

UNIVERZITET U BEOGRADU

MEDICINSKI FAKULTET

Ana D. Mandraš

PROCENA EFIKASNOSTI MANEVRA
REGRUTOVANJA ALVEOLA KOD
PEDIJATRIJSKIH BOLESNIKA TOKOM
OPŠTE ANESTEZIJE

doktorska disertacija

Beograd, 2020. godina

УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

Ана Д. Мандраш

ПРОЦЕНА ЕФИКАСНОСТИ МАНЕВРА
РЕГРУТОВАЊА АЛВЕОЛА КОД
ПЕДИЈАТРИЈСКИХ БОЛЕСНИКА ТОКОМ
ОПШТЕ АНЕСТЕЗИЈЕ

докторска дисертација

Београд, 2020.година

UNIVERSITY OF BELGARDE

MEDICAL FACULTY

Ana D. Mandras

EFFICIENCY ASSESSMENT OF
RECRUITMENT MANEUVER IN PEDIATRIC
PATIENTS UNDER GENERAL ANAESTHESIA

Doctoral Dissesrtation

Belgrade, 2020.

Ментор: Проф. др Предраг Минић, Институт за мајку и дете др Вукан Чупић, Катедра педијатрија, Медицински факултет Београд

Коментор: Проф.др Душица Симић, Универзитетска дечија клиника, Београд, Катедра Хирургија са анестезиологијом, Медицински факултет Београд

Комисија за оцену дисертације:

1.Проф. др Миомир Јовић, Институт за кардиоваскуларне болести "Дедиње", Катедра Хирургија са анестезиологијом, Медицински факултет Београд

2.Проф.др Снежана Жунић, Институт за патофизиологију, Катедра патолошка физиологија, Медицински факултет Београд

3.Доц.др Миодраг Вукчевић, Клиничко болнички центар Земун, Катедра интерна медицина, пулмологија, Медицински факултет Београд

4.Доц. др Иван Солдатовић, медицинска статистика и информатика, Институт за медицинску статистику и информатику, Медицински факултет Београд

5.Проф.др Ивана Будић, Клиника за анестезију и интензивну терапију, Клинички центар Ниш, Катедра за Хирургију и Анестезиологију и реаниматологију, Медицински факултет Ниш

ПРОЦЕНА ЕФИКАСНОСТИ МАНЕВРА РЕГРУТОВАЊА АЛВЕОЛА КОД ПЕДИЈАТРИЈСКИХ БОЛЕСНИКА ТОКОМ ОПШТЕ АНЕСТЕЗИЈЕ

САЖЕТАК

Увод: Као последица механичке вентилације плућа настаје колапс алвеола, формирају се ателектазе, повећава се интрапулмонални шант и долази до поремећаја оксигенације и елиминације угљен диоксида. Реаерација колабираних алвеола и примена позитивног притиска на крају експиријума стабилизује алвеоле и побољшава функцију плућа.

Тренутне препоруке о начину примене позитивног притиска на крају експиријума код деце нису још увек јасно дефинисане. Циљ рада је процена ефикасности споре усходне и нисходне титрације позитивног притиска на крају експиријума од 5 до 11 cmH₂O у побољшању функције плућа код деце предшколског узраста током опште анестезије са мишићном релаксацијом.

Материјал и методе: У овој проспективној, интервентној студији учествовало је седамдесеторо деце узраста од 3 до 7 година подељених у две групе, испитивану (n=35) и контролну(n=35). Студија је спроведена у Хируршкој клиници Института за мајку и дете од јанура до јуна 2017. Критеријуми за укључивање у студију су били: деца АСА 1 и 2 статуса и деца која се не подвргавају кардиоторакалној хирирургији. Критеријуми за искључивање су били присуство: инфекције дисајних путева, кардиолошких болести, болести респираторног система, гастроезофагеалног рефлукса, као и алергије на изабране анестетике и стања код којих су изабрани анестетици контраиндиковани. У испитиваној групи је примењивана спора титрација позитивног притиска на крају експиријума (positive end-expiratory pressure –PEEP) од 5 до 11 cmH₂O 20 минута пред крај опште анестезије. Контролна група је вентилирана са РЕЕР-ом од 3 cmH₂O све време током опште анестезије. Главни параметри испитивања су били: промене оксигенације (PaO₂)

($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$), елиминације угљен диоксида, (PaCO_2), промене плућне комплијансе (C_{dyn}) и интрапулмоналног шанта, $\text{P}(\text{A-a})\text{O}_2$ након титрације РЕЕР-а. Параметри су мерени у два времена- Т I –пре титрације и Т II након титрације РЕЕР-а.

Резултати: Од јануара до јуна 2017. године од укупно 486 пацијената, 70 је имало критеријуме за укључивање у студију и код свих је студија спроведена. Унутаргрупна поређења параметара су показала да постоји статистички значајна разлика у оксигенацији, елиминацији угљен диоксида, динамској комплијанси плућа и интрапулмоналном шанту пре и после титрације позитивног притиска на крају експиријума: PaO_2 182.7 vs 193.2, $p < 0.001$; $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 522.0 vs 552.3 ; $p < 0.001$; PaCO_2 37.1 vs 34.2; $p < 0.001$; C_{dyn} : 30.1 vs 33.4; $p < 0.001$; $\text{P}(\text{A-a})\text{O}_2$: 20.1 vs 13.3; $p < 0.001$. Међугрупна поређења су показала да постоји статистички значајна разлика између две испитиване групе: PaO_2 : Δ Т I -Т II -10.5 vs 0.63; $p < 0.001$; $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$: Δ Т I -Т II -30.3 vs 0.52; $p < 0.001$; PaCO_2 : Δ Т I -Т II 2.91 vs 0.17; $p < 0.001$; C_{dyn} : Δ Т I -Т II -3.2 vs 0.63; $p < 0.001$; $\text{P}(\text{A-a})\text{O}_2$: Δ Т I -Т II 6.7 vs -1.0; $p < 0.001$. Нису забележени случајеви пнеумоторакса ни хемодинамске нестабилности током процедуре. Примењена титрација позитивног притиска на крају експиријума није утицала на инциденцу постоперативне десатурације.

