

Hormonske i neurohumoralne promjene kao stresni odgovor na operacijski zahvat

Mikičić, Iva

Master's thesis / Diplomski rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:397107>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-16**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI
MEDICINSKI FAKULTET
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I
DIPLOMSKI SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Iva Mikičić

HORMONSKE I NEUROHUMORALNE PROMJENE KAO STRESNI ODGOVOR NA
OPERACIJSKI ZAHVAT

Diplomski rad

Rijeka, 2024.

SVEUČILIŠTE U RIJECI
MEDICINSKI FAKULTET
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I
DIPLOMSKI SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Iva Mikičić

HORMONSKE I NEUROHUMORALNE PROMJENE KAO STRESNI ODGOVOR NA
OPERACIJSKI ZAHVAT

Diplomski rad

Rijeka, 2024.

Mentori rada: izv.prof. dr. sc. Damir Grebić, dr. med.

Diplomski rad ocjenjen je dana _____ u/na _____, pred

Povjerenstvom u sastavu:

1. izv.prof. dr. sc. Aleksandra Pirjavec Mahić, dr. med.
2. izv.prof. dr. sc. Harry Grbas, dr. med
3. doc. dr. sc. Manuela Avirović, dr. med.

Rad sadrži 32 stranice, 2 slike, 33 literaturnih navoda.

POPIS KRATICA

$\mu\text{g} / \text{kg}$ - mikrogram po kilogramu, mjerna jedinica

ACTH - adrenokortikotropni hormon

ADH - antidiuretski hormon

ATP - adenzin trifosfat

cAMP - ciklički adenzin monofosfat

CNS- središnji živčani sustav

CO_2 – ugljikov dioksid

CRH - kortikotropin-oslobađajući hormon

GABA - gama aminobuterna kiselina

GDF - čimbenik rasta i diferencijacije

FSH - folikulstimulirajući hormon

GH - hormon rasta

GnRH - oslobađajući faktor hormona rasta

GLP - peptid sličan glukagonu

H_2O – kemijska formula vode

HPA - hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda

IGF - inzulinu sličan faktor rasta

IL - interleukin

K^+ - ion kalija

LH - luteinizirajući hormon

mg/kg - miligram po kilogramu, mjerna jedinica

Mmol/L - milimoli po litri, mjerna jedinica

Na⁺ - ion natrija

NMDA - N-methyl-D-aspartate

npr. - na primjer

RNA- ribonukleinska kiselina

RAAS – renin-angiotenzin-aldosteronski sustav

SAM – simpatoadrenomedularni sustav

SNS – simpatički živčani sustav

T3 - trijodtironin

T4 - tiroksin

tj. - to jest

TNF- α - faktor nekroze tumora alfa

TRH - hormon koji oslobađa tireotropin

TSH - tireotropin, tiroidni stimulirajući hormon

α - alfa, slovo grčke abecede

β - beta, slovo grčke abecede

Sažetak

POPIS KRATICA.....	9
1.UVOD.....	1
2. SVRHA RADA	3
3. FIZIOLOŠKI ODGOVOR NA STRES.....	4
4. AKTIVACIJA STRESNOG ODGOVORA.....	5
5. ULOGA CITOKINA U KIRURŠKOM STRESU.....	6
6. HIPOTALAMUS-HIPOFIZA-NADBUBREŽNA ŽLIJEZDA OS.....	7
7. SIMPATIKUS-NADBUBREŽNA ŽLIJEZDA OS.....	8
8. RENIN-ANGIOTENZIN-ALDOSTERON SUSTAV	10
9. HORMONALNE PROMJENE TIJEKOM KIRURŠKOG STRESA	12
9.1. ALDOSTERON	12
9.2. KORTIZOL	13
9.3.1. FUNKCIJA KORTIZOLA.....	13
9.4. HORMON RASTA	14
9.5. INZULIN	15
9.6. GLUKAGON.....	16
9.7. HORMONI ŠTITNJAČE.....	17
9.8. VAZOPRESIN	18
10. MODULIRANJE PERIOPERATIVNOG STRESNOG ODGOVORA.....	19
10.1. ANESTETICI.....	19
10.2. ANKSIOLITICI.....	21
10.3. OPIOIDI.....	21

11. RASPRAVA	22
12. ZAKLJUČAK	24
13. SAŽETAK	25
14. SUMMARY	26
16. ŽIVOTOPIS	32

1.UVOD

Stres u medicini možemo definirati kao poremećaj homeostaze. Kada je organizam izložen značajnom stresu, kao na primjer tijekom operacije, aktiviraju se fiziološki mehanizmi kako bi se tijelo prilagodilo i kako bi se što prije omogućio oporavak.

Bitne komponente fiziološkog odgovora na stres su hormonske i neurohumoralne promjene, one uključuju aktivaciju hipotalamus-hipofiza-adrenalne (HPA) osovine, simpatikus-adrenergičkog sustava, aktivaciju renin-angiotenzin-aldosteron sustava (RAAS), otpuštanje antidiuretskog hormona (ADH) iz stražnjeg režnja hipofize, ACTH i hormona rasta iz prednjeg režnja hipofize. Koncentracije FSH, LH i TSH, koje također luči prednji režanj hipofize, mogu se povećati ili smanjiti.

Iz kore nadbubrežne žlijezde luči se kortizol, njegova uloga je ključna da tijekom stresnih situacija osigura dovoljno energije, to ostvaruje tako da utječe na metabolizam glukoze i proteina. Uloga kortizola je i da suprimira imunološki sustav.

Od drugih hormona važno je spomenuti inzulin, čija se koncentracija tijekom operacije smanjuje i glukagon koji obično ima mali porast.

Tijekom operativnog zahvata dolazi i do aktivacije simpatičkog živčanog sustava i otpuštanja adrenalina i noradrenalina iz živčanih završetaka. Noradrenalin povećava srčanu frekvenciju, tlak i koncentraciju glukoze u krvi. Iz srži nadbubrežne žlijezde oslobađa se i adrenalin, koji ima isti učinak kao noradrenalin te pojačava njegovo djelovanje.

Prethodno opisani mehanizmi samo su dio cjelokupnog odgovora organizma na stres. Posljednjih godina, napravljena su brojna istraživanja koja su usredotočena na metode modificiranja hormonalnog odgovora na operaciju, kako bi se pokušao poboljšati konačni ishod pacijenta.

Promjene koje se zbivaju tijekom operacije predmet su interesa znanstvenika već dugi niz godina. 1932. godine Cuthbertson detaljno je opisao metaboličke reakcije četiriju pacijenta s ozljedama donjih ekstremiteta. Dokumentirao je i kvantificirao vremenski tijek promjena, koje uključuju početno smanjenje i kasnije povećanje metaboličke aktivnosti. Ovi su opisi dokazani i još uvijek se citiraju, iako su redefinirani. Stresna reakcija izazvana operacijom uvelike je slična onoj izazvanoj traumatskim ozljedama, međutim, trajanje odgovora na stres varira ovisno o težini ozljede (kirurška ili traumatska). (1)

2. SVRHA RADA

Svrha ovoga rada je opisivanje hormonskih i neurohumoralnih promjena koje se javljaju kao odgovor na kirurški stres, u njemu će se opisivati najbitnije komponente stresnog odgovora, a to su: HPA-os, simpatikus-adrenergički sustav, simpatikus-nadbubrežna žlijezda os, renin-angiotenzin-aldosteron sustav (RAAS), antidiuretski hormon te uloga citokina. Isto tako, opisane su posljedice ovih promjena i potencijalne komplikacije, kao i načini moduliranja perioperativnim stresom, uključujući farmakološke i ne-farmakološke intervencije, budući da kontrola ovih procesa ima iznimnu važnost na ishod operacije i postoperativni oporavak.

