

UNIVERZITA KARLOVA
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ
KATEDRA BIOFYZIKY A FYZIKÁLNÍ CHEMIE



BAKALÁŘSKÁ PRÁCE
VLIV ANESTEZIE NA POŠKOZENÍ ORGANISMU

Vedoucí bakalářské práce: Mgr. Monika Kuchařová, Ph.D.

Hradec Králové, 2022

Renata Stránská

Poděkování

Ráda bych touto cestou poděkovala vedoucí mé bakalářské práce Mgr. Monice Kuchařové, Ph.D. za čas, cenné rady a připomínky, které mi pomohly při zpracování daného tématu.

„Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpala, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci jsou řádně citovány. Práce nebyla použita k získání jiného nebo stejného titulu.“

V Hradci Králové 13.5.2022

Stránská Renata

Obsah

1. Úvod.....	6
2. Bolest	7
2.1. Dráha bolesti.....	7
2.2. Druhy bolesti	8
3. Anestezie	10
3.1. Historie anestezie	10
3.2. Současná anestezie	12
3.2.1. Lokální anestezie.....	12
3.2.2. Celková anestezie.....	14
4. Běžné komplikace spojené s anestezií.....	18
4.1. Preoperační komplikace.....	19
4.2. Perioperační komplikace	20
4.3. Pooperační komplikace	22
5. Anestezie a možná rizika spojená s poškozením DNA.....	23
5.1. DNA	23
5.2. Oxidační stres	25
5.2.1. Volné radikály	25
5.2.2. Antioxidační obranný systém	26
5.3. Anestezie a oxidační stres	26
5.3.1. Kometová analýza (comet assay)	27
5.3.1.1. Princip a modifikace kometové analýzy	27
5.3.1.2. Vizualizace a hodnocení komet	27
5.3.2. Studie zkoumající oxidační stres při anestezii	28
5.4. Genotoxické účinky anestetik.....	31
5.4.1. Účinky anestetik na pacienta.....	31
5.4.2. Pracovní rizika spojená s anestetiky	36
6. Závěr	41

7. Seznam zkratk.....	42
8. Seznam obrázků, tabulek a grafů	44
9. Použitá literatura	45

1. Úvod

Ranhojičové a bylinkářky se snažili utlumit bolest a utrpení svých pacientů již od pradávna. Dříve se k omámení pacientů používaly nejrůznější přírodní látky. Obor anestezie zaznamenal velké pokroky až v posledních několika desetiletích. V současnosti se anestezie a její využití rozšířily ze samotného aktu výkonu operace na celou řadu dalších oblastí perioperační medicíny, včetně léčby akutní i chronické bolesti. Anestezie se dá popsat jako medicínský obor, který se výrazně podílí na podobě dnešní moderní medicíny a je nezbytnou součástí většiny lékařských oborů.

Jeden z druhů anestezie, celková anestezie, je i v současnosti poměrně novou oblastí medicíny, která se stala během krátké doby nepostradatelnou součástí lékařské praxe. Celková anestezie a její mechanismus nicméně zůstává stále nepříliš jasnou oblastí. Jedná se o farmakologicky navozený stav, který snižuje odpověď autonomního nervového systému na nervové podněty, především na bolestivé podněty. Anestezie obecně je, stejně jako jakýkoliv jiný lékařský zákrok, ve své podstatě nepřirozeným zásahem, a jako takový s sebou nese jistá rizika, která mohou ovlivnit psychické nebo fyzické zdraví pacienta. Takovéto neblahé vlivy mohou pro pacienta znamenat velké problémy ve všech aspektech jeho života. Anestezie je právě díky rizikům, které s sebou nese, pečlivě zkoumanou disciplínou, která vyžaduje speciální výcvik lékařů i sester. K tomu dopomáhají dnes speciální softwarové simulátory, které jsou využívány v praktických zkouškách při školení lékařů bez ohrožení pacienta. Zlepšení bezpečnosti pacientů během anestezie je stále primárním tématem v tomto oboru (Barash, 2015).

Tématem bakalářské práce je rešerše týkající se výzkumu vlivu anestezie na poškození organismu. Klade si za cíl teoreticky obsáhnout pojem a proces anestezie se zvláštním zaměřením na celkovou anestezii, která představuje pro pacienty největší rizika. Cílem práce je zpracování poznatků současné medicíny o anestezii, především vlivu vznikajícího oxidačního stresu na poškození DNA a vysledování faktorů, které mohou dopomoci zamezení vzniku rizik spojených s anestezii. Práce se zaměřuje jak na rizika pacientů, tak i zdravotnického personálu.

2. Bolest

Praxi moderní medicíny si nelze představit bez jejího primárního cíle, a to snahy o uzdravení pacienta co nejméně bolestivým způsobem tak, aby došlo k uzdravení a „napravení“ organismu s co možná největší eliminací poškození organismu.

Bolest je subjektivní nepříjemný pocit, který je vyvolaný aferentním nervovým systémem a mozkovou kůrou. Upozorňuje organismus na možné poškození tkáně (Rokyta et al., 2006). Organismus signály, vyhodnocené jako bolest, považuje za signál nebezpečí. Při vyhodnocení a lokalizaci bolesti organismus vyvine přirozenou reakci na bolest (primárně u bolesti způsobené vnějším prostředím) (Křivohlavý, 1992). Zároveň se jedná o hodnotný informační zdroj, který v medicíně pomáhá lokalizovat centrum chorobného procesu uvnitř organismu (Rokyta et al. 2006).

Fyziologie bolesti začíná u aferentních nervů, které přenášejí impulzy do různých oblastí mozku (Ambler, 2011). Díky tomu je impuls, zpracovaný jako bolest, doprovázen dalšími reakcemi, jako je motorická reakce na bolestivý podnět (snaha o eliminaci bolesti – neboli útěk/ucuknutí), nebo aktivace vegetativních sympatických a parasympatických nervů. Nejčastějšími projevy je stažený žaludek, přerývané dýchání, zrychlený srdeční tep, přerušené/rozostřené vidění apod. Dalším vedlejším projevem bolesti mohou být behaviorální změny (Opavský, 2011).

2.1. Dráha bolesti

Proces podráždění aferentních nervů (nociceptorů – receptory pro bolest), vedení signálu nervovými vlákny do mozku a následné zpracování centrálním nervovým systémem, se nazývá nocicepce. Nociceptory náleží mezi tzv. tiché, spící, receptory, které jsou aktivovány při jiném než klidovém stavu a vyskytující se ve třech typech podle specializace. Jedná se o volná nervová zakončení citlivá na změny okolí, jako je pH, extracelulární koncentrace draselných iontů apod. Druhým typem jsou polymodální nociceptory (např. propioceptory, Krauseho tělíška, Ruffiniho tělíška), které jsou citlivé na změny prostředí kolem organismu, jako je chlad, teplo apod. Posledním typem nociceptorů jsou mechanoreceptory, vysokoprahové receptory, (např. Vater-Paciniho tělíška, Merckelovy disky, Meissnerova tělíška), které reagují na mechanická podráždění (tah, tlak, vibrace) (Rokyta, 2015). Nociceptory jsou v rámci jednoho organismu rozmístěny na různých částech těla. Nejvíce nociceptorů je na kůži, sliznicích, kloubech, svalech a vnitřních orgánech. Nejméně je jich naopak v mozkové kůře a talamu (Opavský, 2011).

Dráha bolesti je tříneuronová. Má četná propojení do různých oblastí mozku. Podráždění nociceptorů je vedeno pomocí nervových vláken. Rozlišujeme vlákna A δ – slabě myelinizovaná; vedou ostrou dobře ohraničenou bolest. Dalším druhem jsou nemyelinizovaná

vlákna C, která zprostředkují vedení hluboké difúzní bolesti a vlákna A α /A β – silně myelinizovaná, umožňují vedení hmatových podnětů. Pseudounipolární buňka spinálního ganglia vede podnět od nociceptoru do zadních rohů míšních. Ze zadních rohů míšních druhý neuron vede vzruchy do určitého jádra talamu (*thalamus*), podle charakteru bolesti. Ostrá bolest je vedena skrze aferentní míšní dráhu *tractus spinothalamicus* do ventrální posterolaterální části talamu, tupá pomalá bolest je vedena skrze aferentní míšní dráhu *tractus spinoreticularis* do retikulární formace a emoční bolest je vedena pomocí aferentní míšní dráhy *tractus spinoparabrachioamygdalaris* nebo *tractus spinoparabrachiohypothalamicus* do limbického systému hypotalamu (Hakl, 2019, Ambler, 2011). Třetí neuron dále vede vzruchy z talamu do somatosenzorické kůry (*gyrus postcentralis*) a do korových oblastí, kde probíhá asociace vzruchu a analýza informací ve vzruchu pomocí eferentních vláken. V této části probíhá vyhodnocení vzruchu jako pocitu bolesti a je vytvořena odpovídající reakce (Ambler, 2011).

Potom, co je signál přiveden do mozku, je zpracován centrálním nervovým systémem, který vyhodnocuje signál jako bolest. Charakter bolesti, stejně tak i lokalizace bolesti, závisí na zpracování signálu centrálním nervovým systémem, nikoliv na druhu a lokalizaci prvotního podráždění nociceptorů. Z tohoto důvodu vyvolávají například určitá onemocnění bolesti v jiné části těla. Jiným příkladem špatné interpretace bolesti je tzv. fantomová bolest, kterou pacienti pociťují v místech, která již nejsou s jejich tělem spojena, např. po amputaci končetiny (Rokyta, 2009). Zároveň existují v organismu tzv. vrátkové mechanismy, které dovolují průchod na dráze bolesti jen určitému počtu vzruchů, což znamená, že dochází k regulování (tlumení) bolesti, což také ovlivňuje vyhodnocený charakter bolesti (Hakl, 2019). Zhodnocení bolestivých impulsů je díky těmto důvodům čistě individuální záležitostí každého organismu a nelze objektivizovat vnímání bolesti a podceňovat anamnézu. Také samotné nociceptory mají individuální citlivost, která je ovlivňována a měněna u jednoho jedince i v časové rovině. Snížení prahu bolesti se nazývá senzitivace, zvýšení prahu bolesti se nazývá desenzitivace (Opavský, 2011).

2.2. Druhy bolesti

V medicíně jsou rozlišovány typy bolesti, které jsou založené na jejím charakteru. Patří mezi ně:

- **Akutní bolest** (krátkodobá bolest trvající maximálně 3 měsíce) – je spojena se zjevnou příčinou (úraz, operační výkon, choroba). Má rychlý začátek a je lehce lokalizovatelná a působí jako stresový faktor. Způsobuje silné reakce a jedná se většinou o bolest hodnocenou jako intenzivnější.
- **Chronická bolest** (trvající déle než 3 měsíce) – dlouhodobý pocit bolesti. Má zásadní vliv na zhoršení fyzické i psychické kvality života.

- **Povrchová bolest** – ostrá, dobře lokalizovatelná bolest vyvolaná podrážděním volných vláken nociceptorů.
- **Hluboká somatická a viscerální bolest** – jedná se o hlubokou tupou bolest, která je špatně ohraničená díky jejímu pronikání do dalších částí těla (tzv. přenesená bolest).
- **Kořenová bolest** – vzniká přímým podrážděním zadních míšních kořenů a blízkých nervů. Bolest postihuje celou oblast postiženého nervu.
- **Fantomová bolest** – je bolest, která se projevuje při amputaci končetiny. Dochází ke změně citlivosti neuronů, což vyhodnocuje centrální nervový systém jako impulzy bolesti.
- **Kauzalgie** – jedná se o impulzy vyhodnocené jako bolest, která nemá příčinu. Je způsobena poškozením nervů, které vyvolávají bolestivou reakci na normálně nebolestivé podněty. Příkladem kauzalgie je například Sudeckův algodystrofický syndrom (CRPS) (Křivohlavý, 1992; Hakl, 2019; Opavský, 2011; Ambler, 2011).

Bolest je subjektivní vjem a tak ji nemůžeme objektivně změřit. Každé její měření je proto závislé na jejím vnímání pacientem. K anamnéze bolesti a určení její intenzity se používají klinické stupně hodnocení bolesti (Opavský, 2011). Používají se tři typy hodnocení bolesti. Základní je numerické hodnocení na stupnici od 0, což znamená žádná bolest, lineárně do 10, což znamená nesnesitelnou bolest. Druhým typem hodnocení je slovní hodnocení bolesti, které může lékař seřadit do 5 stupňů bolesti. 0. stupeň znamená vyhodnocení slovního popisu jako žádná bolest. Lineárně zvyšující se stupnice končí u 4. stupně značícího nesnesitelnou bolest. Hodnotit můžeme i podle vizuální analogové stupnice (Hakl, 2019).

3. Anestezie

Anestezie (řec. *bez vnímání*) je definována jako stav amnézie a imobilizace pacienta, který svým vlivem na nervovou soustavu pacienta zvyšuje toleranci bolesti a díky tomu umožňuje provést diagnostické a operační výkony (Ševčík, 2011). Jedná se o cílený proces. Ztrátu vnímání bolesti označujeme pojmem analgezie. Celkové i místní znečlivění dokáže pacientovi poskytnout relativní komfort během provedení zákroku, který by jinak pacient vnímal jako velmi bolestivý (Kasal, 2003). Pach popisuje cíl anestezie jako umožnění lékařských výkonů bez trvalého nepříznivého vlivu na pacienta (Pach, 2011). Larsen definuje tento pojem jako reverzibilní útlum centrální nervové soustavy, který způsobuje vyřazení vnímání a reakce na nociceptivní podněty vyvolané vnějším prostředím (Larsen 2004). Horáček popisuje anestezii jako pojem velmi problematický pro definici, jelikož lokální a celková anestezie jsou zcela odlišnými procesy stojících na jiných metodách a principech (Horáček, 2008).

Anestezie je primární náplní praxe samostatného medicínského oboru anesteziologie a intenzivní medicína (AIM). Jedná se o specializované vzdělání teoretického i praktického zaměření ukončené specializační zkouškou. Absolvent oboru dokáže nejenom správně navrhnout a provést pacienta procesem anestezie, a to bez rozdílu věku nebo anamnézy pacienta, ale pro minimalizaci rizika pro pacienta také dokáže jednat na základě praktického i teoretického tréninku resuscitační péče při selhání základních životních funkcí (Ševčík, 2011).

3.1. Historie anestezie

Utišením bolesti se lidstvo zabývá již od počátku. První záznamy, které lze potvrdit, pocházejí ze starověku. Z roku 1187 př. n. l. existuje Homérův popis opojného nápoje z mandragory a durmanu, který podávala bohyně Kirké Odysseovi. Kromě bájí existují také lékařské záznamy ze starověkého Egypta a Sýrie, kde se odvary podobného složení používaly k potlačení bolesti. K těmto odvarům následně starověcí lékaři začali přidávat také opium. Antičtí lékaři používali kromě mandragory také blín, nebo bolehlav, což je zapsáno v Hippokratových spisech pocházejících z období 400 let př. n. l. (Málek et al., 2016). Na územích pěstování koky se používala primitivní lokální anestezie, kdy byly listy koky rozžvýkány a sliny obsahující koku plivány přímo do rány. Jiným případem bylo používání chladu jako utlumovače bolesti nebo později také alkoholu (Pokorný, 2004).

Ve středověku zájem o utlumení bolesti utichl, jelikož vliv křesťanství povznesl fyzickou bolest na běžnou součást utrpení, které je nutné podstoupit v pozemském životě, aby byl umírající připraven na setkání s Bohem a tak následoval příkladu Ježíše Krista. Pacient se v rámci přípravy na operační zákrok rozloučil s pozemským životem ve společnosti duchovního. Naopak pomoc od bolesti a použití odvarů byly považovány za čarodějnické praktiky. Omamující prostředky byly striktně zakazovány. Pojem bolesti (zejména porodnické) souvisel s pojmem prvotního hříchu a schopnost snášet bolest byla považována za znak

charakteru a u mužů byla dokonce spojována s mužností (Málek et al., 2016; Calatayud, González, 2003).

Zájem o anestezii byl obnoven až o staletí později. V USA v Massachusetts General Hospital (Massachusettské nemocnici) v Bostonu provedl Thomas Green Morton první úspěšnou anestezii 16. října roku 1846 (Málek et al., 2016). Jednalo se o operaci nádoru na krku. Šlo o první bezbolestnou operaci. Anestezii provedl pomocí narkotické látky éteru, který se již dříve testoval na zvířatech. Tento úspěšný experiment byl založen na dlouholetém výzkumu, jehož cílem byla snaha přijít na způsob, jak zbavit pacienta bolesti. Předcházel mu také dlouholetý výzkum omamných účinků rajského plynu a éteru, které popsal Paracelsus již v 15. století (Pokorný, 2004).

Do Evropy se proces anestezie dostal na konci roku 1846 a zpočátku byl provázený skepticismem. V Praze byla první anestezie provedena 7. února 1847 (jiné zdroje uvádějí 8. února). Jednalo se o stomatologické výkony chirurga Celestina Opitze, který pomocí éteru dokázal pacientovi ošetřit velký vřed v dutině ústní. Anestezii poté začala praktikovat především chirurgická klinika prof. Píhy (Horáček, 2008).