Закључак: Титрација позитивног притиска током анестезије од 5 до 11 cmH_2O код предшколске деце представља ефикасан и сигуран начин побољшања плућне функције.

Кључне речи: педијатријски пацијенти, позитивног притиска на крају експиријума, општа анестезија

Научна област: медицина

Ужа научна област: пулмологија

EFFICIENCY ASSESSMENT OF RECRUITMENT MANEUVER IN PEDIATRIC PATIENTS UNDER GENERAL ANAESTHESIA

ABSTRACT

Background and Objectives: Mechanical ventilation impairs oxygenation and increases intrapulmonary shunt. Positive end-expiratory pressure (PEEP) slows derecruitment, improves lung function but can compromise hemodynamics. Current recommendations advocate use of positive end expiratory pressure (PEEP) in children but levels of PEEP are not yet well established. The objective of this research is to evaluate stepwise up and down PEEP titration in preschool children during general anesthesia.

Materials and methods: This was a single tertiary care center an open-label, randomized parallel group controlled clinical trial. Study included 70 children, 3-7 years, divided into two groups- intervention (n=35) and control (n=35). Study was conducted at Institute for mother and child health care. Inclusion criteria were: ASA I and II, under general anesthesia for non-cardiothoracic surgery. Exclusion criteria were: present respiratory infection, presence of cardiorespiratory comorbidity, presence of gastroesophageal reflux, allergy to chosen anesthetic medication as well as conditions where chosen anesthetics were contraindicated. Children were randomly allocated either to receive PEEP titration 5-11 cmH₂O 20 minutes before the end of anesthesia (intervention group) or to be ventilated until the end of anesthesia with constant positive end-expiratory pressure of 3 cmH₂O (control group). Outcome measures were: changes in oxygenation (PaO₂ PaO₂/FiO₂), ventilation (PaCO₂), dynamic lung compliance (C_{dzn}) and alveolar-arterial gradient P(A-a)O₂ between and within groups. Measurements were made at two time points: TI 20 minutes before PEEP titration and TII after PEEP titration

Results : Seventy children were recruited and analyzed. All investigated parameters improved after PEEP titration withing interventional group after titration: PaO₂ 182.7 vs 193.2, p<0.001; PaO₂/FiO₂ 522.0vs 552.3 ; p<0.001; PaCO₂ 37.1vs 34.2; p<0.001; Cdyn: 30.1 vs 33.4;p <0.001; P(A-a)O₂: 20.1 vs 13.3;p<0.001. There was statistical significance in inverstgated parameters between groups after PEEP titration: PaO₂: Δ T I -T II -10.5 vs 0.63; p<0.001; PaO₂/FiO₂: Δ T I -T II -30.3 vs 0.52;p<0.001);PaCO₂: Δ T I -T II 2.91vs 0.17; p<0.001); Cdyn: Δ T I -T II -3.2 vs 0.63; p<0.001; P(A-a)O₂: Δ T I -T II 6.7 vs -1.0; p<0.001. there were no cases of hzpotensin or bradzcardia or pneumothorax in interventional group during PEEP titration. PEEP titration had no effect on postoperative desaturation.

Conclusion: Stepwise up and down PEEP titration form 5-11 cmH₂O improves subsequent lung function in preschool children during general anesthesia and has no adverse effects on respiratory system or hemodynamics.

Key words: positive end expiratory pressure, general anesthesia, pediatric patients

Scientifict field: medicine

Narrow scientifict field: pulmonology

Sadržaj

| | |
|---|----|
| I UVOD | 11 |
| 1 Specifičnosti respiratorog sistema dece | 13 |
| 1.1 Centralna kontrola disanja | 13 |
| 1.2 Prenatalni razvoj respiratornog sistema | 15 |
| 1.3 Strukturne specifičnosti respiratornog sistema dece | 17 |
| 1.4 Fiziološke specifičnosti respiratornog sistema dece | 19 |
| 2 Uticaj opšte anestezije na funkciju pluća kod pedijatrijskih pacijenata | 21 |
| 2.1 Funkcionlani rezidualni kapacitet (FRC) | 21 |
| 2.2. Komplijansa pluća i otpor u disajnim putevima | 23 |
| 2.3 Anestetici,opioidi i sedativi | 24 |
| 2.4 Neuroaksijalna anestezija | 27 |
| 3 Atelektaza | 29 |
| 3.1 Opšta razmatranja | 29 |
| 3.2 Atelektaza kao posledica opšte anestezije | 34 |
| 3.3 Posledice atelektaze | 36 |

| | |
|---|----|
| 4 Reaeracija kolabiranih alveola | 39 |
| 4.1 Način reaeracije alveola | 39 |
| 4.2 Efekti primene PEEP-a tokom mehaničke ventilacije | 40 |
| 4.3 Uloga PEEP-a kao sastavnog dela rekrutman man | 42 |
| 4.4. Negativni efekti manevra regrutovanja alveola | 42 |
| 4.5. Aktuelne preporuke o rekrutman manevru i primeni PEEP-a kod dece | 43 |
| II CILJ RADA | 45 |
| III HIPOTEZA | 45 |
| IV MATERIJAL I METODE | 46 |
| V REZULTATI | 52 |
| VI DISKUSIJA | 73 |
| VI ZAKLJUČAK | 84 |
| VII LITERATURA | 85 |

I UVOD

Duboki udah je fiziološki homeostatski refleks. Nastaje kao posledica složene interreakcije između vagalno posredovanih signala i perifernih hemoreceptora.¹ Rezultat interreakcije je povećanje insprijuma, odnosno nastanak dubokog udaha.

