




Utjecaj primjene različitih tehnika anestezije na imunski odgovor organizma: pregled literature

The effect of different anaesthetic techniques on the immune response: review of the literature

Miroslav Župčić^{1,2,3} , Sandra Graf Župčić^{2,4}, Tatjana Šimurina^{3,5,6}, Viktor Đuzel⁷, Igor Grubješić¹, Dinko Tonković^{8,9}, Livija Šakić¹⁰, Ivana Šutić¹¹, Višnja Ivančan^{8,9}, Stjepan Barišin^{3,12}

¹ Klinika za anesteziologiju, intenzivnu medicinu i liječenje boli, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Klinički bolnički centar Rijeka

² Katedra za fiziologiju, imunologiju i patofiziologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci

³ Medicinski fakultet Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku

⁴ Klinika za neurologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Klinički bolnički centar Rijeka

⁵ Odjel za anesteziologiju i intenzivnu medicinu, Opća bolnica Zadar

⁶ Odjel za zdravstvene studije, Sveučilište u Zadru

⁷ Sveučilišne bolnice Barking, Havering i Redbridge, NHS Trust, London, Ujedinjeno Kraljevstvo

⁸ Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb

⁹ Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

¹⁰ Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivnu medicinu, Klinička bolnica Sveti Duh, Zagreb

¹¹ Katedra za obiteljsku medicinu, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci

¹² Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivnu medicinu, Klinička bolnica Dubrava, Referentni centar Ministarstva zdravstva za hemodinamski nadzor u intenzivnom liječenju kirurških bolesnika, Zagreb

Deskriptori

HUMORALNA IMUNOST- djelovanje lijeka;
STANIČNA IMUNOST- djelovanje lijeka;
LOKALNI ANESTETICI – farmakologija;
OPIOIDNI ANALGETICI – farmakologija;
OPĆA ANESTEZIJA; REGIONALNA ANESTEZIJA;
ANALGEZIJA; TUMORI – imunologija;
FIZIOLOŠKI STRES – imunologija;
POSILJEOPERACIJSKO KRVARENJE

Descriptors

IMMUNITY, HUMORAL – drug effects;
IMMUNITY, CELLULAR – drug effects;
ANESTHETICS, LOCAL – pharmacology;
ANALGESICS, OPIOID – pharmacology;
ANESTHESIA, GENERAL; ANESTHESIA, CONDUCTION;
ANALGESIA; NEOPLASMS – immunology;
STRESS, PHYSIOLOGICAL – imunologija;
POSTOPERATIVE HEMORRHAGE

SAŽETAK. Imunosni sustav uključuje specifičnu i nespecifičnu imunost. Promjene imunskog odgovora u perioperativnom razdoblju posredovane su ozljedom tkiva, strahom, lijekovima, hipotermijom, boli, transfuzijom krvi, hiperglikemijom, infekcijom i povećanim stresom. Anestezija može utjecati na stresni odgovor središnjom modulacijom (opća anestezija), aferentnom blokadom (regionalna anestezija) ili interakcijom s endokrinim sustavom. Također, izbor anestezioloških tehnika može imati mnogo šire značenje svojim utjecajem na karcinomske stanice i njihovo metastaziranje. Ciljevi ovoga preglednog članka bili su istražiti učinke regionalne anestezije u usporedbi s općom (intravenskom i inhalacijskom) anestezijom na promjenu kirurškog odgovora na stres, progresiju maligne bolesti i poslijeoperacijsko funkcioniranje organa. Dokazano je da primjena općih anestetika ima supresivni učinak na staničnu i humoralnu imunost djelujući na funkciju imunokompetentnih stanica te gensku ekspresiju upalnih medijatora i njihovu sekreciju. Opioidni analgetici ili njihov način primjene pokazuju drukčiji efekt na imunski sustav: imunosupresivni, imunostimulacijski ili oba. Nasuprot tomu, primjena lokalnih anestetika djelotvorna je u liječenju akutne i kronične upale jer ti anestetici inaktiviraju upalne procese na različitim razinama djelujući na monocitno-makrofagni sustav, smanjuju proupalne funkcije poput stvaranja kisikovih metabolita, oslobađanja histamina, interleukina (IL-1 α) i leukotrijena. Da bi se izbjegla ova imunosna reakcija, preporučuje se primjena regionalne analgezije koja je nadmoćna naspram drugim analgetskim metodama te reducira količinu poslijeoperacijskog krvarenja. Upravo zbog tih važnih prednosti danas je regionalna analgezija u širokoj primjeni kod kirurških zahvata na onkološkim bolesnicima.

