumin koji veže tiroksin i globulin koji veže tiroidne žlijezde (TBG). Slobodni hormoni štitnjače u plazmi su metabolički aktivni. Vrlo niske koncentracije slobodnih T3 i T4 prisutne su u cirkulaciji i u ravnoteži su s vezanim hormonom u plazmi i tkivima (13).

Sinteza i pohrana hormona štitnjače odvija se između folikularnih stanica i koloida. Različiti folikuli mogu biti u različitim stanjima aktivnosti. Jednom jodiran, tiroglobulin se unosi u koloid folikula. Potaknute TSH-om, kapljice tiroglobulina su uhvaćene od strane folikularnih stanica procesom pinocitoze. Fuzija kapljica s lisozomima rezultira hidrolizom molekula tiroglobulina i oslobođanjem T4 i T3. Oko 10 % T4 podvrgava se mono-deiodinaciji do T3 prije nego što se izluči i oslobođeni jod se reciklira.

Mnoga djelovanja tiroidnih hormona posredovana su njihovim vezanjem za nuklearne receptore koji imaju preferencijalni afinitet za T3. Receptori hormona štitnjače postoje u jezgri, a ne u citoplazmi, i mogu ostati vezani za DNA u odsutnosti vezanja hormona. Hormoni štitnjače stimuliraju potrošnju kisika većine metabolički aktivnih tkiva u tijelu. Značajne iznimke su mozak, slezena i prednji dio hipofize. Kao posljedica aktivnosti hormona štitnjače, povećava se brzina metabolizma i proizvodnja topline. Druge glavne aktivnosti hormona štitnjače su povećati apsorpciju ugljikohidrata iz crijeva, stimulirati i središnji i periferni živčani sustav te, dugoročno, utjecati na rast i razvoj. Postoji uska povezanost između aktivnosti tiroidnih hormona i kateholamina. Općenito, adrenalin i noradrenalin povećavaju brzinu metabolizma i stimuliraju živčani sustav. Hormoni štitnjače povećavaju broj i afinitet  $\beta$ -adrenoceptora u srcu i, u konačnici, povećavaju osjetljivost srca na djelovanje kateholamina.

Koncentracije ukupnog i slobodnog T3 smanjuju se nakon operacije i vraćaju u normalu nakon nekoliko dana. Koncentracije TSH se smanjuju tijekom prva dva sata, a zatim se vraćaju na preoperativne razine. Razlog za promjene ostaje nejasan, ali može biti pod utjecajem bliske veze između hormona štitnjače, kateholamina i kortizola. Egzogeni steroidi potiskuju T3, tako da hiperkortizolemija nakon operacije može također smanjiti koncentracije T3 (74).

## **8. UPALNI ODGOVOR**

Imunološki odgovor je neophodan za očuvanje zdravlja organizma i njegovu zaštitu od različitih vrsta patogena. To je složen sustav koji se sastoji od velikog broja komponenti koje obavljaju različite funkcije. Odgovarajuća i kontrolirana interakcija između tih komponenti nužna je za snažan i jak imunološki odgovor. Postoje, međutim, brojni faktori koji ometaju funkcioniranje imunološkog odgovora. Stres djeluje na imunološki sustav na način koji je često štetan (75). Akutni ili kratkotrajni odgovor na stres inducira brzu i značajnu preraspodjelu imunoloških stanica među različitim dijelovima tijela. Redistribucija leukocita izazvana stresom može biti temeljni odgovor preživljavanja koji usmjerava subpopulacije leukocita prema specifičnim ciljnim organima tijekom stresa i značajno povećava brzinu, učinkovitost i regulaciju imunološkog odgovora. Imunološki odgovori su općenito pojačani u tkivima koja su obogaćena leukocitima i potisnuti u odjeljcima koji su osiromašeni leukocitima tijekom / nakon stresa. Hormoni stresa organiziraju veliku preraspodjelu imunoloških stanica u tijelu. Kateholamini mobiliziraju imunološke stanice u krvotok, a adrenalin i kortizol nadziru mobilizaciju stanica vjerojatno do puteva nadzora tkiva, limfoidnog tkiva i mesta aktivne imunološke aktivacije. Čini se da subpopulacije imunih stanica pokazuju diferencijalne osjetljivosti i odgovore redistribucije na svaki hormon, ovisno o tipu leukocita (neutrofili, monociti ili limfociti) i njegovim sazrijevanjem / funkcionalnim značajkama (npr. monocita, T-stanica) (76).

### **8. 1. CITOKINI**

Citokini su skupina proteina koji uključuju interleukine i interferone. Oni se proizvode iz aktiviranih leukocita, fibroblasta i endotelnih stanica kao rani odgovor na ozljedu tkiva i imaju glavnu ulogu u posredovanju imuniteta i upale. Citokini djeluju na površinske receptore na mnogim različitim ciljnim stanicama i njihovi učinci se u konačnici stvaraju djelovanjem na sintezu proteina unutar tih stanica. Citokini imaju glavnu ulogu u upalnom odgovoru na operaciju i traumu. Oni imaju lokalne učinke posredovanja i održavanja upalnog odgovora na ozljedu tkiva, te također pokreću neke sistemske promjene koje se javljaju. Nakon velike operacije, glavni citokini su IL-1, tumor-nekrotizirajući faktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) i IL-6. Početna reakcija je oslobođanje IL-1 i TNF- $\alpha$  iz aktiviranih makrofaga i monocita u oštećenim tkivima. To stimulira proizvodnju i oslobođanje više citokina, posebno IL-6, glavnog citokina odgovornog za induciranje sistemskih promjena poznatih kao odgovor akutne faze (77).

Hormoni stresa, poglavito glukokortikoidi mogu imati različite učinke na različite pro-upalne citokine, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  i IL-6. Dnevne fluktuacije hormona bile su u stanju snažno utjecati na koncentracije TNF- $\alpha$ , dok je IL-1 odgovarao tek nakon povećanja razine kortizola uzrokovanih vježbanjem, a snižavanje IL-6 zahtijevalo je farmakološke koncentracije glukokortikoida. Konačno, dok su TNF- $\alpha$  i IL-1 strogo proučalni, IL-6 može imati i proučalne i protuupalne učinke (75).

IL-1 se naziva endogeni pirogen ili leukocitni endogeni faktor i modulira razne odgovore tkiva na upalu. Potiče hepatocite da sintetiziraju i oslobode reaktante akutne faze (npr., makroglobulin, komplement, imunoglobulini), djeluje kao adheziv endotela za monocyte, potiče rast fibroblasta, uzrokuje vrućicu i može biti uključen u razgradnju mišića (78). IL-1 također aktivira ekspresiju faktora stimulacije granulocitne kolonije (GCSF), faktora stimulacije kolonije granulocita-makrofaga (GM-CSF) i B-staničnog stimulirajućeg faktora-2 (BSF-2, također nazvanog IL-6) u endotelu stanice, pomoćnim T-stanicama, stanicama koštane srži i fibroblastima (79). Povišene koncentracije kateholamina u plazmi potiskuju proizvodnju IL-1 u monocitima pa je tako potvrđeno je da u sepsi sa smrtnim ishodom velika razina kateholamina doprinijela smanjenju aktivnost IL-1, dok su u preživjelih razine bile normalne (80). Aktivacija HPA osi uključuje učinke IL-1 na hipotalamičku noradrenergičku neurotransmisiju. Konkretno, IL-1 igra važnu ulogu u stresom izazvanoj modulaciji funkciranja memorije. Naime, niske razine IL-1 u mozgu potiču konsolidaciju memorije budući da visoke razine IL-1 izazvane kroničnim stresom, umanjuju konsolidaciju memorije. Povišenje razine IL-1 nakon kronične izloženosti stresu inducira simptome depresije, također preko izlučivanja glukokortikoida (81).

Interleukin-6 (IL-6) i faktor tumorske nekroze  $\alpha$  (TNF-  $\alpha$ ) su ključni medijatori u upali, morbiditetu i smrtnosti povezani sa sepsom. IL-6 ili BSF-2 proizvodi se u endotelnim stanicama i potiče sintezu fibrinogena u hepatocitima. Unutar 30-60 minuta nakon početka operacije povećava se koncentracija IL-6; promjena koncentracije postaje značajna nakon 2-4 sata. Proizvodnja citokina odražava stupanj traume tkiva, tako da je otpuštanje citokina najniže kod najmanje invazivnih i traumatskih postupaka, npr. laparoskopskih operacija. Nakon ovih operacija, koncentracije citokina su maksimalne nakon 24 sata i ostaju povišene 48-72 sati nakon operacije (82). Administracija TNF- $\alpha$  kod životinja rezultira većinom manifestacijom septičkog šoka, tj. hipotenzijom, metaboličkom acidozom, hemokoncentracijom, hiperglykemijom, hiperkalemijom, hemoragijskim lezijama GI trakta. Osim toga, TNF- $\alpha$  uzrokuje vrućicu izravnim djelovanjem na hipotalamus zajedno s IL-1. Također je pokazano da

TNF- $\alpha$  može dramatično smanjiti sintezu i aktivnost lipogenih enzima u kultiviranim adipocitima (17).