Duboko disanje je nesvesna radnja koja ima za cilj održavanje komplijanse pluća, odnosno homostaze disajnog sistema a samim tim i celog organizma.² Smatra se da odrasla osoba duboko udahne tokom 60 minuta u proseku 9-10 puta.³ Ukoliko bi periodično duboko disanje izostalo, došlo bi do smanjenja komplijanse pluća, povećanja alveolo-arterijske kiseoničke razlike ($P(A-a)O_2$) i povećanja intraplumonalnog šanta, odnosno venske primese neoksigenirane krvi.⁴ Dubokim udahom se oslobađa i kontroliše promet surfaktanta u alveolama kako bi se održao površinski napon alveola i prevenirao njihov kolaps.⁵

Ako je duboko disanje normalan refleks u budnom stanju i tokom normalnog sna, šta se događa kada se nađemo u opštoj anesteziji? Opšta anestezija deprimira respiratorni centar samim tim i periodično duboko disanje. Zadatak anesteziologa je da održava homostazu organizma tokom opšte anestezije u svim kliničkim scenarijima. Ako je tako, naš zadatak je da imitiramo i homeostatski refleks dubokog periodičnog disanja kako bi podržali i održali funkciju pluća. Ne postoji jedinstven stav na koji način može da se imitira ovaj homeostatski mehanizam tokom opšte anestezije, posebno u dečijioj populaciji za koju se smatra da je najvulnerabilnija? Do sada je opisano nekoliko načina podražavanja dubokog udaha tokom mehaničke ventilacije pacijenata. Zajedničko za sve opisane načine je manipulacija pritiscima u disajnom sistemu tokom vremena. U ovom radu je napravljen osvrt na primenu

pozitivnog pritiska na kraju ekspirijuma (end expiratory pressure -PEEP) kao načina prevencije kolapsa alveola.

1 Specifičnosti respiratornog sistema kod dece

Osnovne odlike pedijatrijskog uzrasta su rast, razvoj i sazrevanje organizma. Kako organizam uvećava svoju masu, odnosno raste, tako se i fiziološke funkcije usložnjavaju i postaju kompleksnije. Specifičnosti respiratornog sistema dece su posledica anatomskih, histoloških i funkcionalnih promena koje se događaju nakon rođenja i traju kroz detinjstvo.

Najuočljivije razlike u odnosu na odrasle osobe viđaju se kod novorođenčadi, odojčadi i predškolske dece. Respiratorni sistem starije dece ima razvojne karakteristike koje predstavljaju tranziciju između adultnog doba i doba novorođenčeta, odojčeta i mlađeg deteta.

1.1 Centralna kontrola disanja

Respiratorni centar započinje svoju aktivnost prenatalno kada se već kod fetusa mogu uočiti ritmični pokreti grudnog koša koji u stvari predstavljaju disajne pokrete. Za koordinisanu integraciju ulaznih i izlaznih nervnih signala koji kontrolišu disanje odgovorno je zajedničko delovanje centara u produženoj moždini i ponsu i kortikalnih centara. U produženoj moždini se nalazi respiratorni centar koga čine dorzalna grupa neurona (DRG), aktivna tokom inspirijuma, i ventralna grupa neurona (VRG) koja je aktivna tokom ekspirijuma. Ove grupe neurona kontrolišu rad dijafragme dok se kontrola rada pomoćne respiratorne muskulature ostvaruje preko apneustičkog i pneumotaktičkog neuronskog spleta u ponsu. Stvaranje i održavanje respiratornog ritma, odnosno "nevoljnog" disanja je posledica aktivnosti neurona u ventrolateralnom delu produžene moždine. Jezgro ritmogeneze nalazi se u rostralnom delu ove grupe neurona i naziva se pre Botzinger Complex. Aktivnošću ovog kompleksa kontroliše se inspirijum. Za generisanje obrasca ritma disanja odgovorna su jedra neurona koja se nalaze

ventrolateralno od jedra facijalnog nerva – pFRG, odgovorna za nastanak ekspirijuma.⁶ Obe grupe neurona pokazuju oscilatorni obrazac oslobađanja signala koji se prilagođava ulaznim signalima respiratornog centra.⁶ Za voljnu kontrolu disanja odgovorni su kortikalni centri koji kontrolišu disanje u odgovoru na svesne i nesvesne aktivnosti (emocije, bol, zadržavanje daha, itd..).⁷