Na základě úspěchů byla anestezie pomocí éteru přijata jako běžná praxe. S rostoucím počtem operací ale začalo docházet k úmrtí pacientů v důsledku předávkování éterem. Bylo to způsobeno neexistencí doporučeného dávkování. Éter se podával pacientovi nakapaný na kapesník, kterým byl následně zakryt obličej pacienta a vypařovaný plyn pacient vdechoval. Množství se řídilo pouze lékařovým citem (Málek et al., 2016).

Po komplikacích byl éter nahrazen chloroformem, který bylo možné používat také na utlumení bolesti, nejen pro celkovou anestezii. Dalším pozitivem bylo rychlejší navození stavu, což umožňovalo lepší korigování předávkování (Horáček, 2008). Chloroform se začal používat i v porodnictví. Rozšíření anestezie a první pokusy o lokální anestezii pomocí kokainu (v roce 1884), spolu s použitím chloroformu ve zdravotnictví vyvolaly odpor církve vůči těmto praktikám. Církev se odvolávala na Bibli, kde podle ní stálo, že je pro ženu přirozené rodit v bolestech (Málek et al., 2016).

Další léta znamenala především rozvoj doplňkových objevů, které měly zamezit nebezpečným komplikacím během anestezie, jako je zapadlý jazyk apod. (Málek et al., 2016). V roce 1898 provedl německý chirurg August Bier úspěšnou operaci ve spinální anestezii. Průlomový byl po první světové válce objev intravenózního preparátu thiopentalu (Barash et al., 2015). Zásadní byl objem svalové relaxace, která blokovala přenos nervosvalových reakcí. Tyto objevy podpořily vznik samotného medicínského oboru anesteziologie (Horáček, 2008).

V tehdejší Československu se po druhé světové válce anesteziologie rozšířila do běžné klinické praxe (Dvořáček, 2011). První oddělení anesteziologie vzniklo v 50. letech v

Ústřední vojenské nemocnici v Praze, v nemocnici v Krči (kde byla provedena první anestezie éterem v českých zemích) a v Nemocnici u sv. Anny v Brně. Za zakladatele oboru anesteziologie je po druhé světové válce považován Lev Spinadel (Kasal, 2003).

O rozvoj anesteziologie v českých zemích se v padesátých a šedesátých letech minulého století zasloužil především doktor Bořivoj Dvořáček, který byl v roce 1958 vyslán do Světového školícího anesteziologického centra v Kodani (Dvořáček, 2011). Spolu s J. Hoderem, J. Pokorným a H. Kezslerem navázali úzkou spolupráci s cílem osamostatnit anesteziologii od ostatních oborů chirurgie (Horáček, 2008).

3.2. Současná anestezie

Primárně se v moderní medicíně používá farmakoanestezie, která díky svému spolehlivému a jasně vědeckému základu představuje nejmenší riziko pro pacienta. Dalšími druhy anestezie mohou být například elektroanestezie nebo hypnóza. Tyto druhy anestezie jsou ale v běžné lékařské praxi nepřijatelné, právě z důvodu jejich nespolehlivosti (Larsen, 2004). Pro navození anestezie se typicky používá heterogenní skupina farmak. Jednodušší pro definici je popsání jednotlivých druhů anestezie.

3.2.1. Lokální anestezie

Lokální (místní nebo také regionální, či lokoregionální) anestezie působí jako sedace při vědomí pouze na periferní nervy, které díky aplikaci anestetik nepřijímají vnější nervové podněty. K přerušení impulzů dochází v určitém místě nervových drah (Gabrhelík, 2011). Během lokální anestezie nedochází k cílené ztrátě vědomí pacienta, ale pouze k vyřazení cílové části těla (Zeman, 2011). Lokální anestezii, resp. nervovou blokádu je možné provést jednorázově, nebo do dané lokality zavést katetr, kterým se podávají další anestetika. Tento postup (pokračující blokáda) je často využíván při léčbě pooperačních bolestí (Zemanová, 2005).

Lokální anestezie je obecně považována za bezpečnější než celková anestezie (Zemanová, 2002). Jejimi bezprostředními výhodami je vysoký stupeň analgezie nejen během samotného výkonu, ale i v pooperačním období, čímž je eliminována pooperační bolest. Zároveň se u lokální anestezie eliminují problémy a komplikace související s dýchacími cestami. Má také díky svému menšímu dopadu na organismus menší kardiovaskulární zátěž v komparaci s celkovou anestezí (Adamus, 2010).

Lokální anestezie je kategorizována do těchto základních oblastí:

- **Topická slizniční anestezie** – jedná se o anestezii, kdy je znečitlivění zacílené na povrch a sliznice. Jedná se o nejstarší typ lokální anestezie (Zeman, 2011). Prvotně byl pro tento druh anestezie používán kokain. Objevení účinků kokainu na znečitlivění se připisuje lékařům z českých zemí Karlu Kollerovi a doktoru Brettauerovi. Topická

slizniční anestezie se používá při anestezii například pro znecitlivění spojivek, dýchacích cest apod.

- **Infiltrační anestezie** – jedná se aplikaci lokální anestezie injekcí přímo k terminálním zakončením nervů (Schneiderová, 2014). K prodloužení účinků lokální infiltrační anestezie se používá spolu s anestetikem adrenalin, který lokální vazokonstrikcí snižuje vstřebávání anestetika do oběhu, čímž se prodlužuje doba vstřebávání, a tedy i doba znecitlivění (nově se ke stejnému účelu používá také analog vazopresinu). Tento druh anestezie se používá při dermatologických zákrocích (Zemanová, 2005).
- **Svodná regionální anestezie** – lokální anestetikum se podává do blízkosti nervové struktury, čímž dojde k bloádě nervových pletení (tzv. nervové větve) nebo periferních nervů. Tato metoda využívá neurostimulátory. Jiným druhem svodné regionální anestezie je intravenózní lokální anestezie, která se používá u operačních výkonů na končetinách.
- **Spinální (míšňí) anestezie** (zdroje ji uvádějí jako poddruh svodné regionální anestezie) - jsou neuraxiální blokády, které blokují nervové vzruchy v cestě centrálním nervovým systémem neboli blokáda nervů v páteřním kanálu, blokáda epidurální, blokáda subarachnoidální nebo kaudální blokáda (jedná se o druh epidurální blokády aplikované v křížové oblasti), která se používá v porodnictví. Svodná anestezie, zejména epidurální, je využívána pro eliminaci bolesti při zachování cití a motoriky v dané oblasti (Gabrhelík, 2011).

Lokální anestetika se liší mezi sebou jen mírně. Všechny jsou založeny na stejném principu dvou strukturálních složek. Jednu část tvoří hydrofilní aminový řetězec (resp. bazický dusík v postranním řetězci) a druhou tvoří lipofilní aromatický kruh (resp. lipofilní benzenové jádro). Lokální anestetika cílí svůj účinek na nemyelinizovaná C nervová vlákna a na myelinizovaná A δ nervová vlákna (Málek et. al. 2016). Tato anestetika vstupují do organismu neionizovaná, ale ionizovaná forma tvoří samotnou blokádu nervů. Účinnost lokálních anestetik je závislá na pH prostředí (Jindrová et al., 2016).

Lokální anestetika se na základě strukturálního složení dělí podle typu vazby, která spojuje výše zmíněné části na aminoesterová a aminoamidová. Esterová vazba je metabolismem organismu lépe zpracována (štěpení probíhá za pomoci esteráz, především pseudocholinesterázy), proto jsou účinky aminoesterových anestetik kratší. Amidoamidová lokální anestetika jsou štěpena amidázami v játrech, což se projevuje na trvání zpracování amidoamidových anestetik organismem. V komparaci ovšem amidoesterová anestetika vyvolávají podstatně více alergických reakcí než amidoamidová anestetika. (Slíva, Doležal, 2009).

Zástupci amidoesterových anestetik jsou historický kokain, prokain, bezokain (ve formě prášku ve stomatologii), tetrakain (pro všechny druhy anestezie, vyšší toxicita), 2-chloroprokain apod. Nejčastěji se používají k topické anestezii. Příkladem amidoamidových lokálních anestetik je lidokain, trimekain, mepivakain, ropivakain, bupivakain, levobupivakain, prilokain apod. (Jindrová et al., 2016).

Výjimku tvoří anestetikum artikain, které obsahuje ve své struktuře amidovou i esterovou vazbu. Jedná se o zástupce tzv. thiofenů. Toto lokální anestetikum se využívá především ve stomatologii (Gross, 1997).

3.2.2. Celková anestezie

Jedná se o navození stavu útlumu nervové soustavy, který vyřazuje senzitivní i bolestivé vnímání, a to při vyřazení vědomí. Dochází k záměrnému přechodu pacienta do stavu bezvědomí, ve kterém je během zákroku udržován. Po ukončení zákroku je pozdější návrat k původnímu stavu citění a vnímání. Anestetika působí jako reverzibilní přerušování vedení bolestivých impulzů do mozkové kůry. Nepůsobí lokálně na jednu část nervové soustavy, ale na větší množství tělesných funkcí (Larsen, 2004).

Principem celkové anestézie jsou tedy ztráta vědomí, analgezie a svalová relaxace neboli svalové uvolnění (Kasal, 2004). Většinou je využíváno více látek v různých kombinacích k docílení kýženého stupně svalové relaxace a analgezie. Toho je dosaženo rozdílným působením na jednotlivé oblasti nervové soustavy. Moderní medicína využívá celkovou anestezii ke složitým operačním výkonům. Skládá se ze složky analgezní, která potlačí bolest, anamnézní, která přivede pacienta do bezvědomí, a svalové relaxancie (myorelaxace), která sníží svalové reakce příčného svalstva. Toho je dosaženo kombinací látek ze skupiny anestetik, analgetik, trankvilizérů, myorelaxancií (Jindrová et al, 2016).

Při celkové anestezii je nutné dbát na vegetativní stabilizaci pacienta (Binder, 2014). Jako součást celkové anestezie se před podáním anestetik podává tzv. premedikace, která slouží k navození bazální anestezie – jedná se o stav celkového opojení, blouznění, jinak také povrchového spánku. Nejčastěji se jedná o barbituráty, které jsou podávány nitrosvalově nebo rektálně (Kasal, 2003).

Volba způsobu anestezie závisí na klinickém stavu pacienta, typu operačního výkonu a předpokládané délce operace. Pokud lze volit mezi několika způsoby, je respektováno přání pacienta. Zásadně se však volí takový způsob, který je pro pacienta nejbezpečnější (Zemanová, 2002).

Podle klinické charakteristiky dělíme celkovou anestezii na:

- **VIMA** = Volatile Anaesthetic Induction and Maintenance Anaesthesia. K úvodu a vedení anestezie se používají výhradně inhalační anestetika, nejčastěji s inhalačním anestetikem sevofluranem, který umožňuje nástup účinku rychlostí téměř srovnatelnou s nitrožilním podáním.
- **TIVA** = Total Intravenous Anaesthesia. Farmaka se aplikují pouze nitrožilně (např. propofol) spolu s ventilací kyslíku se vzduchem. Výhodou tohoto druhu anestezie je minimální zamoření operačních sálů inhalačními anestetiky.
- **Doplňovaná anestezie** je druh celkové anestezie, která je navozena podáním preparátů různých farmakologických skupin různými přístupovými cestami (Zemanová, 2002; Málek et al., 2016).

Na základě vstupní brány anestetik do organismu rozlišujeme druhy celkových anestetik:

- **Inhalační anestetika** jsou chemicky a farmakologicky odlišná skupina, která zahrnuje jak halogenované ethery (izofluran, sevofluran, desfluran), tak i alkan (halothan) a anorganická plynná anestetika (oxid dusný, xenon). Inhalační anestetika se podávají během celého procesu anestezie. Vstupují do organismu dýchacím systémem, kde se skrze plicní difuzi dostávají do krve. Krev látky transportuje k membránám neuronů v centrálním nervovém systému, kde brání průchodu vzruchů. Inhalační anestetika jsou plynného a kapalného skupenství. Nepodávají se pacientovi čistá, vždy se jedná o kombinaci anestetik s kyslíkem. Používají se především pro prvotní fázi celkové anestezie, tedy pro usnutí pacienta a jeho stabilizaci (Hájek, 2014; Senoner et al., 2021).

Mezi nejvíce používaná plynná inhalační anestetika řadíme oxid dusný (N_2O). Má analgetický účinek, který je větší než anestetický. Jeho primární funkce je stupňování účinku jiných anestetik, čímž zmenšuje množství podávané látky. Jedná se o anestetikum, které kromě vyvolání nevolnosti a zvracení má minimum vedlejších účinků. Dalším příkladem je cyklopropan, který se pro extrémní výbušnost přestal používat, i když měl minimální depresivní účinky na oběh. Nedávno byl obnoven zájem o xenon, jeden ze vzácných plynů. Xenon má mnoho vlastností ideálního anestetika. Hlavním důvod, který omezuje jeho rozšíření je jeho vysoká cena, cca 2000krát vyšší než cena N_2O . Plynná anestetika se skladují v tlakových nádobách a podávají se pacientovi skrze narkotizační přístroje (Málek et al., 2016; Kasal, 2003; Bovill, 2008).

Jedním z používaných kapalných inhalačních anestetik je izofluran (ISF), který nahradil předchozí halothan (H). Ten byl zaveden do klinické praxe v roce

1956 ve Velké Británii. Halothan byl v minulosti široce využíván, ale postupně se od jeho používání upustilo pro velké množství nežádoucích účinků, mezi které patřila arytmie, nízký tlak, poškození jater, ledvin apod. Přesto se stále používá v několika rozvojových zemích. Nevýhodou ISF je štiplavý zápach, který omezuje jeho použití u dětských pacientů (Adamus, 2010; Braz et al., 2015). Při úvodu do anestezie dochází k zadržování dechu a kašli, proto je lepší použít intravenózní anestetikum. Naopak vyvedení z anestezie probíhá u ISF rychleji než u ostatních těkavých anestetik (Kasal, 2003). V klinické praxi se používá i sevofluran (SVF), který nedráždí dýchací cesty pacienta štiplavým zápachem. Má v závislosti na dávce tlumivé účinky na centrální nervový systém, kardiovaskulární a dýchací systém, které jsou podobné účinkům ISF. SVF je dobře snášen jak dospělými tak dětskými pacienty během úvodu do anestezie, s nízkým výskytem mírných komplikací dýchacích cest (zadržování dechu, kašel, laryngospasmus) (Patel, Goa, 1996). Nejnovějším inhalačním anestetikem je desfluran (DF). Jeho hlavní výhodou je velmi rychlý úvod i probuzení, k nevýhodám patří éterový zápach (nelze použít pro inhalační úvod u dětí), může způsobit kašel, sialoreu, zadržování dechu a laryngospasmus (Málek et al., 2016; Senoner et al., 2021).

- **Intravenózní anestetika** jsou skupinou anestetik chemického původu, která se nejčastěji používají jako doplňkový druh anestezie, zejména při úvodu do procesu, protože většina z nich nemá analgetické účinky. (Kasal, 2003). Výhodou této kategorie je rychlý nástup, díky nitrožilnímu podání (a prokrvení mozkové tkáně), což podporuje způsob užití této kategorie anestetik. Účinkují v mozkové tkáni, a proto jsou lépe snášena v úvodu procesu, než kdyby byla použita např. anestetika inhalační (Málek, 2016).

Mezi nejvíce používaná intravenózní anestetika řadíme skupinu barbiturátových anestetik. Chemicky se jedná o deriváty kyseliny barbiturové. Příkladem této skupiny je thiopental, což je anestetikum, které se v současnosti nejvíce využívá pro úvod anestezie (Pachl, Roubík, 2005). Používá se především pro rychlý nástup a krátké trvání (okolo pěti minut), což pomáhá anesteziologovi přejít plynule do další fáze. Je to silně hypnotické anestetikum doprovázené útlumem dýchání a apnoickou pauzou. Jeho účinky jsou kardiodepresivní a u některých osob může vést k bronchokonstrikci. Anesteziolog tyto faktory musí před podáním zvážit, stejně jako způsob podání anestetika. Thiopental nesmí být podán intraarteriálně, jelikož takové podání může vést k silné bolesti a nekróze artérie. Jinou variantou je látka metohexital, jejíž hlavní předností je ještě rychlejší nástup a delší trvání než má thiopental (Kasal, 2003).

Etomidát je anestetikum, které nepatří do skupiny derivátů kyseliny barbiturové. Jedná se o silné hypnotikum, které ovlivňuje dýchací centrum (Málek et al., 2016). Jeho výhodou je minimální vliv na kardiovaskulární systém, čímž jsou eliminovány možné komplikace způsobené kardiodepresivním vlivem, který je u předchozích anestetik značný. Z toho pramení jeho primární využití při úvodu do anestezie u pacientů, kteří nemohou využít thiopental díky kardiovaskulárním onemocněním (Kasal, 2003).