3. FIZIOLOŠKI ODGOVOR NA STRES

Kiruršku ranu registriraju slobodni aferentni živčani završeci, koji odašilju signal s mjesta operacije i prenose do hipotalamusa, preko mijeliziranih vlakana (A-delta), koji brzo prenose signal i stvaraju akutnu, oštru bol i nemijeliziranih (C) vlakana, koji stvaraju osjećaj mukle, tupe boli. (2)

Nociceptore aktiviraju i druga stanja kao što su: hipokalijemija, hiperkapnija, hipovolemija i upalni medijatori, kao što su IL-1, IL-2 i TNF- α .

Fiziološki odgovor na stres ima dvije važne komponente:

- 1.) neuroendokrini metabolički odgovor
- 2.) upalni imunološki odgovor (2)

Opseg i trajanje operacije najvažniji su čimbenici koji određuju intenzitet reakcije organizma na stres, primjer operacija koje induciraju intenzivni stres su veliki abdominalni, vaskularni i kardiokirurški zahvati. Iako organizam tijekom operacije nastoji adekvatno reagirati na stres i održati homeostazu, ponekad može doći i do razvoja patofizioloških promjena pa pacijenti mogu ući u SIRS, hiperkatabolizam- stanje povećane razgradnje tvari u tijelu (npr. proteina) i hipermetabolizam. Hipermetabolizam je (pato)fiziološko stanje, koje u nekim slučajevima može biti korisno za pacijenta, obilježava ga prekomjerno stvaranje energije, ali ako traje duži vremenski period, povećava se šansa za nastanak brojnih komplikacija i na kraju za smrtni ishod. (3,4)

4. AKTIVACIJA STRESNOG ODGOVORA

Endokrini odgovor aktivira se u osjetnim živcima, signali koji nastaju na mjestu ozljede (kirurške ili traumatske) aferentnim putem, od periferije prema CNS-u, dolaze do stražnjeg korijena, ulaze u leđnu moždinu i šire se preko medule prolongate te završavaju u paraventrikularnim jezgrama hipotalamusa, dalje se u prenose u talamus i u postcentralnu vijugu parijetalnog režnja. (2)

Neuroendokrini odgovor na kirurški zahvat karakteriziraju dva glavna puta: hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna osovina (HPA) i simpatički-adrenalno-medularna osovina (SAM). U HPA osi, aktivacija se pokreće tijekom stresa u paraventrikularnim jezgrama hipotalamusa, koje luče oslobađajuće hormone (RH), na primjer, kortikotropin-oslobađajući hormon ili somatotropin-oslobađajući hormon, oni kontroliraju izlučivanje hormona iz prednjeg režanja hipofize.

Hipotalamus djeluje i na stražnji režanj hipofize, ali ne preko oslobađajućih hormona, nego direktno. (5)

Dio limbičkog sustava koji se zove amigdala pokreće odgovor putem simpato-adrenomedularnog sustava (SAM) i aktivira hipotalamus, a on djeluje na srž nadbubrežne žlijezde, koja otpušta noradrenalin i adrenalin u cirkulaciju. Katekolamini vežu se na α i β -adrenergičke receptore u CNS-u, glatkim mišićnim stanicama i drugim ciljnim organima te uzrokuje simpatičko djelovanje. Najvažniji simpatički učinci su: povišen krvni tlak, srčana frekvencija, srčani minutni volumen i hiperglikemija. Djelovanje SAM-a je usredotočeno je na akutne, kratkotrajne stresne situacije (fight or flight), ali visoke koncentracije mogu potrajati i tijekom duljeg razdoblja i dovesti do brojnih patoloških stanja. (6)

5. ULOGA CITOKINA U KIRURŠKOM STRESU

Citokini su raznolika skupina glikoproteina i djeluju preko receptora na površini ciljnih stanica, njihova uloga je da reguliraju rast, diferencijaciju i razvoj stanica. Citokini se sintetiziraju kada dođe do aktivacije leukocita, fibroblasta i endotelinih stanica. Do aktivacije dolazi zbog reakcije tkiva na ozljedu, a posredovana je djelovanjem upalnih medijatora, kao što su citokini, ragnadni produkti arahidonske kiseline, komponentama komplemanta, lizosomskih enzima i slobodnih kisikovih radikala. Citokini izlučeni iz mononuklearnih fagocita posreduju nespecifične imunološke odgovore. Imaju lokalne i sistemske učinke, oba su posredovana aktivacijom receptora. Glavna obilježja citokina su: niska molekularna težima, kratkotrajno lučenje, u niskim dozama, djelovanje im je iznimno snažno, imaju parakrino i autokrino djelovanje, u stanicama pospješuju translaciju RNA, utječu na puno različitih tipova stanica, utječu na sintezu i djelovanje drugih citokina te utječu na stanične diobe. Skoro svi citokini sintetiziraju se kada za time postoji potreba i ne pohranjuju se u granulama. (7)

Proinflamatorni citokini kao što su: $TNF\alpha$, interleukin (IL-1), interleukin-6 (IL-6), interleukin-8 (IL-8) i interleukin-10 (IL-10), koje uglavnom proizvode mononuklearne stanice, a po svojoj strukturi su proteini, imaju ključnu važnost u patogenezi kirurškog stresa, jer je tada pojačana njihova sinteza. Oni djeluju tako se vežu na receptore na površinama ciljnih stanica, u kojima stimuliraju sintezu proteina. (8). Trauma koja nastaje tijekom operacije može uzrokovati nastanak sustavnog upalnog odgovora i višeorgansko zatajenje. Humoralni medijatori kao što je $TNF\alpha$ uzrokuju fenomen koji se naziva postoperativna neuroupala, tijekom koje dolazi do oštećenja sinapsi između neurona te neuronska disfunkcija, a krajnji ishod može biti i smrt neurona. Ti proupalni citokini održavaju stanje kronične neuroupale, a ona se klinički očituje kao kognitivna disfunkcija i delirij, tome su 3 puta skloniji stariji pacijenti. (9).

Na postoperativnu imunosupresiju i potencijalni razvoj infekcije ključnu ulogu ima čimbenik inhibicije migracije makrofaga, to je proinflamatorni hipofizni i makrofagni citokin, antagonist je glukokortikoida i ima presudnu ulogu u razvoju septičkog šoka.(10) Zaključno, stopa mortaliteta i broj ponovnih hospitalizacija kod pacijenata koji su bili podvrgnuti opsežnim operacijama, kao što su operacije u abdomenu, u korelaciji je s razinama proupalnih citokina, dok je razina IL-6 bila povezana sa učestalošću ponovnog prijema u bolnicu. (11)

6. HIPOTALAMUS-HIPOFIZA-NADBUBREŽNA ŽLIJEZDA OS

HPA os je neuroendokrina cjelina koju čine hipotalamus, hipofiza i nadbubrežne žlijezde. (12)

Hipotalamus se nalazi na bazi mozga, na dnu 3. moždane komore, tu se spajaju lijevi i desni hipotalamus, s njime je, preko infundibuluma, povezana i hipofiza. (13) Hipotalamus nadzire hipofizu neizravno, preko oslobađajućih i inhibicijskih hormona, i izravno preko živčanih završetaka koji kreću iz hipotalamusa i završavaju u stražnjem režnju hipofize, koji se naziva i neurohipofiza. Hormoni iz hipotalamusa prenose se krvlju do hipofize putem hipotalamično-hipofiznih portalnih žila i djeluju na: somatotropne, kortikotropne, tireotropne, gonadotropne i laktotropne stanice. Kapilare kojima je obilno opskrbljena hipofiza, dobivaju krv koja je prije toga prošla kroz kapilarnu mrežu u dijelu hipotalamusa koji se zove eminentia mediana.