Do respiratornog centra impulsi dolaze aferentnim putevima aktiviranjem centralnih hemoreceptora, perifernih arterijskih hemoreceptora, receptora u gornjim disajnim putevima, intrapulmonalnim receptorima i mehanoreceptora u grudnom košu i mišićima. Hemoreceptori reaguju na promene parcijalnih pritisaka ugljen dioksida (PaCO_2), kiseonika (PaO_2) i koncentraciju vodonikovih jona donosno vrednosti pH u krvi. Centralni hemoreceptori se nalaze u ventralnom delu produžene moždine, raspoređeni oko krvnih sudova i reaguju na promene pH cerebrospinalne tečnosti i PaCO_2 . Pad pH stimuliše ove receptore. Periferni hemoreceptori su karotidna i aortna telašca koja su osetljivja na promene PaCO_2 , PaO_2 , pH i promene perfuzionog pritiska. Za razliku od centralnih hemoreceptora, periferni hemoreceptori reaguju brzo.⁸

Promene PaCO_2 , PaO_2 i pH utiču na aktivnost respiratornog centra i menjaju ventilaciju pluća u pravcu hiper ili hipoventilacije koje za posledicu imaju hipo ili hiperkapniju. Očekivani odgovor na hiperkapniju je povećanje alveolarne ventilacije koja je još više pojačana ukoliko je istovremeno prisutna hipoksija. Ventilatorni odgovor je isti kod dece i odraslih, međutim ne i kod novorođenčadi. U novorođenačkoj dobi, odgovor na hiperkapniju se ne pojačava istovremenim prisustvom hipoksije. Naprotiv, hipoksija može da deprimira hiperkapnički ventilatorni odgovor i da dovede do depresije ventilacije. Ovakav centralni odgovor se održava do treće nedelje života.^{7,9} Kod novorođenčadi deprimiranje respiratornog centra može da nastane i kao odgovor na visoke koncentracije kiseonika u inspiratornoj smeši. Relativno

nespecifični faktori kao što su : glikemija, hematokrit, hipotermija mogu da deprimiraju disanje kod dece posebno u stanjima povećanih metaboličkih potreba organizma.

U disajnim putevima i plućnom parenhimu se nalaze senzorne receptorske ćelije („strech receptori“) koje odgovaraju na rastezanje, protok i promene pritiska i temperature. Aktiviranjem ovih receptora omogućava se balansiranje inspirijuma i ekspirijuma i reguliše se bazalni bronhijalni tonus, odnosno stabilnost disajnih puteva što je posebno važno kod mlađe dece čiji su disajni putevi skloni kolapsu. Laringealni hemoreceptori koji učestvuju u aktu gutanja i zatvaranja larinksa (zaštita od aspiracije) funkcionalni su odmah po rođenju. Za razliku od ovoga, refleks kašlja evoluirao postepeno tokom prvih meseci života, u skladu sa rastom i sazrevanjem.¹⁰ Parenhimni (juktakapilarni) receptori se nalaze u blizini alveolarnih krvnih sudova i odgovaraju na hiperinflaciju pluća kao i na hemijske supstance u krvi. Grudni koš sadrži mehanoreceptore i proprioreceptore koje aktiviraju promene u tonusu mišića, dužini i pokretanju mišićnih vlakana.^{8,11}

Efektori centralnog odgovora su različiti eferentni neuronski putevi, respiratorna muskulatura, kosti i hrskavica grudnog koša i disajnih puteva i elastično vezivno tkivo.

1.2 Prenatalni razvoj respiratornog sistema

Respiratorni sistem počinje da se razvija oko 26.dana gestacije, kada se formira i raste plućni pupoljak iz embrionske cevi. Na kraju embrionalne faze formirani su glavni bronhi. Embrionalnu fazu razvoja sledi fetalna diferencijacija tkiva i ona se odvija u tri faze: glandularna, kanalikularna i alveolarna faza. Glandularna faza obuhvata period od 7.-16. gestacione nedelje. U ovoj fazi se formiraju: dijafragma, intrasegmentni disajni putevi, krvni sudovi i diferencira se hrskavica. Kanalikularna faza obuhvata period od 16.-24.nedelje. Tokom ove faze odvija se rast

disajnih puteva i počinju da se formiraju acinusi. Na kraju kanalikularne faze formira se površina sposobna za odvijanje gasne razmene i pneumociti tip II počinju produkcija surfaktanta. Alveolarna faza je poslednja faza u fetalnoj diferencijaciji pluća. Počinje od 24.nedelje gestacije i traje do porođaja. Tokom alveolarne faze nastavlja se intraacinarno grananje, formiraju se alveolarni duktusi i sakusi. U periodu 26.-28.nedelje proliferacija kapilarne mreže oko disajnih puteva je dovoljna da obezbedi gasnu razmenu te je ekstrauterino preživljavanje prematurnih novorođenčadi uz odgovarajuće lečenje i negu moguće. Produkcija surfaktanta koja je započeta tokom kanalikularne faze intenzivira se 30.-36.gestacione nedelje. U tom periodu, koncentracija surfaktanta u amninskoj tečnosti raste i predstavlja klinički indikator maturiteta fetusa.^{12,7}

Razvoj pluća i razvoj plućne vaskulature se usko povezani. Intrapulmonalni krvni sudovi prate razvoj pluća. Kao primarni izvor krvi sa nutritivnim elementima, u periodu od 9.-12.nedelje gestacije razvijaju se prave bronhijalne arterije. Na kraju glandularne faze sve preacinarne arterije su razvijene. Plućna arterija i vene se razvijaju sa srcem i sekundarno se povezuju sa plućima oko 3 nedelje gestacije. U 7. nedelji gestacije uspostavlja se fetalni obrazac cirkulacije koji traje do rođenja.¹² Krv protiče u pluća preko plućne arterije, direktno u aortu preko duktusa arteriozusa i iz pluća, preko plućnih vena u levu pretkomoru. Veliki proksimalni krvni sudovi imaju elastičnu strukturu. Daljim grananjem distalnije dominiraju manje muskularne arterije dok najmanji krvni sudovi, nemuskularne arterije leže proksimalno od kapilanog korita.⁸ Debljina mišićnog sloja plućne vaskulature zavisi od gestacione starosti i protoka krvi. Zrele glatke mišićne ćelije se histološki prepoznaju tek od 23.nedelje gestacije.¹² Razvoj vena i limfnog drenažnog sistema prati takođe razvoj disajnih puteva. Plućne vene se razvijaju iz srca i sekundarno se spajaju sa plućima.