Ketamin je látkou, která také patří mezi nebarbiturátová anestetika. Toto anestetikum neúčinkuje na celou centrální nervovou soustavu, ale pouze na některé části. Je používána k tzv. disociativní anestezii, jelikož jeho účinkem je stimulace některých částí CNS, zatímco u jiných částí dochází k útlumu. Nástup stavu je rychlý, ale účinek anestetika je delší než u barbiturátových anestetik (okolo 15 minut) (Pachl, Roubík, 2005). Jedná se o anestetikum vhodné pro anestezii šokových nebo hypovolemických pacientů. Vyvolává halucinace, které mohou v ojedinělých případech vést k psychiatrickým onemocněním pacienta (Kasal, 2003). Působí i zvýšenou salivací, vzestup nitrolebního a nitroočního tlaku. Klíčová je pooperační péče o pacienta a pozvolné doznívání anestezie, které nesmí být přerušeno nebo urychleno, jelikož může dojít jak k psychiatrickým onemocněním, tak i k dalším komplikacím způsobeným psychomotorickým neklidem pacienta (Málek et al., 2016).

Propofol (PF) je další nebarbiturátové anestetikum. Využívá se nejenom v celkové anestezii, ale také i v ambulantní péči. PF má mnoho farmakologických výhod oproti jiným anestetikům, jako je rychlejší nástup účinku, nízký výskyt pooperační nevolnosti a zvracení. To z něj činí velmi univerzální hypnotikum (Chidambaran et al., 2015). Nejčastějším nežádoucím účinkem je bolest při injekci. PF negativně působí i na kardiovaskulární systém. Nejvýraznějším efektem je snížení krevního tlaku, který je doprovázen poklesem srdečního výdeje. Tento vliv je závislý na dávce a je výraznější u starších a fyziologicky oslabených jedinců (Sahinovic et al., 2018).

- **Intramuskulární anestetika** jsou kategorií anestetik, která jsou aplikována do svalů. Jedná se o podskupinu intravenózních anestetik (Pachl, Roubík, 2005).
- **Rektální anestetika** jsou v současnosti velmi zřídka využívána. Nejčastěji se k ní uchylují anesteziologové u dětských pacientů při výkonu ambulantních zákroků a vyšetření, která vyžadují nehybnost pacienta jako je RTG nebo radioterapie. (Pachl, Roubík, 2005) Rektální anestetika mají především uklidňující a tlumící účinek. Mohou také sloužit jako premedikace pro celkovou anestezii, kdy pomohou

pacientovi s plynulým začátkem anestezie a přechodem do úvodu procesu. (Zemanová, 2002).

- **Intraperitoneální anestezie** je poddruhem intravenózní anestezie, kdy je anestetikum aplikováno do dutiny břišní. Tento druh anestezie se používá především v lokální anestezii, která přechází do celkové (kombinovaná anestezie). Využívá se například při operaci karcinomu vaječnicků. Cílem je větší koncentrace anestetika v břišní dutině, což má za následek lokální anestezii a déletrvající účinek (Málek et al., 2016).

4. Běžné komplikace spojené s anestezií

Jako u každého lékařského výkonu, tak i s anestezií souvisí četný souhrn komplikací, které mohou během, před i po výkonu nastat. Současné zdravotnictví se snaží co nejvíce eliminovat případná rizika, a to především studiem vhodnosti použití jednotlivých anestetik, které mají rozdílné účinky a rizika. Cílem je podání takového anestetika, které i na základě přesné anamnézy, nejlépe vyhovuje danému pacientovi (Larsen, 2004). Tento individuální přístup je klíčový pro minimalizaci rizik spojených s anesteziologickým výkonem. Nicméně zcela minimalizovat rizika spojená s anestezií není možné. Existuje celá škála komplikací, které mohou nastat, a to jak komplikace související s lidským faktorem, anestetikem, nebo i komplikací náhodných, které se během výkonu mohou stát (Adamus et al., 2010).

Fyzický stav pacienta podle ASA (American Society of Anesthesiologist) je nástroj běžně používaný ke klasifikaci jeho fyzické zdatnosti před operací. Od svého zavedení v roce 1941 prošel velmi málo úpravami, které zlepšily jeho spolehlivost a odstranily subjektivitu a to i přes rozsáhlé změny v chirurgické i anestetické technice. Nesprávná klasifikace fyzického stavu má významné důsledky pro pacienty a péči o ně během celého procesu anestezie (Mayhew et al., 2019). Komplikace, které mohou během anestezie vzniknout, rozděluje ASA podle tzv. anesteziologického rizika neboli rizika vycházejícího ze závažnosti stavu pacienta a jeho tolerance k zátěži, kterou s sebou operační výkon nese. Klasifikace má podobu kódu a týká se plánovaných operačních výkonů. Pokud se jedná o urgentní operační výkon, je podle ASA hodnocen stejně jako plánovaný operační výkon s přičtením koeficientu E (emergency), který násobí dané riziko 1,2x (Zemanová, 2002).

Jednotlivé kategorie lze popsat stupněm hrozícího rizika:

- ASA I. - jedná se o nejlehčí stupeň rizika. Jsou zde zařazováni pacienti bez patologického nebo laboratorního nálezu, kteří jsou klasifikováni jako zdraví
- ASA II. - riziko komplikací je lehce zvýšené, tato rizika ale nenarušují standardizovaný postup během operačního výkonu

- ASA III. - kategorie těžkých onemocnění, které způsobují riziko komplikací během operačního výkonu, a tím pádem mají vliv na výkonnost a průběh operace
- ASA IV. - jedná se o kategorii těžkých onemocnění, které představují vysoké riziko pro pacienta bez i s operací
- ASA V. - kritický stav pacienta vystavuje lékaře jediné možnosti na záchranu života pacienta, kterou je operační výkon. Riziko spojené s operačním výkonem je v těchto případech tak velké, že se k němu nepřihlíží, jelikož větší riziko představuje operaci neprovést (Adamus et al., 2010)

4.1. Preoperační komplikace

Do této fáze operačního výkonu patří především fáze diagnostická, tvorba anamnézy, zvolení správného typu anestezie a samotná premedikace a příprava pacienta na operační zákrok. Diagnostická oblast přesahuje rozsah práce, proto bude nadále předpokládáno, že diagnostika nemoci pacienta byla provedena přesně bez chyby lidského faktoru (Adamus et al. 2010).

K diagnostice patří také tvorba anamnézy pacienta, která pro potřeby anestezie musí být vytvořena přesně. Během informovaného souhlasu pacienta s anestézií provede sestra nebo přímo anesteziolog podrobnou anamnézu pacienta, díky které může anesteziolog doporučit vhodné medikamenty pro anestezii (Zemanová, 2002).

Při tomto procesu mohou nastat první komplikace vlivem pochybení lidského faktoru. Nejčastějším důsledkem je nesprávně zvolená medikace nebo premedikace, která v konečném důsledku může způsobit komplikace během perioperační fáze. Pochybení může nastat jak na straně pacienta, tak na straně anesteziologa. Pacient může během sestavení anamnézy zamšlet některé podstatné informace, nebo je zkreslit vlivem různých příčin. Nejčastější příčinou bývá stud nebo laxní přístup k podávání informací (Jidrová et al., 2016). Eliminace komplikací vlivem pochybení anesteziologa během anamnézy většina nemocnic řeší používáním dotazníkové metody, kdy je dotazník sestaven konkrétně pro potřeby anesteziologa. Nicméně stále je jako doplňková metoda používán rozhovor. V tomto procesu můžou komplikace nastat vlivem laxního přístupu anesteziologa nebo jeho nekompetence, která se může projevit použitím nesprávných typů otázek, nebo zpracování nekonkrétních informací apod. (Larsen, 2004).

Komplikace způsobené v preoperační fázi se neprojevují hned, ale jako pozdější důsledek v průběhu anestezie. Nicméně komplikace mají naprosto bezprostřední souvislost s příčinami vytvořené v této fázi operačního výkonu.

Po anamnéze sestaví anesteziolog plán anestezie a zvolí vhodné látky k anestezii. Zároveň probíhá také informování pacienta o budoucích krocích během operačního výkonu.

Informovanost pacienta je důležitá pro klid pacienta a zároveň jako prevence proti vzniku komplikací během pooperační fáze (Adamus et al. 2010). Pacientovi je vysvětleno, co se s ním během anestezie děje a jednotlivé fáze anestezie, přičemž při vyvedení pacienta z anestezie je pacient informován o pozdějších změnách chování, možných vedlejších účincích specifického druhu léků apod. Vlivem neinformovanosti může dojít ke komplikacím, kdy se pacient bude nevhodně chovat po operačním výkonu v souvislosti se svým stavem, nebo dojde k zanedbání některého faktoru, který vede ke komplikaci. Informovanost pacienta také funguje jako právní prevence vůči možným pozdějším neshodám pacienta a nemocnice (Larsen, 2004).

Další možné komplikace mohou nastat díky neodpovědného přístupu k přípravě pacienta na operační výkon, jako je zanedbání lačnění, které je praktikováno jako prevence vůči aspiraci žaludečního obsahu, což je komplikace hodnocená jako jedna z nejnebezpečnějších komplikací, které se ojediněle stávají (Adamus et al. 2010).

4.2. Perioperační komplikace

Během samotného operačního výkonu probíhají tři fáze samotného anesteziologického procesu. Jedná se o úvod do anestezie, zajištění dýchacích cest a následné udržení v anestezii během operačního výkonu. Pacient se uvede do stavu bezvědomí. Poslední fází anestezie je vyvedení pacienta ze stavu bezvědomí. Během celého procesu se anesteziolog drží taktiky, kterou během operačního výkonu dodržují všichni přítomní, včetně komunikace, která zajišťuje synchronizaci všech operačních úkonů. Tím je zabráněno komplikacím typu předčasného probuzení. Nejčastěji se komplikace objevují během úvodu do anestezie a následného vyvedení pacienta z bezvědomí. (Schneiderová, 2014)

Úvod do anestezie je specifická fáze, jelikož dochází k uvedení pacienta do stavu bezvědomí. Cílem je zajistit co nejplynulejší průběh usnutí. Komplikace v této fázi pramení především z psychického rozpoložení pacienta před operací, pochybení lidského faktoru.

Komplikace během operačního výkonu, kdy se pacient nachází v bezvědomí mohou být vyvolané náhodně bez souvislosti s předchozími fázemi anestezie. V prakticky žádném procentu případů nedochází k předčasnému vyvedení pacienta z bezvědomí. Komplikace jsou charakterizovány jako anesteziologické příhody. Mezi ně patří několik skupin komplikací. Jednou z nich jsou komplikace v souvislosti se zajištěním dýchacích cest pacienta během anestezie (Kasal, 2003). Mezi nejčastější patří:

- **Laryngospasmus** je komplikace charakterizována jako akutní uzávěr hrtanu způsobený spazmem nepravých hlasových vazů a aryepiglotických řas (Larsen, 2004). Je běžnou komplikací především při inhalační anestezii; často u dětí. Vytvářejícími faktory je anamnéza nedávné infekce dýchacích cest, alergie, přítomnost sekretů, krve, zvratků v dýchacích cestách nebo neodborně provedená intubace pacientových dýchacích cest.

Laryngospasmus je potenciálně život ohrožující komplikace, pokud není včas diagnostikována a léčena, může vést k hypoxii a plicnímu edému. Prevencí je odbornost prováděného zákroku a neustálá kontrola dýchacích cest pacienta během anestezie (Nanjegowda et al., 2013).

- **Bronchospasmus** je způsoben kontrakcemi svaloviny průdušek (bronchů). Existuje několik typů, nejčastějším typem je astma bronchiale. Často doprovází různé alergické reakce, které způsobují anafylaktický šok. Při zanedbání vede k srdeční zástavě a bradykardii (Schneiderová, 2014).
- **Aspirace** – aspirace žaludečního obsahu je závažnou anestetickou komplikací, která však není příliš častá. Jedním z hlavních rizikových faktorů pro aspiraci je přítomnost žaludečního obsahu, jehož vdechnutí způsobuje nerovnováhu plicního pH (díky kyselosti žaludečních šťáv), což může způsobit chemický zánět plic (Mendelsonův syndrom). Prevencí je lačný žaludek. Protože omezení příjmu tekutin a potravy před celkovou anestezí je životně důležité pro bezpečnost pacienta, anesteziologické společnosti vyvinuly směrnice pro předoperační hladovění. Například současné směrnice ASA doporučují provádět plánované výkony u nemocných, kteří alespoň 6-8 hodin nepřijímali potravu. Při urgentních případech, kdy není možné zajistit lačnost pacienta jsou anesteziologem vybrány látky, které urychlují úvod do anestezie, aby bylo možné provést co nejrychleji intubaci (Van de Putte, Perlas, 2014; Zemanová, 2002).
- **Anafylaxe** – je život ohrožující silná alergická reakce, která vede k tzv. anafylaktickému šoku. Jedná se o reakci antigenu (cizorodá látka např. anestetikum) se specifickou protilátkou (IgE), při které se vyplavuje histamin a vyvolává vazodilataci a zvýšení permeability kapilár. Při zanedbání vede k bronchospazmu, tachykardii a poruchám srdečního rytmu (Kasal, 2003).

Mezi další komplikace patří skupina oběhových komplikací. Jedná se o:

- peroperační pokles krevního tlaku
- peroperační vzestup krevního tlaku
- peroperační poruchy srdečního rytmu
- infark myokardu
- zástava oběhu

Další komplikace, které nastávají během operačního výkonu jsou komplikace technického rázu. Většinou se jedná o poruchy zařízení na operačním sále, selhání přístrojů nebo různé defekty, které způsobují abnormální funkci nebo zcela dysfunkci jednotlivých zařízení využívaných při operačním výkonu (Schneiderová, 2014).

Nejčastěji se jedná o:

- rozpojení anesthesiologického systémového okruhu
- poruchy ventilátorů nebo přívodu kyslíku
- selhání monitorů
- defekty v příslušenství

Související skupinou jsou komplikace mechanického poškození nebo mechanického zacházení s pacientem. Jedná se o poškození měkkých tkání nebo sliznic průdušnice a zubů během intubace, poranění rohovky, která se vlivem anestetik nezavřela úplně a nedošlo tak k vlhčení oční štěrbin, krvácení způsobené punkcí cévy, poranění nervové tkáně nebo infekční komplikace, hypotenze. Lze sem zařadit také ojedinělou komplikaci pozičního traumatu, které je způsobené fyzickou manipulací s pacientem (Pachl, Roubík, 2005).

Jelikož všechna anestetika ovlivňují funkci hypotalamu, mají vliv na termoregulaci lidského organismu (Rokyta, 2015). Díky tomu může během peroperační fáze docházet k hypotermii nebo hypertermii. Tyto komplikace jsou odhalovány neustálým monitorováním, ale představují riziko až v pooperační fázi (Zatloukal et al., 2009). Jedná se o druh komplikace, která sama o sobě představuje jeden z menších problémů, ale přispívá k pravděpodobnosti pooperačních komplikací (Zemanová, 2005).

4.3. Pooperační komplikace

Pooperační komplikace se týkají především vyvedení z bezvědomí a následné péče o pacienta během několika prvních hodin po operačním zákroku. Důležitá je především doba od probuzení pacienta, k jeho dokonalému probuzení a stavu bdělosti a stabilizování jeho oběhu. Anesteziolog odpovídá za pacienta do té doby, než pacient bude splňovat kritéria pro přeložení na oddělení standardní péče (Kasal, 2003; Larsen, 2004).

Komplikace mohou nastat díky oslabeným reflexům pacienta vlivem předchozí medikace. Mezi nejčastější komplikace patří zapadnutí jazyka (obstrukce dýchacích cest), obrna dýchacích svalů, zvracení nebo aspirace. V této době je pacient pod neustálým dohledem lékaře nebo sestry, která provádí monitoring pacienta v pravidelných intervalech, což slouží jako prevence proti těmto komplikacím (Zemanová, 2005).

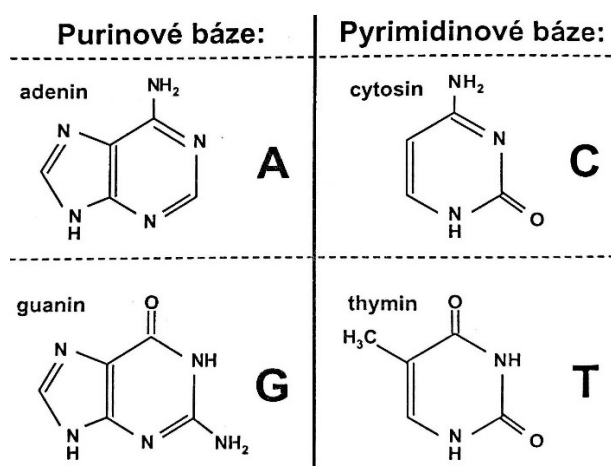
5. Anestezie a možná rizika spojená s poškozením DNA

Kapitola se zabývá problematikou DNA a vztahem anestezie k jejímu poškození. V první části se věnuje struktuře DNA, ve druhé části se kapitola zaměřuje na možné poškození DNA, které může být způsobeno podáním anestetik nebo je spojené s průběhem anestezie.