SUMMARY. The immune system comprises both specific and non-specific immunity. The immune response during the perioperative period is modulated by tissue trauma, fear/anxiety, medication, hypothermia, pain, transfusion of blood products, glycaemia regulation, infection and increased stress. Anaesthesia can influence the stress response by central modulation (general anaesthesia), afferent blockade (regional anaesthesia), or by interaction with the endocrine system. The choice of anaesthetic technique seems to have an influence on cancer cells and their possible dissemination. The aims of this review article are to review the effects of regional anaesthesia in comparison to general anaesthesia (intravenous and inhalational) on the immune response to surgical stress, malignant disease progression and postoperative organ function. It is known that general anaesthesia can

Rad je napravljen u Klinici za anesteziologiju, intenzivnu medicinu i liječenje boli Kliničkoga bolničkog centra Rijeka i na Katedri za fiziologiju, imunologiju i patofiziologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Rijeci.

Adresa za dopisivanje:

Doc. dr. sc. Miroslav Župčić, <https://orcid.org/0000-0002-1989-7255>
Klinički bolnički centar Rijeka, Krešimirova ul. 42, 51000 Rijeka, Hrvatska;
e-pošta: miro_zupcic@yahoo.com

Primljeno 1. travnja 2020., prihvaćeno 3. travnja 2020.

suppress cellular and humoral immunity by acting on immune-competent cells, gene expression and secretion of inflammatory mediators. Opioids and/or their mode of administration show a different effect on the immune system: immune suppression, immune stimulation or both. In contrast, local anaesthetics are efficient in treating acute and chronic inflammation because they deactivate inflammatory processes on different levels, including the monocyte-macrophage system, decrease of oxygen metabolites and free radical formation, histamine liberation, release of interleukin (IL-1 α) and leukotriens. To minimise or avoid immune reactions, the use of local and regional anaesthesia is recommended, as it is superior to other analgesic methods and also reduces postoperative blood loss. Because of these significant advantages, today the use of regional anaesthesia is widespread in oncological surgery.

Promjene imunosnog odgovora u perioperativnom razdoblju posredovane su ozljedom tkiva, strahom, lijekovima, hipotermijom, boli, transfuzijom krvi, hiperglikemijom, infekcijom i povećanim stresom. Najvažniji utjecaj tih čimbenika na imunosni sustav jest suprimiranje adaptivne imunosne reakcije ili pojačavanje imunosnog odgovora.^{1,2} Veliki kirurški zahvati ili traume organizma (opekline, politraume) često mogu dovesti do znatnog imunosupresivnog odgovora koji će uzrokovati produljenje cijeljenja rane i komplicirane infekcije.³ Anestezija može utjecati na stresni odgovor središnjom modulacijom (opća anestezija), aferentnom blokadom (regionalna anestezija) ili interakcijom s endokrinim sustavom (etomidat). Regionalna anestezija može samostalno ili u kombinaciji s općom anestezijom znatno suprimirati endokrini odgovor organizma na stres.⁴ Također, izbor anestezioloških tehnika može imati mnogo šire značenje svojim utjecajem na karcinomske stanice i njihovo metastaziranje. Ciljevi ovoga preglednog članka bili su istražiti učinke regionalne anestezije u usporedbi s općom (intravenskom i inhalacijskom) anestezijom na promjenu kirurškog odgovora na stres, progresiju maligne bolesti i poslijeoperacijsko funkcioniranje organa.⁵

Prirođena i stečena imunost

Imunosni sustav uključuje specifičnu i nespecifičnu imunost. Prirođeni imunosni odgovor nespecifična je imunosna obrana prisutna pri rođenju.⁵ Prva je linija obrane i odnosi se na zaštitne mehanizme koji su prisutni čak i prije infekcije. Njezine glavne komponente jesu epitelne membrane (koje blokiraju ulaz patogena), fagocitne stanice (neutrofili i makrofagi), dendritičke stanice, ubilačke (engl. *natural killer* – NK) stanice i nekoliko proteina plazme uključujući komplementni sustav. Najvažnija stanična reakcija prirođene imunosti jest upala – proces posredovan dendritičkim i NK-stanicama, pri čemu se regrutiraju i aktiviraju fagocitne stanice kako bi uklonile uljeza.⁵ Adaptivni imunitet, koji se naziva i specifična ili stečena imunost, sastoji se od mehanizama što su nastali prepoznavanjem specifičnih antigena patogena. Specifični imunosni sustav posredovan je primarno limfocitima, a njegova funkcija može se svrstati u dva tipa: humoralni imunitet, posredovan B-limfocitima i njihovim anti-