Hipotalamus oslobađa sljedeće hormone: TRH- tireotropin-oslobađajući hormon, CRH- kortikotropin-oslobađajući hormon, GHRH- hormon rasta-oslobađajući hormon, GnRH- gonadotropin oslobađajući hormon, PIH- hormon koji inhibira prolaktin. (6, 14)

Hipofiza je drugi važan čimbenik ove neuroendokrine cjeline, ima dva dijela- prednji i stražnji režanj, ali može se spomenuti i treći, manji dio, koji se naziva pars intermedia. Adenohipofiza i

neurohipofiza imaju i različito embriološko podrijetlo, a različiti su i histološki. Adenohipofiza nastaje iz Rathkeove vreće, a neurohipofiza iz neurološkog tkiva. Prednji režanj luči šest važnih hormona, kojima kontrolira žlijezde s unutrašnjim izlučivanjem. Ti hormoni su: hormon rasta, TSH, ACTH, LH, FSH i prolaktin. (14)

Neurohipofiza, tj. stražnji režanj hipofize, nalazi se na bazi mozga. Neuroektodermalnog je podrijetla. Neurohipofiza ima dva dijela- pars nervosa i infundibularnu peteljku. Magnocelularne neurosekretorne stanice u paraventrikularnim i supraoptičkim jezgama hipotalamusa proizvode oksitocin i vazopresin, odnosno antidiuretski hormon, aksoni tih stanica završavaju u neurohipofizi, gdje se pohranjuju i po potrebi izlučuju u cirkulaciju. (15)

Treća komponenta HPA osi su nadbubrežne žlijezde. Nalaze se na gornjem dijelu bubrega. Imaju dva dijela, srž i koru. Srž, točnije kromafinske stanice nadbubrežne žlijezde luči katekolamine, na poticaj simpatikusa, dok kora luči kortikosteroide- mineralkortikoide (aldosteron) i glukokortikoide (kortizol) (14)

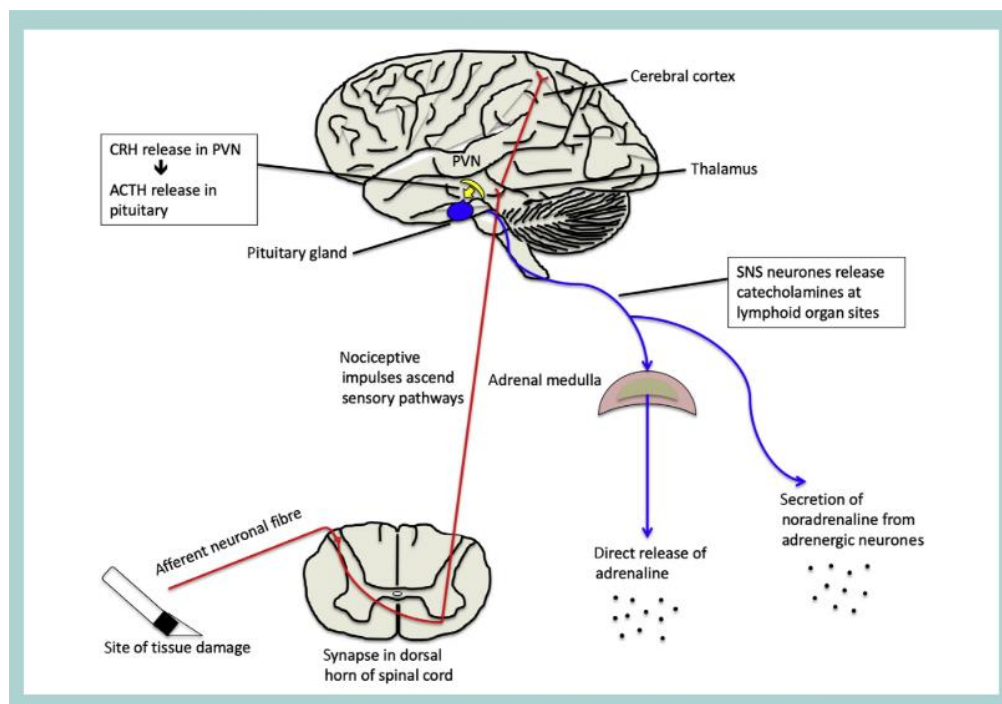
Kada se aktivira HPA-os, dolazi do otpuštanja kortikosterioda iz kore nadbubrežnih žlijezda. Taj proces započinje hipotalamus tako da izluči CRH, koji krvlju dolazi do hipofize te ju potiče na izlučivanje ACTH, u drugom koraku ACTH potiče sintezu kortikosteroida iz kolesterola. HPA os ima presudnu važnost u homeostazi i u odgovoru organizma na stresne situacije. Aktivacija HPA-osi dvofazani je proces i dobar primjer negativne povratne sprege. (14)

7. SIMPATIKUS-NADBUBREŽNA ŽLIJEZDA OS

Nadbubrežne žlijezde, točnije njezina srž, imaju najvažniju ulogu u aktivaciji simpatičkog živčanog sustava tijekom stresa. Kao što je i prije bilo spomenuto, nadbubrežna žlijezda ima dva dijela, koja se razlikuju i po embriološkom podrijetlu i histološkom nalazu i funkciji. Srž

nadbubrežne žlijezde čine promjenjeni simpatički postganglijski neuroni i zadaća im je da izlučuju katekolamine u krvotok. Katekolamini je naziv za noradrenalin i adrenalin, 20% katekolamina čini noradrenalin, a ostatak adrenalin, oni djeluju na ciljne organe preko α_1 i α_2 i β_1 i β_2 adreneričkih receptora, time omogućavaju simpatičku aktivaciju organa koji nisu izravno inervirani simpatičkim vlaknima (muscularis mucosae dišnog sustava, jetrene stanice, masno tkivo). (15)

Kada je tijelo pod stresom povećava se njihova sinteza. Promjene u funkciji organa nastaju zbog povećanog protoka oksigenirane krvi u ciljnim organima i bolje dopreme hranjivih tvari, do toga dolazi zbog vazokonstikcije i redistribucije krvotoka, isto tako, povećava se frekvencija srca i kontraktilnost miokarda, a time i srčani minutni volumen i krvni tlak. Bronhodilatacija omogućava bolju izmjenu plinova u alveolama pluća, tj. bolje dopremanje kisika i eliminiranje CO₂. Povećava se koncentracija glukoze u krvi zbog razgradnje glikogena i glukoneogeneze. Najveće zalihe glikogena su u jetri i skeletnim mišićima. U stanjima stresa povećane su potrebe mozga za glukozom pa je ovim promjenama to zadovoljeno. Drugi važni simpatički učinci su: razgradnja masti na masne kiseline, koje se koriste za dobivanje energije u poprečnoprugastim mišićima i povećano znojenje, kako bi se održala optimalna temperatura. (16, 17). Sažetak hipotalamičke aktivacije neuroendokrinog odgovora možemo vidjeti na slici 1.



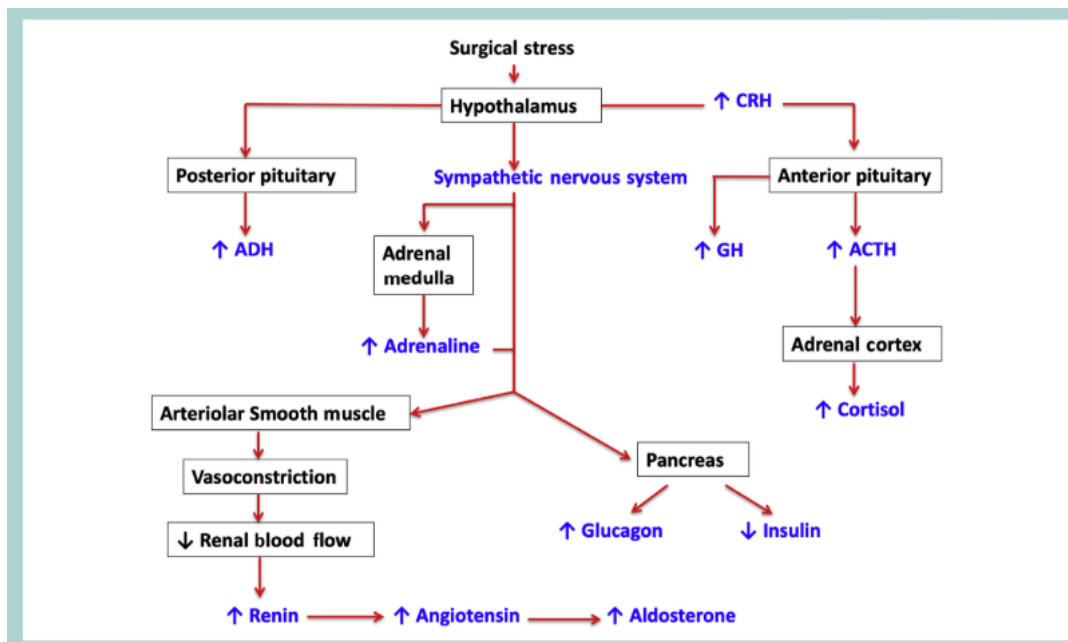
Slika 1: Hipotalamička aktivacija neuroendokrinog odgovora (17)