5.1. DNA

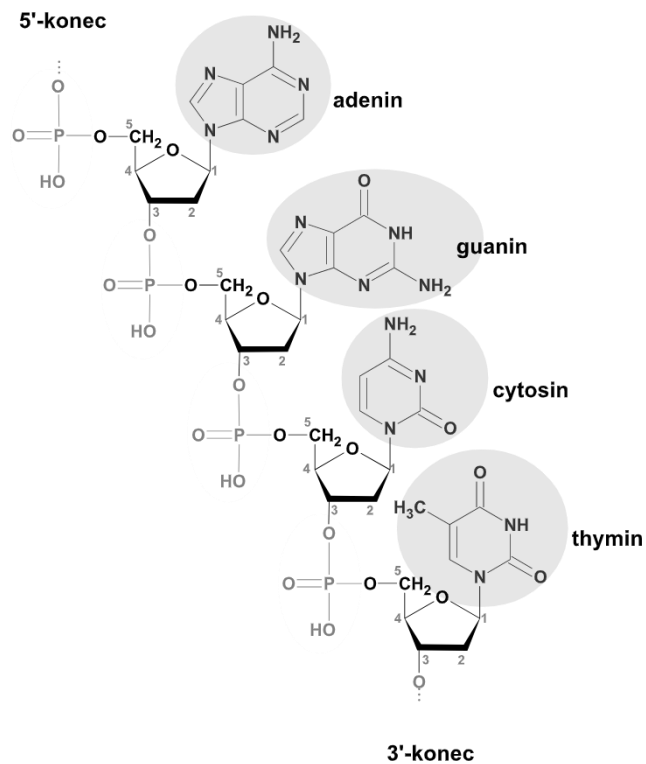
Základní molekulou umožňující uchovávání a přenos genetické informace je u organismů s buněčnou stavbou deoxyribonukleová kyselina (DNA). Nachází se v buněčném jádře i v některých dalších organelách (Kočárek, 2007). Popsání struktury DNA bylo přelomem v biologii dvacátého století.

Molekula DNA se skládá ze dvou dlouhých polynukleotidových vláken, složených ze čtyř typů nukleotidových podjednotek. Nukleotidy jsou tvořeny pětiuhlíkovým sacharidem deoxyribózou s jednou navázanou fosfátovou skupinou a bází (Alberts, 1998). Z chemického hlediska jsou báze (obr. 1) heterocyklické sloučeniny odvozené od purinu nebo pyrimidinu. K purinovým bázím řadíme adenin (A) a guanin (G). Z pyrimidinových bází DNA obsahuje cytosin (C) a thymin (T) (Kočárek, 2007). Báze se nepárují náhodně: adenin se váže s thyminem dvěma vodíkovými můstky, mezi guaninem a cytosinem vznikají tři vodíkové můstky (tzv. komplementarita bází). Toto párování bází umožňuje párům bází zaujmout energeticky nejvýhodnější konformaci v rámci dvoušroubovice.



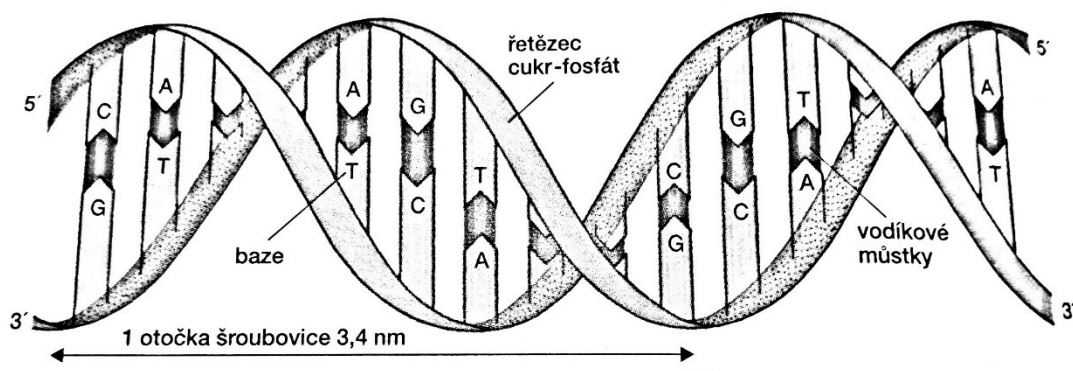
Obrázek 1 Strukturální vzorce a zkratky dusíkatých bází obsažených v DNA (Zdroj: Kočárek, 2007)

Nukleotidy jsou spojeny v řetězec kovalentními vazbami mezi sacharidy a fosfáty, které tak tvoří cukr-fosfátovou kostru. Způsob, jakým jsou nukleotidy spojeny, dává řetězci DNA polaritu. Díky této polaritě řetězce DNA je jeden konec označován jako 3' (končí hydroxylovou skupinou) a druhý jako 5' (končí fosfátovou skupinou). Primární strukturu DNA představuje tak jeden její polynukleotidový řetězec (obr.2) (Alberts, 1998).



Obrázek 2 Primární struktura DNA (Zdroj: <http://www.studiumbiochemie.cz/na.html>)

Sekundární struktura DNA (obr. 3) byla objasněna v r. 1953 J. D. Watsonem a F. H. C. Crickem. Oba řetězce, které jsou spojené vodíkovými můstky mezi komplementárními bázemi, jsou stočeny do šroubovice a probíhají antiparalelně, tj. na jednom konci molekuly je 3' konec jednoho a 5' konec druhého řetězce, na druhém konci molekuly opačně. Nejčastěji se vyskytuje dvoušroubovice pravotočivá, má dvě konformačně se lišící formy: B-formu (většina DNA vyskytující se v buňkách) a A-formu. Některé úseky DNA, tvořené opakujícími se puriny a pyrimidiny (GCGCGCGC), mají dvoušroubovici levotočivou. Označuje se jako Z-forma; páteř řetězce má tvar připomínající písmeno Z (Nečas, 2007).



Obrázek 3 Sekundární struktura DNA (Zdroj: Nečas, 2000)

5.2. Oxidační stres

V živých organismech je produkce reaktivních forem kyslíku (ROS) vyvážena jejich eliminací a/nebo prevencí tvorby, která má za následek udržování ustálené hladiny ROS (Lushchak, 2014). Oxidačním stresem se označuje stav, kdy se ROS v lidském organismu vytvářejí v nadbytku. Ten nastane, když koncentrace antioxidantů je velmi nízká nebo tvorba ROS je zvýšená (Greguška, 1997). Oxidační stres poškozuje biomolekuly, včetně proteinů, lipidů a nukleových kyselin. Mírný oxidační stres může způsobit buněčnou dysfunkci a změněné chování (např. zrychlené stárnutí buněk, abnormální proliferaci, disregulované zánětlivé reakce), zatímco silný oxidační stres obvykle způsobuje buněčnou smrt (např. apoptóza, nekróza) (Li et al., 2016).

5.2.1. Volné radikály

Volné radikály (VR) jsou látky (atomy, molekuly, ionty) schopné samostatné existence, které mají ve svém elektronovém obalu nepárový elektron, popř. více nepárových elektronů (Racek, 2003). Většina biomolekul nejsou radikály, protože obsahují orbitály plně obsazené dvěma elektrony (Štípek, 2000). VR vznikají z normální částice ztrátou (oxidace) neb přijetím elektronu (redukce). Další možnost, tj. homolytické štěpení na dvě částice, z nichž každá má jeden elektron, vyžaduje příliš energie, a proto v biologických systémech tento způsob prakticky nepřichází v úvahu (Racek, 2003).

Až do poloviny 70. let 20. století se literatura téměř výhradně zmiňuje o volných radikálech. Později se ukázalo, že na reakcích VR se podílejí nejenom volné radikály, ale také neradikálové produkty, jako je peroxid vodíku, kyselina chlorná, singletový kyslík a ozon, které jsou rovněž silnými oxidačními činidly. Proto byl zaveden obecnější termín reaktivní formy kyslíku (ROS). Mezi volné radikály ROS se řadí superoxid (nejčastější ROS), hydroxylový radikál (nejnebezpečnější ROS) a peroxy. Přestože jsou mitochondrie zodpovědné za nepřetržitou produkci ROS, nejsou jediným zdrojem; dalším zdrojem je endoplazmatické retikulum, cytosol

a peroxisomy. Neméně důležité jako ROS jsou i RNS (reaktivní formy dusíku), mezi které patří např. oxid dusnatý nebo peroxyinitrit (Di Meo, Venditti, 2020; Senoner et al., 2021).

5.2.2. Antioxidační obranný systém

Antioxidační obranný systém představuje složitý komplex mechanismů, které pracují ve vzájemné souhře, doplňují se a navíc musí být v rovnováze s prooxidačními látkami, tedy s produkcí VR (Racek, 2003). Tento systém obsahuje enzymatické i neenzymatické látky.

Antioxidační enzymy jsou např. superoxidodismutáza (SOD), kataláza (CAT) a glutathionperoxidáza (GSH-Px). Pomocí SOD se O_2 přeměňuje na H_2O_2 , který se pomocí CAT rozkládá na H_2O a O_2 , což zabraňuje produkci hydroxylových radikálů (Liguori et al., 2018).

Nejvýznamnějším intracelulárním neenzymovým antioxidantem je glutathion. Glutathion zahrnuje dvě formy: redukovanou formu jako thiol (GSH) a oxidovanou formu jako disulfid (GSSG). Organismus se snaží udržet stabilitu poměru GSH/GSSG, aby nedošlo k narušení antioxidační kapacity buňky. Tento poměr má tendenci se snižovat při těžkém oxidačním stresu a je menší i ve stáří. Mezi neenzymové antioxidanty dále patří např. vitamín E, karotenoidy (β -karoten, vitamín A), vitamín C, koenzym Q_{10} , kyselina močová aj. (Racek, 2003, Gajewska et al., 2022).

5.3. Anestezie a oxidační stres

Oxidace složek DNA pomocí ROS/RNS je hlavním zdrojem indukovaného poškození DNA, což vede k několika typům modifikací DNA, včetně oxidace nukleotidů, štěpení vláken, ztrátě bází a tvorbě aduktů. Hydroxylový radikál může reagovat se všemi purinovými a pyrimidovými bázemi, stejně jako s deoxyribózovou kostrou, za vzniku různých produktů (Marrocco et al., 2017). Akumulace oxidačního stresu hraje důležitou roli v etiologii různých chronických onemocnění, jako jsou neurodegenerativní onemocnění, kardiovaskulární onemocnění a rakovina. V důsledku toho byly vyvinuty různé biomarkery pro měření stavu oxidačního stresu.

Oxidativně poškozené lipidy lze detekovat produkcí malondialdehydu (MDA), což je biomarker pro peroxidaci lipidů (Lee et al., 2015). Dalším biomarkerem je celkový antioxidační stav (TAS), celkový oxidační stav (TOS) a index oxidačního stresu (OSI). OSI je poměr mezi TOS a TAS a udává úroveň oxidačního stresu (Kundović et al., 2020).

Guanin má ze čtyř bází DNA nejnižší redoxní potenciál, a proto se nejnáze oxiduje. Poškození způsobené oxidací guaninu má za následek tvorbu několika produktů, z nichž nejvýznamnější je 8-oxo-7,8-dihydroguanin (8-oxoG). Ten je jednou z nejběžnějších oxidativních lézí DNA a opět významný marker oxidačního poškození DNA (Kino et al., 2020).

Na výběr je mnoho metod, které mohou detekovat oxidační léze DNA. Následkem jejich vývoje se některé starší již běžně nepoužívají (např. alkalická eluce). Oxidační poškození DNA v buňkách a tkáních se dnes stanovuje nejenom plynovou a kapalinovou chromatografií, hmotnostní spektrometrií (MS), vysokoúčinnou kapalinovou chromatografií (HPLC) s elektrochemickou detekcí, MS/MS (tandem MS), imunoanalýzou, cytometrií, ale také pomocí kometové analýzy, která je v poslední době stále častěji používána (Kuchařová et al., 2019).

5.3.1. Kometová analýza (comet assay)

Kometová analýza (CA) neboli jednobuněčná gelová elektroforéza (SCGE – single cell gel electrophoresis) je metoda pro zjištění poškození DNA (Collins, 2004). Je to rychlá, citlivá a nenákladná metoda, je ji možno použít jak pro kvalitativní, tak i pro kvantitativní analýzu. Ke zpracování stačí malé množství vzorku a metoda nevyžaduje žádné speciální vybavení. I přes tyto výhody jsou s CA spojena některá omezení. Jedním z nich je neschopnost detekovat malé fragmenty DNA (menší než 50 kb), které jsou většinou vymyty během lýzy a elektroforézy a nedokáže také odhalit poškození mitochondriální DNA, které je příliš malé (Shukla, 2018).

5.3.1.1. Princip a modifikace kometové analýzy

Principem metody je elektroforetická separace nukleoidů poškozené DNA (mají záporný náboj) k anodě a tím napodobují vzhled komety (hlava a ocas). Čím větší je přítomnost poškozeného genetického materiálu, tím větší je migrace fragmentů DNA. Délka ocasu tedy úměrně odráží množství poškození DNA (Lucio et al., 2017).

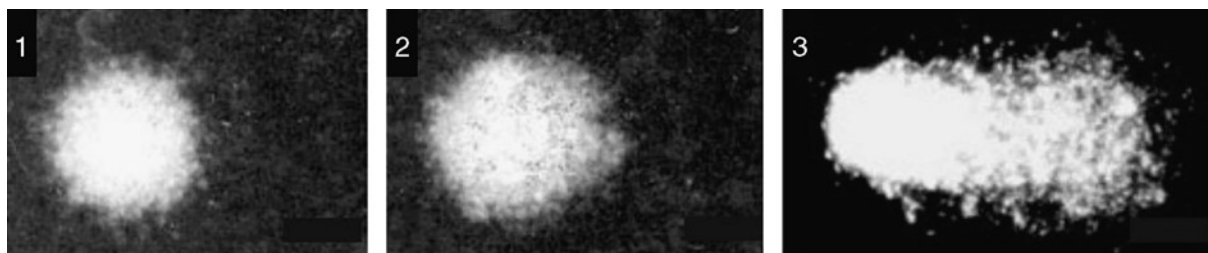
V současné době se používají dvě základní modifikace CA – alkalická a neutrální; každá z nich prokazuje různých typy lézí DNA. Alkalická CA (pH 12-13), při které dochází k oddělení obou vláken DNA, je využívána pro detekci především zlomů jednořetězcových (SSB – single strand breaks); neutrální CA (pH 7-8) se pak používá pro průkaz zlomů dvouřetězcových (DSB – double strand breaks). Zlomy vznikají v důsledku přerušení fosfodiesterové vazby mezi dvěma sousedními deoxynukleotidy. V řetězcích DNA se potom vyskytují tzv. AP místa (apurinové/apyrimidinové místo, místo bez dusíkaté báze), která jsou alkalicky labilní a při vysokém pH se přeměňují na zlomy (Dvořák et al., 2008).

V buňkách nejsou řetězcové zlomy a AP místa jediným druhem poškození DNA. Oxidované báze jsou přítomny přinejmenším ve stejném počtu. Mohou být snadno detekovány pomocí endonukleáz specifické pro léze. Štěpením DNA endonukleázou III lze odhalit oxidované pyrimidiny, pomocí formamidopyrimidin-DNA-glykolázy lze detekovat oxidované puriny, především 8-oxoG (Collins et al., 2008).

5.3.1.2. Vizualizace a hodnocení komet

Komety jsou vizualizovány pomocí fluorescenční mikroskopie po obarvení barvivem, které váže DNA. Nejčastěji se používá ethidium bromid, dalším možným barvivem je DAPI (4,6-diamidin-2-fenylindol) (Collins, 2004).

Samotné vyhodnocení komet se může provádět buď vizuálně, kdy se komety rozdělují do několika kategorií podle stupně poškození (obr. 4) nebo pomocí speciálního počítačového softwaru (Lucio et al., 2018).



Obrázek 4 Stupně poškození DNA (1-3) v lymfocytech vyšetřené kometovým testem (Zdroj: Lucio et al., 2018).

V hodnocení komet se používá několik parametrů. Mezi nejpoužívanější patří délka ohonu (tail length), který je užitečný, když jsou přítomny velmi nízké úrovně poškození DNA. Při vyšším počtu zlomů DNA se ale délka ohonu již nezvětšuje, pouze se zvyšuje fluorescence. Dalším parametrem je procentuální zastoupení DNA v ohonu (tail % DNA), případně v hlavě (head % DNA). Na rozdíl od délky ohonu je % DNA v ohonu lineárně závislé na množství zlomů DNA a pokrývá tak nejširší rozsah poškození. Hodnocení může být ovlivněno i tím, v jaké části buněčného cyklu se buňka nachází a jaký typ metody je pro kometovou analýzu použit. Buňky v S-fázi obsahují replikační struktury, které se při alkalické CA chovají jako SSB a zvyšují migraci. Naopak při neutrální CA replikační struktury migraci DNA brání (Kuchařová et al., 2019; Dvořák et al., 2008).