tijelima, te stanični imunitet, posredovan uglavnom T-limfocitima i njihovim citokinima, koji imaju važnu ulogu pri aktivaciji imunosnih stanica, regulaciji i komunikaciji.⁵ Osim svoje uloge u obrani organizma protiv tumorskih stanica i infektivnih uzročnika, upalni je odgovor ključan za obnavljanje tkiva nakon kirurških ili nekih drugih ozljeda. Poremećaj ovog procesa može povećati osjetljivost na infekcije, ubrzati rast stanica karcinoma i njihovo metastaziranje.^{5,6}

Utjecaj opće anestezije na imunosni odgovor

Anestetici imaju supresivni učinak na staničnu i humoralnu imunost djelujući na funkciju imunokompetentnih stanica te gensku ekspresiju upalnih medijatora i njihovu sekreciju.⁷ Kod malignih bolesti imunosupresija potencirana anestetima (disfunkcija NK-stanica i limfocita) može ubrzati rast i metastaziranje rezidualnih malignih stanica te time pogoršati prognozu. Protuupalno djelovanje anestetika može biti i korisno u stanjima koja obuhvaćaju ishemiju, sindrom sustavnog upalnog odgovora (engl. *systemic inflammatory response syndrome* – SIRS) i reperfuzijsku ozljedu.⁸ Procjene djelovanja anestetika na imunosni sustav bolesnika prilično su ograničene jer imaju više varijabla kao što su duljina i vrsta kirurškog zahvata te komplikacije povezane s njima.⁹

Intravenski anestetici

Dokazano je da primjena tiopentala i ketamina kod štakora suprimira NK-staničnu aktivnost i razinu NK-stanica u usporedbi s kontrolnim skupinama.¹⁰ Također, dokazano je da propofol ima inhibicijski učinak na monocite, neutrofile i makrofage u prirođenoj imunosti, ali ne djeluje na limfocite i NK-stanice.¹¹ Propofol ima antioksidativno i protuupalno djelovanje inhibirajući prirođenu imunost.¹² Istraživanja u kritičnih bolesnika pokazala su da propofol ne utječe znatno na neutrofilnu funkciju.¹³ Smanjuje sekreciju interleukina 8 (IL-8) iz neutrofila stimuliranih lipopolisaharidom, dok unutarstanična razina IL-8 i glasnička ribonukleinska kiselina (mRNK) (engl. *messenger ribonucleic acid* – mRNA) ostaju nepromijenjene, što upućuje na to da propofol djeluje na posttranslacijskoj razini (regulacija ekspresije eukariotskih gena), a

ne na mRNK.^{14,15} Chen i suradnici¹⁶ u svojem su istraživanju dokazali da je stvaranje proupalnih citokina – čimbenika tumorske nekroze alfa (engl. *tumor necrosis factor alpha* – TNF- α), IL-1 β i IL-6 – u makrofaga aktiviranih lipopolisaharidom inhibirano na pretranslacijskoj razini nakon primjene propofola. Primjena propofola i fentanila pri anesteziji kod ljudi pokazuje izrazito smanjenje broja cirkulirajućih NK-stanica, dok u studijama *in vitro* nema utjecaja.¹⁷