8. RENIN-ANGIOTENZIN-ALDOSTERON SUSTAV

Renin-angiotenzin-aldosteronski sustav (RAAS) aktivira se tijekom stresnih situacija kao što je kirurški zahvat i iznimno je bitan za regulaciju volumena krvi, ravnoteže elektrolita i sustavnog vaskularnog otpora. Za potpunu aktivaciju ovog sustava potrebno je oko 20 minuta, što je dulje nego to treba simpatičkom živčanom sustavu. RAAS sustav aktivira se pri akutnim i kroničnim promjenama krvnog tlaka. Ovaj sustav sastoji se od tri komponente: renin, angiotenzin II i aldosteron. (18) Renin je protein, enzim, kojeg izlučuje bubreg kada se značajno snizi krvni tlak. Sintetizira se u junksstglomerularnim stanicama, to su promjenjene glatke mišićne koje se nalaze u stijenci aferentnih arteriola, one ga sintetiziraju u neaktivnoj formi, koja se zove prorenin.

Kada je tlak dovoljno nizak, razgrađuje se prorenin i oslobađa renin, koji onda odlazi u sistemski krvotok. Budući da je renin zapravo enzim i nije vazoaktivan, on ne uzrokuje sam po sebi vazokonstrikciju, već djeluje na angiotenzin I, koji je blagi vazokonstriktor, a od njega u plućnom krvotoku nastaje potentni i brzi vazokonstriktor angiotenzin II. Ovaj proces zbiva se uglavnom u plućima budući da endotel plućnih žila ima angiotenzin konvertirajući enzim. Angiotenzin II djeluje na krvni tlak i smanjenjem izlučivanja soli i vode izravnim djelovanjem na bubrege, ali može i neizravno povišati krvni tlak tako da potiče izlučivanje aldosterona. (14)

Integracija odgovora na stres od strane hipotalamusa, simpatoadrenalnog i simpatorelnog sustava može se vidjeti na slici broj 2.



Slika 2.: Integracija odgovora na stres od strane hipotalamusa, simpatoadrenalnog i simpatorelnog sustava. (17)

9. HORMONALNE PROMJENE TIJEKOM KIRURŠKOG STRESA

9.1. ALDOSTERON

Aldosteron je mineralokortikoid kojega proizvodi zona glomeruloza tj. kora nadbubrežne žlijezde i njegova uloga je da regulira volumen vode i elektrolita. Sintetizira se iz kolesterola u stanicama zone glomeruloze. Kolesterol stupa u interakciju s nekoliko enzima (3-beta-hidroksisteroid dehidrogenazom, 21-alfa-hidroksilazom, 11-beta-hidroksilazom i steroidna 18-hidroksilaza) kako bi nastao aldosteron. Ovi enzimi su ključni i u sintezi drugih kortikosteroida iz kolesterola, kao što su glukokortikoidi (kortikosteron i kortizol) i androgeni hormoni. Djelovanje aldosterona je usmjereno na završne distalne kanaliće i sabirne kanaliće gdje se veže na natrij/kalij ATP-azne pumpe povećavajući reapsorpciju Na^+ i H_2O i sekreciju K^+ iz glavnih stanica, uz to ima ulogu i u održavanju acidobazne ravnoteže, djelujući na ATPaze vodikovih iona te povećavajući sekreciju vodikovih iona i HCO_3^- . (14)

Aldosteron utječe na krvni tlak reguliranjem apsorpcije natrija u nefronima, a time djeluje i na apsorpciju vode odnosno na volumen izvanstanične tekućine. Sličan učinak ima antidiuretski hormon (ADH), koji potiče apsorpciju vode tako da povećava broj akvaporinskih kanala na apikalnim stranama stanica u sabirnom tubulu, ADH i aldosteron često djeluju zajedno.

Zaključno, aldosteron je ključan čimbenik za regulaciju koncentracije natrija, kalija, krvnog tlaka i acidobazne ravnoteže. (19)

9.2. KORTIZOL

Ovaj hormon naziva se i hormon stresa i ima brojne učinke na različite funkcije u cijelom tijelu.

Po strukturi je to glukokortikoid, sintetiziran iz kolesterola od strane stanica zone fasciculate u kori nadbubrežne žlijezde. HPA-os regulira proizvodnju i izlučivanje kortizola.

Adrenokortikotropni hormon (ACTH), koji se oslobađa iz adenohipofize, djeluje na LDL receptore i povećava aktivnost enzima kolesterol desmolaze, koji pretvara kolesterol u pregnenolon i predstavlja prvi korak u sintezi kortizola, tj. njegovog inaktivnog oblika, koji je vezan za globulin ili albumin. Aktivira se pomoću 11-beta-hidroksisteroid dehidrogenaze 1 (11-beta-HSD1) u gotovo svim tkivima, dok 11-beta-HSD2 inaktivira kortizol natrag u kortizon u bubrezima i gušterači. Djeluje na skoro sve organske sustave: imunološki, kardiovaskularni, živčani, tj. svugdje gdje postoje glukokortikoidni receptori. (19)

9.3.1. FUNKCIJA KORTIZOLA

Kortizol ima brojne funkcije, za ovaj rad najbitnija uloga je posredovanje u odgovoru na stres, isto tako, regulira metabolizma, upalni odgovor i imunološki sustav. Tijekom operacije tijelo je izloženo značajnom stresu što dovodi do aktivacije simpatičkog dijela autonomnog živčanog sustava i pokreće kaskadu hormonalnih i fizioloških promjena. Dio limbičkog sustava koji se zove amigdala obrađuje stresne podražaje i priprema adekvatan odgovor tako da šalje signale u hipotalamus, koji aktivira SNS, ali i HPA os. Aktivacija te osi dovodi do otpuštanja kortizola iz kore nadbubrežne žlijezde i omogućuje tijelu da adekvatno reagira na stres. (19)

Intezitet odgovora kortizola na kirurški stres značajno je različit kod pacijenata koji su podvrgnuti minimalno invazivnim operacijama (stupanj I), proizvodnja kortizola povećava se 2

puta u odnosu na pacijente podvrgnutim umjereno i visoko invazivnim operacijama (stupanj II i III), kada se koncentracija poveća 4 odnosno 3,5 puta. Minimalno invazivne operacije ne uzrokuju povišenje kortizola prije operacije, za razliku od operacija II i III stupnja, najvjerojatnije zbog djelovanja anestezije i sedacije. Odgovor kortizola ne razlikuje se značajno između operacija II. stupnja i III. stupnja invazivnosti. Pacijenti imaju najviše vrijednosti kortizola nakon ekstubacije i 18 sati nakon operacije, te koncentracije ostanu povećane do 7 dana. Postoje razlike u razinama kortizola s obzirom na starost pacijenta, stariji ljudi imaju veći perioperativni odgovor kortizola. To je jedan od razloga zašto ti pacijenti imaju više komorbiditeta i više komplikacija nakon zahvata, tj. visoke postoperativne vrijednosti kortizola u toj populaciji koreliraju s povećanim rizikom od komplikacija. Osim toga, stariji pacijenti imaju neke fiziološke promjene HPA osi, pa zbog toga razvijaju drugačije reakcije na stres. Kod starijih osoba, posebno muškaraca otkriveno je i smanjenje proizvodnje globulina koji veže kortizol (CBG). (20)