## 8. 2 ODGOVOR AKUTNE FAZE

Odgovor akutne faze na ozljedu ograničava tkivna oštećenja, izolira i uništava infektivni organizam i aktivira korake za povratak u normalnu funkciju. Odgovor traje samo nekoliko dana. Odgovor akutne faze sastoji se od promjena bazalne temperature u hipotalamusu i stvaranja febrilnog odgovora proizvodnjom PGE2, promjenom u sastavu proteina plazme i povećanja broja granulocita u krvi. IL-1 i IL-6 stimuliraju izlučivanje hormona ACTH i, posljedično, proizvodnju kortizola, dok krajnji produkt kortizol preko negativne povratne sprege inhibira proizvodnju citokina. Proteini akutne faze sintetizirani su u jetri, što se povećava tijekom ovog odgovora. Oni uključuju C-reaktivni protein (CRP), fibrinogen,  $\alpha$ 2-makroglobulin i druge antiproteinaze. Proteini su uključeni u nespecifični / specifični imunitet kao medijatori upale te u popravku tkiva. Proteini aktivne faze uključuju: CRP, koji povećava fagocitozu bakterija,  $\alpha$ 2 makroglobulin i druge anti-proteinaze te fibrinogene. Više od 30 proteina uključeno je u akutnu fazu odgovora. Neki se mogu koristiti kao korisni pokazatelji prisutnosti i opsega upalnog procesa, na primjer CRP. Povećanje koncentracije CRP-a u serumu slijedi promjene u IL-6. Proizvodnja drugih proteina u jetri, na primjer, albumina i transferina, smanjuje se tijekom odgovora akutne faze. Koncentracije cirkulirajućih kationa kao što su cink i željezo smanjuju se, djelomično kao posljedica promjena u proizvodnji transportnih proteina (77).

## 8. 3. ADIPOKINI

Masno tkivo, osim svojih klasičnih funkcija kao primarnog skladišta metaboličke energije, zadovoljavanja energetskih potreba u razdobljima deprivacije lipolizom masnog tkiva, također ima sposobnost sintetiziranja i lučenja različitih hormona nazvanih adipokinima. Oni su aktivni u nizu postupaka, kao što su kontrola unosa hranjivih tvari (leptin) i kontrola osjetljivosti na inzulin i upalne procese (TNF-  $\alpha$ , IL-6, otpornik, visfatin, adiponektin). Adipokini su skupina bioaktivnih molekula dobivenih iz masnog tkiva koje su važne u reguliranju različitih procesa kao što su apetit, metabolizam, distribucija masti, aktivnost inzulina i upala (83). Adiponektin, leptin i rezistin su poznati adipokini. Adiponektin ima antidijabetska svojstva jer povećava

osjetljivost na inzulin smanjenjem upale i oksidativnog stresa. Svojstva adiponektina osjetljiva na inzulin važna su u održavanju homeostaze metabolizma glukoze i lipida (84). Niska razina adiponektina usko je povezana s dijabetesom tipa 2, inzulinskom rezistencijom, pretilosti i kardiovaskularnim rizikom. Leptin je adipokin specifičan za masno tkivo i djeluje kao osjetilni faktor za regulaciju apetita, homeostaze glukoze, energetskog metabolizma i funkcija imunoloških stanica. Leptin je proučalni adipokin jer potiče aktivaciju monocita / makrofaga i proizvodnju proučalnih citokina. Povišene razine leptina se smatraju čimbenikom rizika za kardiovaskularne bolesti. Rezinstin je važan posrednik kardiovaskularne i metaboličke patogeneze. Visoke razine rezistina povezane su s upalom i dovode do disfunkcije vaskularnih stanica i induciraju sintezu slobodnih radikala u različitim stanicama (85).

## **9. ANESTEZIJA I STRES**

Tijekom kirurške operacije javlja se bol, mučnina, povraćanje, ileus, katabolizam uzrokovani stresom, oštećenje plućne funkcije, povećani srčani zahtjevi i rizik od tromboembolije. Ti problemi mogu dovesti do komplikacija, potrebom za dužim liječenjem u bolnici, kasnijim oporavkom. Razvoj anestetika modulira odgovore stresa i omogućuje bolji oporavak. Kada se ove tehnike kombiniraju s dobrom perioperativnom skrbi, naglašeno se poboljšava oporavak i skraćuje boravak u bolnici čak i kod velikih operacija. Anesteziolog ima važnu ulogu olakšavanja ranog postoperativnog oporavka osiguravanjem minimalno invazivne anestezije i ublažavanja boli, te surađuje s kirurzima, medicinskim sestrama i fizioterapeutima kako bi se smanjio rizik trajnih posljedica stresa i bol (86).

Veliko je zanimanje za modifikaciju odgovora na stres s obzirom na potencijalne korisne učinke na kirurški ishod pacijenta. Mjera u kojoj se odgovori mijenjaju ovisi o izboru korištenih analgetskih tehnika. Inhibicija odgovora na stres je najveća kod neuronske blokade s lokalnim anestetikom. Stoga je pažnja usredotočena uglavnom na učinke regionalne anestezije i analgezije, osobito epiduralne blokade s lokalnim anestetikom. Pojedinačne studije pokazuju da pružanje analgezije pomoću neuralne blokade dovodi do poboljšanja fizioloških varijabli u specifičnim organskim sustavima. Pojedinačna istraživanja često ne pokazuju korist u morbiditetu i mortalitetu jer je učestalost ozbiljnih komplikacija nakon operacije uglavnom niska, a broj ispitanih pacijenata je mali.

### **9. 1 PREOPERATIVNA PRIPREMA**

Operacija i anestezija povezani su sa složenim stresnim odgovorom koji je razmjeran veličini kirurške rane, vremenu operacije i količini intraoperativnog gubitka krvi i stupnju postoperativne boli. Pred operaciju potrebno je optimizirati pacijentovo stanje kako nepovoljni metabolički i hemodinamski učinci odgovora na stres ne bi predstavljali probleme u perioperativnom razdoblju. Umanjivanje reakcije na stres ključni je čimbenik u poboljšanju ishoda i smanjenju trajanja boravka u bolnici (87).

Preoperativna procjena uključuje anamnezu i fizikalni pregled, te određivanje funkcionalne sposobnosti pacijenta. Važno je pregledom obratiti pažnju na čimbenike rizika za srčane, plućne i infektivne komplikacije, te procijeniti nutritivni status pacijenta jer razina albumina manja od 32 g po L povećava rizik od pojave komplikacija. Tijekom preoperativne pripreme

može se davati kao premedikacija anksiolitike kako bi opustili pacijenta i smanjili anksioznost tijekom pripreme. Opuštanjem pacijenta smanjuje se i količina anestetičkog sredstva potrebnog za indukciju anestezije. Tipična sredstva koja se koriste za predmedikaciju su benzodiazepini koji se mogu dati 1-2 sata preoperativno per os (npr. diazepam, midazolam) ili intravenski neposredno prije nekih postupaka (88).

Tjeskoba vezana neposredno prije operacije uzrokovana je anksioznošću i nervozom, a posljedično tomu se aktivira autonomni živčani i endokrini sustav, kaskade odgovora na stres (87). To je uobičajena pojava u preoperacijskom periodu, a započinje od datuma planiranja određene operacije i progresivno se intenzivira do trenutka same operacije. Zabilježeno je da se učestalost preoperativne anksioznosti kreće od 11 % do 80 % među odraslim pacijentima (89). U djece je pak preoperativna anksioznost čimbenik rizika za postoperativno stanje anksioznosti (90). Tjeskoba negativno utječe na vitalne nalaze, produžuje razdoblje oporavka i vrijeme boravka u bolnici, te ima negativne učinke na postoperativnu bol, mučninu i povraćanje (91). Preoperativni stres povećava lučenje ACTH i kortizola preko osi HPA.

Anksioznost ako je izrazito prisutna u pacijenata može izrazito utjecati na kontrolu i modulaciju postoperativne боли (92). Posljedice toga su povećane potrebe za analgeticima u analgeziji pod nadzorom pacijenta te povećane potrebe za intraoperativnom anestezijom (91). Mjerenja predoperativne anksioznosti trebaju se provoditi kao rutinski postupci. Intramuskularna injekcija midazolama 30 minuta prije operacije smanjila je bol sedam sati nakon operacije, što upućuje da smanjenje preoperativne anksioznosti može rezultirati smanjenjem postoperativne боли (90). Danas se sve više istražuju različite metode koje nisu samo farmakološke, a uspješno smanjuju anksioznost (kranijalna stimulacija elektroterapijom ili CES) (91).

Pohranjeni kirurški pacijent ima veći rizik od postoperativnog morbiditeta i smrtnosti. Iz tog razloga je perioperativna prehrana važan dio terapije pacijenta kako bi se održala postojeća organska struktura i zarastanje rane. Preporučuje se izrazito neuhranjene pacijente hraniti najmanje sedam dana prije operacije. Zbog česte pojave predoperativne anksioznosti koja uzrokuje inzulinsku rezistenciju nakon operacije potrebno je unositi napitak bogat ugljikohidratima najmanje dva sata prije operacije. Tradicija posta prije operacije sve manje se primjenjuje jer narušava zdravstveno stanje pacijenata zbog čega nisu optimalno pripremljeni za kirurški odgovor na stres. Postoperativni oporavak svih kirurških bolesnika može se poboljšati ranim postoperativnim početkom enteralne prehrane. Ukoliko je enteralna primjena hrane nemoguća, parenteralna prehrana može premostiti dugo razdoblje bez hrane (93).