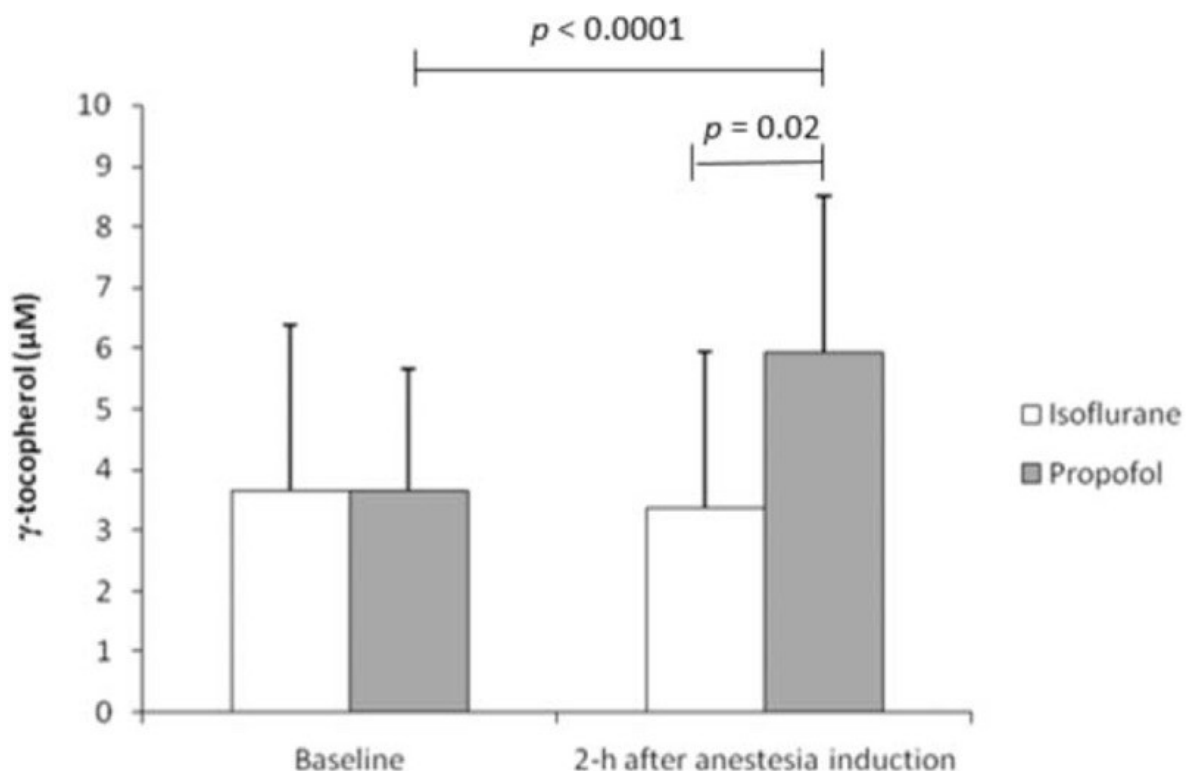
5.3.2. Studie zkoumající oxidační stres při anestezii

Oxidační stres vyvolaný celkovou anestézií zvyšuje míru komplikací (např. chirurgické trauma, zánět, ischemicko-reperfuční poškození) a zpomaluje zotavení po operaci. Aby nedošlo k dalšímu poškození tkáně způsobené anestetiky, je velmi důležité vybrat taková, která by oxidační stres minimalizovala (Kundović et al., 2020).

Cílem studie Braza et al., (2013) bylo prozkoumat oxidační stres u dospělých pacientů podstupujících elektivní minimálně invazivní operaci s použitím různých anestetických technik. Pacienti (n = 30), kteří byli zařazeni do ASA I a měli naplánovanou menší operaci (tympanoplastika nebo septoplastika), byli náhodně rozděleni do dvou skupin. U první skupiny byla použita vyvážená anestezie udržovaná ISF, u druhé celková intravenózní anestezie (TIVA) s PF. Vzorky krve byly odebrány před zahájením operace, 120 minut od začátku anestezie a jeden den po operaci. Oxidace DNA byla hodnocena CA, plazmatický malondialdehyd (MDA), který je biomarkerem peroxidace lipidů, a antioxidační stav byly stanoveny pomocí fluorimetrie. Hladiny MDA se v jednotlivých časových bodech a ani mezi jednotlivými skupinami nezměnily ($P > 0,05$). Zatímco vyvážená anestezie neměla žádný vliv na antioxidační stav, TIVA snížila procento oxidovaných purinů ($P = 0,03$) a antioxidační stav statisticky

významně zvýšila ($P = 0,002$). Výsledkem této studie je zjištění, že vyvážená anestezie udržovaná ISF a TIVA udržovaná PF jsou bezpečné pro pacienty s ASA I, kteří podstupují minimálně invazivní zákrok, protože nezpůsobují oxidační stres. Navíc i při menších operacích TIVA s PF vyvolává u pacientů antioxidační účinek (Braz et al., 2013).

Tým ve stejném složení (2015) se snažil vyhodnotit vliv celkové anestezie udržovanou opět ISF a PF na antioxidační stav pacientů, kteří podstoupili elektivní menší chirurgický zákrok (septoplastika) trvající minimálně 2 hodiny. Pacienti ve věku 18-45 let, kteří byli zařazeni do ASA I., byli náhodně rozděleni do dvou skupin (ISF, $n = 15$ nebo PF, $n = 15$). Vzorky periferní krve byly odebrány před anestezií a 2 hodiny po začátku anestezie. Pomocí HPLC byly měřeny antioxidanty rozpustné v tucích – karotenoidy a tokoferoly, celková antioxidační účinnost (TAP) pomocí fluorimetrie, hydrofilní antioxidant kyselina močová byla stanovena kolorimetrickou metodou. 8 – oxoG byl detekován pomocí CA za použití specifické glykosylázy OGG1. Všechny hodnocené karotenoidy a retinol se v obou skupinách po dvou hodinách anestezie mírně snížily, oba typy anestezie významně snížily α -tokoferol bez rozdílu mezi skupinami. Pacienti z obou skupin vykazovali podobné hladiny γ -tokoferolu před anestezií, ale lišili se dvě hodiny po úvodu do anestezie ($P = 0,02$). Plazmatická koncentrace γ -tokoferolu se významně zvýšila při anestezii s PF (1,6x) ($P < 0,001$), ale během anestezie ISF zůstala nezměněna (graf 1).



Graf 1 Změny koncentrace γ -tokoferolu u pacientů podstupujících chirurgický zákrok udržovaný v anestezii ISF nebo PF. $P > 0,05$ mezi skupinami v obou časových bodech (Zdroj: Braz et al., 2015).

Anestezie ISF nebo PF nezměnila koncentraci kyseliny močové v plazmě, nevyvolala poškození 8-oxoG v lymfocytech pacientů 2 hodiny po anestezii, ale naopak zvýšila TAP ($P < 0,05$) (Braz et al., 2015).

Orosz et al., (2014) ve své práci testovali možné toxické účinky vyvážené anestezie udržované dalším inhalačním anestetikem – SVF. Hodnotili oxidační stres u 15 dospělých pacientů bez komorbidit, kteří podstoupili elektivní menší chirurgické zákroky. Vzorky žilní krve byly odebrány před anestezii (T0), po úvodu do anestezie (T1) a v den po operaci (T3). Oxidační poškození DNA bylo hodnoceno CA, MDA byl hodnocen vysokoúčinnou kapalinovou chromatografií (HPLC). Nebylo pozorováno žádné zvýšení oxidačního poškození DNA nebo antioxidační obrany. MDA se v plazmě zvýšil pouze v T3 ve srovnání T2. Zdá se, že vyvážená anestezie udržovaná SVF nepoškozuje DNA ani nemění redoxní stav organismu (Orosz et al., 2014).

Studie Erbas et al. (2014) si kladla za cíl porovnat účinky SVF, DF a PF na oxidační a antioxidační systémy pacientů podstupujících plánovanou laparoskopickou cholecystektomii. Do studie bylo zařazeno 45 pacientů ve věku 18-50 let s ASA I-II, kteří byli rozděleni do tří skupin: skupina PF ($n = 15$), skupina SVF ($n = 15$), skupina DF ($n = 15$). Vzorky žilní krve byly odebrány před anestezii a po operaci ke zhodnocení hladin GSH-Px, celkových oxidantů a antioxidačtů. Výsledkem studie bylo, že zatímco SVF a PF zvýšily významně hladiny antioxidačtů (mají antioxidační vlastnosti), naopak DF významně zvýšil oxidační stres (Erba et al., 2014).

Baysal et al. (2009) se zaměřili na zkoumání oxidačního/antioxidačního stavu dětských pacientů při laparoskopických operacích v celkové anestezii. Vzorky krve byly získány po navození anestezie a na konci chirurgického zákroku. Byl stanoven celkový antioxidační stav plazmy (TAS), celkový oxidační stav (TOS) a index oxidačního stresu (OSI). Plazmatické hladiny TOS a OSI byly významně vyšší na konci operace než před podáním anestetika. Naopak plazmatické hladiny TAS byly na konci operace nižší než před navozením anestezie (Baysal et al., 2009).

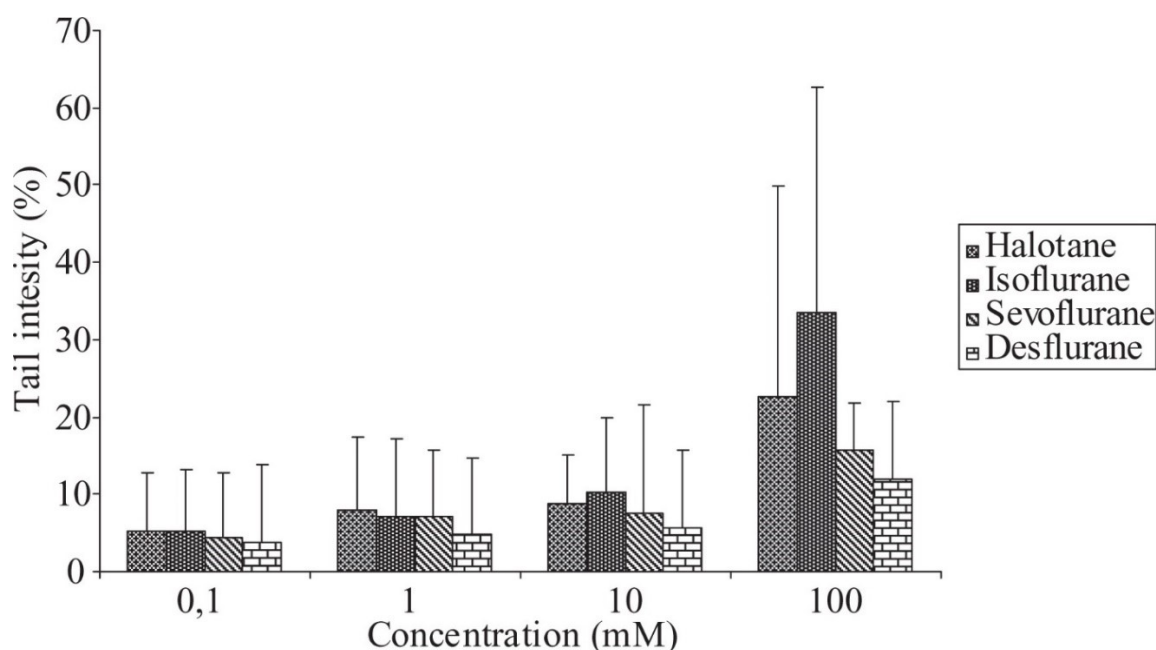
Cílem studie Laviolleho et al. (2011) bylo prozkoumat vliv anestezie PF ve srovnání s DF na oxidační stres během a po parciální hepatektomii. Studie se prováděla ve dvou paralelních skupinách. Primárním cílovým parametrem byla koncentrace MDA v plazmě. Studie se zúčastnilo 30 pacientů (skupina PF $n = 17$; DF skupina $n = 13$). Mezi skupinami nebyl žádný významný rozdíl v plazmatické koncentraci MDA 30 minut po uvolnění jaterních cév (průměr \pm standardní odchylka: $1,28 \pm 0,40$ a $1,21 \pm 0,29$ ve skupinách s PF a DF, v tomto pořadí, $P = 0,608$) (Laviolle et al., 2011).

5.4. Genotoxické účinky anestetik

Schopnost způsobit poškození DNA se nazývá mutagenita nebo také genotoxicita. Genotoxické účinky mají mnohé chemické látky, se kterými se setkáváme v běžném životě např. organická rozpouštědla, léky barviva, mykotoxiny nebo pesticidy (Kočárek, 2007). Studie, které uvádím níže se zabývaly genotoxickým účinkem anestetik nejenom na pacienty, ale také na zdravotnický personál.

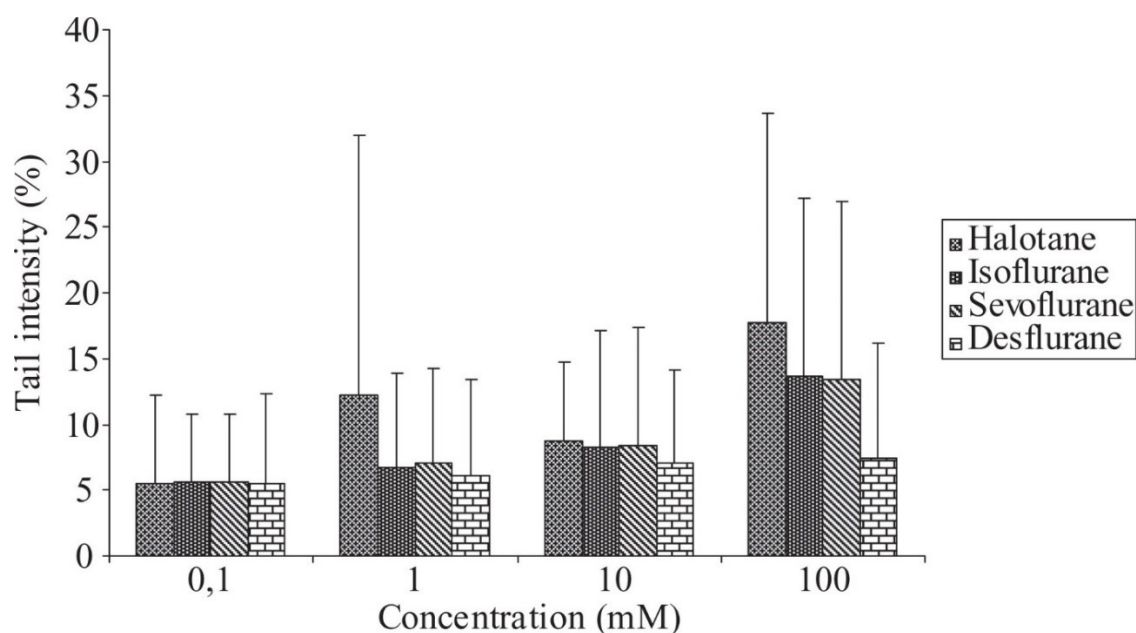
5.4.1. Účinky anestetik na pacienta

Kaymak se spolupracovníky ve své práci zhodnotili genotoxické účinky čtyř různých halogenových anestetik – halothanu, isofluranu, sevofluranu a desfluranu. Účinky byly vyšetřovány v lidských lymfocytech periferní krve (PBL) a spermatických buňkách *in vitro* pomocí alkalického kometového testu. Suspenze lymfocytů a spermií byla vystavena různým koncentracím (0,1 mM, 1 mM, 10 mM a 100 mM) anestetik a 1% dimethylsulfoxidu (DMSO) nebo pufovanému fyziologickému roztoku (PBS) jako kontroly. Výsledky této studie ukazují, že všechna zmíněná anestetika indukují poškození DNA jak v PBL, tak i ve spermatických buňkách, ale s mírně odlišným účinkem. Poškození DNA v PBL závisí na koncentraci použitého anestetika. Z grafu 2 je vidět, že H a ISF mají silnější genotoxický účinek než SVF a DF, protože tyto dva druhy anestetik způsobují až 5násobné zvýšení poškození DNA ve srovnání jejich nejnižší a nejvyšší koncentrace (Kaymak et al., 2012).



Graf 2 Poškození DNA (% poškozené DNA v ocasu komety) v PBL a v závislosti na koncentraci (0,1 mM, 1 mM, 10 mM a 100 mM); H ($P < 0,05$), ISF ($P < 0,05$), SVF ($P < 0,05$) a D ($P < 0,05$) (Zdroj: Kaymak et al., 2012).

Studie zkoumající účinky inhalačních anestetik na spermie jsou omezené. Většina studií popisuje účinky na pohyblivost nebo kvalitu spermií (Wang et al., 2008). Tato studie byla první, která se zabývala poškozením DNA. SVF a ISF způsobily poškození DNA, které je závislé na koncentraci anestetika. Statisticky významné zvýšení bylo při expoziční dávce 100 mM ve srovnání s nejnižší koncentrací (0,1 mM). Naopak genotoxický účinek halothanu nebyl závislý na jeho koncentraci. Statisticky významné zvýšení poškození DNA u H bylo již při koncentraci 1mM a u dalších koncentrací bylo potom různé. DF vykazoval poškození DNA přibližně stejné ve všech svých koncentracích (Kaymak et al., 2012).



Graf 3 Poškození DNA (% poškozené DNA v ocasu komety) ve spermatických buňkách H ($P < 0,05$), ISF ($P < 0,05$), SVF ($P < 0,05$), DF ($P < 0,05$)(Zdroj: Kaymak et al., 2012).