9.4. HORMON RASTA

Hormon rasta je protein koji se sastoji od 191 aminokiseline, tijekom operacije povećava se njegova koncentracija na poticaj oslobađajućih hormona hipotalamusa, a luči ga adenohipofiza. Djelovanje somatotropina posredovano je putem čimbenika rasta sličnog inzulinu (IGF), posebno IGF-I, kojega proizvode hepatociti, mišićino tkivo i brojna druga tkiva. (21) Iako se do nedavno mislilo da lučenje hormona rasta ovisi samo o oslobađajućim hormonima hipotalamusa i o samom hormonu rasta, koji negativnom povratnom spregom smanjuje svoje izlučivanje, danas je poznato da na njegovu ekspresiju utječu i drugi čimbenici poput grelina, koji se otpušta kada je želudac prazan duži vremenski period i nekim faktorima koje luči bubreg, isto tako, otkriveno je da sam hormon rasta može regulirati vlastito lučenje djelujući na somatotropne

stanice u svojoj blizini. Još jedan čimbenik koji utječe na djelovanje hormona rasta je GDF15, koji djeluje kao posrednik između srčane funkcije i učinaka hormona rasta, stvaraju ga kardiomiociti, on inhibira jetrenu ekspresiju IGF-I i time smanjuje djelovanje somatotropina, stoga, on je posrednik između srčane funkcije i učinaka hormona rasta. (22) Somatotropin ima značajne učinke na metabolizam- potiče sintezu i inhibira razgradnju proteina, antagonist je inzulina, potiče razgradnju masti... Budući da ima antiinzulinski učinak, smanjuje iskorištavanje glukoze i povećava njezinu koncentraciju u krvi i time se osigurava dovoljno glukoze za neurone. (20)

9.5. INZULIN

Inzulin je najvažniji anabolički hormon, po svojoj strukturi je protein s dva lanca koje povezuju disulfidne veze. Stvaraju ga stanice Langerhansovih otočića u gušterači. Oslobađa se kada se povećava koncentracija glukoze i aminokiselina u krvi. Njegova uloga je da omogući glukozu ulazak u stanicu, isto tako, potiče sintezu glikogena, inhibira lipolizu i razgradnju proteina. (24) Stres kojemu su izloženi pacijenti zbog operacijskog zahvata, anestezije i bolnih podražaja dovodi do povećanoga izlučivanja hormona stresa, kao što su kortizol, glukagon, hormon rasta, adrenalin i noradrenalin. Posljedica toga je smanjenje izlučivanje inzulina, smanjen ulazak glukoze u stanice i posljedična hiperglikemija. (23). Koncentracije inzulina smanjuje se nakon indukcije anestezije, a kada započne operacija dolazi do još značajnijeg smanjenja izlučivanja inzulina, najvjerojatnije zbog alfa-adrenergičke inhibicije i u cijelom organizmu razvija se “perioperativna inzulinska rezistencija”. (21)

9.6. GLUKAGON

Glukagon je hormon, po strukturi protein od 29 aminokiselina i ima vrlo važnu ulogu u metabolizmu. Nastaje iz prekursora koji se zove proglukagon koji se stvara u neuronima hipotalamusa, alfa stanicama Langerhansovih otočića u gušterači i enteroendokrinim L stanicama u tankom crijevu. Njega proteolitički razgrađuju dva enzima, PC2 i PC1-3. Enzim PC1-3 djeluje u gušterači stvarajući glukagonu-sličan peptid 1 (GLP-1) i glukagonu-sličan peptid 2 (GLP-2), a PC2 razgrađuje proglukagon u mozgu i crijevu, produkt te razgradnje je glukagon. Glukagon djeluje vezajući se na transmembranske receptore, koji se nalaze na hepatocitima, mišićnim stanicama, bubrezima, masnom tkivu, mozgu i brojnim drugim tkivima. Nakon što se veže za odgovarajući receptor, signali se u stanicama prenose preko G proteina. Najveći poticaj za izlučivanje glukagona iz alfa stanica gušterače je hipoglikemija. Kada se koncentracija glukoze u alfa stanicama smanji, one više nemaju dovoljno energije za proizvodnju ATP-a, zbog manjka ATP-a dolazi do depolarizacije stanične membrane, prvenstveno zbog viška kalija, ali se pritom otvaraju kalcijevi kanali i taj ion ulazi u stanicu i uzrokuje izlučivanje glukagona egzocitozom. Najvažniji učinci glukagona su glukoneogeneza, sinteza glikogena i inhibicija glikolize i razgradnja glikogena na molekule glukoze. Najbrži učinak glukagona je razgradnja glikogena, koji se skladišti u jetri, ovaj proces je “prva crta obrane” od hipoglikemije, kojim se osigurava dovoljno glukoze koja se može iskoristiti za stvaranje ATP-a, odnosno energije, posebno u neuronima mozga. Nakon što se potroše zalihe glikogena, započinje glukoneogeneza, proces u kojem se iz stvara glukoza iz neugljikohidratnih supstrata. (24,25)

Razine glukagona kod pacijenata koji su anestetizirani ostaju nepromjenjene u odnosu na stanje prije operacije. Njegova koncentracija raste tek kada započne sam kirurški zahvat. Razina glukagona raste cijelo vrijeme kirurškog zahvata i počinje padati kada se zatvori operacijska

rana. Prvi dan nakon operacije pacijenti imaju najviše vrijednosti glukagona, one ostaju značajno više u odnosu na preoperativne vrijednosti i drugi, treći i četvrti dan, od četvrtog do sedmog dana nakon operacije razine glukagona su blago povišene. Tjedan dana nakon operacije dolazi do blagog snižavanja razine glukagona ispod bazalne razine. Kod većih i dugotrajnih operacija, koncentracija naraste više nego što je slučaj kad su u pitanju jednostavniji operativni zahvati. (26)

9.7. HORMONI ŠTITNJAJE

Tiroksin (T4) i trijodtironin (T3) proizvodi i izlučuje štitnjača, koja je pod kontrolom adenohipofize (TSH), odnosno hipotalamusa (TRH). Hormoni štitnjače vezani su za proteine i tada su inaktivni, a postaju aktivni kada se oslobode. T3 i T4 potiču potrošnju kisika u metabolički aktivnim tkivima, osim u mozgu i slezeni, ubrzavaju metabolizam i potiču proizvodnju topline, poboljšavaju apsorpsiju UH u tankome crijevu, povećavaju afinitet alfa i beta adreneričkih receptora u srcu na koje se vežu katekolamini. Koncentracije T3 i TSH smanjuju se nakon operacije, to stanje traje nekoliko dana, do toga dolazi zbog povećane koncentracije najvažnijeg hormona stresa- kortizola. (21)

9.8. VAZOPRESIN

Vazopresin ili antidiuretski hormon ključni je čimbenik u održavanju intravaskularnog volumena, osmolalnosti i krvnog tlaka tijekom stresa, pogotovo tijekom krvarenja. (27). Vazopresin regulira homeostazu vode i natrija preko V2 receptora u bubrezima, preko kojih ostvaruje antidiuretski učinak. Tijekom stresa, dehidracije, povećane osmolarnosti plazme i smanjenog volumena krvi, dolazi do povećanog oslobađanja ADH. (28). Vazopresinski receptori podjeljeni su na tri podvrste, ovisno o njihovoj lokaciji i signalnim putevima koje koriste. Receptori V1 rasprostranjeni su i centralno (CNS) i periferno, a V2 samo periferno, oni sudjeluju u regulaciji arterijskog krvnog tlaka i bubrežne funkcije. Receptor V3 primarno se nalazi u CNS-u. (28). Nakon što se ADH veže na receptore, oni pokreću adenilat-ciklazu i stvara se cAMP, koji dovodi do ekspresije kanalića, akvaporina, na površini stanice. Te novonastale pore su izuzetno propusne za vodu. (14). Zaključno, vazopresin ima vrlo bitnu ulogu u kontroli volumena mokraće, vaskularnoga otpora i osmolarnosti, povezan je sa skoro svim drugim hormonskim sustavima koji se aktiviraju tijekom operacijskoga stresa. Kod svih, a posebno kod velikih kirurških zahvata, dolazi do povećanja izlučivanja ADH, koje se ne može uvijek smanjiti primjenom anestetika, posljedice tog lučenja mogu biti štetne jer potencijalno mogu narušiti hemodinamsku stabilnost pacijenta. (29)

10. MODULIRANJE PERIOPERATIVNOG STRESNOG ODGOVORA

10.1. ANESTETICI

Opći anestetici svoj učinak ostvaruju djelujući na brojne molekularne ciljeve u CNS-u. Dijelimo ih na intravenske i hlapljive. Učinak hlapljivih anestetika ovisi o njihovoj liposolubilnosti.