Opioidi

Tradicionalan pojam vezan za opioide jest imunosupresija. Nedavna istraživanja pokazuju komplicirani utjecaj opioidnih receptora na imunosnu funkciju putem različitih mehanizama. Različiti opioidi ili njihov način primjene pokazuju drukčiji efekt na imunosni sustav: imunosupresivni, imunostimulacijski ili oba.¹⁸ Imunomodulacija inducirana opioidom posredovana je opioidnim receptorima (δ , κ , μ i σ) te aktivacijom autonomnoga živčanog sustava i osi hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda.¹⁹ Aktivacija opioidnih receptora potiče produkciju adrenokortikotropnog hormona (ACTH) iz hipofize, što potiče stvaranje glukokortikoida koji suprimiraju sve imunosne stanice osim regulacijskih T-limfocita.²⁰ NK-stanice i neutrofilu imaju receptore δ i μ , dok monociti, makrofagi, B-limfociti i T-limfociti imaju receptore μ , δ i κ .¹⁸ Morfij inhibira diferencijaciju i proliferaciju makrofaga, a suprimira funkciju neutrofila: fagocitozu, oksidaciju i prikazivanje receptora komplementa.²¹ Smanjuju se aktivnost limfocita B i T te aktivnost NK-stanica.^{22,23} Također, morfij pokazuje imunosupresivni učinak inhibicijom transkripcije IL-2 u aktiviranim T-limfocitima te inhibira aktivnost citotoksičnih limfocita CD4+ i CD8+.²⁴ Postoji dosta radova *in vitro* koji prikazuju metastatski ili inhibicijski učinak morfija na proliferativni potencijal tumorskih stanica.^{25,26} Na modelu *in vivo* (štakori) dokazano je smanjeno preživljenje nakon primjene morfija pri karcinomu dojke. Dokazano je i da morfij potiče aktivaciju i degranulaciju mastocita, limfangiogenezu te povisuje razinu upalnih citokina, supstancije P i triptaze.²⁷ Rast tumora posredovan je ponajviše proliferacijom tumorskih stanica i angiogenezom, koje su nužne za metastaziranje.²⁸ Za razliku od morfija, sintetički opioidi poput fentanila, sufentanila i alfentanila nemaju imunosupresivni učinak zbog manje interakcije s opioidnim receptorima.²⁹ Sacerdote i suradnici otkrili su pojačanu aktivnost NK-stanica nakon perioperativne primjene tramadola kod bolesnika s tumorom materice.³⁰

Inhalacijski anestetici

Dokazano je da imaju inhibicijski učinak na aktivnost NK-stanica i funkciju neutrofila te da smanjuju

limfocitnu proliferaciju i oslobađanje citokina u mononuklearnim stanicama.³¹ Inhibirajući funkciju neutrofila, oslabljuju njihovu sposobnost za aktivaciju upalnog odgovora, ali time mogu osigurati i pozitivan utjecaj pri ishemijsko-reperfuzijskoj ozljedi smanjenjem stvaranja kisikovih radikala, čime se smanjuje prijanjanje neutrofila na endotel krvnih žila, npr., kod ishemijskoga srčanog mišića.³² Sevofluran suprimira izlučivanje proupalnih citokina, IL-6 i IL-8, dok inhalacija izoflurana smanjuje izlučivanje proupalnog citokina IL-1 β .³³ Noviji radovi pokazuju i neuroprotektivni učinak sevoflurana na ishemijsko-reperfuzijsku ozljedu mozga (engl. *cerebral ischemia/reperfusion injury* – CI/RI) u uvjetima *in vitro* i *in vivo*, najvjerojatnije inhibicijom mikroRNK (engl. *microRNA miR-181*) i stimulirajući inhibitor apoptotičnog proteina vezanog X-kromosomom (engl. *X-chromosome-linked inhibitor of apoptosis protein* – XIAP).³⁴ Drugi inhalacijski anestetici poput enflurana i izoflurana suprimiraju oslobađanje TNF- α i IL-1 β te inhibiraju limfocitnu funkciju.³⁵

Dušični oksid

Dokazan je nepovoljan učinak nakon primjene dušičnog oksida. Dušični oksid deprimira neutrofilnu kemotaksiju i remeti proces sinteze deoksiribonukleinske kiseline (DNK; engl. *deoxyribonucleic acid* – DNA). Također, primjena dušičnog oksida povezana je s depresivnim učinkom na funkciju neutrofila i sa smanjenom produkcijom mononuklearnih stanica.³⁶ Istraživanja na miševima dokazala su povezanost pojačane izloženosti dušičnom oksidu s nastankom metastaza u jetri i plućima.³⁷