1.3 Strukturne specifičnosti respiratornog sistema dece

Na rođenju, skoro sve anatomske strukture pluća i disajnih puteva su razvijene i nastavljaju svoje sazrevanje i rast tokom postnatalnog perioda.

Najuočljivije razlike u funkcionalnoj anatomiji disajnog sistema između odraslih i dece, posebno neonatusa i odojčadi, vezane su za gornji deo respiratornog sistema. Razlike se odnose na veličinu i poziciju jezika, larinksa, epiglotisa, glasnih žica, subglotisa i traheje. Jezik novorođenčadi, odojčadi i manje dece je veliki u odnosu na usnu duplju i zauzima njen veliki deo te vrlo lako može mehanički opstruirati orofarinks. U neonatalnom dobu, pozicija larinksa je u nivou C₃-C₄ da bi se tokom rasta spustila na nivo C₅ kao kod odraslih. Epiglotis dece je uzak, oblika grčkog slova omega i nije paralelan sa osom traheje kao kod odraslih, već je postavljen pod uglom u odnosu na traheju. Najuži deo disajnih puteva kod dece je subglotis u odnosu na odrasle kod kojih je rima glotidis najuži deo.¹¹ Traheja se račva na glavne bronhe pod istim uglom, te mogućnost intubacije u bronh ista i sa leve i sa desne strane. Osim makroskopskih specifičnosti disajnih puteva u dečijem uzrastu, postoje i histološke specifičnosti. To se pre sve odnosi na postnatalnu proliferaciju hrskavičavog i koštanog tkiva i proliferaciju glatkih mišićnih ćelija koja se nastavlja posle rođenja. Disajni putevi su mekši i skloniji kolapsu u odnosu na disajne puteve odraslih.

Postnatalno, pluća nastavljaju svoj rast. Smatra se da alveolarna multiplikacija jedan od glavnih mehanizama plućnog rasta nakon rođenja. Najintenzivnija je oko pete godine života kada se broj alveola ubrzano povećava. Novorođenče se rađa sa 20 miliona alveola. Do kraja 8.godine života ovaj broj raste na 300 miliona (kao kod odraslih). Respiratorna površina se uvećava sa 1,8m² na rođenju do 40 -120 m² u adultnom dobu.¹² Zajedno sa multiplikacijom alveola dolazi i do razvoja

kolateralnih ventilatornih kanal- Konovih pora i Lambertovih kanala Ove strukture imaju ulogu da omogućе ventilaciju pluća distalno od mesta opstrukcije. Konove interalvolarne pore se pojavljuju oko druge godine života a Lambertovi kanali od 6.godine života. Funkcionalni značaj odsustva ovih struktura u dečijem uzrastu ogleda se u većoj sklonosti ka razvoju atelektaza i genezi ventilaciono-perfuzionih poremećaja posebno kod prematurusa, neonatusa, odojčeta i dece mlađe od 6 godina.¹⁴ Tokom rasta i razvoja struktura pluća se menja. To se odnosi pre svega na viskoznoelastična svojstva koja su određena količinom elastina i kolagena u plućnom tkivu. Pluća dece sadrže više elastina u odnosu na kolagen. Ovaj odnos se menja kako dete raste. Prvih 20 dana nakon rođenja sadržaj elastina se desetostruko uvećava, nakon toga se usporava produkcija elastina. Sadržaj kolagena se se linearno povećava tokom rasta i razvoja.¹⁵ U odrasloj dobi, plućni parenhim sadrži više kolagena.

Muskularizacija plućne vaskulature se nastavlja i nakon rođenja i adultne karakteristike su vidljive do adolescencije kada se može histološki potvrditi prisustvo pojedinih muskularnih arterija i u zidu alveola.^{12,16}

Grudni koš dece ima veliku komplijansu usled nedovoljne osifikacije koštanih struktura, prisustva hrskavice i nerazvijenosti interkostalne muskulature. Rebra su postavljena horizontalno u odnosu na vertebralne kolumne te minimalno učestvuju u disanju. Specifičnosti dijafragme, kao glavnog respiratornog mišića odnose se na poziciju i histološku građu. Kod dece je dijafragma postavljena višlje u grudnom košu, ima manji poluprečnik zakrivljenosti i sadrži manje mišićnih vlakana otpornih na zamor.¹⁷ Dijafragma se kod dece brže iscrpljuje u situacijama pojačanog disajnog rada (bilo koje etiologije) te može veoma brzo nastati respiratorni zastoj, vodeći uzrok srčanog zastoja u pedijatrijskoj populaciji.