Anestetici su depresori središnjeg živčanog sustava, povisuju prag akcijskog potencijala neurona i uzrokuju gubitak osjećaja za bol, amneziju, gubitak svijesti, relaksaciju mišića i gubitak refleksa. Djelovanje hlapljivih anestetika ostvaruje se preko kalijevih kanala te NMDA, GABA, acetilkolinskih, glicinskih i glutamatnih receptora. Nasuprot tome, intravenski anestetici djeluju gotovo isključivo putem GABA receptora koji sadrže $\beta 3$ podjedinice, preko koje se ostvaruje učinak hipnoze, $\beta 2$ -podjedinica posreduje sedaciji. Otprilike 50% od svih GABA receptora u CNS ima $\beta 2$ podjedinicu. Blokirajući NMDA receptore, ketamin i dušikov oksid uzrokuju gubitak osjećaja za bol, tj. analgeziju. (30,31)

Danas se najčešće koriste kombinacije intravenskih (i.v.) i inhalacijskih anestetika jer u kombinaciji stvaraju dodatne učinke, koji mogu biti sinergistički ili antagonistički. Sinergistička interakcija najvjerojatnije će se dogoditi kada dva ili više lijekova proizvode slične učinke različitim mehanizmima. (32).

Anestetici imaju svoju ulogu u reguliranju operacijskog stresnog odgovora. Doza anestetika propofola od 1-2 mg po kilogramu težine smanjuje koncentracije kortizola i aldosterona, ne sprječava njihovo izlučivanje, no to se može ostvariti kontinuiranom infuzijom. Propofol djeluje na nadbubrežne žlijezde te inhibira lučenja kortizola, ali ne utječe na razinu ACTH. Propofol smanjuje, više od svih drugih intravenkih i inhalacijskih anestetika, proteolitički odgovor na kirurški zahvat najvjerojatnije zbog triglicerida, koji se nalaze u emulziji propofola. Doza od

0,3mg/kg kratkodjelujućeg intravenskog anestetika Etomidata reverzibilno inhibira 11 β -hidroksilazu i 17 α -hidroksilazu i time utječe na sintezu mineralokortikoida i glukokortikoida u trajanju od 8 sati. Što se tiče hlapljivih anestetika, oni značajnije inhibiraju ACTH, kortizol, noradrenalin, adrenalin i hormon rasta nego intravenski anestetici. (21)

Kada je riječ o drugim anestheticima, oni smanjuju percepciju bolnih podražaja, ali ne uklanjaju u potpunosti njihov učinak. Za razliku od propofila i etomidata, ostali anestetici, kako intravenski tako i hlapljivi, imaju zanemariv učinak na endokrine i fiziološke funkcije. Neuralna blokada izazvana regionalnom anestezijom ili lokalnim anestheticima ima izravan utjecaj na endokrini i metabolički odgovor. Kod simpatičke blokade dolazi do značajnijeg smanjenja hormonalnih učinaka nego kod opće uravnotežene anestezije. Dokazano je da u općoj anesteziji dolazi do značajnoga porasta prolaktina i TSH, s druge strane razina T4 značajno pada tijekom operacije u lokalnoj anesteziji. Vrijednosti kortizola rastu 24 sata nakon operacije pod lokalnom anestezijom. (33)

10.2. ANKSIOLITICI

Anksiolitici kao što su benzodiazepini (midazolam u dozi od 0,2-0,4 mg/kg), inhibiraju proizvodnju kortizola na razini HPA-osi, za razliku od anestetika propofola, koji djeluje na razini nadbubrežne žlijezde. Klonidin i deksmedetomidin djeluju na α_2 receptore u lateralnoj retikularnoj jezgri u CNS i inhibiraju odgovor organizma na stres tijekom operacije posredovan simpatičkim živčanim sustavom, a u leđnoj moždini povećavaju endogenu sintezu opioida koji moduliraju spinalnu nociceptivnu obradu, tj. moduliraju percepciju boli i time suprimiraju simpatoadrenalni odgovor na kiruršku traumu. (21)

Deksmedetomidin djeluje i na krvni tlak i koncentraciju elektrolita tako da inhibira djelovanje renina. Bolus deksmedetomidina (0,5–1,0 $\mu\text{g}/\text{kg}$) prije indukcije, a poslije u kontinuiranoj infuziji u dozi od 0,2–0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ koristi se da bi se inhibirao kortizol i proupalne citokine IL-6, IL-8 i TNF- α , osobito nakon nekih opsežnijih kirurških zahvata, kao što su abdominalne operacije. (21)

10.3. OPIOIDI

Sistemske opioide djeluju na razini hipotalamusa i smanjuju otpuštanje oslobađajućih hormona, koji djeluju stimulatивно na prednji režanj hipofize i time smanjuju otpuštanje ACTH i hormona rasta. Istraživanja su pokazala da visoke doze sistemskih opioida su posebno učinkovite tijekom operacije postavljanja by-passa i kod otvorene kolecistektomije, ali samo ako su dane prije reza kirurškim skalpelom. Izrazito jaki sistemski opioidni analgetik Fentanil u dozi $>50 \mu\text{g}/\text{kg}$, inhibira hormonski odgovor tijekom operaciju zdjelice i abdomena, ali ovako visoka doza značajno bi produžila izlazak iz anestezije. Lijekovi kao što su morfin, fentanil, remifentanil, metadon i kodein imaju imunomodulatorski učinak za razliku od oksikodona, tramadola i hidrokodona i buprenorfina. Do ovoga učinka najvjerojatnije dolazi zbog mogućnosti opioida

kao što je morfin da prijeđu krvno-moždanu barijeru i da djeluju izravno na CNS, uz to, morfin utječe i na monocite, neutrofile, makrofage i limfocite kao i na citotoksičnost posredovanu NK stanicama, tj. djeluje immunosupresivno jer utječe na sintezu citokina. (17)

11. RASPRAVA

Operacija predstavlja značajan stres za pacijente jer izaziva brojne fiziološke promjene. One nastaju zbog aktivacije hormonskih i neurohumoralnih sustava kao što su HPA-os, simpatičko-nadbubrežne os, RAAS i simpatički sustav, koji djeluju usklađeno kako bi organizam mogao primjereno odgovoriti na kirurški stres i očuvati homeostazu. Hormonske promjene koje se javljaju tijekom operacije uključuju povećano izlučivanje hormona poput kortizola i drugih hormona koje luči hipofiza, koja svojim djelovanjem regulira žlijezde s unutarnjim izlučivanjem. Bitnu ulogu imaju i katekolamini poput adrenalina i noradrenalina, čije lučenje aktivira simpatički živčani sustav. Aktivacija simpatoadrenalnog sustava i renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS) spada u neurohumoralne promjene. Razumijevanje učinaka ovih promjena na tijelo, od iznimne je važnosti je za liječnike, a posebno specijaliste anesteziologije i kirurgije jer objašnjavaju fiziološke promjene koje se događaju tijekom operacije, a potencijalno utječu i na nastanak komplikacija koje mogu dovesti do oštećenja pojedinih organa ili čak do smrtnog ishoda. Uloga hormona čije se vrijednosti povećavaju za vrijeme ili nakon operacije je da osiguraju dovoljno energije, pogotovo za mozak. Isto tako, oni utječu na djelovanje imunološkog sustava i održavaju hemodinamsku stabilnost. S druge strane, ukoliko hormonske i neurohumoralne promjene budu neprimjerene ili nedovoljne nastaju patofiziološki procesi poput hiperglikemije, supresije ili pretjerane reakcije imunološkog sustava, hemodinamski poremećaji, što povećava rizik od komplikacija i produljuje postoperativni oporavak. Neurohumoralne promjene se ostvaruju kroz zajedničko djelovanje živčanog sustava i endokrinih žlijezda.