Utjecaj lokalnih anestetika i regionalne anestezije na imunosni odgovor

Lokalni anestetici

Mehanizam djelovanja lokalnih anestetika ponajviše se bazira na interakciji s natrijevim kanalima u membrani živaca. Natrijevi kanali sadržavaju jednu veću alfa (α) podjedinicu i dvije manje beta (β) podjedinice. Alfa-podjedinice na mjestu vezanja lokalnog anestetika imaju četiri homologne jedinice gdje je svaka povezana sa šest transmembranskih uzvojnica.³⁸ Povećanom frekvencijom podražaja živčanih vlakana otvaraju se natrijevi kanali te omogućuju ulazak natriju i lokalnom anestetiku. Lokalni anestetici reverzibilnim učinkom sprječavaju depolarizaciju živčane membrane tako što blokiraju protok natrijevih iona, ne djelujući pritom previše na kalijeve ione. Stoga, što je frekvencija podražaja dulja, to su veće mogućnost vezanja lokalnog anestetika na unutrašnjost ionskog kanala i njegova inaktivacija.³⁹ Lokalni su se anestetici pokazali djelotvorni u liječenju akutne

i kronične upale jer inaktiviraju upalne procese na različitim razinama. Djeluju na monocitno-makrofagni sustav, smanjuju proupalne funkcije poput stvaranja kisikovih metabolita, oslobađanja histamina, IL-1 α i leukotrijena.⁴⁰ Primjena lidokaina pokazuje antitumorski učinak, a primjena ropivakaina supresivni učinak na rast tumorskih stanica.^{41,42} Mogući antiproliferativni učinak lidokaina na tumore izražen je putem receptora epidermalnog faktora rasta (engl. *epidermal growth factor receptor* – EGFR).⁴¹ Deegan i suradnici dokazali su povoljan učinak levobupivakaina na poslijeoperacijsku razinu IL-10 kod bolesnica s karcinomom dojke.⁴³ Učinak IL-10 na rast tumora kompleksan je i nije potpuno razjašnjen. Svojim djelovanjem znatno inhibira produkciju proupalnih citokina, uključujući IL-1, IL-8, IL-6, TNF- α i matriks metaloproteinaze (engl. *matrix metalloproteinases* – MMPs), te pojačava učinak NK-stanica.⁴³

Regionalna anestezija i analgezija

Primjena regionalne anestezije s lokalnim anestetikom tijekom kirurškog zahvata rezultira smanjenjem neuroendokrinog odgovora, a time i sprječava imunosupresiju. Osim toga, neuroaksijalna, regionalna anestezija i analgezija osiguravaju znatno smanjenje poslijeoperacijske boli, krvarenja, intravenske primjene opioida i inhalacijskih anestetika.^{44,45} Ahlers i suradnici u svojem su istraživanju dokazali da intraoperativna primjena epiduralne analgezije u kombinaciji s općom anestezijom rezultira nižim razinama kortizola i adrenalina, a višim razinama interferona gama (IFN- γ) i IL-10 naspram primjeni samo opće anestezije.⁴⁶ Primjena regionalne analgezije (paravertebralnog bloka) u kombinaciji s propofolom kod karcinoma dojke ima inhibirajući učinak na poslijeoperacijski plazmatski neutrofilno-limfocitni porast naspram primjeni opće anestezije.⁴⁷ Razina T-pomoćničkih limfocita (Th) nakon primjene regionalne anestezije pokazuje znatno više poslijeoperacijske vrijednosti u usporedbi s općom anestezijom.⁴⁶ Regionalna anestezija znatno utječe i na povišenje poslijeoperacijskih vrijednosti TNF- β i sniženje krvožilnog endotelnog faktora rasta (engl. *vascular endothelial growth factor* – VEGF), koji su vrlo važni pokazatelji upale.⁴⁸ Neka su istraživanja otkrila da dodatak epiduralne anestezije općoj anesteziji održavanoj sevofluranom za vrijeme laparotomije odgađa supresiju jetrenih mononuklearnih stanica, održava Th1/Th2-citokinsku ravnotežu i NK-staničnu funkciju, rezultirajući redukcijom tumorskih metastaza.⁴⁹ Druga istraživanja govore da su imunokompetentne stanice osjetljivije na djelovanje inhalacijskih anestetika nego propofola i sintetskih opioida (fentanila).^{50,51} Pérez-González i suradnici u svojem preglednom istraživanju nisu mogli naći dovoljan broj dokaza koji bi poduprli ili odbacili mo-