1.4 Fiziološke specifičnosti respiratornog sistema dece

Kao posledica makroskopskih i mikroskopskih strukturnih specifičnosti, fiziologija disanja kod dece karakteriše "mala plućna rezerva". Statičko-elastične karakteristike grudnog koša i pluća, uzrast i snaga respiratorne muskulature određuju plućne volumene i kapacitete. Visoko komplijantni grudni koš nije dovoljno jak da se odupre retraktilnoj sili pluća tako da kod dece imamo izmenjen balans između unutrašnjih i spoljašnjih sila respiratornog sistema čiji odnos određuje funkcionalni rezidualni kapacitet (FRC). Formiranje FRC-a kod dece je dinamički proces i održava se sinhronizacijom sledećih radnji: 1-visokom respiratornom frekvencom koja ima kratku ekspiratornu fazu tako da inspirijum počinje pre nego što se završi pasivni ekspirijum, ovim se održava intrizički pozitivni PEEP); 2-kontinuiranom aktivnošću dijafragme u ranoj ekspiratornoj fazi koja zaustavlja ekspirijum; 3- aktivnim sužavanjem glasnih žica kako bi se smanjio protok vazduha tokom kespirijuma i 4- stalnom toničkom aktivnošću inspiratorne muskulature tokom celog respiratornog ciklusa.^{18,19,20} Kako je FRC više određen dinamičkim faktorima, tako ga i tumačimo kada iznesemo podatak da dečiji FRC iznosi 40% totalnog kapaciteta pluća (TLC) merenog u dinamiškim uslovima.¹⁴ Rezidualni volumen (RV, tumačen u odnosu na TLC) kod dece je manji u odnosu na odraslu populaciju a volumen zatvaranja malih disajnih puteva (CV) je na nivou disajnog volumena (kod odraslih je manji od disajnog volumena).¹⁷ Kapacitet zatvaranja malih disajnih puteva (CC) zavisi od CV ($RV + CV = CC$) te u situacijama kada CV raste ili pada imamo promene FRC. Ako CC poraste iznad FRC, kao što se događa u anesteziji, razvija se uslov za kolaps disajnih puteva i alveola, razvoj atelektaza, genezu ventilaciono-prefuzinog poremećaja (*V/Q mismatch*), hipoksemiju i hipoksiju.

Polovina ukupnog otpora disajnih puteva kod dece potiče iz gornjih disajnih puteva, odnosno nosnih hodnika. Otpor u donjim disajnim putevima u velikoj meri zavisi od elastičnih retraktilnih

svojstava okolnog plućnog parenhima. Kako su elastične retraktilne sile pluća kod dece manje u odnosu na odrasle, donji disajni putevi kolabiraju lakše i brže. Osim toga, tonus glatke muskulature bronha doprinosi otporu donjih disajnih puteva. Faktori koji promovišu brohnokonstrikciju i sužavanje lumena bronha višestruko povećavaju otpor ovih delova disajnih puteva. Otpor disajnih puteva, zajedno sa viskozoelastičnim otporom tkiva i inertnim karakteristikama gasa i tkiva kroz koje prolazi (zanemarljiva komponenta) određuju ukupan otpor respiratornog sistema (rezistencu). Koji od ova dva mehanizme će dominirati u ukupnom povećanju otpora respiratornog sistema zavisi, između ostalog i od respiratorne frekvence. U zdravim plućima visoka respiratorna frekvenca će provocirati povećanje otpora u disajnim putevima, dok će sporija respiratorna frekvenca provocirati povećanje viskozoelastični otpor plućnog tkiva. Čini se, prema navedenoj literaturi, da je viskoznoelastična komponenta dominantnija u formiranju otpora u dečijem uzrastu u odnosu na odrasle.^{21,22}

Navedene karakteristike: nezrelost respiratornog centra i nekih refleksa, disajni putevi skloni kolapsu, nedovoljno efikasna respiratorna muskulatura, respiratorna površina koja je u procesu razvoja i izmenjen balans između grudnog koša i plućne komplijanse determiniše pedijatrijsku populaciju kao visoko rizičnu za razvoj respiratornih komplikacija kao posledica opšte anestezije.

2 Uticaj opšte anestezije na funkciju pluća kod pedijatrijskih pacijenata

Funkcija respiratornog sistema se menja u uslovima opšte anestezije. Nastaje kao posledica zajedničkog delovanja izabranih anestetika, analgetika, mišićne relaksacije, vrste operacije, položaja deteta na operacionom stolu tokom operacije i ventilacije pluća.

2.1 Funkcionalni rezidualni kapacitet

Odmah nakon uvida u opštu anesteziju dolazi do pada funkcionalnog rezidualnog kapaciteta pluća (FRC) za 15%-20%, kako je pokazano kod odraslih pacijenata.²³ Jedno od prvih istraživanja o uticaju opšte anestezije na FRC-a kod zdrave dece je objavljeno 1973.godine.²⁴ Dobbinson i kolege su proćavali promene FRC-a tokom opšte anestezije za ortopedske operacije kod 19 zdrave dece, podeljenih u dve grupe – do 11 godina starosti i preko 11 godina starosti. Merenja FRC-a su vršena u budnom stanju i nakon uvida u opštu anesteziju. Rezultati studije su pokazali da je nakon uvida u opštu anesteziju nastala redukcija FRC-a za 35% u odnosu na budno stanje. Međugrupna analiza pokazala je da je smanjenje FRC-a veće kod dece mlađe od 11 godina (44%) u odnosu na stariju decu (11%).²⁴

Smanjenje FRC-a dovodi do zatvaranja malih disajnih puteva, atelektaze i ventilaciono – perfuzionih poremećaja. Kolaps malih disajnih puteva dešava se kod dece znatno brže nego kod odraslih. Razlog tome je, kako je spomenuto u prethodnom poglavlju, smanjen sadržaj elastina te je smanjenja i mehanička potpora malih disajnih puteva. Isto tako, kao posledica veće komplijantnosti grudnog koša i lakše dislokacije dijafragme u uslovima opšte anestezije, redukcija FRC-a je više izražena u odnosu na odraslu populaciju.