Prijeoperativna infuzija glukoze smanjila je metabolički i endokrini odgovor samo tijekom operacije. Primjećeno je najmanje povećanje postoperativne razine glukoze u krvi nakon primjene postoperativnih kristaloidnih otopina bez glukoze. Nema kliničkih dokaza da postoperativna primjena inzulina može spriječiti kirurški inducirani inzulinski rezistenciju (94).

U teškim kataboličkim stanjima, kao što su opeklane, sepsa i druge slučajne ozljede, dolazi do izražene inzulinske rezistencije. Inzulinska rezistencija je prisutna i nakon elektivnog kirurškog liječenja, ali daleko izraženija kod velikih operacija. Rezultati nedavnih pokusa na životinjama pokazali su da čak i kratka razdoblja lišavanja hrane, smanjenje rezervi ugljikohidrata, mijenjaju reakciju na stres. Taj je pojam rezultirao našim ispitivanjem o potrošnji ugljikohidrata povezanih s preoperativnim postom tijekom noći. Sadašnji rezultati pokazuju da aktivno predoperativno očuvanje ugljikohidrata može poboljšati postoperativni metabolizam jer je postoperativna pojava inzulinske rezistencije smanjena preoperativnom infuzijom glukoze (95).

Poremećaj homeostaze glukoze uzrokovan stresom je poznat otkad je Claude Bernard (1877.) opisao hiperglikemiju zbog krvarenja. Hiperglikemija je prisutna u mnogim stresnim situacijama, unatoč povišenom nivou inzulina. Inzulinska rezistencija je mehanizam pomoću kojeg tijelo reagira na stres i ozljede kod mnogih vrsta, a jedan je od odgovora na kirurški stres. U modernoj medicini nastoji se izravno ili neizravno smanjiti stres. Dostupni podaci pokazuju da otpornost na inzulin kod stresa i operacija šteti. Agresivno liječenje inzulinske rezistencije primjenom intravenskog inzulina rezultira izrazitim poboljšanjima ishoda. Dobrom preoperativnom pripremom može se smanjiti postoperativna inzulinska rezistencija kod operacija s jakim stresnim odgovorom budući da djeluje štetno i utječe na duljinu boravka. Piće bogato ugljikohidratima primjenjuje se dva sata prije početka anestezije. Za pacijente koji ne mogu pitи preoperativno uzimanje intravenske glukoze (brzinom infuzije 4–5 mg / kg tjelesne mase po minuti) ima isti učinak na postoperativnu inzulinsku rezistenciju. Nadalje, ako se ugljikohidrati daju kao napitak preoperativno, preoperativna žđ, glad i tjeskoba izrazito su smanjeni. Ukratko, prevencija ili liječenje inzulinske rezistencije u kirurškom stresu utječe na ishod. Postiti preko noći nije optimalan način pripreme pacijenata za operativni zahvat. Umjesto toga, predoperativni ugljikohidrati imaju kliničke koristi (96). Primjena tekućina je bitna komponenta poboljšanog oporavka nakon operacije (ERAS). Optimalno upravljanje započinje u predoperativnom razdoblju i nastavlja se kroz intraoperativnu i postoperativnu fazu. Preoperativno, bolesnike treba poticati na hidrataciju do dva sata prije indukcije anestezije bstrom tekućinom koja sadrži ugljikohidrate. Intraoperativno, terapija tekućinama treba imati

za cilj održavanje euvolemije individualiziranim pristupom. Dok neki pacijenti mogu imati koristi od ciljane terapije tekućinama, restriktivan pristup nula-ravnoteže intraoperativnom liječenju tekućinom može biti izbor. Postoperativno se preporučuje rano započinjanje oralnog unosa i prekid intravenske terapije (96).

## 9. 2 INTRAOPERATIVNI POSTUPCI

Anestezija prethodi bilo kojem operativnom postupku. Kritična faza anestezije upravo je indukcija, proces pokretanja opće anestezije primjenom lijeka ili kombinacije lijekova. Odabir lijekova za indukciju i održavanje anestezije ovisi o postojećem stanju pacijenta koje se anamnistički prikupi tijekom preoperativne procjene i prema planu anestezije. Uz indukciju i anesteziju potrebno je pacijenta priključiti na monitoring i zabilježiti vrijednosti. Prije primjene anestetika osim obavezogn otvaranja intravenoznog puta, također treba dati stopostotni kisik u trajanju od tri do pet minuta kako bismo zrak koji sadrži 78 % dušika u funkcionalnom preostalom kapacitetu pluća zamijenili kisikom. Time je preventivno osigurano dovoljno kisika tijekom indukcije ali i perioda opstrukcije gornjih dišnih putova ili apneje koja se može pojaviti tijekom intraoperativne pripreme. Indukcija opće anestezije može se postići intravenskim anesteticima (npr., ketamin 1-2 mg intravenski ili 5-10 mg intramuskularno, tiopenton 3-5 mg intravenski i propofol 1-2,5 mg / kg. Većina pacijenata prima injekciju opoidnog analgetika (Fentanil 1-2 µg / kg). Nakon primjene lijekova sljedeći korak inducijskog postupka je osigurati dišni put. Mišićni relaksansi pomažu pri postavljanju endotrhealnog tubusa (98).

Izbor anestetskog sredstva za indukciju temelji se uglavnom na farmakodinamskim svojstvima. Do sada su kardiovaskularni učinci anestetika bili glavni čimbenik odluke. Međutim, drugi čimbenici, kao što su dubina anestezije, učinci na sintezu kortizola, te bolje razumijevanje odnosa između farmakokinetike i farmakodinamike omogućili su novi pristup. Dostupnosti novih tehnika, kao što su totalna intravenska anestezija (TIVA), anestezija vođena cilnjom koncentracijom lijeka (target controlled infusion [TCI]) i inhalacijska indukcija, pokazali su da je put primjene lijeka koji se daje važan faktor za održavanje hemodinamske stabilnost. Sposobnost da se simultano održava ventilacija i relaksacija gornjih dišnih puteva još je jedan faktor, posebno kada se radi o komplikiranoj intubaciji, postavljanju laringealne maske ili intubaciji traheje bez neuromuskularne blokade (99).

TIVA koristi kombinaciju lijekova primijenjenu isključivo intravenskim putem. TCI je sustav za infuziju vođenu ciljanom koncentracijom lijeka. Najvažniji pribor koji se koristi za takvu vrstu anestezije su TCI pumpe koje kontrolirano i pouzdano postižu i održavaju koncentraciju lijeka u krvi. TCI omogućava korištenje infuzijskih sustava za titriranje dubine anestezije posebno za svakog pojedinog pacijenta prema jačini kirurškog podražaja. Najčešće upotrebljavani lijekovi su remifentanil ili sufentanil te propofol. Kako bi titracija anestetika bila jednostavnija i sigurnija, uz manju vjerovatnost predoziranja anesteticima i depresiju SŽS-a, tj. zbog praćenja dubine anestezije koristi se i bispektralni indeks monitoring (BIS). Vrijednost skora BIS-a proteže se u rasponu od 0 do 100, a stanje anestezije povezano je skorom 40-60. Elektrode BIS-a stavljuju se na čelo pacijentima, a vrijednosti se očitavaju na monitoru. Anesteziološki tehničar će postaviti uobičajeni monitoring pacijenta (elektrokardiogram (EKG), krvni tlak, saturacija kisika) te svakako mora imati najmanje dva venska puta. Anestetici se navlače u perfuzor šprice i apliciraju u pacijenta. Prednosti TIVA-e su: brzo i predvidljivo buđenje, hemodinamski stabilniji pacijenti, manja mogućnost postoperativne respiratorne depresije. Metabolički odgovor na kirurški zahvat je ublažen odnosno poboljšan u bolesnika operiranih u TIVI što pridonosi zadovoljstvu anesteziološkog tima, operatera i najvažnije samog pacijenta (100).

U svakodnevnoj kliničkoj praksi samo se propofol, remifentanil i sufentanil daju preko TCI sustava. Postoji nekoliko argumenata za primjenu TCI-a tijekom indukcije anestezije. Lakoća kojom se istim agensom potiče i održava anestezija (101), jednostavnost kojom se dubina anestezije može precizno odrediti i prilagoditi, te sposobnost smanjenja individualne varijabilnosti hipnotičkog efekta prednosti su TCI-anestezije (102). Nekoliko studija sugerira bolju hemodinamsku stabilnost i podnošljivost tijekom TCI propofola u usporedbi s ručnim podešavanjem doze propofola, uz određene iznimke. Propofol smanjuje odgovor kateholamina na intubaciju i razinu kortizola u krvi. U idealnom slučaju, opioid se mora davati isto u TCI sustavu, osim ako se ne uoči nestabilnost arterijskog tlaka. TCI propofol i remifentanil smanjili su učestalost pojave hipotenzije za 50 % u usporedbi s TCI propofolom i bolusom remifentanila prilagođeni po težini (103). Da se izbjegne hipotenzija, ravnoteža između propofola i ciljne koncentracije opioida mora pogodovati većoj koncentraciji propofola i nižoj koncentraciji opioida. Slično tome, smanjenje otkucanja srca pri gubitku svijesti veće je kada se propofol pri niskoj koncentraciji kombinira s alfentanilom u visokoj koncentraciji nego obrnuto (104). Ova jednostavnost prakse primjećena je i tijekom endoskopskih postupaka, gdje se promjene

arterijskog tlaka mogu smanjiti s 20 % na 10 % titracijom propofola do ciljanih koncentracija (101).