Karabiyik et al. (2001) ve své práci porovnával genotoxické vlastnosti SVF a ISF v lymfocytech periferní krve pacientů, kteří podstoupili elektivní operaci v podbřišku s neexponovanou kontrolní skupinou. Poškození DNA obou anestetik bylo hodnoceno kometovým testem. Exponovanou skupinu tvořilo 24 jedinců ve věku 20-66 let zařazených do ASA I-II, zatímco kontrolní skupinu tvořilo 12 zdravých lidí. Vzorky žilní krve byly odebrány před zahájením anestezie, po 60 a 120 minutách anestezie a v prvním, třetím a pátém dnu po anestezii. Výsledek této studie ukázal, že zvýšené poškození DNA bylo prokázáno u pacientů v anestezii po 60, 120 minutách a první den po anestezii u skupin, kde byla anestezie navozena SVF a ISF. Odstranění poškození DNA bylo pozorováno po třetím dnu anestezie a oprava byla dokončena do 5 dnů (Karabiyik et al., 2001).

Odlišné výsledky zaznamenal Braz s kolektivem, kteří se ve své studii zabývali také genotoxickým účinkem ISF a SVF a ještě jedním intravenózním přípravkem – propofolem (PF) u pacientů během malého invazivního zákroku, který trval nejméně 2 hodiny. Skupina sledovaných se skládala ze 45 pacientů obojího pohlaví ve věku 18-40 let, kteří byli klasifikováni podle ASA jako zdraví (ASA I) a kterým byl náhodně podán buď ISF (n = 15), SVF (n = 15) a PF (n = 15). Vzorky venózní krve byly odebrány ve třech časových bodech: T₀ – před indukcí anestezie, T₁ – 2 hodiny po operaci a T₂ – den po operaci. V PBL bylo hodnoceno poškození DNA alkalickým kometovým testem. Z tab. 1 je vidět, že nebyly pozorovány žádné významné rozdíly ve skupině pacientů s jednotlivými anestetiky, před, během nebo po anestezii (P > 0,05). Výsledky této studie ukazují, že genotoxické riziko použitých anestetik u zdravých osob podstupujících minimální invazivní zákrok je velmi nízké (Braz et al., 2011).

Group	DNA damage (% DNA in the comet tail)		
	T ₀	T ₁	T ₂
Isoflurane	1.9 (0.9; 4.2)	2.2 (1.4; 4.6)	1.6 (0.8; 3.3)
Sevoflurane	1.1 (0.5; 1.7)	1.6 (0.6; 3.4)	1.3 (0.5; 2.3)
Propofol	1.4 (0.6; 3.8)	1.0 (0.4; 3.1)	0.8 (0.3; 6.4)

Tabulka 1 Poškození DNA (% DNA v ocasu komety) v PBL ve třech časových bodech (T₀, T₁, T₂) u pacientů podstupujících chirurgický zákrok s použitím ISF, SVP a PF Medián (1. kvartil; 3. kvartil), P > 0,05. (Zdroj: Braz et al., 2011).

V další studii tým ve stejném složení vyhodnocoval genotoxický účinek ISF včetně oxidačního poškození DNA v PBL. Všichni pacienti zařazení do studie byli ve věku 18-45 let, klasifikováni jako ASA I, s normálním indexem tělesné hmotnosti bez dalších přidružených onemocnění nebo systémových poruch. Jedinci se podrobili menšímu elektivnímu chirurgickému zákroku (tympánoplastika nebo septoplastika) trvající alespoň 120 minut v anestezii ISF. Vzorky krve byly odebrány ve třech časových bodech: T₁ – před anestezíí, T₂ – 2 hodiny po začátku anestezie a T₃ – první pooperační den. Hodnoty s P < 0,05 byly považovány za statisticky nevýznamné. Výsledkem studie (tab. 2) bylo zjištění, že anestezie s ISF neindukovala jednovláknové a dvouvláknové zlomy DNA a alkalicky labilní místa (P = 0,58) v lymfocytech, jak bylo potvrzeno kometovým testem. Podobné výsledky (T₁ = T₂ = T₃) byly zjištěny, když byly použity FPG a ENDO III k detekci oxidovaných purinů (P = 0,31) a pyrimidinů (P = 0,10) (Braz et al., 2011).

	Tail intensity (%)			P value
	T ₁	T ₂	T ₃	
DNA damage	19.0 (12.7–24.6)	17.8 (11.1–28.1)	18.5 (16.7–21.3)	0.58
Oxidised purines ^a	31.8 (21.7–38.6)	29.6 (21.0–39.9)	22.9 (21.3–29.9)	0.31
Oxidised pyrimidines ^b	22.3 (13.0–27.4)	21.8 (15.5–26.9)	14.5 (9.4–21.1)	0.10

Tabulka 2 Oxidační poškození DNA a poškození purinových a pyrimidinových bází hodnocené kometovým testem v PBL ve třech časových bodech (T1, T2, T3) u pacientů podstupujících chirurgický zákrok s použitím ISF. Údaje jsou vyjádřeny jako medián a kvartily. (Zdroj: Braz et al., 2011).

Studie Nogueira z roku 2016 byla zaměřená na vyhodnocení genotoxického poškození pouze jednoho anestetika – desfluranu u 15 pacientů ve věku od 18-51 let, kteří podstoupili elektivní operaci trvající minimálně 90 minut a byly zařazeni do skupiny ASA I. Vzorky žilní krve byly odebrány sledovaným pacientům ve třech bodech – T0 – před medikací, T1 – po navození anestezie a T2 – 24 hodin po T0. Poškození DNA bylo hodnoceno v lymfocytech pomocí alkalického kometového testu. Výsledkem této studie bylo, že došlo k výraznému nárůstu poškození DNA DF ($P < 0,05$), které bylo pozorováno den po operaci ve srovnání s hodnotou před medikací (Nogueira et al., 2016).

Ve starší studii Jaloszński se spolupracovníky použili kometový test k vyhodnocení poškození genotoxických vlastností H a ISF v PBL. Lymfocyty 24 zdravých mužů ve věku 24-26 let byly *in vitro* vystaveny anestetikům v koncentracích 0,1 – 10 mM. Zjistilo se, že H i ISF mají potenciál vyvolat poškození DNA. Nejnižší koncentrace ISF schopná vyvolat zvýšení migrace DNA je 1 mM, zatímco koncentrace H byla již 0,1 mM (Jaloszński et al., 1999).

Hlavním cílem ve studii Cukurova bylo zhodnotit genotoxicitu dvou nejvíce používaných inhalačních anestetik – SVF a DF v bronchoalveolárních buňkách. I když jsou tyto buňky první, které se dostanou do kontaktu s inhalačními anestetiky, studií, které se zabývají porovnáváním účinku jednotlivých preparátů na tyto buňky je malé množství. Tato studie byla první, která hodnotila účinky inhalačních anestetik v těchto buňkách u lidí. Zkoumalo se poškození DNA kometovým testem u 48 pacientů ASA I a ASA II ve věku 18-65 let, u kterých byla plánovaná bederní disektomie. Délka anestezie byla minimálně 60 minut a pacienti byli rozděleny do skupiny SVF ($n = 2$) a skupiny DF ($n = 26$). Vzorky bronchoalveolární laváže (BAL)

byly odebrány ve dvou časových bodech – před anestézií (T1) a na konci operace (T2). Parametry komety (délka ocasu, % DNA v ocasu komety) vykazovaly vyšší hodnoty v T1 ve srovnání s T2 ($P < 0,05$ pro DF; $P < 0,05$ pro SVF). Studie ukázala, že SVF i DF vyvolávají zlomy vláken DNA nebo alkalicky labilních míst v bronchoalveolárních buňkách podobně, což lze vysvětlit podobností chemických struktur (Cukurova et al., 2019).

Haiyan et al. (2011) ve své práci porovnávali vliv celkové anestezie na poškození DNA v krevních mononukleárních buňkách (PBMC) u 76 pacientů, kteří podstoupili chirurgický zákrok z důvodu přítomnosti zhoubného nádoru vnitřních orgánů (rakovina žaludku, střev, plic) a u 76 zdravých jedinců bez anestezie. Vzorky krve byly odebrány nemocným před podáním anestezie a 1 hodinu po anestezii. Rozsah poškození DNA byl hodnocen kometovým testem, který ukázal, významné zvýšené poškození DNA PBMC u pacientů podstupujících chirurgický zákrok v porovnání se zdravými osobami (Haiyan et al., 2011).

Předchozí studie se zabývali genotoxickým účinkem anestetik pouze během celkové anestezie (GA). V pilotní studii Astapenka a spolupracovníků se snažili vyvrátit hypotézu, že neuraxiální anestezie (NA) poškozuje DNA stejně jako GA. Pacienti ve věku od 18 let ($n = 34$) podstupující ortopedicko-traumatologický výkon na dolní končetině byli rozděleni do dvou skupin. Skupinu GA tvořilo 19 pacientů, kterým byl proveden traumatologický operační výkon na dolní končetině nebo pánvi trvající minimálně 90 minut. GA byla indukována PF. Skupinu NA tvořilo 15 pacientů, jenž podstoupili ortopedický výkon – náhradu kolenního nebo kyčelního kloubu totální endoprotézou. Tito pacienti byli významně starší. Subarachnoidální punkce byla provedena asepticky v meziobratlovém prostoru L2/3 nebo L3/4. Intratekálně byl podán levobupivakain. Všem pacientům byla odebrána nesrážlivá krev před podáním dávky anestetika nebo před provedením subarachnoidální punkce a do 24 hodin po operaci. K měření poškození DNA byla použita alkalická verze kometového testu. Ve skupině GA bylo nalezeno významně vyšší poškození DNA ve srovnání s hodnotami před operací ($P < 0,0001$). U skupiny NA byly zaznamenány nevýznamné rozdíly v poškození DNA před a po operaci. (pro SSB $P = 0,76$; pro ENDO III $P = 0,74$; pro FPG $P = 0,89$) Hypotéza, že GA poškozuje DNA stejně jako NA, byla tedy vyvrácena (Astapenko et al., 2019).

Podobné výsledky byly získány i ve studii Kuchařové et al. (2019), ve které srovnávali poškození DNA mezi GA a NA. Pacienti byli rozděleni do dvou skupin. Skupina pacientů v GA podstoupila traumatologickou operaci dolní končetiny nebo pánve, jako anestetikum se použil propofol. Druhá skupina s NA podstoupila ortopedickou operaci – náhradu kolenního nebo kyčelního kloubu s totální endoprotézou, intratekálně byl podán levobupivakain. Pacienti v obou skupinách byli ještě rozděleni do čtyř skupin podle klasifikace ASA (ASA I – ASA IV). Vzorky krve byly odebrány před a bezprostředně po operaci a potom byly podrobeny analýze poškození DNA za použití kometového testu. Analýza DNA byla vyjádřena jako poměr intenzity DNA v ohonu vzhledem k hlavě komety. % DNA ohonu bylo stanoveno pro jednovláknové

zlomy v DNA (SSB), poškození pyrimidinem (ENDO III) a poškození purinem (FPG). Ve skupině s GA výsledky ukázaly statisticky významný rozdíl mezi vzorky krve před a po anestezii pro všechny tři parametry (pro SSB $P < 0,0001$; pro ENDO III $P < 0,0001$; pro FPG $P < 0,0001$). Naopak výsledky NA ukázaly statisticky nevýznamné rozdíly mezi vzorky před a po všech sledovaných parametrech (pro SSB $P = 0,97$; pro ENDO III $P = 0,29$; pro FPG $P = 0,41$) (Kuchařová et al., 2019).

5.4.2. Pracovní rizika spojená s anestetiky

Inhalační anestetika podléhají v těle během klinického použití minimálnímu metabolismu a jsou primárně (více než z 95%) eliminovány v nezměněné podobě výdechem. Odpadní anestetické plyny (WAG) na operačních sálech (OR) a jednotkách postanestézické péče tak mohou vést k chronické pracovní expozici zdravotnických pracovníků a možným souvisejícím nepříznivým zdravotním účinkům (Varughese et al., 2021). WAG odpovídají malému množství plynu, který uniká ze systému na OR nebo, který je vydechován pacientem na tzv. dospávacím pokoji (Gaya da Costa et al., 2021).

První studie ze 70. let 20. století naznačovaly určitá možná zdravotní rizika (např. onemocnění jater, ledvin, neurologické onemocnění, rakovina, spontánní potrat nebo vrozené abnormality) mezi zdravotnickým personálem, který byl vystaven anestetikům (především N_2O , halothan) na OR s nedostatečnými čistícími systémy. V době, kdy byly tyto studie provedeny, byly úroveň expozice anestetických plynů na OR vyšší ve srovnání s anestetiky a čistícími systémy používanými v současnosti (Varughese et al., 2021). Přestože jsou zdravotníci vystaveni mnohem nižším koncentracím než pacienti, taková expozice může trvat mnoho let. Srovnání pracovních studií je obtížné, protože úroveň a typ expozice, biologické faktory i ochranná opatření na operačních sálech jsou v různých studiích odlišné.

Costa Paes et al. (2014) si dali za cíl zkoumat účinky expozice WAG na DNA u pracovníků při výkonu jejich povolání na operačním sále v nemocnici UFAN v Manaus na severu Brazílie. Tato nemocnice má sedm operačních sálů bez aktivního čistícího systému. Do studie bylo zařazeno 30 jedinců obou pohlaví ve věku 25-35 let. Exponovanou skupinu tvořilo 15 lékařů z oboru anesteziologie, všeobecné chirurgie, neurochirurgie a ortopedie, kteří byli vystaveni převážně ISF a v menší míře SFV a N_2O . Průměrná délka expozice WAG byla u lékařů 30 hodin/týden. Kontrolní skupinu tvořilo 15 dobrovolníků, kteří nebyli vystaveni anestetickým plynům a nepracovali v prostředí nemocnice. Vzorky žilní krve byly odebrány po 8, 16 a 22 měsících od exponované skupiny a jednou od kontrolní skupiny. Tato studie přinesla zjištění, že poškození DNA lymfocytů hodnocené kometovým testem bylo zvýšené ve všech hodnocených časových bodech ve srovnání s kontrolní skupinou, nejvíce však po 16 měsících. Pracovní expozice WAG na operačních sálech bez adekvátního čistícího systému je genotoxická, a to i během kratší doby expozice (Costa Paes et al., 2014).

Studie El-Ebiaryho et al. (2012) byla provedena za účelem vyhodnocení možných genotoxických účinků WAG u personálu operačních sálů ve Fakultní nemocnici Tanta v Egyptě. Studie se zúčastnilo 20 zdravých neexponovaných administrativních pracovníků (12 mužů a 7 kuřáků) ve věku 27-55 let. Byli vybráni ze stejné nemocnice, ale bez pracovní expozice anestetiky. Exponovaným personálem byli anesteziologové (6 žen a 7 mužů), chirurgové (10 mužů), zdravotní sestry (9 žen) a technici (8 mužů). Všechny ženy byly nekuřačky a 14 mužů byli kuřáci. Anesteziologové, sestry a technici tráví na operačním sále asi 8 hodin po dobu 6 dnů v týdnu, zatímco chirurgové jsou na operačních sálech asi 8 hodin denně pouze 2 dny v týdnu. Věk exponovaného personálu se pohyboval od 26-56 let, průměrná délka jejich zaměstnání byla mezi 1-35 lety. Během práce byli jedinci vystaveni směsi anestetik. Nejčastěji používaná anestetika byla H, ISF, SVF a N₂O. Operační sály měly klimatizační systémy, ale ne centrální vysokoprůtokové čistící systémy. Vzorky žilní krve byly odebrány každému jedinci a genotoxické účinky byly hodnoceny pomocí alkalického kometového testu. Výsledky této studie ukázaly významné zvýšení parametrů komety (průměrná délka ohonu komety a % DNA v ohonu) u personálu ve srovnání s kontrolní skupinou. Mezi personálem bylo maximální poškození pozorováno u anesteziologů, zatímco sestry vykazovaly nejmenší poškození DNA (tab. 3).

	Control	Exposed				Total
		Anesthetists	Surgeons	Technicians	Nurses	
Number of subjects	20	13	10	8	9	40
Tail length (μm)						
Mean ± SD	2.03 ± 0.49	5.01 ± 1.64 ^a	3.31 ± 0.83 ^a	5.98 ± 2.06 ^a	3.73 ± 0.79 ^a	4.5 ± 1.71 ^a
Percentage of DNA in the tail						
Mean ± SD	1.78 ± 0.71	3.7 ± 1.02 ^a	3.63 ± 1.16 ^a	4.2 ± 0.96 ^a	3.51 ± 0.95 ^a	3.69 ± 1.0

SD: standard deviation.

^a Significantly different from control ($p < 0.05$) as determined by Student's *t* test.

Tabulka 3 Délka ocasu komety (μm) a % DNA v ocasu komety u kontrolních a exponovaných jedinců (Zdroj: El-Ebiary et al., 2012).

U personálu OR byl pozorován významný rozdíl i mezi kuřáky a nekuřáky ve vztahu ke střední délce ocasu komety. Nebyl však zjištěn rozdíl ve věku, pohlaví nebo trvání expozice (tab. 4).