gućnost da primjena paravertebralnog bloka poboljšava preživljenje ili smanjuje metastaziranje kod karcinoma dojke, ali su dokazali da njegova primjena u kombinaciji s propofolom smanjuje perioperativni upalni odgovor (IL-6, MMP-3 i MMP-9), sprječava imunosnu supresiju i smanjuje angiogenezu.⁵¹ Sessler i suradnici nakon svojega su jedanaestogodišnjeg istraživanja (2007. – 2018.) dokazali da primjena regionalne anestezije – analgezije (paravertebralnog bloka i propofola) nije smanjila poslijeoperacijski recidiv karcinoma dojke naspram općoj anesteziji (inhalacijski anestetici – opioidi).⁵² Stoga možemo reći da primjena opće anestezije s propofolom i fentani- lom, kombinirana s regionalnom analgezijom, može biti optimalna za imunokompromitirane bolesnike, dok su inhalacijski anestetici korisni kod kardijalne kirurgije (premosnice) ili ishemijsko-reperfuzijske ozljede.⁵³

Zaključak

Primjena općih anestetika i morfija suprimira staničnu i humoralnu imunost. Da bi se izbjegla ova imunosna reakcija, preporučuje se primjena regionalne analgezije koja je superiorna naspram drugim analgetskim metodama te reducira količinu poslijeoperacijskog krvarenja.^{44,45} Imunosupresivni učinci regionalne anestezije i analgezije manji su od imunosupresivnih učinaka intravenskih opioida ili opće anestezije. Upravo zbog tih važnih prednosti danas je regionalna analgezija u širokoj primjeni kod kirurških zahvata na onkološkim bolesnicima.^{43,46,47} S obzirom na to da još nema dovoljnog broja dokaza poput smanjenja metastaza, recidiva karcinomske bolesti i dugoročne stope preživljavanja, koji bi upućivali na prednost primjene regionalne anestezije i/ili analgezije u poslijeoperacijskom preživljenju onkoloških bolesnika, potrebno je provesti daljnja klinička istraživanja.

LITERATURA

1. Homburger JA, Meiler SE. Anesthesia drugs, immunity and long-term outcome. *Curr Opin Anaesthesiol* 2006;19:423–8.
2. Kennedy BC, Hall BM. Neuroendocrine and inflammatory aspects of surgery: do they affect outcome? *Acta Anaesth Belg* 1998;50:205–9.
3. Elenkov IJ, Chrousos GP. Stress Hormones, Th1/Th2 patterns, Pro/Anti-inflammatory Cytokines and Susceptibility to Disease. *Trends Endocrinol Metab* 1999;10:359–68.
4. Adams HA, Hempelmann G. The endocrine stress reaction in anesthesia and surgery—origin and significance. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 1991;26:294–305.
5. Iwasaki M, Edmondson M, Sakamoto A, Ma D. Anesthesia, surgical stress, and “long-term” outcomes. *Acta Anaesthesiol Taiwan* 2015;53:99–104.
6. Lin WW, Karin M. A cytokine-mediated link between innate immunity, inflammation, and cancer. *J Clin Invest* 2007; 117:1175–83.