Ukratko, većina kardiovaskularnih štetnih učinaka povezanih s indukcijom anestezije rezultat su kombinacije i doze anestetika s opioidima. Etomidat je lijek izbora u bolesnika s poremećenom funkcijom kardiovaskularnog sustava te u bolesnika s hipovolemijskim šokom. Također, suprimira adrenokortikalni odgovor reverzibilnom inhibicijom 11-β hidroksilaze, blokira sintezu kortizola i aldosterona i smanjuje hiperglikemiju. Međutim, sinteza kortizola bit će promijenjena tijekom 24 sata odmah nakon pojedinačne primjene etomidata (99).

Glavna prednost opioidne anestezije je kardiovaskularna stabilnost dobivena tijekom indukcije i tijekom operacije, čak i kod bolesnika s ozbiljno oslabljenom funkcijom srca. Opoidi blokiraju stresni odgovor na razini hipotalamus i hipofize. Doze morfija povezane su s većom učestalošću kardiovaskularnih poremećaja, a u dozi od 1 mg/kg smanjuje porast hormona rasta i kortizola. Problem koji se često javlja je hipertenzija tijekom ili nakon sternotomije, što može rezultirati ishemijom miokarda i infarktom. Incidencija teške hipertenzije (porast sistoličkog tlaka više od 20 %) može se drastično smanjiti povećanjem doze opioda (do 140 mg / kg fentanila). Korištenje vrlo velikih doza opioda također će produžiti postoperativnu respiratornu depresiju. Visoke doze opioda mogu smanjiti ili sprječiti hormonske i metaboličke reakcije na stres. Kombinacija fentanila (50 mcg/kg), halotana i N<sub>2</sub>O blokiraju odgovor na porast kortizola i hormona rasta. Međutim, čak i vrlo velike doze fentanila ili njegovih novijih analoga ne sprječavaju značajno povećanje koncentracija kateholamina u plazmi. Prema nekim istraživanjima opoidi mogu smanjiti proizvodnju citokina, tj. sekreciju IL-6 glavnog upalnog odgovora na stres (106). Adrenergički lijekovi, poput klonidina ili deksametomidina, mogu ublažiti štetne kardiovaskularne reakcije tijekom indukcije anestezije. Klonidin i deksametomidin koče djelovanje simpatikusa jer smanjuju otpuštanje noradrenalina iz centralnih i perifernih živaca. Klonidin, α-2 agonist, dugo se koristio kao lokalni anestetski dodatak s dokazanom učinkovitošću za produljeno trajanje bloka perifernih živaca. U usporedbi s klonidinom, perineuralni deksametomidin poboljšava karakteristike bloka s povećanim rizikom od prolazne bradikardije (105).

### 9. 3 POSTOPERATIVNI STRESNI ODGOVOR

Postoperativno razdoblje povezano je s neuroendokrinim, metaboličkim i imunološkim promjenama, koje su kombinirani rezultat oštećenja tkiva, anestezije, postoperativne boli i psihološkog stresa (107). Najvažniji utjecaj na postoperativni ishod ozdravljenja i moguće komplikacije zbog infekcija, ima upravo supresija imunoloških odgovora na stres. (108). Isprepletenost i povratna komunikacija između neuroendokrinog i imunološkog sustava omogućuje da adekvatnim upravljanjem postoperativne boli možemo utjecati na ishod operacije, smanjujući srčane, plućne i metaboličke komplikacije (109).

Tehnike liječenja boli uključuju sistemsko davanje opijata po redovitom rasporedu ili na zahtjev (povremeni opijatni režim [IOR]), analgezija pod kontrolom bolesnika (PCA) i epiduralna analgezija pod kontrolom pacijenta (PCEA). Tehnike IOR-a i PCA uglavnom se temelje na opijatima, koji su najčešće korišteni lijekovi protiv bolova u postoperativnom razdoblju. Opijati suzbijaju imunološki sustav i čine organizam osjetljivijim na infekcije i metastaze (110).

Općenito je prihvaćeno da je IL-6 glavni citokin koji se oslobađa nakon rutinske operacije. Cirkulirajuće vrijednosti IL-1 $\beta$  i TNF- $\alpha$  se ne mijenjaju, dok se cirkulirajući IL-6 detektira 2-4 sata nakon početka operacije, što sugerira da novi protein sintetizira skupina makrofaga. Povećanje koncentracije IL-6 otprilike je proporcionalno težini operacije (111). Površinska kirurgija bila je povezana samo s prolaznim porastom IL-6, dok su velike vaskularne operacije ili artroplastika kuka bili povezani s velikim i trajnim porastom vrijednosti. Povezanost između koncentracije IL-6 i povećanja CRP, ukazuje da je jedna od glavnih funkcija IL-6 sinteza proteina akutne faze u jetri, ali također uključuje i kostimulaciju T-stanica, proliferaciju i diferencijaciju B-stanica i proliferaciju plazmacita (112). Sve je više dokaza da IL-6 može promijeniti funkciju hipofize, što potvrđuje dugo uvjerenje da postoji veza između endokrinog i imunološkog sustava. S obzirom da izlučivanje citokina nastaje kao odgovor na oštećenje tkiva, malo je vjerojatno da će se modificirati anestesijskim tehnikama. Opsežna epiduralna analgezija (T4-S5) za zdjelične operacije nije utjecala na promjene IL-6 (113). Steroidi visoke doze, kao što je prednizolon (30 mg/kg intravenski), oslabili su proizvodnju IL-6, ali bili su povezani s težim zacjeljivanjem rana i dehiscencijom crijevnih anastomoza (114). Upotreba velikih doza opioida (alfentanil) smanjila je prolazno povećanje IL-6, ali to nije potvrđeno kada je dana klinička doza fentanila (115). Postoji dokaz da je uporaba lokalnih anestetika smanjila imunološke posljedice operacije, uključujući smanjenu aktivaciju NK stanica, održan Th1 broj stanica i smanjenje proizvodnja IL-1 $\beta$  i IL-6, a povećan IL-2 (116).

Laparoskopske tehnike su izravno povezane sa smanjenom imunosupresijom i rizikom od infekcije, kao i brzim oporavkom (117). Istraživanja promjena u cirkulirajućim kataboličkim hormonima i IL-6 nakon kolecistektomije laparoskopski i klasičnom metodom pokazala su slične endokrine promjene, ali smanjeni odgovor IL-6 (118). Niži odgovor IL-6 je zbog smanjenja traume tkiva i povezan je sa smanjenim odgovorom na proteine akutne faze, smanjenom postoperativnom pireksijom i poboljšanim oporavkom. Međutim, sličnost promjena kortizola i kateholamina s dvije tehnike sugerira da su glavni podražaji hormonske sekrecije visceralna i peritonealna aferentna aktivnost, a ne podražaji koji proizlaze iz trbušne stijenke. Koncept da je oštećenje tkiva ključna odrednica oporavka potkrijepljen je istraživanjima u kojima je duljina rezanja trbuha varirala i upotrebom još manjih laparoskopskih luka (119). Pokazalo se da povećane vrijednosti cirkulirajućih IL-6 predviđaju postoperativne komplikacije, vjerojatno ukazujući na ozbiljnost upalnog odgovora na traumu ili bolest (120).

Tehnike analgezije epiduralnog i perineuralnog katetera su vrlo djelotvorne u kontroli postoperativne boli. Posljednjih godina nekoliko infiltrativnih tehnika dobivaju sve veću pažnju kao jednostavne i manje invazivne alternative temeljene na lokalnoj anesteziji u liječenju postoperativne boli. Mogu biti primijenjene kao pojedinačna doza ili kontinuirano putem katetera. Jednostavnost uporabe i sigurnost lokalnih anestetika prepoznata je kao jedna od najvažnijih klasa lijekova u perioperacijskom upravljanju boli. Lokalni anestetici izravno djeluju na tkivo na koje se primjenjuju i nemaju štetnih nuspojava kao primjena opioida. Jednostavne tehnike koje se isporučuju tijekom operacije, poput infiltracija na mjestu rane, preperitonealno / intraperitonealno davanje, blok transversus abdominis plane (TAP) i lokalna infiltracijska analgezija (LIA) kao jednokratna primjena ili kontinuirano uz pomoć katetera stavljenih pod nadzorom anesteziologa mogu igrati značajnu ulogu u poboljšanju postoperativne skrbi (121).