Aktivacija simpatoadrenalnog sustava dovodi do oslobađanja noradrenalina i adrenalina, koji vrlo brzo ostvaruju svoj učinak tijekom akutno stresnih situacija i imaju bitnu ulogu u mobilizaciji energije za vitalne organe i za hemodinamsku stabilnost, njihovo djelovanje poznato je i kao “fight-or-flight response”. Hemodinamska stabilnost od izuzetne je važnosti tijekom kirurškog zahvata kako bi se održala perfuzija vitalnih organa. RAAS sustav, kojega čine enzim renin, angiotenzin II i aldosteron, reguliraju krvni tlak, intravaskularni volumen i koncentraciju elektrolita.

Kortizol, koji se naziva i hormonom stresa, izlučuje kora nadbubrežne žlijeze, a ima presudnu ulogu u odgovoru na kirurški stres. Njegovo lučenje je pod direktnim utjecajem hipotalamusa, koji stvara oslobađajuće hormone, a oni djeluju poticajno na izlučivanje hormona adenohipofize, u ovom konkretnom slučaju ACTH. Hipotalamus, hipofiza i nadbubrežna žlijezda sastavni su dijelovi HPA-osi.

Citokini, koje izlučuju stanice imunološkog sustava, djeluju kao posrednici među sastavnicama imunološkog sustava. Budući da operacija uzrokuje oštećenje tkiva, pokreće se i upalni odgovor. Usklađeno djelovanje citokina osigurava da organizam primjereno reagira na taj stres. Sve ove spoznaje služe kako bi liječnici pružili optimalnu perioperativnu skrb i minimizirali negativne učinke kirurškog stresa te povećali šanse za pozitivan ishod operacije.

12. ZAKLJUČAK

Razumijevanje prethodno opisanih fizioloških procesa ključno je za sve medicinske stručnjake, osobito kirurge i anesteriologe, zbog toga što je obrazac odgovora na stres sličan bez obzira koja ga noksa uzrokovala. Intezitet tih reakcija ovisi o opsegu operacije i trajanju stresnog odgovora. Što je operacija zahtjevnija i dulje traje povećava se mogućnost razvoja brojnih komplikacija, od lakših, koje produljavaju trajanje oporavka, do onih teških kao što su SIRS-a ili sepsa, koje često završavaju smrću. Brojna istraživanja pokazala su da na intezitet kirurškog stresa utječe kirurška tehnika i anestezijski protokol. Primjer za to su minimalno invazivne operacije, kao što je laparoscopska, koje stvaraju blaže hormonalne i imunološke promjene, tome pridonosi i činjenica da je operacijsko oštećenje tkiva kod takvih zahvata svedeno na minimum. Epiduralna i spinalna anestezija suprimira utjecaj hipotalamus-hipofiza-adrenalne osi tako da blokira aferentne živčane signale, koji prenose podražaje sa periferije do CNS-a. Budući da HPA-os ima značajne učinke na žlijezde s unutarnjim izlučivanjem preko hipofiznih hormona kao što su: hormon rasta, adrenokortikotropni hormon, TSH; smanjuju se njihovi učinci na metaboličke i imunološke procese, ali ne u potpunosti. Iz ovoga se može zaključiti da regionalna anestezija značajno smanjuje opseg kirurškog stresnog odgovora i time pokazuje prednost u odnosu na opću anesteziju.

13. SAŽETAK

Stres u medicini je zapravo poremećaj homeostaze. Tijekom operacije organizam je izložen velikom stresu, zbog toga se aktiviraju fiziološki mehanizmi kako bi se tijelo prilagodilo, održalo homeostazu i kako bi oporavak bio što brži i uspješniji. Endokrini odgovor aktivira se u osjetnim živčanim završecima koji šalju podražaje s mjesta kirurške ozljede prema CNS-u, točnije, u paraventricularne jezgre hipotalamusa, talamus i u postcentralnu vijugu parijetalnog režnja. Vrlo bitne sastavnice odgovora na stres su hormonske i neurohumoralne promjene, a one uključuju aktivaciju hipotalamus-hipofiza-adrenalne (HPA) osovine, simpatikus-adrenergičkog sustava, aktivaciju renin-angiotenzin-aldosteron sustava (RAAS), otpuštanje antidiuretskog hormona (ADH) iz stražnjeg režnja hipofize, izlučivanje ACTH i hormona rasta iz adenohipofize. Bitnu ulogu u regulaciji imunološkog sustava imaju i citokini, medijatori koje luče imunološke stanice, oni se sintetiziraju kao odgovor na upalne procese u tijelu. Zajedničkim djelovanjem živčanog sustava i endokrinih žlijezda ostvaruju se neurohumoralne promjene. Primjer za to je aktivacija simpatoadrenalnog sustava koji uzrokuje otpuštanje katekolamina, noradrenalina i adrenalina. Katekolamini imaju ulogu održavanja hemodinamske stabilnosti i osiguravanje dovoljno izvora energije tijekom stresa.

Na intezitet kirurškog stresnog odgovora može se utjecati korištenjem kirurških metoda koje manje oštećuju tkivo i stvaraju manje ožiljke, isto tako, primjenom adekvatnih anestezioloških protokola, budući da je dokazano da je stresni odgovor manjeg inteziteta ako anestezija blokira neke od prije navedenih hormonskih i neurohumoralnih sustava.

Ključne riječi: HPA-os, RAAS, kortizol

14. SUMMARY

Stress in medicine is actually a disturbance of homeostasis. During surgery, the body is exposed to significant stress, which is why physiological mechanisms are activated in order for the body to adapt, maintain homeostasis, and to make recovery as quick and successful as possible. The endocrine response is activated in sensory nerve endings, which send stimuli from the site of surgical injury to the CNS, more specifically, to the paraventricular nuclei of the hypothalamus, the thalamus and the postcentral gyrus of the parietal lobe. Very important components of the stress response are hormonal and neurohumoral changes, which include the activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis, the sympathetic-adrenergic system, the activation of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS), the release of antidiuretic hormone (ADH) from the posterior lobe of the pituitary gland, and the release of ACTH and growth hormone from the adenohypophysis. An essential role in the regulation of the immune system is played by cytokines, mediators secreted by immune cells, they are synthesized in response to inflammatory processes in the body. The joint action of the nervous system and endocrine glands results in neurohumoral changes. An example of this is the activation of the sympathoadrenal system, which causes the release of catecholamine, noradrenaline and adrenaline. Catecholamines have the role of maintaining hemodynamic stability and providing a sufficient source of energy during stress.

The intensity of the surgical stress response can be influenced by using surgical methods that damage less tissue and create smaller scars, as well as by applying adequate anesthesia protocols, since it has been proven that the stress response is less intense if anesthesia blocks some of the aforementioned hormonal and neurohumoral systems.

Key words: HPA axis, RAAS, cortisol

15. LITERATURA

1: J.P. Desborough. The stress response to trauma and surgery Author. British Journal of Anaesthesia. Elsevier; 2000; 85,109-117, July 2000.