Pre 50 godina, Froese i Bryan su fluoroskopski pokazali pomeranje dijafragme tokom opšte anestezije u ležećem položaju (supinacija) na primeru 2 odrasla pacijenta, i time postavili osnove

razumevanja respiratorne mehanike tokom anestezije.²⁵ Prema njihovom istraživanju, pozicija dijafragme na kraju ekspirijuma tokom opšte anestezije je takva da su donji delovi dijafragme (zavisni delovi) pomereni cefalično, dok su gornji delovi (nezavisni delovi) pomereni kaudalno. Ovo istraživanje je 40 godina kasnije dopunio Warner, koji u svom radu navodi da kod nekih pacijenata tokom opšte anestezije dijafragma ne menja položaj.²⁶ Najmanje izražene promene položaja dijafragme (samim tim i FRC-a) su u sedećem položaju. Litotripsijski položaj i Trendeleburgov položaj uzrokuju dodatno smanjenje FRC zbog dodatnog pritiska abdominalnih organa. U položaju na truhu (pronacija) redukcija FRC-a je manja nego u ležećem položaju.²⁷ Pelosi i kolege su kod 17 odraslih pacijenata dokazali veći pad FRC-a u položaju pronacije u poređenju sa položajem supinacije (1,9 l prema 2,9 l). Kod dece, pronacija može da kompromituje disanje jer se vrši pritisak na abdominalnu muskulaturu te je neophodno postavljanje potpore grudnog koša i karlice kako bi se omogućilo nesmetano abdominalno disanje. Kod tridestetoro predškolske dece tokom anestezije u položaju pronacije zabeleženo je povećanje FRC nakon postavljanja potpore karlice i grudnog koša (23,3 ml/kg bez potpore/27,6 ml/kg sa potporom).²⁸ Smanjenje FRC-a je dokumentovano i kod dece tokom operacija koje se izvode u bočnim položajima. Von Ungren i kolege su pokazale smanjenje FRC-a sa 31,6 ml/kg na 26,7 ml/kg kod dece starosti 2-6 godina tokom anestezije sa mišićnom paralizom u bočnom položaju.²⁹

Osim položaja deteta tokom anestezije na snižavanje FRC utiče i vrsta operacije. Abdominalne operacije, torakalne operacije, kardiohirurške operacije sa ili bez kardiopulmonalnog bajpasa dovode do dodatne redukcije FRC-a što zbog indirektnog dodatnog uticaja na dijafragmu (operacije u gornjim kvadrantima abdomena) što zbog direktnog (torakalne operacije) ili indirektnog (kardiohirurške operacije) uticaja na pluća. Ventilacija visokim inspiratornim

frakcijama kiseonika, posebno primena 100% kiseonika dovodi do kolapsa alveola i dodatne redukcije FRC-a. U svojim radovima von Ungren i kolege su zabeležili redukciju FRC-a za 27% kada su deca ventilirana 100% kiseonikom u odnosu na ventilaciju sa 30% kiseonika u smeši (24,9 ml/kg na 100% O₂ prema 21,7 ml/kg na 30% O₂).³⁰

Produbljivanje stepena sedacije i anestezije, kao i dodavanje mišićnih relaksanata pozitivno korelira sa padom FRC-a.³¹ U ispitivanju uticaja neuromišićnih relaksanata na FRC i homogenost ventilacije kod dece zabeleženo je smanjenje FRC-a za 45% kod dece starosti do 6 meseci i smanjenje od 10% kod dece uzrasta 2-6 godina. U istoj studiji, metodom eliminacije sumpor heksafluorida dokazano je povećanje nehomogenosti ventilacije nakon dodavanja neuromišićnog relaksanta. Mišićna relaksacija tokom opšte anestezije je, najverovatnije, jedan od najznačajnijih faktora koji doprinosi smanjenju FRC-a jer uzrokuje gubitak tonusa respiratorne i abdominalne muskulature, povećanje torakalne lordoze i promenu položaja dijafragme.

2.2 Komplijansa pluća i otpor u disajnim putevima

Pad FRC-a pomera minutnu ventilaciju pluća na zaravnjeni deo krive pritisak –volumen. To znači da pri bilo kom transpulmonalnom pritisku volumen pluća pada i gradijent pritiska koji je neophodan da se postigne zadovoljavajuća ventilacija pri svakom disajnom ciklusu raste.