## 9. 4 OPĆA I REGIONALNA ANESTEZIJA

Anesteziju možemo podijeliti na opću ili regionalnu. Opća anestezija cijelo tijelo, uključujući i mozak, dovodi u stanje tijekom kojeg pacijent nema svijesti i ne osjeća ništa i neće se sjetiti ničega od kirurškog iskustva. Primjenjuje se injekcijom ili maskom za disanje ili ponekad oboje. Da bi kontrolirali disanje, pacijenti se intubiraju nakon davanja anestezije, a tubus se uklanja tek kada se pacijenti probude i kada je disanje zadovoljavajuće. Nakon buđenja iz anestezije, pacijenti mogu osjetiti dezorientaciju. Opća anestezija povezana je s mnogo boljom

hemodinamičkom stabilnošću od regionalne anestezije. Regionalna anestezija je ubrizgavanje lokalnog anestetika oko glavnih živaca ili leđne moždine kako bi se blokirala bol iz velike regije tijela. Ovisno o mjestu primjene anestetika može biti spinalna ili epiduralna injekcija lokalnog anestetika, a prednost je što je time izbjegнута intubacija i mehanička ventilacija, značajno smanjen gubitak krvi, te poboljšana postoperativna analgezija. Učinci mogu trajati od 8 do 12 sati postoperativno, ovisno o dozi, a time je smanjena potreba za lijekom protiv boli nakon operacije, kao i drugim nuspojavama operacije, poput mučnine.

Opća anestezija može izazvati potencijalne komplikacije, poput štetnih reakcija na lijekove, povećanja stope plućnih komplikacija, jakе hipotenzije i postoperativne mučnine i povraćanja. Regionalna anestezija može dovesti do intraoperativne hipotenzije, glavobolje, oštećenja neurona, a može biti kontraindicirana u bolesnika s teškom kritičnom stenozom aorte kao i u teškim poremećajima koagulacije (122).

Opća anestezija ima sposobnost ograničiti percepciju osjeta, ali ne eliminira u potpunosti odgovor na stres jer hipotalamus i dalje percipira štetne podražaje periferije čak i tijekom duboke anestezije. Tako se tijekom sternotomije može primijetiti porast pulsa i krvnog tlaka. Sva intravenska sredstva i anestetici u normalnim dozama imaju manji utjecaj na endokrine i metaboličke funkcije, ali i dalje ne blokira u potpunosti stresni odgovor. Opća anestezija ne blokira aferentni put prijenosa signala s periferije niti uklanja učinak citokina IL-6 i TNF- $\alpha$  (123).

Tijekom regionalne anestezije primjenjuje se lokalni anestetik u blizini leđne moždine i korijena živaca (spinalna, epiduralna), spinalnih živaca (paravertebralna) ili blizu perifernih živaca ili blag sedativ koji im omogućava da se opuste i / ili spavaju. Lokalni anestetici pružaju reverzibilni gubitak osjeta regije. Oni smanjuju bol i na taj način olakšavaju kirurške zahvate. Tehnike uključuju topikalnu anesteziju, infiltrativnu anesteziju i blokove perifernih živaca. Lokalni anestetici sigurniji su od općih ili sistemskih anestetika stoga se koriste kad god je to moguće. Relativno ih je lako administrirati i lako su dostupni. Istraživanja 2000. godine pokazala su da spinalna anestezija / analgezija i torakalna epiduralna anestezija / analgezija smanjuju postoperativni morbiditet i smrtnost u usporedbi s općom anestezijom i tradicionalnom, opioidnom poslijeoperativnom regulacijom boli. Spinalna i epiduralna anestezija (leđna anestezija) učinkovite su i sigurne metode. Važna metaanaliza 2000. godine zaključila je da spinalna anestezija / analgezija i torakalna epiduralna anestezija / analgezija smanjuju postoperativni morbiditet i smrtnost u usporedbi s općom anestezijom (puna

anestezija) i tradicionalnim, opioidnim poslijeoperativnim olakšanjem boli (3). Međutim, od sredine 1990-ih javljala se pojačana učestalost intraspinalnog krvarenja, infekcija i drugih ozbiljnih komplikacija povezanih sa spinalnom i epiduralnom anestezijom. Kasno otkrivanje i liječenje takvih komplikacija može izazvati trajnu paraplegiju (124).

Ispitivanja utjecaja različitih tehnika anestezije na koncentraciju razine kortizola u serumu različitih studija pokazali su da odabir tehnike anestezije utječe na intraoperativni odgovor na stres i na taj način značajno utječe na ishod i smanjenje postoperativne boli (125). Prigušenje endokrinog metaboličkog odgovora može smanjiti učestalost postoperativnih komplikacija (126). Mjerenjem koncentracije kortizola u skupini pacijenata s općom i regionalnom anestezijom pokazuju da je perioperativna i postoperativna koncentracija kortizola u serumu pacijenata sa spinalnom anestezijom značajno niža (127). Ova se razlika može pripisati spinalnoj anesteziji koja blokira osjetilne aferentne živčane impulse koji potječu od kirurške traume. Blokadom eferentnih i aferentnih puteva simpatičkog i somatskog živčanog sustava inhibirana je aktivacija neuroendokrine osi tijekom kirurških zahvata (128). Spinalna anestezija pokazala je bolju efikasnost u suzbijanju odgovora na kortizol u usporedbi s tehnikom opće anestezije. U suzbijanju hiperglikemijskog odgovora, obje vrste anestezije pokazale su se jednakom učinkovitim, iako je zabilježena neznatno niža glikemija u bolesnika koji su podvrgnuti spinalnoj anesteziji. Hemodinamički parametri pokazali su da je supresija adrenergičkog odgovora bila adekvatna u obje skupine, ali da je hemodinamska stabilnost bila bolja u grupi spinalne anestezije.

Danas u većim abdominalnim ili torakalnim operacijama najviše se koristi primjena epiduralno primijenjenih lokalnih anestetika uz opću anesteziju (intravensku i/ili inhalacijsku). Tijekom kombinirane opće i epiduralne anestezije (CGEA), štetni podražaj koji potječe s mjesta kirurškog zahvata blokira se na razini kralježnice, smanjujući potrebe anestetika (129). Dokazane prednosti CGEA uključuju rani oporavak od opće anestezije i bolja postoperativna analgezija, vjerojatno smanjenje gubitka krvi, srčanih aritmija ili ishemijskih događaja te postoperativno duboke venske tromboze (130).

Opsežna epiduralna analgezija s lokalnim anesteticima spriječit će endokrine i metaboličke reakcije na operaciju u zdjelici i na donjim udovima. Epiduralna blokada dermatoma T4 do S5, spriječila je povećanje koncentracije kortizola i glukoze kao odgovor na histerektomiju. Aferentni put s operativnog mjesta u središnji živčani sustav i HPA, te eferentni autonomni

živčani put do jetre i nadbubrežne žljezde, bili su blokirani. Time se ukidaju adrenokortikalni i glikemijski odgovori na operaciju.

Kod operacija u gornjem dijelu abdomena ili torakalnih operacija nije moguće u potpunosti spriječiti reakciju hormona hipofize, čak ni s opsežnom blokadom epiduralne anestezije. Epiduralni blok do C6 dermatoma inhibira glikemijske promjene, ali ne i povećanje koncentracije kortizola kao odgovor na veliku abdominalnu i torakalnu operaciju. Ostala istraživanja potvrđuju ove nalaze. Neuspjeh se sastoji od neadekvatne ili nepotpune aferentne somatske i simpatičke neuronske blokade koja omogućava aktivaciju hipofize i samim tim oslobađanje kortizola iz nadbubrežne kore pod utjecajem ACTH-a, dok efektivna blokada živaca u nadbubrežnoj moždini i jetri inhibira hiperglikemijske odgovore. Naknadni su pokušaji poboljšanja na aferentnoj blokadi korištenjem vagalne blokade, splahničnog živčanog bloka ili kontinuirane intraperitonealne primjene lokalnog anestetika, ali nijedna tehnika nije u potpunosti ukinula reakciju na stres kod velikih abdominalnih ili torakalnih zahvata (13).

## **9. ZAKLJUČAK**

Akutni stresni odgovor na operativni zahvat uključuje niz hormonskih promjena iniciranih neuronskom aktivacijom HPA osi. Općenito, veličina i trajanje odgovora proporcionalni su kirurškoj ozljedi i razvoju komplikacija. Endokrini sustav hipofize i nadbubrežne žljezde aktivira se tijekom operacije, a glavni posrednici odgovora su adrenalin, noradrenalin, ADH, ACTH i kortizol. Najvažniji čimbenici su pacijent, operacija i anestezija. Anestezija može utjecati na stresni odgovor blokadom aferentnog puta (lokalni anestetici) ili centralnom modulacijom (opća anestezija). Trenutno je nemoguća potpuna periferna blokada nociceptivnog sustava. S obzirom na smanjenje endokrinog odgovora na stres, inhalacijska anestezija hlapljivim anesteticima i dušikovim oksidom može biti manje učinkovita od neuroleptičke, spinalne ili epiduralne anestezije. Odmah nakon intubacije primjećuju se brzi porasti endokrinih parametara. Uz središnju modulaciju boli i stresa, i halotan i enfluran inhibiraju oslobađanje kateholamina iz nadbubrežne medule. Inhalacijska i intravenska anestezija vrlo su moćne i učinkovite u kontroli stresnog odgovora, čak i tijekom velikih operacija, zbog njihovih središnjih učinaka. Spinalna i epiduralna anestezija, kao i u kombinaciji s općom anestezijom, mogu smanjiti reakciju endokrinog stresa zbog simpatičke blokade, u kombinaciji s aferentnom blokadom vlakana središnje moždine koja modulira HPA sustav. Spinalna anestezija efikasnija je u suzbijanju odgovora na kortizol u usporedbi s općom anestezijom. U suzbijanju hiperglikemijskog odgovora, obje vrste anestezije pokazale su se jednakо učinkovitima, iako je zabilježena neznatno niža glikemija u bolesnika koji su podvrgnuti spinalnoj anesteziji. Hemodinamski parametri pokazali su da je supresija adrenergičkog odgovora bila adekvatna u obje skupine, ali da je hemodinamska stabilnost bila bolja u grupi spinalne anestezije. Na temelju metaboličkih, hormonalnih i hemodinamskih odgovora, spinalna anestezija pokazala se učinkovitijom od opće anestezije u suzbijanju reakcije na stres tijekom velikih postupaka u abdominalnoj, urološkoj i ortopedskoj kirurgiji. Regionalna anestezija s lokalnim anesteticima inhibira stresni odgovor na operaciju i može utjecati na postoperativni ishod blagotvornim učincima na rad organa.