Dostupno na: [https://www.bjanaesthesia.org/article/S0007-0912\(17\)37340-3/fulltext](https://www.bjanaesthesia.org/article/S0007-0912(17)37340-3/fulltext)

2: Nika Perković, N. (2019). *Akutni stresni odgovor u perioperacijskom razdoblju* (Diplomski rad). Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet. Preuzeto s

<https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:315076>

3. Kehlet H. Surgical stress: the role of pain and analgesia. Br J Anaesth. 1989;63(2):189-95.

Dostupno na: [https://www.bjanaesthesia.org/article/S0007-0912\(17\)47102-9/pdf](https://www.bjanaesthesia.org/article/S0007-0912(17)47102-9/pdf)

4: Finnerty, C. C., Mabvuure, N. T., Ali, A., Kozar, R. A., & Herndon, D. N. (2013). The Surgically Induced Stress Response. Journal of Parenteral and Enteral Nutrition, 2013; 37, 21-29.

Dostupno na: <https://doi.org/10.1177/0148607113496117>

5. Ivanovs I, Mihelsons M, Boka V. Stress response to surgery and possible ways of its correction. Proceedings of the Latvian Academy of Sciences. Section B, Vol. 66 (2012), No. 6 (681), pp. 225–

233. Dostupno na: <https://intapi.sciendo.com/pdf/10.2478/v10046-012-0014-z>

6. Jaillardon L, Kaiser M. Pathogenesis of the crosstalk between reproductive function and stress in animals – part 2: Prolactin, thyroid, inflammation and oxidative stress, Reproduction in

Domestic Animals, 10.1111/rda.14445, 2023; 58,137-143 (2023). Dostupno na:

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/rda.14444>

7. Sheeran P, Hall M. Cytokines in anaesthesia. British Journal of Anaesthesia 1997; 78: 201–

219. Dostupno na: [https://www.bjanaesthesia.org/article/S0007-0912\(17\)41985-4/pdf](https://www.bjanaesthesia.org/article/S0007-0912(17)41985-4/pdf)

8. Ono S, Mochizuki H. Cytokine production in surgical stress. *Nihon Geka Gakkai Zasshi*. 2000 Sep;101(9):582-7.

Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11022671/>

9. Alam A, Hana Z, Jin Z, Suen KC, Ma D. Surgery, neuroinflammation and cognitive impairment. *EBioMedicine*. 2018; 37:547-556.

Dostupno na <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6284418/>

10. Jaillardon L, Kaiser M. Pathogenesis of the crosstalk between reproductive function and stress in animals – part 2: Prolactin, thyroid, inflammation and oxidative stress, *Reproduction in Domestic Animals*, 2023; 58, S2, (137-143), (2023).

Dostupno na: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0022480405005767>

11. Yan, Y., Jin, P., Lu, J., Cheng, D., Xu, J., Yuan, J., Yu, Z., & Hu, Y. (2021). Postoperative cytokine levels and their predictive value in critical patients after major abdominal surgery: a retrospective cohort study. *Annals Of Palliative Medicine*, 2021; 11(1), 1-15.

<https://apm.amegroups.org/article/view/84961/html>

12. Heaney, J. (2013). Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis. In: Gellman, M.D., Turner, J.R. (eds) *Encyclopedia of Behavioral Medicine*. Springer, New York, NY. Dostupno na:

https://doi.org/10.1007/978-1-4419-1005-9_460

13. Hrvatska enciklopedija, mrežno izdanje. Leksikografski zavod Miroslav Krleža, 2013. – 2024. [Pristupljeno 20.6.2024.] Dostupno na: <https://www.enciklopedija.hr/clanak/hipotalamus>.

14. Guyton A, Hall J. *Medicinska fiziologija*, 12. izdanje, Zagreb: Medicinska naklada 2012

14. Santos Fontanez SE, De Jesus O. Neurohypophysis. [Ažurirano 8/2023], StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls, 2024

Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560733/>

16. McCorry LK. Physiology of the autonomic nervous system. Am J Pharm Educ. 2007; 15;71(4):78.

Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1959222/>

17: Cusack.B and Buggy D.J. Anaesthesia, analgesia, and the surgical stress response. BJA educ, 2020; 20, 321-328

Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7807970/>

18. Fountain JH, Kaur J, Lappin SL. Physiology, Renin Angiotensin System. [Ažurirano 12.3.2023]. Treasure Island (FL): StatPearls; 2024.

Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470410>

19. Scott JH, Menouar MA, Dunn RJ. Physiology, Aldosterone. [Ažurirano 5/2023]. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls. 2024

Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470339/>

20. Prete A, Qi Yan, Al-Tarrah K, Akturk HK., Prokop L, Alahdab F., Foster MA, Lord JM, Karavitaki N, Wass JA, Murad MA, Arlt W, Bancos I. The cortisol stress response induced by surgery: A systematic review and meta-analysis; 2018; 89:554-567.

Dostupno na: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/cen.13820>

21. Desborough J.P. The stress response to trauma and surgery, Department of Anaesthesia, Epsom General Hospital, Dorking Road, Epsom KT18 7EG, (UK) BrJAnaesth 2000; 85: 109-17

Dostupno na: [https://www.bjanaesthesia.org/article/S0007-0912\(17\)37340-3/pdf](https://www.bjanaesthesia.org/article/S0007-0912(17)37340-3/pdf)

22. Caicedo D, Díaz O, Devesa P, Devesa J. Growth Hormone (GH) and Cardiovascular System. Int J Mol Sci. 2018 Jan 18;19(1):290.

Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5796235/>

23 Dogra P, Anastasopoulou C, Jialal I. Diabetic Perioperative Management. [Ažurirano 2024 Jan 25]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024

Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK540965/>

25. Rix I, Nexøe-Larsen C, Bergmann NC, et al. Glucagon Physiology. [Ažurirano 2019]. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, et al., editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-.

Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279127/>

26. Russell RC, Walker CJ, Bloom SR. Hyperglucagonaemia in the surgical patient. Br Med J. 1975 Jan 4;1(5948):10-2.

Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1671912/?page=2>

27. Anand T, Skinner R. Arginine vasopressin: the future of pressure-support resuscitation in hemorrhagic shock. J Surg Res. 2012 Nov;178(1):321-9.

Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22480832/>

28. Bankir L, Bichet DG, Morgenthaler NG. Vasopressin: physiology, assessment and osmosensation. J Intern Med. 2017 Oct;282(4):284-297

Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28649750>

29. Daniel M. Philbin, Antidiuretic hormone and surgery, Baillière's Clinical Anaesthesiology, 1989; Volume 3, Issue 2, 395-404

Dostupno na: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S095035018980008X>

30. Grasshoff, C; Drexler B; Rudolph U; Antkowiak, Bernd Source: Current Pharmaceutical Design, Bentham Science Publishers, 2006; 12, 28, 3665-3679(15)

Dostupno na:

<https://www.ingentaconnect.com/content/ben/cpd/2006/00000012/00000028/art00008>

31. Bertram G. Katzung Temeljna i klinička farmakologija, 14. izdanje, Medicinska naklada, Zagreb

32. Rosow CE. Anesthetic drug interaction: an overview. J Clin Anesth. 1997 Sep;9(6 Suppl):27S-32S. doi: 10.1016/s0952-8180(97)00124-4.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9278852/>

33. Junuzovic D, Celic-Spuzic E, Hasanbegovic M. The correlation between type of anesthesia and the hormones levels during and after transvesical prostatectomy. Acta Inform Med. 2011 Dec;19(4):216-9

Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3564185/>

16. ŽIVOTOPIS

Iva Mikičić rođena je 11. veljače 1997. godine u Sisku. Završila je Osnovnu školu Dvor u Dvoru i opću gimnaziju u Srednjoj školi Ivana Trnskoga u Hrvatskoj Kostajnici, nakon toga upisuje Integrirani preddiplomski i diplomski studij Medicine na Medicinskom fakultetu u Sveučilišta u Rijeci. Aktivno se služi engleskim jezikom u govoru i pismu.