7. Kirkley SA, Cowles J, Pellegrini VD Jr, Harris CM, Boyd AD, Blumberg N. Cytokine secretion after allogeneic or autologous blood transfusion (letter). *Lancet* 1995;345:527.
8. Kurosawa S, Kato M. Anaesthetics, immune cells and immune responses. *J Anaesth* 2008;22:263–77.
9. Heller A, Heller S, Blecken S, Urbaschek R, Koch T. Effects of intravenous anesthetics on bacterial elimination in human blood in vitro. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998;42:518–26.
10. Melamed R, Bar-Yosef S, Shakhar G, Shakhar K, Ben-Eliyahu S. Suppression of natural killer cell activity and promotion of tumor metastasis by ketamine, thiopental, and halothane, but not by propofol: mediating mechanisms and prophylactic measures. *Anesth Analg* 2003;97:1331–9.
11. Marik PE. Propofol: an immunomodulating agent. *Pharmacotherapy* 2005;25(5 Pt 2) 28–33S.
12. Heine J, Leuwer M, Scheinichen D, Arseniev L, Jaeger K, Piepenbrock S. Flow cytometry evaluation of the in vitro influence of four i.v. anaesthetics on respiratory burst of neutrophils. *Br J Anaesth* 1996;77:387–92.
13. Huetteman E, Jung A, Vogelsang H, Hout N, Sakka SG. Effects of propofol vs methohexital on neutrophil function and immune status in critically ill patients. *J Anaesth* 2006;20:86–91.
14. Larsen B, Hoff G, Wilchem W i sur. Effects of intravenous anesthetics on spontaneous and endotoxin-stimulated cytokine response in cultured human whole blood. *Anesthesiology* 1998;89:1218–27.
15. Chen RM, Wu CH, Chang HC i sur. Propofol suppresses macrophage functions and modulates mitochondrial membrane potential and cellular adenosine triphosphate synthesis. *Anesthesiology* 2003;98:1178–85.
16. Chen RM, Chen TG, Chen TL i sur. Anti-inflammatory and antioxidative effects of propofol on lipopolysaccharide-activated macrophages. *Ann N Y Acad Sci* 2005;1042:262–71.
17. Brand JM, Frohn C, Luhm J, Kirchner H, Schmucker P. Early alterations in the number of circulating lymphocyte subpopulations end enhanced proinflammatory immune response during opioid-based general anesthesia. *Shock* 2003;20:213–7.
18. Liang X, Liu R, Chen C, Ji F, Li T. Opioid System Modulates the Immune Function: A Review. *Transl Perioper Pain Med* 2016;1:5–13.
19. Flores LR, Dretchen KL, Bayer BM. Potential role of the autonomic nervous system in the immunosuppressive effects of the acute morphine administration. *Eur J Pharmacol* 1996;318:437–46.
20. Freier DO, Fucks BA. A mechanism of action for morphine induced immunosuppression: corticosteroids mediates morphine induced suppression of NK cell activity. *J Pharmacol Exp Ther* 1996;270:1127–33.
21. Einstein TK, Hilburger ME. Opioid modulation of immune responses: effects on phagocyte and lymphoid cell population. *J Neuroimmunol* 1998;83:500–8.
22. Bryant HU, Bernton EW, Holaday JW. Morphine pellet-induced immunomodulation in mice: temporal relationships. *J Pharmacol Exp Ther* 1988;245:913–20.
23. Yokota T, Uehara K, Nomoto Y. Addition of noradrenaline to intrathecal morphine augments the postoperative suppression of natural killer cell activity. *J Anesth* 2004;18:190–5.
24. Börner C, Warnick B, Smida M i sur. Mechanisms of opioid-mediated inhibition of human T cell receptor signaling. *J Immunol* 2009;183:882–9.
25. Page GG, Ben-Eliyahu S, Yirmiya R i sur. Morphine attenuates surgery-induced enhancement of metastatic colonization in rats. *Pain* 1993;54:21–8.
26. Lazarczyk M, Matyja E, Lipkowski AW. A comparative study of morphine stimulation and biphalin inhibition of human glioblastoma T98G cell proliferation in vitro. *Peptides* 2010;31:1606–12.
27. Nguyen J, Luk K, Vang D i sur. Morphine stimulates cancer progression and mast cell activation and impairs survival in transgenic mice with breast cancer. *Br J Anaesth* 2014;113(Suppl 1):i4–13.
28. Carmeliet P, Jain RK. Angiogenesis in cancer and other diseases. *Nature* 2000;407:249–57.
29. Missair A, Cata JP, Votta-Velis G i sur. Impact of perioperative pain management on cancer recurrence: an ASRA/ESRA special article. *Reg Anesth Pain Med* 2019;44:13–28.
30. Sacerdote P, Bianchi M, Gaspari L i sur. The effects of tramadol and morphine on immune responses and pain after surgery in cancer patients. *Anesth Analg* 2000;90:1411–4.
31. Desborough JP. The stress response to trauma and surgery. *Br J Anaesth* 2000;85:109–17.
32. Vinten-Johansen J. Involvement of neutrophils in pathogenesis of lethal myocardial reperfusion injury. *Cardiovasc Res* 2004;61:481–97.
33. Kawamura T, Kadosaki M, Nara N i sur. Effects of sevoflurane on cytokine balance in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2006;20:503–8.
34. Zhang Y, Shan Z, Zhao Y, Ai Y. Sevoflurane prevents miR-181a-induced cerebral ischemia/reperfusion injury. *Chem Biol Interact* 2019;308:332–8.
35. Tschaikowsky K, Ritter J, Schroppel K, Kuhn M. Volatile anaesthetics differentially affect immunostimulated expression of inducible nitric oxide synthase: role of intracellular calcium. *Anesthesiology* 2000;92:1093–102.
36. Kaye AD, Patel N, Bueno FR i sur. Effect of opiates, anesthetic techniques, and other perioperative factors on surgical cancer patients. *Ochsner J* 2014;14:216–28.
37. Shapiro J, Jersky J, Katzav S, Feldman M, Segal S. Anesthetic drugs accelerate the progression of postoperative metastases of mouse tumors. *J Clin Invest* 1981;68:678–85.
38. Wang SY, Barile M, Wang GK. Disparate role of Na(+) channel D2-S6 residues in batrachotoxin and local anesthetic action. *Mol Pharmacol* 2001;59:1100–7.
39. Jukić M. Regionalna anestezija. U: Jukić M, Kogler Majerić V, Husedžinović I, Sekulić A, Žunić J (ur.). *Klinička anestezijologija*. Zagreb: Medicinska naklada; 2005, str. 360–8.
40. Sinclair R, Eriksson AS, Gretzer C i sur. Inhibitory effects of amide local anaesthetics on stimulus-induced human leukocyte metabolic activation, LTB4 release and IL-1 secretion in vitro. *Acta Anaesthesiol Scand* 1993;37:159–65.
41. Sakaguchi M, Kuroda Y, Hirose M. The antiproliferative effect of lidocaine on human tongue cancer cells with inhibition of the activity of epidermal growth factor receptor. *Anesth Analg* 2006;102:1103–7.
42. Martinsson T. Ropivacaine inhibits serum-induced proliferation of colon adenocarcinoma cells in vitro. *J Pharmacol Exp Ther* 1999;288:660–4.
43. Deegan CA, Murray D, Doran P i sur. Anesthetic technique and the cytokine and matrix metalloproteinase response to