## **10. ZAHVALE**

Zahvaljujem svojoj mentorici doc. dr. sc. Danieli Bandić Pavlović na savjetima i pomoći pri izradi diplomskog rada.

Veliko hvala mojoj obitelji koja me je tijekom cijelog studiranja motivirala i podržavala u mojim odlukama. Ovaj rad je odraz njihove potpore i razumijevanja za sve izazove koje nosi medicina. Najviše moram zahvaliti mojim roditeljima koji su prolazili svaki ispit i stres zajedno i dijelili moje uspjehe i padove. Hvala mojim prijateljicama Karli, Matei, Iskri i Jeleni koje su mi uvijek bile spremne pomoći i danas su mi iznimna podrška u mom zvanju.

Ovaj rad posvećujem dvjema ženama u mom životu koje su imali najviše utjecaja na moje obrazovanje, mojoj baki Ljubici koja nikada nije prestala vjerovati u mene i moliti za moje uspjehe i mojoj majci Roberti koja me je naučila da nikada ne treba odustati čak i kad misliš da najviše gubiš.

Hvala Oliveru na pomoći, podršci i razumijevanju tijekom pisanja ovog rada.

## **11. LITERATURA**

1. Firdaus S. Dhabhar, Bruce S.Mcewen. Acute stress enhances while chronic stress suppresses immune function in vivo: A potential role for leukocyte trafficking. *Brain Behavior & Immunity.* 1997;11:286–306.
2. McEwen BS. Stressed or stressed out: what is the difference?. *J Psychiatry Neurosci.* 2005;30(5):315–318.
3. Dhabhar FS. The short-term stress response - Mother nature's mechanism for enhancing protection and performance under conditions of threat, challenge, and opportunity. *Front Neuroendocrinol.* 2018;49:175–192.
4. Selye H. Stress and the general adaptation syndrome. *Br Med J.* 1950;1(4667):1383–1392.
5. Kinney, J.M. Sir David Cuthbertson: a tribute to greatness. *Clinical Nutrition,* 1989;6(8):279-280
6. Cuthbertson D.P. Post-shock metabolic response. *The Lancet,* 1942;239(6189):433-437
7. Jan BV, Lowry ST. Systemic response to injury and metabolic support. In: Brunicardi FC, Andersen DK, Billiar TR, Dunn DL, Hunter JG, Matthews JB, Pollock RE, editors. Schwartz's Principles of Surgery. 9th ed. New York: Mc Graw-Hill; 2010. pp. 15–49.
8. Giannoudis, Peter V. et al. Surgical stress response. *Injury* 2006;37(5):S3–S9.
9. Finnerty CC, Mabvuure NT, Ali A, Kozar RA, Herndon DN. The surgically induced stress response. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2013;37(5 Suppl):21S–9S.
10. Kehlet H. Surgical stress:the role of pain and analgesia. *Br J Anaesth.* 1989;63:189-195.
11. Preiser JC, Ichai C, Orban JC, Groeneveld AB. Metabolic response to the stress of critical illness. *Br J Anaesth.* 2014;113(6):945-54.
12. McCorry LK. Physiology of the autonomic nervous system. *Am J Pharm Educ.* 2007;71(4):78.
13. Desborough JP. The stress response to trauma and surgery. *Br J Anaesth.* 2000;85(1):109-

14. Won E, Kim YK. Stress, the Autonomic Nervous System, and the Immune-kynurenone Pathway in the Etiology of Depression. *Curr Neuropharmacol*. 2016;14(7):665–673.
15. Schneiderman N, Ironson G, Siegel SD. Stress and health: psychological, behavioral, and biological determinants. *Annu Rev Clin Psychol*. 2005;1:607–628.
16. Aguilera G, Kiss A, Luo X, Akbasak BS. The renin angiotensin system and the stress response. *Ann N Y Acad Sci*. 1995;29;771:173-86.
17. Charles Weissman; The Metabolic Response to Stress: An Overview and Update. *Anesthesiology* 1990;73(2):308-327.
18. Livnat S, Madden KS, Felten DL, Felten SY. Regulation of the immune system by sympathetic neural mechanisms. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1987;11(2-3):145-52.
19. Charmandari E, Tsigos C, Chrousos G. Endocrinology of the stress response. *Annu Rev Physiol*. 2005;67:259-84.
20. Tsigos C1, Chrousos GP. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, neuroendocrine factors and stress. *J Psychosom Res*. 2002;53(4):865-71.
21. McCarty R. Learning about stress: neural, endocrine and behavioral adaptations, Stress. 2016;19(5):449-75.
22. Debono M., Ghobadi C., Rostami-Hodjegan A., Huatan H., Campbell M.J., Newell-Price J., et al. Modified-release hydrocortisone to provide circadian cortisol profiles. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(5):1548-54.
23. Taves MD, Gomez-Sanchez CE, Soma KK. Extra-adrenal glucocorticoids and mineralocorticoids: evidence for local synthesis, regulation, and function. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2011;301(1):E11–E24.
24. Balsalobre A, Brown SA, Marcacci L, Tronche F, Kellendonk C, Reichardt HM, Schütz G, Schibler U. Resetting of circadian time in peripheral tissues by glucocorticoid signaling. *Science*. 2000;289(5488):2344-7.
25. E, Tsigos C, Chrouso G. Endocrinology of the stress response. *Annu Rev Physiol*. 2005;67:259-84.

26. Moisan MP, Minni AM, Dominguez G, Helbling JC, Foury A, Henkous N, Dorey R, Beracochea D. Role of corticosteroid binding globulin in the fast actions of glucocorticoids on the brain. *Steroids*. 2014;81:109-115.
27. Nussey S, Whitehead S. *Endocrinology: An Integrated Approach*. Oxford: BIOS Scientific Publishers; 2001. Chapter 4, The adrenal gland.
28. Spencer RL, Miller AH, Moday H, McEwen BS, Blanchard RJ, Blanchard DC, Sakai RR. Chronic social stress produces reductions in available splenic type II corticosteroid receptor binding and plasma corticosteroid binding globulin levels. *Psychoneuroendocrinology*. 1996;21:95-109.
29. Chan S, Debono M. Replication of cortisol circadian rhythm: new advances in hydrocortisone replacement therapy. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2010;1(3):129–138.
30. Khoo B, Boshier PR, Freethy A, Tharakan G, Saeed S, Hill N, Williams EL, Moorthy K, Tolley N, Jiao LR, Spalding D, Palazzo F, Meeran K, Tan T. Redefining the stress cortisol response to surgery. *Clin Endocrinol*. 2017;87(5):451-458.
31. Wagner RL, White PF, Kan PB, Rosenthal PH, Feldman D 1984 Inhibition of steroidogenesis by the anesthetic etomidate. *N Engl J Med*. 1984;310(22):1415-21.
32. Watt I, Ledingham IM. Mortality amongst multiple trauma patients admitted to an intensive therapy unit. *Anesthesia* 1984;39(10):973–981
33. Absalom A, Pledger D, Kong A. Adrenocortical function in critically ill patients 24 hr after a single dose of etomidate. *Anesthesia* 1999;54(9):861–867
34. Carmalt JL, Duke-Novakovski T, Schott HC 2nd, van der Kolk JH. Effects of anesthesia with isoflurane on plasma concentrations of adrenocorticotrophic hormone in samples obtained from the cavernous sinus and jugular vein of horses. *Am J Vet Res*. 2016;77(7):730-7.
35. Anand T, Skinner R. Arginine vasopressin: the future of pressure-support resuscitation in hemorrhagic shock. *J Surg Res*. 2012;178(1):321-9.
36. Bankir L, Bichet DG, Morgenthaler NG. Vasopressin: physiology, assessment and osmosensation. *J Intern Med*. 2017;282(4):284-297.
37. Robertson GL. The regulation of vasopressin function in health and disease. Recent progress in hormone research 1976;33:333-85.