	Control		Exposed	
	<i>n</i>	Mean ± SD	<i>n</i>	Mean ± SD
Age (years)				
>30	13	2.01 ± 0.49	17	4.79 ± 1.87
≤30	7	2.06 ± 0.54	23	4.28 ± 1.58
		<i>t</i> = 0.241		<i>t</i> = 0.601
		<i>p</i> = 0.815		<i>p</i> = 0.551
Gender				
Male	12	2.21 ± 0.44	25	4.93 ± 1.98
Female	8	1.86 ± 0.49	15	3.77 ± 0.71
		<i>t</i> = 1.67		<i>t</i> = 1.582
		<i>p</i> = 0.112		<i>p</i> = 0.132
Smoking				
Smoker	7	2.25 ± 0.42	14	6.22 ± 1.62
Nonsmoker	13	1.91 ± 0.51	26	3.57 ± 0.79
		<i>t</i> = 1.51		<i>t</i> = 4.981
		<i>p</i> = 0.149		<i>p</i> = 0.001 ^a
Duration of exposure				
>10 years			17	4.79 ± 1.87
≤10 years			23	4.28 ± 1.58
				<i>t</i> = 0.544
				<i>p</i> = 0.633

SD: standard deviation.

^aSignificant.

Tabulka 4 Délka ocasu komety (μm) podle věku, pohlaví, kouření a trvání expozice u kontrolních a exponovaných jedinců (Zdroj: El-Ebiary et al., 2012).

Významné zvýšení % DNA v ocasu komety bylo pozorováno u všech jedinců kuřáků, byl pozorován i významný rozdíl mezi muži a ženami. Podobné výsledky byly zaznamenány i v jiných studiích, kde bylo prokázáno, že poškození DNA je spojeno s kouřením (Chandrasekhar et al., 2006; Sardaş et al., 1998). Procento poškozené DNA však nevykazovalo žádnou souvislost s věkem nebo délkou expozice (tab. 5).

	Control		Exposed	
	N	Mean \pm SD	n	Mean \pm SD
Age (years)				
>30	13	1.93 \pm 0.59	17	3.92 \pm 0.9
\leq 30	7	1.52 \pm 0.89	23	3.67 \pm 1.17
		t = 1.24		t = 0.681
		p = 0.23		p = 0.502
Gender				
Male	12	1.93 \pm 0.58	25	4.04 \pm 1.08
Female	8	1.57 \pm 0.88	15	3.1 \pm 0.69
		t = 1.171		t = 2.442
		p = 0.257		p = 0.029 ^a
Smoking				
Smoker	7	2.23 \pm 0.39	14	4.78 \pm 0.6
Nonsmoker	13	1.55 \pm 0.75	26	3.1 \pm 0.71
		t = 2.22		t = 5.113
		p = 0.039 ^a		p = 0.001 ^a
Duration of exposure				
>10 years			17	3.72 \pm 0.9
\leq 10 years			23	3.67 \pm 1.17
				t = 0.56
				p = 0.351

SD: standard deviation.

^aSignificant.

Tabulka 5 % poškozené DNA v ocasu komety podle věku, pohlaví, kouření a trvání expozice u kontrolních a exponovaných jedinců (Zdroj: El-Ebiary et al., 2012).

Zcela odlišné výsledky poskytla studie Szyftera et al. (2015), která se zabývala také poškozením DNA v důsledku expozice inhalačních anestetik. Studijní skupinu tvořilo 100 osob, které byly pracovníě vystaveny anestetickým plynům (H, ISF, SVF a N₂O). Jednalo se o anesteziology, chirurgy, zdravotní sestry a pomocný personál na OR univerzitních a místních nemocnic v Poznani v Polsku. Kontrolní skupinu tvořili dobrovolní dárci. Odběr vzorků byl v každé nemocnici proveden dvakrát: na začátku a na konci pracovního dne. Suspenze lymfocytů byla analyzována na zlomy jednovláknové DNA alkalickým kometovým testem. Ve studii byl zjištěn minimální genotoxický účinek anestetik u personálu OR i co se týká doby expozice. Pokud se jedná o vztah mezi pracovní pozicí a genotoxicitou anestetických plynů, bylo zjištěno, že zdravotní sestry tvořily skupinu s nejvyšší citlivostí ke genotoxickým účinkům plynů anestetik. Do určité míry lze rozdíly ve výsledcích vysvětlit různým složením anestetických plynů používaných v jednotlivých nemocnicích, velkým rozsahem a dobou expozice, velikostí studijní skupiny a i používanou laboratorní technikou (Szyfter et al., 2015).

Aun et al., (2018) hodnotili ve své práci možné genotoxické účinky používaných inhalačních anestetik na mladé lékaře, kteří pracovali na moderně vybavených OR jeden rok. Do této doby žádná taková studie nebyla provedena. Studie se zúčastnilo 26 mladých lékařů, kteří byli vystaveni pracovníě anestetikům ISF, SVF, DF a N₂O. Vzorky krve byly hodnoceny před expozicí, po 1/2 roce a 1 roce expozice. Poškození DNA bylo v lymfocytech hodnoceno

kometovým testem. Výsledky ukázaly, že krátká pracovní expozice inhalačních anestetik nezpůsobuje poškození DNA během prvního roku výkonu lékařského povolání (Aun et al., 2018).

V jedné ze starších studií Sardaş et al., (1998) použili alkalický kometový test k detekci poškození DNA způsobené různými anestetickými plyny jako H, ISF a N₂O u 66 lidí personálu na OR v Ankaře v Turecku. Bylo pozorováno významné zvýšení poškození DNA v PBL u personálu OR ve srovnání s kontrolami. Také rozsah poškození u exponovaných kuřáků byl výrazně vyšší než u exponovaných nekuřáků (Sardaş et al., 1998).

6. Závěr

Anestezie je nezbytným krokem pro pacienty podstupující chirurgický zákrok k poskytnutí analgezie. Může mít dopad jak na zdraví pacientů tak i zdravotnického personálu. Bezpečnost anestetik již několik desetiletí přitahuje pozornost s ohledem na jejich toxicitu a potenciální vedlejší účinky.

Z bakalářské práce zpracovávající problematiku rizik spojených s anestezií se zaměřením na poznatky z oblasti poškození DNA s užitím anestetik, je zřejmé, že největší riziko v této souvislosti představuje oxidační stres způsobený zvýšeným množstvím volných radikálů. Z dostupných poznatků vyplývá, že anestetika používaná v současné medicíně zvyšují množství volných radikálů, která následně mohou poškozovat buněčné makromolekuly, převážně DNA, lipidy, proteiny a podílet se na etiologii různých chronických onemocnění, jako jsou neurodegenerativní, kardiovaskulární a onkologická onemocnění. Vzhledem k tomu, že anesteziologové pečují o pacienty ve všech třech fázích anestezie, mohou ovlivnit, do jaké míry bude pacient tomuto oxidačnímu stresu vystaven.

Ze studií, kterými jsem se zabývala vyplynulo, že největší riziko spojené se zvýšením množstvím volných radikálů a genotoxicity představují pro pacienta inhalační anestetika. V pracích se pravidelně objevují látky jako isofluran a sevofluran, studie se dále zaměřují i na halothan, desfluran a propofol; poslední jmenované je jedním z intravenózních anestetik. Halothan byla látka, která se používala spíše v minulosti, proto o jejím výzkumu existuje velký počet studií. Nicméně bylo prokázáno, že v komparaci s ostatními anestetiky ze skupiny inhalačních anestetik vykazuje největší míru genotoxicity a při vyšší koncentraci a opakované expozici se toto riziko zvyšuje. V několika studiích bylo prokázáno, že propofol snižuje oxidační stres a má dokonce antioxidační vlastnosti, čímž se redukuje pooperační komplikace a je umožněna rychlejší rekonvalescence. V budoucnosti tak může být preferován v klinickém používání.

Studie naznačují možné způsoby, které podobným rizikům mohou zabraňovat. Jednou z možností je omezení celkové anestezie a využití jiných druhů anestezie, které se zdají, že představují menší zátěž pro pacienta, např. použití neuraxiální anestezie pro minimální invazivní zákroky nebo aplikace celkové intravenózní anestezie.

Výzkum oxidačního stresu/genotoxického působení některých anestetik používaných v anestezii přinesl nejednotné poznatky, které vznikají z rozdílů v expozici související s konkrétními chirurgickými výkony, délkou anestezie, zdravotním stavem pacienta a načasováním odběru biologického materiálu. Jedná se tedy o oblast, která vyžaduje další prostudování.

7. Seznam zkratek

8-oxoG	7,8-dihydro-8-oxoguanin
AP	místo apurinové/apirimidinové místo
ASA	Americká anesteziologická společnost
BAL	bronchoalveolární laváž
CA	kometová analýza
DF	desfluran
DMBO	dimethylsulfoxid
DNA	deoxyribonukleová kyselina
ENDO III	endonukleáza III
FPG	formamidopyrimidin DNA-glykosyláza
GA	celková anestezie
GSH	redukováná forma glutathionu
GSH-Px	glutathionperoxidáza
GSSH	oxidovaná forma glutathionu
H	halothan
HPLC	vysokoúčinná kapalinová chromatografie
ISF	isofluran
MDA	plazmatický malondialdehyd
N ₂ O	oxid dusný
NA	neuraxiální anestezie
OGG1	8-hydroxyguanin DNA-glykosyláza
OR	operační sál
OSI	index oxidačního stresu
PBL	lymfocyty periferní krve
PBMC	mononukleární buňky

PBS	pufrovaný fyziologický roztok
PF	propofol
RNS	reaktivní formy dusíku
ROS	reaktivní formy kyslíku
SOD	superoxiddismutáza
SVF	sevofluran
TAP	celková antioxidační účinnost
TAS	celkový antioxidační stav plazmy
TIVA	celková intravenózní anestezie
TOS	celkový oxidační stav
VR	volné radikály
WAG	odpadní anestetické plyny

8. Seznam obrázků, tabulek a grafů

Obrázky:

Obrázek 1 Strukturní vzorce a zkratky dusíkatých bází obsažených v DNA (Zdroj: Kočárek,2007)	23
Obrázek 2 Primární struktura DNA (Zdroj: http://www.studiumbiochemie.cz/na.html)	24
Obrázek 3 Sekundární struktura DNA (Zdroj: Nečas, 2000)	25
Obrázek 4 Stupně poškození DNA (1-3) v lymfocytech vyšetřené kometovým testem (Zdroj: Lucio et al., 2018).	28

Tabulky:

Tabulka 1 Poškození DNA (% DNA v ocasu komety) v PBL ve třech časových bodech (T0, T1, T2) u pacientů podstupujících chirurgický zákrok s použitím ISF, SVP a PF Medián (1. kvartil; 3. kvartil), $P > 0,05$. (Zdroj: Braz et al., 2011).	33
Tabulka 2 Oxidační poškození DNA a poškození purinových a pyrimidinových bází hodnocené kometovým testem v PBL ve třech časových bodech (T1, T2, T3) u pacientů podstupujících chirurgický zákrok s použitím ISF. Údaje jsou vyjádřeny jako medián a kvartily. (Zdroj: Braz et al.,2011).	34
Tabulka 3 Délka ocasu komety (μm) a % DNA v ocasu komety u kontrolních a exponovaných jedinců (Zdroj: El-Ebiary et al., 2012).	37
Tabulka 4 Délka ocasu komety (μm) podle věku, pohlaví, kouření a trvání expozice u kontrolních a exponovaných jedinců (Zdroj: El-Ebiary et al., 2012).	38
Tabulka 5 % poškozené DNA v ocasu komety podle věku, pohlaví, kouření a trvání expozice u kontrolních a exponovaných jedinců (Zdroj: El-Ebiary et al., 2012).	39

Grafy:

Graf 1 Změny koncentrace γ -tokoferolu u pacientů podstupujících chirurgický zákrok udržovaný v anestezii ISF nebo PF. $P > 0,05$ mezi skupinami v obou časových bodech (Zdroj: Braz et al., 2015).	29
Graf 2 Poškození DNA (% poškozené DNA v ocasu komety) v PBL a v závislosti na koncentraci (0,1 mM, 1 mM, 10 mM a 100 mM); H ($P < 0,05$), ISF ($P < 0,05$), SVF ($P < 0,05$) a D ($P < 0,05$) (Zdroj: Kaymak et al., 2012).	31
Graf 3 Poškození DNA (% poškozené DNA v ocasu komety) ve spermatických buňkách H ($P < 0,05$), ISF ($P < 0,05$), SVF ($P < 0,05$), DF ($P < 0,05$)(Zdroj: Kaymak et al., 2012).	32

9. Použitá literatura

ADAMUS, Milan. *Základy anesteziologie, intenzivní medicíny a léčby bolesti*. Olomouc: Univerzita Palackého v Olomouci, 2010. 346 s. ISBN 978-80-244-2425-5.

Alberts, Bruce. *Základy buněčné biologie: úvod do molekulární biologie buňky*. Ústí nad Labem: Espero, c1998, s. 185-188. ISBN 80-902906-0-4.

AMBLER, Zdeněk. *Základy neurologie: [učebnice pro lékařské fakulty]*. 7. vyd. Praha: Galén, c2011. 350 s. ISBN 978-80-7262-707-3.

Astapenko, D., Zubáňová, V., Koščáková, M., Kuchařová, M., Hyšpler, R., Tichá, A., Zádák, Z. (2019). Poškození lymfocytární DNA během anestezie: pilotní studie srovnávající celkovou a subarachnoideální anestezii. *Anest. intenziv. Med.*, 30(6), 302-310. doi: 10.36290/aim.2019.082

Aun, A. G., Golim, M. A., Nogueira, F. R., Souza, K. M., Arruda, N. M., Braz, J., Braz, L. G., & Braz, M. G. (2018). Monitoring early cell damage in physicians who are occupationally exposed to inhalational anesthetics. *Mutation research*, 812, 5–9. <https://doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2018.10.002>

BARASH, Paul G., Bruce F. CULLEN a Robert K. STOELTING. *Klinická anesteziologie*. Praha: Grada, 2015. 816 s. ISBN 978-80-247-4053-9.

Baysal, Z., Togrul, T., Aksoy, N., Cengiz, M., Celik, H., Boleken, M. E., Kaya, M., & Yavuz, G. (2009). Evaluation of total oxidative and antioxidative status in pediatric patients undergoing laparoscopic surgery. *Journal of pediatric surgery*, 44(7), 1367–1370. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2008.11.031>

BINDER, Tomáš. *Porodnictví*. Praha: Karolinum, 2011. 297 s. ISBN 978-80-246-1907-1.

Bovill J. G. (2008). Inhalation anaesthesia: from diethyl ether to xenon. *Handbook of experimental pharmacology*, (182), 121–142. https://doi.org/10.1007/978-3-540-74806-9_6

Braz, M. G., Braz, L. G., Barbosa, B. S., Giacobino, J., Orosz, J. E., Salvadori, D. M., & Braz, J. R. (2011). DNA damage in patients who underwent minimally invasive surgery under inhalation or intravenous anesthesia. *Mutation research*, 726(2), 251–254. <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2011.09.007>

Braz, M. G., Braz, L. G., Braz, J. R., Pierine, D. T., Correa, C. R., Ferreira, A. L., Carvalho, L. R., Yeum, K. J., & Salvadori, D. M. (2013). Comparison of oxidative stress in ASA physical status I patients scheduled for minimally invasive surgery under balanced or intravenous anesthesia. *Minerva anesthesiologica*, 79(9), 1030–1038.

Braz, M. G., Braz, L. G., Freire, C., Lucio, L., Braz, J., Tang, G., Salvadori, D., & Yeum, K. J. (2015). Isoflurane and Propofol Contribute to Increasing the Antioxidant Status of Patients During Minor Elective Surgery: A Randomized Clinical Study. *Medicine*, *94*(31), e1266. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000001266>

Braz, M. G., Mazoti, M. Á., Giacobino, J., Braz, L. G., Golim, M., Ferrasi, A. C., de Carvalho, L. R., Braz, J. R., & Salvadori, D. M. (2011). Genotoxicity, cytotoxicity and gene expression in patients undergoing elective surgery under isoflurane anaesthesia. *Mutagenesis*, *26*(3), 415–420. <https://doi.org/10.1093/mutage/geq109>

Calatayud, J., & González, A. (2003). History of the development and evolution of local anesthesia since the coca leaf. *Anesthesiology*, *98*(6), 1503–1508. <https://doi.org/10.1097/00000542-200306000-00031>

Collins, A. R., Oscoz, A. A., Brunborg, G., Gaivão, I., Giovannelli, L., Kruszewski, M., Smith, C. C., & Stetina, R. (2008). The comet assay: topical issues. *Mutagenesis*, *23*(3), 143–151. <https://doi.org/10.1093/mutage/gem051>

Collins, A.R. The comet assay for DNA damage and repair. *Mol Biotechnol* *26*, 249 (2004). <https://doi.org/10.1385/MB:26:3:249>

Costa Paes, E. R., Braz, M. G., Lima, J. T., Gomes da Silva, M. R., Bentes de Sousa, L., Lima, E. S., Carvalho de Vasconcellos, M., & Cerqueira Braz, J. R. (2014). DNA damage and antioxidant status in medical residents occupationally exposed to waste anesthetic gases. *Acta cirurgica brasileira*, *29*(4), 280–286. <https://doi.org/10.1590/s0102-86502014000400010>

Cukurova, Z., Cetingok, H., Ozturk, S., Gedikbasi, A., Hergunsel, O., Ozturk, D., Don, B., Cefle, K., Palanduz, S., & Ertem, D. H. (2019). DNA damage effects of inhalation anesthetics in human bronchoalveolar cells. *Medicine*, *98*(32), e16518. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000016518>

Di Meo, S., & Venditti, P. (2020). Evolution of the Knowledge of Free Radicals and Other Oxidants. *Oxidative medicine and cellular longevity*, *2020*, 9829176. <https://doi.org/10.1155/2020/9829176>

DVOŘÁČEK, Bořivoj. Odkud byl ovlivňován vývoj oboru anesteziologie a resuscitace v poválečném Československu? *Anesteziologie & intenzivní medicína*. 2011, roč. 22, č. 1, s. 28–32.