- primary breast cancer surgery. *Reg Anesth Pain Med* 2010; 35:490–5.
44. *Hong JY, Lim KT.* Effect of preemptive epidural analgesia on cytokine response and postoperative pain in laparoscopic radical hysterectomy for cervical cancer. *Reg Anesth Pain Med* 2008;33:44–51.
45. *Capdevila X, Barthelet Y, Biboulet P, Ryckwaert Y, Rubenovitch J, d'Athis F.* Effects of perioperative analgesic technique on the surgical outcome and duration of rehabilitation after major knee surgery. *Anesthesiology* 1999;91:8–15.
46. *Ahlers O i sur.* Intraoperative thoracic epidural anaesthesia attenuates stress-induced immunosuppression in patients undergoing major abdominal surgery. *Br J Anaesth* 2008;101: 781–7.
47. *Ní Eochagáin A, Burns D, Riedel B, Sessler DI, Buggy DJ.* The effect of anaesthetic technique during primary breast cancer surgery on neutrophil-lymphocyte ratio, platelet-lymphocyte ratio and return to intended oncological therapy. *Anaesthesia* 2018;73:603–11.
48. *Looney M, Doran P, Buggy DJ.* Effect of anesthetic technique on serum vascular endothelial growth factor C and transforming growth factor β in women undergoing anesthesia and surgery for breast cancer. *Anesthesiology* 2010;113: 1118–25.
49. *Helmy SA, Wahby MA, El-Nawaway M.* The effect of anaesthesia and surgery on plasma cytokine production. *Anaesthesia* 1999;54:733–8.
50. *Woo JH, Baik HJ, Kim CH i sur.* Effect of propofol and desflurane on immune cell populations in breast cancer patients: a randomized trial. *J Korean Med Sci* 2015;30:1503–8.
51. *Pérez-González O, Cuéllar-Guzmán LF, Soliz J, Cata JP.* Impact of Regional Anesthesia on Recurrence, Metastasis, and Immune Response in Breast Cancer Surgery: A Systematic Review of the Literature. *Reg Anesth Pain Med* 2017;42: 751–6.
52. *Sessler DI, Pei L, Huang Y i sur;* Breast Cancer Recurrence Collaboration. Recurrence of breast cancer after regional or general anaesthesia: a randomised controlled trial. *Lancet* 2019;394:1807–15.
53. *Chiari P, Durand M, Desebbe O i sur.* Multimodal cardioprotective strategy in cardiac surgery (the ProCCard trial): Study protocol for a multicenter randomized controlled trial. *Trials* 2019;20:560.