38. Bankir L, Bichet DG, Bouby N. Vasopressin V<sub>2</sub> receptors, ENaC, and sodium reabsorption: a risk factor for hypertension? *Am J Physiol Renal Physiol.* 2010;299(5):F917-28
39. Yadawa AK, Chaturvedi CM. Expression of stress hormones AVP and CRH in the hypothalamus of *Mus musculus* following water and food deprivation. *Gen Comp Endocrinol.* 2016;239:13-20.
40. Caicedo D, Díaz O, Devesa P, Devesa J. Growth Hormone (GH) and Cardiovascular System. *Int J Mol Sci.* 2018;19(1):290.
41. Kato Y, Murakami Y, Sohmiya M, Nishiki M. Regulation of Human Growth Hormone Secretion and Its Disorders. *Intern Med.* 2002;41(1):7-13.
42. Hedfors E, Holm G, Pettersson D. Activation of human peripheral blood lymphocytes by concanavalin A dependence of monocytes. *Clin Exp Immunol.* 1975;22(2):223–229.
43. Wright PD, Johnston ID. Growth-hormone secretion after surgery. *Lancet.* 1972;2(7784):975.
44. Frayn KN, Price DA, Maycock PF, Carroll SM: Plasma somatomedin activity after injury in man and its relationship to other hormonal and metabolic changes. *Clin Endocrinol* 1984;20:179-187.
45. Sevitt S. Bone repair and fracture healing in man. *Injury.* 1982;13(6):532–533
46. Jones BJ, Tan T, Bloom SR. Minireview: Glucagon in stress and energy homeostasis. *Endocrinology.* 2012;153(3):1049–1054.
47. Bednářová A<sup>1</sup>, Kodrík D, Krishnan N. Unique roles of glucagon and glucagon-like peptides: Parallels in understanding the functions of adipokinetic hormones in stress responses in insects. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol.* 2013;164(1):91-100.
48. Vieira E, Liu YJ, Gylfe E. Involvement of α<sub>1</sub> and β-adrenoceptors in adrenaline stimulation of the glucagon-secreting mouse α-cell. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2004;369(2):179–183.
49. Jansen AS, Hoffman JL, Loewy AD. CNS sites involved in sympathetic and parasympathetic control of the pancreas: a viral tracing study. *Brain Res* 1997;766:29–38.

50. McGuinness OP, Murrell S, Moran C, Bracy D, Cherrington AD. The effect of acute glucagon removal on the metabolic response to stress hormone infusion in the conscious dog. *Metabolism* 1994;43:1310–1317.
51. Lecavalier L, Bolli G, Gerich J. Glucagon-cortisol interactions on glucose turnover and lactate gluconeogenesis in normal humans. *Am J Physiol* 1990;258:E569–E575.
52. Harney JA, Rodgers RL. Insulin-like stimulation of cardiac fuel metabolism by physiological levels of glucagon: involvement of PI3K but not cAMP. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008;295:E155–E161.
53. Chernish SM, Brunelle RR, Rosenak BD, Ahmadzai S. 1978. Comparison of the effects of glucagon and atropine sulfate on gastric emptying. *Am J Gastroenterol* 1978;70:581–586.
54. Martin JR, Novin D, Vanderweele DA. Loss of glucagon suppression of feeding after vagotomy in rats. *Am J Physiol* 1978;234:E314–E318.
55. Samoilov M, Plyasunov S, Arkin AP. Stochastic amplification and signaling in enzymatic futile cycles through noise-induced bistability with oscillations. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102:2310–2315.
56. Harp JB, Yancopoulos GD, Gromada J. Glucagon orchestrates stress-induced hyperglycaemia. *Diabetes Obes Metab*. 2016;18(7):648–653.
57. Wilcox G. Insulin and insulin resistance. *Clin Biochem Rev*. 2005;26(2):19–39.
58. Porksen N, Hollingdal M, Juhl C, Butler P, Veldhuis JD, Schmitz O. Pulsatile insulin secretion: detection, regulation, and role in diabetes. *Diabetes*. 2002;51(1):S245–54.
59. Marik, P.E. & Raghavan, M. Stress-hyperglycemia, insulin and immunomodulation in sepsis. *Intensive Care Med*. 2004; 30(5):748-56.
60. Bratanova-Tochkova TK, Cheng H, Daniel S, Gunawardana S, Liu YJ, Mulvaney-Musa J, Schermerhorn T, Straub SG, Yajima H, Sharp GW. Triggering and augmentation mechanisms, granule pools, and biphasic insulin secretion. *Diabetes*. 2002;51(1):S83-90.
61. De Lonlay, Saudubray J-M. Persistent hyperinsulinaemic hypoglycaemia. In: Fernandes J, Sudubray J-M, van den Berghe editors *Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis and treatment*. (3rd ed): Springer, Heidelberg Germany; 2000 p.117–26

62. Kahn SE, McCulloch DK, Porte D. Insulin secretion in the normal and diabetic human. In: Alberti KGMM, Zimmet P, DeFronzo RA, editors & Keen H, (hon) editor. International Textbook of Diabetes Mellitus. (2nd ed) John Wiley & Sons, New York; 1997 p. 337–54.
63. Chen M, Porte D Jr. The effect of rate and dose of glucose infusion on the acute insulin response in man. *J Clin Endocrinol Metab*. 1976;42(6):1168-75.
64. Hunter SJ, Garvey WT. Insulin action and insulin resistance: diseases involving defects in insulin receptors, signal transduction, and the glucose transport effector system. *Am J Med*. 1998;105(4):331-45.
65. Mizock BA. Alterations in fuel metabolism in critical illness hyperglycemia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2001;15:533–551.
66. Van den Berghe G. How does blood glucose control with insulin save lives in intensive care? *J Clin Invest*. 2004;114(9):1187-95.
67. Rivier C, Rivier J, Vale W. 1986. Stressinduced inhibition of reproductive functions: role of endogenous corticotropinreleasing factor. *Science*. 1986;231(4738):607-9.
68. Vamvakopoulos NC, Chrousos GP. Hormonal regulation of human corticotropin-releasing hormone gene expression: implications for the stress response and immune/inflammatory reaction. *Endocr Rev*. 1994;15(4):409-20.
69. Pau KY, Spies HG. Neuroendocrine signals in the regulation of gonadotropinreleasing hormone secretion. *Chin. J. Physiol*. 1997;40:181–96.
70. Vamvakopoulos NC, Chrousos GP. 1993. Evidence of direct estrogenic regulation of human corticotropin-releasing hormone gene expression. Potential implications for the sexual dimorphism of the stress response and immune/ inflammatory reaction. *J Clin Invest*. 1993;92(4):1896-902.
71. Samarasinghe S, Emanuele MA, Mazhari A. Neurology of the pituitary. *Handb Clin Neurol*. 2014;120:685-701.
72. Woolf PD, Hamill RW, McDonald JV *et al*. Transient hypogonadotropic hypogonadism caused by ctitical illness. *J Clin Endocrinol Metab*. 1985;60:444–450

73. Chrousos GP, Gold PW. The inhibited child syndrome. In Origins, Biological Mechanisms and Clinical Outcomes, ed. LA Schmidt, J Schulkin, pp. 193–200. New York: Oxford Univ. Press
74. Desborough JP. Physiological responses to surgery and trauma. In: Hemmings HC Jr, Hopkins PM, eds. Foundations of Anaesthesia. London: Mosby. 1999;713 –20.
75. Vitlic A, Lord JM, Phillips AC. Stress, ageing and their influence on functional, cellular and molecular aspects of the immune system. *Age (Dordr)*. 2014;36(3):9631.
76. Dhabhar FS, Malarkey WB, Neri E, McEwen BS. Stress-induced redistribution of immune cells from barracks to boulevards to battlefields: a tale of three hormones. *Psychoneuroendocrinology*. 2012;37(9):1345–1368.
77. Sheeran P, Hall GM. Cytokines in anaesthesia. *Br J Anaesth* 1997;78:201–19.
78. Dinarello C: Interleukin 1 and the pathogenesis of the acute phase response. *N Engl J Med*. 1984;311:1413-1418.
79. Kaushansky K, Lin N, Adamson JW: Interleukin 1 stimulates fibroblasts to synthesize granulocyte macrophage and granulocyte colony-stimulating factors. *J Clin Invest*. 1988;81:92-97.
80. Northoff H, Andue T, Tran-Thi TA, Bauer J, Decker K, Kubanek B, Heinrich PC: The inflammation mediators Interleukin1 and hepatocyte-stimulating factor are differently regulated in human monocytes. *Eur J Immunol* 1987;17:707-711.
81. Goshen I1, Yirmiya R. Interleukin-1 (IL-1): a central regulator of stress responses. *Front Neuroendocrinol*. 2009;30(1):30-45.
82. Leon LR1, White AA, Kluger MJ. Role of IL-6 and TNF in thermoregulation and survival during sepsis in mice. *Am J Physiol*. 1998;275(1):R269-77.
83. Fonseca-Alaniz MH, Takada J, Alonso-Vale M, Lima FB. Adipose tissue as an endocrine organ: from theory to practice *J Pediatr (Rio J)*. 2007;83(5):S192-203.
84. Frankenberg ADV, Reis AF, Gerchman F. Relationships between adiponectin levels, the metabolic syndrome, and type 2 diabetes: a literature review. *Arch Endocrinol Metab*. 2017; 61(6):614-622.
85. Scott TA, Babayeva O, Banerjee S, et al. SGK1 is modulated by resistin in vascular smooth muscle cells and in e aorta following diet-induced obesity. *Obesity*. 2016;24:678–686.
87. Roizen MF, Foss JF, Fischer SP. Preoperative evaluation. In: Miller RD, editor. Anesthesia. 5th Edition. Philadelphia: Churchill-Livingstone; 2000. pp. 824–883.
88. McManus, Kieran. Oxford Specialist Handbooks in Surgery – Cardiothoracic Surgery. The Ulster medical journal. 2006;75(3).