Dvořák, M., & Matejovičová, M. (2008). Principy a aplikace kometového testu při detekci poškození DNA. *Chemické listy*, *102* (11).

El-Ebiary, A. A., Abuelfadl, A. A., Sarhan, N. I., & Othman, M. M. (2013). Assessment of genotoxicity risk in operation room personnel by the alkaline comet assay. *Human & experimental toxicology*, 32(6), 563–570. <https://doi.org/10.1177/09603271111426584>

Erbas, M., Demiraran, Y., Yildirim, H. A., Sezen, G., Iskender, A., Karagoz, I., & Kandis, H. (2015). Comparação dos efeitos da perfusão de sevoflurano, desflurano e propofol sobre o sistema oxidante/antioxidante durante anestesia geral [Comparison of effects on the oxidant/antioxidant system of sevoflurane, desflurane and propofol infusion during general anesthesia]. *Revista brasileira de anesthesiologia*, 65(1), 68–72. <https://doi.org/10.1016/j.bjan.2014.05.002>

Gajewska, J., Chełchowska, M., Rychłowska-Pruszyńska, M., Klepacka, T., & Ambroszkiewicz, J. (2022). Oxidative and Antioxidative Status Expressed as OSI Index and GSH/GSSG Ratio in Children with Bone Tumors after Anticancer Therapy Completion. *Journal of clinical medicine*, 11(6), 1663. <https://doi.org/10.3390/jcm11061663>

Gaya da Costa, M., Kalmar, A. F., & Struys, M. (2021). Inhaled Anesthetics: Environmental Role, Occupational Risk, and Clinical Use. *Journal of clinical medicine*, 10(6), 1306. <https://doi.org/10.3390/jcm10061306>

Greguška, O. (1997). Kyslíkové radikály, oxid dusnatý a antioxidační systém v klíboch postihnutých zápalom. *Rheumatologia*, 11 (3), 161-166.

GROSS, Matthias. *Příručka léčebné lokální anestezie*. Vyd. 1. čes. Praha: Grada, 1997. 216 s. ISBN 8071693456.

Haiyan, W., Qi, Z., & Huo, F. (2011). General anesthesia-associated DNA damage in peripheral blood mononuclear cells of surgical patients. *Asian Pacific journal of tropical medicine*, 4(9), 686–68

HÁJEK, Zdeněk, Evžen ČECH a Karel MARŠÁL. *Porodnictví*. 3., zcela přeprac. a dopl. vyd. Praha: Grada, 2014. 580 s. ISBN 978-80-247-4529-9.

HAKL, Marek. *Léčba bolesti: současné přístupy k léčbě bolesti a bolestivých syndromů*. 3., přepracované a doplněné vydání. Praha: Mladá fronta, 2019. Aeskulap. 248 s. ISBN 978-80-204-5272-6.

Horáček, M. (2008). Anesteziologie na začátku 21. století. *Postgraduální medicína*, 4, 378 -379.

Chandrasekhar, M., Rekhadevi, P. V., Sailaja, N., Rahman, M. F., Reddy, J. P., Mahboob, M., & Grover, P. (2006). Evaluation of genetic damage in operating room personnel exposed to anesthetic gases. *Mutagenesis*, 21(4), 249–254. <https://doi.org/10.1093/mutage/gel029>

Chidambaran, V., Costandi, A., & D'Mello, A. (2015). Propofol: a review of its role in pediatric anesthesia and sedation. *CNS drugs*, 29(7), 543–563. <https://doi.org/10.1007/s40263-015-0259-6>

Jaloszynski, P., Kujawski, M., Wasowicz, M., Szulc, R., & Szyfter, K. (1999). Genotoxicity of inhalation anesthetics halothane and isoflurane in human lymphocytes studied in vitro using the comet assay. *Mutation research*, 439(2), 199–206. [https://doi.org/10.1016/s1383-5718\(98\)00195-8](https://doi.org/10.1016/s1383-5718(98)00195-8)

JINDROVÁ, Barbora, Martin STRÍTESKÝ a Jan KUNSTÝŘ. *Praktické postupy v anestezii*. 2., přepracované a doplněné vydání. Praha: Grada Publishing, 2016. 200 s. ISBN 9788024756127.

Karabiyik, L., Sardaş, S., Polat, U., Kocabaş, N. A., & Karakaya, A. E. (2001). Comparison of genotoxicity of sevoflurane and isoflurane in human lymphocytes studied in vivo using the comet assay. *Mutation research*, 492(1-2), 99–107. [https://doi.org/10.1016/s1383-5718\(01\)00159-0](https://doi.org/10.1016/s1383-5718(01)00159-0)

KASAL, Eduard. *Základy anesteziologie, resuscitace, neodkladné medicíny a intenzivní péče pro lékařské fakulty*. Praha: Karolinum, 2003, s. 15, 22-27, 76. ISBN 80-246-0556-2.

Kaymak, C., Kadioglu, E., Coskun, E., Basar, H., & Basar, M. (2012). Determination of DNA damage after exposure to inhalation anesthetics in human peripheral lymphocytes and sperm cells in vitro by comet assay. *Human & experimental toxicology*, 31(12), 1207–1213. <https://doi.org/10.1177/0960327112446818>

Kino, K., Kawada, T., Hirao-Suzuki, M., Morikawa, M., & Miyazawa, H. (2020). Products of Oxidative Guanine Damage Form Base Pairs with Guanine. *International journal of molecular sciences*, 21(20), 7645. <https://doi.org/10.3390/ijms21207645>

Kočárek, Eduard. *Molekulární biologie v medicíně*. Brno: Národní centrum ošetrovatelství a nelékařských zdravotnických oborů v Brně, 2007, s. 33, 35, 115. ISBN 978-80-7013-450-4.

KŘIVOHLAVÝ, Jaro. *Bolest-její diagnostika a psychoterapie*. Vyd. 1. Brno: Institut pro další vzdělávání pracovníků ve zdravotnictví, 1992. 66 s. ISBN 8070131306.

Kucharova, M., Astapenko, D., Zubanova, V., Koscakova, M., Stetina, R., Zadak, Z., & Hronek, M. (2019). Does Neuraxial Anesthesia as General Anesthesia Damage DNA? A Pilot Study in Patients Undergoing Orthopedic Traumatological Surgery. *International journal of molecular sciences*, 21(1), 84. <https://doi.org/10.3390/ijms21010084>

Kuchařová, M., Hronek, M., Rybáková, K., Zadák, Z., Štětina, R., Josková, V., & Patková, A. (2019). Comet assay and its use for evaluating oxidative DNA damage in some pathological states. *Physiological research*, 68(1), 1–15. <https://doi.org/10.33549/physiolres.933901>

Kundović, S. A., Rašić, D., Popović, L., Peraica, M., & Črnjar, K. (2020). Oxidative stress under general intravenous and inhalation anaesthesia. *Arhiv za higijenu rada i toksikologiju*, 71(3), 169–177. <https://doi.org/10.2478/aiht-2020-71-3437>

LARSEN, Reinhard. *Anesteziologie*. Vyd. 2. české. Přeložil Jarmila DRÁBKOVÁ. Praha: Grada, 2004. ISBN 80-247-0476-5.

Laviolle, B., Basquin, C., Aguilon, D., Compagnon, P., Morel, I., Turmel, V., Seguin, P., Boudjema, K., Bellissant, E., & Mallédant, Y. (2012). Effect of an anesthesia with propofol compared with desflurane on free radical production and liver function after partial hepatectomy. *Fundamental & clinical pharmacology*, 26(6), 735–742. <https://doi.org/10.1111/j.1472-8206.2011.00958.x>

Lee, Y. M., Song, B. C., & Yeum, K. J. (2015). Impact of Volatile Anesthetics on Oxidative Stress and Inflammation. *BioMed research international*, 2015, 242709. <https://doi.org/10.1155/2015/242709>

Li, R., Jia, Z., & Trush, M. A. (2016). Defining ROS in Biology and Medicine. *Reactive oxygen species (Apex, N.C.)*, 1(1), 9–21. <https://doi.org/10.20455/ros.2016.803>

Liguori, I., Russo, G., Curcio, F., Bulli, G., Aran, L., Della-Morte, D., Gargiulo, G., Testa, G., Cacciatore, F., Bonaduce, D., & Abete, P. (2018). Oxidative stress, aging, and diseases. *Clinical interventions in aging*, 13, 757–772. <https://doi.org/10.2147/CIA.S158513>

Lucio, L., Braz, M. G., do Nascimento Junior, P., Braz, J., & Braz, L. G. (2018). Riscos ocupacionais, danos no material genético e estresse oxidativo frente à exposição aos resíduos de gases anestésicos [Occupational hazards, DNA damage, and oxidative stress on exposure to waste anesthetic gases]. *Brazilian journal of anesthesiology (Elsevier)*, 68(1), 33–41. <https://doi.org/10.1016/j.bjan.2017.05.001>

Lushchak V. I. (2014). Classification of oxidative stress based on its intensity. *EXCLI journal*, 13, 922–937.

MÁLEK, Jiří. *Praktická anesteziologie*. 2., přepracované a doplněné vydání. Praha: Grada Publishing, 2016. 208 s. ISBN 978-80-247-5632-5.

Marrocco, I., Altieri, F., & Peluso, I. (2017). Measurement and Clinical Significance of Biomarkers of Oxidative Stress in Humans. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2017, 6501046. <https://doi.org/10.1155/2017/6501046>

Mayhew, D., Mendonca, V., & Murthy, B. (2019). A review of ASA physical status - historical perspectives and modern developments. *Anaesthesia*, 74(3), 373–379. <https://doi.org/10.1111/anae.14569>

Nanjegowda, N., Umakanth, S., & Undrakonda, V. (2013). Laryngospasm during extubation. Can nasogastric tube be the culprit? *BMJ case reports*, 2013, bcr2013009645. <https://doi.org/10.1136/bcr-2013-009645>

Nečas, Oldřich. *Obecná biologie pro lékařské fakulty*. 3. přeprac. vyd., V nakl. H & H 1. vyd. Jinočany: H & H, 2000, s. 73-76. ISBN 80-86022-46-3.

Nogueira, F. R., Braz, L. G., de Andrade, L. R., de Carvalho, A. L., Vane, L. A., Módolo, N. S., Aun, A. G., Souza, K. M., Braz, J. R., & Braz, M. G. (2016). Evaluation of genotoxicity of general anesthesia maintained with desflurane in patients under minor surgery. *Environmental and molecular mutagenesis*, 57(4), 312–316. <https://doi.org/10.1002/em.22012>

OPA VSKÝ, Jaroslav. *Bolest v ambulantní praxi: od diagnózy k léčbě častých bolestivých stavů*. Praha: Maxdorf, c2011. Jessenius. 398 s. ISBN isbn978-80-7345-247-6.

Orosz, J. E., Braz, L. G., Ferreira, A. L., Amorim, R. B., Salvadori, D. M., Yeum, K. J., Braz, J. R., & Braz, M. G. (2014). Balanced anesthesia with sevoflurane does not alter redox status in patients undergoing surgical procedures. *Mutation research. Genetic toxicology and environmental mutagenesis*, 773, 29–33. <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2014.07.007>

PACHL, J. ROUBÍK, K. *Základy anesteziologie a resuscitační péče dospělých i dětí*. 1. Praha: Karolinum, 2005. 374 s. ISBN 80-246-0479-5.

Patel, S. S., & Goa, K. L. (1996). Sevoflurane. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and its clinical use in general anaesthesia. *Drugs*, 51(4), 658–700. <https://doi.org/10.2165/00003495-199651040-00009>

POKORNÝ, Jiří. *Urgentní medicína*. Praha: Galén, c2004. 547 s. ISBN 80-7262-259-5.

RACEK, Jaroslav. *Oxidační stres a jeho ovlivnění*. Praha: Galén, c2003. Repetitorium, s. 9-11, 31, 49. ISBN 80-7262-231-5.

ROKYTA, Richard, Miloslav KRŠIAK a Jiří KOZÁK, ed. *Bolest: monografie algeziologie*. Praha: Tigris, 2006. 684 s. ISBN isbn80-903750-0-6.

ROKYTA, Richard. *Bolest a jak s ní zacházet: učebnice pro nelékařské zdravotnické obory*. Praha: Grada, 2009. ISBN 978-80-247-3012-7.

ROKYTA, Richard. *Fyziologie a patologická fyziologie: pro klinickou praxi*. Praha: Grada Publishing, 2015. 712 s. ISBN 978-80-247-4867-2.

Sahinovic, M. M., Struys, M., & Absalom, A. R. (2018). Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Propofol. *Clinical pharmacokinetics*, 57(12), 1539–1558. <https://doi.org/10.1007/s40262-018-0672-3>

Sardaş, S., Aygün, N., Gamli, M., Unal, Y., Unal, N., Berk, N., & Karakaya, A. E. (1998). Use of alkaline comet assay (single cell gel electrophoresis technique) to detect DNA damages in lymphocytes of operating room personnel occupationally exposed to anaesthetic gases. *Mutation research*, 418(2-3), 93–100. [https://doi.org/10.1016/s1383-5718\(98\)00113-2](https://doi.org/10.1016/s1383-5718(98)00113-2)

Senoner, T., Velik-Salchner, C., Luckner, G., & Tauber, H. (2021). Anesthesia-Induced Oxidative Stress: Are There Differences between Intravenous and Inhaled Anesthetics?. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2021, 8782387. <https://doi.org/10.1155/2021/8782387>

Shukla, R. K. (2018). An introduction to the single cell gel electrophoresis assay: a technique resolving issues in forensic science. *Egyptian Journal of Forensic Sciences*, 8(1), 1-7. <https://doi.org/10.1186/s41935-017-0035-5>

SCHNEIDEROVÁ, Michaela. *Perioperační péče*. Praha: Grada, 2014. Sestra (Grada). 368 s. ISBN isbn978-80-247-4414-8.

SLÍVA, Jiří a Tomáš DOLEŽAL. *Farmakoterapie bolesti: praktický průvodce*. Praha: Maxdorf, c2009. Farmakoterapie pro praxi. 62 s. ISBN 9788073451820.

Szyfter, K., Stachecki, I., Kostrzewska-Poczekaj, M., Szaumkessel, M., Szyfter-Harris, J., & Sobczyński, P. (2016). Exposure to volatile anaesthetics is not followed by a massive induction of single-strand DNA breaks in operation theatre personnel. *Journal of applied genetics*, 57(3), 343–348. <https://doi.org/10.1007/s13353-015-0329-y>

ŠEVČÍK, P. *Novinky v anesteziologii, intenzivní medicíně a léčbě bolesti 2011*. 1. vyd. Praha: Galén, 2008. 412 s. ISBN 978-80-7262-589-5.

ŠTÍPEK, Stanislav. *Antioxidanty a volné radikály ve zdraví a v nemoci*. Praha: Grada, 2000, s. 21. ISBN 80-7169-704-4.

Van de Putte, P., & Perlas, A. (2014). Ultrasound assessment of gastric content and volume. *British journal of anaesthesia*, 113(1), 12–22. <https://doi.org/10.1093/bja/aeu151>

Varughese, S., & Ahmed, R. (2021). Environmental and Occupational Considerations of Anesthesia: A Narrative Review and Update. *Anesthesia and analgesia*, 133(4), 826–835. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000005504>

Wang, L. J., Wang, X. H., Sun, H. J., & Xu, B. (2008). *Zhonghua nan ke xue = National journal of andrology*, 14(4), 338–342.

ZEMAN, Miroslav a Zdeněk KRŠKA. *Chirurgická propedeutika*. 3., přeprac. a dopl. vyd. [i.e. 4. vyd.]. Praha: Grada, 2011. 512 s. ISBN 978-80-247-3770-6.

ZEMANOVÁ, Jitka. *Základy anesteziologie – 1. část*. 1. vyd. Brno: Institut pro další vzdělávání pracovníků ve zdravotnictví v Brně, 2002. 149 s. ISBN 80-7013-374-0.

ZEMANOVÁ, Jitka. *Základy anesteziologie – 2. část*. 1. vyd. Brno: Národní centrum ošetrovatelství a nelékařských zdravotnických oborů, 2005. 163 s. ISBN 80-7013-430-5.