89. Badner, NH, Nielson, WR, Munk, S. Preoperative anxiety: detection and contributing factors. *Can J Anaesth* 1990;37:444–447.
90. Kain, ZN, Sevarino, F, Pincus, S. Attenuation of the preoperative stress response with midazolam: effects on postoperative outcomes. *Anesthesiology* 2000;93:141–147.
91. Lee, S.-H. et al. ‘Effects of cranial electrotherapy stimulation on preoperative anxiety, pain and endocrine response’. *J Int Med Res*. 2013;41(6):1788-95
92. Kirsch, DL. Cranial electrotherapy stimulation for the treatment of anxiety, depression, insomnia and other conditions: illustrating how CES works. *Nat Med* 2006; 23: 118–120.
93. Garretsen MK, Melis GC, Richir MC, Boelens PG, Vlaanderen L, van Leeuwen PA. Perioperative nutrition. 2006;16;150(50):2745-9.
94. Korusić A, Hauptman A, Brundula A, Duzel V, Husedzinović I, Horić M, Gasparović S, Salamon T. Perioperative management with glucose solution and insulin. *Coll Antropol* 2009;33(2):653-7.
95. Ljungqvist O, Thorell A, Gutniak M, Häggmark T, Efendic S. Glucose infusion instead of preoperative fasting reduces postoperative insulin resistance. *J Am Coll Surg*. 1994;178(4):329-36.
96. Ljungqvist O, Nygren J, Thorell A. Modulation of post-operative insulin resistance by pre-operative carbohydrate loading. *Proc Nutr Soc*. 2002;61(3):329-36.
97. Zhu AC, Agarwala A, Bao X1. Clin Perioperative Fluid Management in the Enhanced Recovery after Surgery (ERAS) Pathway. *Colon Rectal Surg*. 2019;32(2):114-120.
98. Introduction to anesthesia and basic skills in airway management : <https://moodle.digital-campus.org/mod/page/view.php?id=34970>
99. Nathan N1, Odin I. Induction of anaesthesia: a guide to drug choice. *Drugs*. 2007;67(5):701-23.
100. Medical Advisory Secretariat. Bispectral index monitor: an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser*. 2004;4(9):1–70.
101. Passot S, Servin F, Allary R, et al. Target-controlled manually-controlled infusion of propofol for direct laryngoscopy and bronchoscopy. *Anesth Analg* 2002; 94 (5): 1212-6

102. Servin FS. TCI compared with manually controlled infusion of propofol: a multicentre study. *Anaesthesia* 1998; 53(1):82-6
103. De Castro V, Godet G, Mencia G, et al. Target-controlled infusion for remifentanil in vascular patients improves hemodynamics and decreases remifentanil requirement. *Anesth Analg* 2003; 96 (1): 33-8
104. Jaap Vuyk, Frank H. M. Engbers, Anton G. L. Burm, Arie A. Vletter, Gerard E. R. Griever, Erik Olofsen, James G. Bovill; Pharmacodynamic Interaction between Propofol and Alfentanil When Given for Induction of Anesthesia. *Anesthesiology* 1996;84(2):288-299
105. El-Boghdadly K1, Brull R, Sehmbi H, Abdallah FW. Perineural Dexmedetomidine Is More Effective Than Clonidine When Added to Local Anesthetic for Supraclavicular Brachial Plexus Block: A Systematic Review and Meta-analysis. *Anesth Analg.* 2017;124(6):2008-2020.
106. Vetter TR1, Kain ZN. Role of the Perioperative Surgical Home in Optimizing the perioperative Use of Opioids. *Anesth Analg.* 2017;125(5):1653-1657.
107. Kennedy BC, Hall GM. Neuroendocrine and inflammatory aspects of surgery: do they affect outcome? *Acta Anaesthesiol Belg* 1999; 50: 205–9
108. Salo M. Effects of anaesthesia and surgery on the immune response. *Acta Anaesthesiol Scand* 1992; 6: 201–20.
109. Kehlet H, Holte K. Effect of postoperative analgesia on surgical outcome. *Br J Anaesth* 2001;87:62–72.
110. Beilin B1, Shavit Y, Trabekin E, Mordashev B, Mayburd E, Zeidel A, Bessler H. The effects of postoperative pain management on immune response to surgery. *Anesth Analg.* 2003;97(3):822-7.
111. Cruickshank AM, Fraser WD, Burns HJG, Van Damme J, Shenkin A. Response of serum interleukin-6 in patients undergoing elective surgery of varying severity. *Clin Sci* 1990;79: 161-165.
112. Hall GM, Desborough JP. Interleukin-6 and the metabolic response to surgery. *Br J Anaesth* 1992;69:337-338.

113. Moore CM, Desborough JP, Powell H, Burrin JM, Hall GM. The effects of extradural anaesthesia on the interleukin-6 and acute phase response to surgery. *Br J Anaesth* 1994;72: 272-279.
114. Schulze S, Sommer P, Bigler D. Effect of combined prednisolone, epidural analgesia and indomethacin on the systemic response after colonic surgery. *Arch Surg* 1992;127:325-331.
115. Taylor NM, Lacoumenta S, Hall GM. Fentanyl and the interleukin-6 response to surgery. *Anaesthesia* 1997;52:112-115.
116. Page GG. Surgery-induced immunosuppression and postoperative pain management. *AACN Clin Issues*. 2005;16(3):302-9
117. Kehlet H. Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation. *Br J Anaesth* 1997;78:606-617.
118. Jakeways MSR, Mitchell V, Hashim IA et al. Metabolic and inflammatory responses after open or laparoscopic cholecystectomy. *Br J Surg* 1994; 81: 127-131.
119. Matsuda T, Ogura K, Uchida J et al. Smaller ports result in shorter convalescence after laparoscopic varicocelectomy. *J Urol* 1995;153:1175-1177.
120. Oka Y, Murata A, Nishijima J. Circulating interleukin-6 as a useful marker for predicting postoperative complications. *Cytokine* 1992;4:298-304.
121. Rawal N. Current issues in postoperative pain management. *Eur J Anaesthesiol*. 2016;33(3):160-71.
122. Zuo D, Jin C, Shan M, Zhou L, Li Y. A comparison of general versus regional anesthesia for hip fracture surgery: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(11):20295–20301.
123. Atia AM, Abdel-Rahman KA. Combined Thoracic Epidural with General Anesthesia vs. General Anesthesia Alone for Major Abdominal Surgery: Anesthetic Requirements and Stress Response. *J Anesth Clin Res*. 2016;7:616.
124. Breivik H1, Norum HM. Regional analgesia-risks and benefits. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2010;130(4):392-7.
125. Buyukkocak U, Caglayan O, Daphan C, et al. Similar effects of general and spinal anaesthesia on perioperative stress response in patients undergoing haemorrhoidectomy. *Mediators Inflamm*. 2006;2006(1):97257.

126. Chloropoulou P, Iatrou C, Vogiatzaki T, et al. Epidural anesthesia followed by epidural analgesia produces less inflammatory response than spinal anesthesia followed by intravenous morphine analgesia in patients with total knee arthroplasty. *Med Sci Monit.* 2013;19:73–80.
127. Høgevold HE, Lyberg T, Kahler H, et al. Changes in plasma IL-1 $\beta$ , TNF-alpha and IL-6 after total hip replacement surgery in general or regional anaesthesia. *Cytokine.* 2000;12:1156–59.
128. Buyukkocak U, Caglayan O, Oral H, et al. The effects of anesthetic techniques on acute phase response at delivery (anesthesia and acute phase response) *Clin Biochem.* 2003;36:67–70.
129. Hodgson PS, Liu SS. Epidural lidocaine decreases sevoflurane requirement for adequate depth of anesthesia as measured by the Bispectral Index monitor. *Anesthesiology.* 2001;94(5):799-803.
130. Rodgers A, Walker N, Schug S, McKee A, Kehlet H, et al. Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anaesthesia: results from overview of randomised trials. *BMJ.* 2000;321(7275):1493.

## **12. ŽIVOTOPIS**

Moje ime je Nika Perković, rođena sam 13. studenog 1992.g. u Zagrebu. Nakon završene osnovne škole, upisala sam matematički smjer u V.gimnaziji u kojoj sam maturirala 2011.g. s odličnim uspjehom. Iste godine upisala sam Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Tijekom studiranja bila sam članica Cromsica i Sportske sekcije MEF, a tijekom četvrte i pete godine odlazila sam na studenski program razmjene u SAD tijekom ljeta. Danas sam aktivno bavim planinarenjem kao član planinarskog društva Velebit i trenutno se pripremam za odlazak na stručnu praksu u Rusiji.