Posledični kolaps malih disajnih puteva i alveola kao i gubitak tonusa respiratorne muskulature dovodi smanjene komplijantnosti pluća. U odnosu na odraslu populaciju, pedijatrijski pacijenti pokazuju veće promene komplijanse u uslovima opšte anestezije. Što je dete mlađe, komplijantnost pluća je više ugrožena.^{32,33} Fletcher i kolege su ispitivali ponašanje komplijanse respiratornog sistema kod sedamnaestoro zdrave dece u inhalacionoj anesteziji i pokazali smanjenje komplijanse respiratornog sistema za 34,7%.³² Klinički, smanjenje komplijanse je

praćeno smanjenjem disajnog volumena (V_t) i povećanjem respiratorne frekvence (RF) kao i povećanjem disajnog rada (WOB) kako bi se održala minutna ventilacija i zadovoljile metaboličke potrebe organizma. Ukoliko se uzrok povećanog disajnog rada (u slučaju opšte anestezije to je pad komlijanse) ne otkloni, nastaje zamaranje disajne muskulature koje vodi u hipoventilaciju, respiratornu acidozu i apneju. Keldan i kolege su ispitivali dinamiku promena disajnog rada kod dece od 2 do 6 godina, ASA I i II, tokom opšte inhalacione anestezije bez mišićne relaksacije sa sponatnom i asistiranom ventilacijom u tri različita vida ventilacije: pomoću maske, pomoću laringealne maske i pomoću trahelarnog tubusa. Autori su dokazali da je najveći disajni rad tokom opšte anestezije pri sponatnom disanju pomoću maske (63,4 J) a najmanji kada se ventilacija odvija uz pomoć trahealnog tubusa (23,8 J).³³

Efekat anestezije na otpor u disjanim putevima zavisi od više faktora i zbir njihovog zajedničkog uticaja određuje da li će otpor biti povećan ili smanjen. Pad FRC-a dovodi do smanjenja diajmetra disajnih puteva i povećanja otpora. Trahelarni tubus ne povećava otpor disajnih puteva ukoliko je odgovarajuće veličine za uzrast deteta i ukoliko ne postoji trubulentan protok vazduha (iz bilo kog razloga). Izbor anestetika takođe utiče na otpor u disajnim putevima te ga mogu povećati ili smanjiti u zavisnosti od delovanja na glatku muskulaturu bronha.

2.3 Anestetici, opioidi i sedativi

Svi anestetici deluju na respiratorni centar i izazivaju centralnu depresiju disanja. Stepenu i trajanje respiratorne depresije zavise od primenjene doze i brzine davanja. Isti efekat imaju opioidi dok benzodiazepini izazivaju respiratornu depresiju u kombinaciji sa opioidima i anestheticima.

Anestetici

Tiopenton izaziva brz gubitak svesti i respiratornu depresiju zahvaljujući velikoj liposolubilnosti. Respiratorna depresija nastaje direktnim delovanjem na respiratorni centar i njegove veze u ponsu. Snažan je histaminoliberator te kod hiperreaktivnog disajnog puta može dovesti do brohnokonstrikcije.

Propofol, u današnje vreme najčešće korišćeni anestetik, izaziva dozno zavisno respiratornu depresiju i smanjuje FRC. U ispitivanjima kod dece predškolskog uzrasta u totalnoj intravenskoj opštoj anesteziji, dupliranje doze propofola dovelo je do redukcije FRC-a sa 20,7 ml/kg na 17,7 ml/kg.³⁴ Propofol ne izaziva bronokonstrikciju već inhibiše bronhokonstriktorni odgovor izazvan stimulacijom parasimpatikusa, kako je pokazano na laboratorijskim životinjama.³⁵ U anesteziji se koristi kao lek izbora kod obolelih od astme.

Ketamin minimalno utiče na mehaniku pluća i omogućava održavanje prohodnosti disajnog puta tokom sedacije.^{36,37} Shulman i kolege su pokazali da primena ketamina kod 9 zdrave dece ne dovodi do redukcije FRC-a. Njihova merenja su pokazala da u donosu na budno stanje, FRC u opštoj anesteziji sa ketaminom nije značajno promenjen (392 ml budni/ 411 ml anestezija)³⁶. Sukcesivno povećanje doze ketamina tokom anestezije takođe ne dovodi do promena FRC-a.³⁷ Von Ungren i kolege su u studiji na 26 predškolske dece u opštoj anesteziji pokazali da nakon povećanja doze kontinuirane infuzije ketamina nije došlo do pada FRC (25,6ml/kg prema 25,5 ml/kg) niti do promena u distribuciji ventilacije (LCI 10,5 prema 10,3).

Inhalacioni anestetici se koriste samostalno (inhalaciona anestezija, duboka sedacija) ili u kombinaciji sa drugim anestheticima za održavanje anestezije. Depresija respiratornog centra je dozno zavisna. Primena inhalacionih anestetika dovodi do redukcije FRC-a i kod dece i kod

odraslih pacijenata. Jedini inhalacioni anestetik koji ima iritirajuće delovanje na disajne puteve je desfluran te se ne koristi kod dece obolele od astme. Upoređivanjem bronhoaktivnih efekata sevoflurana i desflurana kod 20 zdrave i 20 dece obolele od astme dokazano je da desfluran izaziva umereno suženje disajnih puteva kod zdrave dece (18,2%) i značajno suženje kod dece obolele od astme (53,9%). Sevofluran je, sa druge strane, pokazao umerena bronhodilatatorna svojstva, doveo je do smanjenja otpora u disajnim putevima u obe grupe ispitanika.³⁸

Opioidi

Svi *opioidi* izazivaju dozno zavisnu centralnu respiratornu depresiju. Poseban uticaj imaju na respiratornu aktivnost mišića abdomena i grudnog koša. Mogu da izazovu rigiditet grudnog koša i kao posledicu otežanu ventilaciju maskom. Ovaj rigiditet se nekada pogrešno može protumačiti kao bronhospazam. Nestaje po primeni mišićnih relaksanata. Godine starosti nisu faktor koji utiče na javljanje ovog fenomena, rigiditet se viđa i kod odraslih i kod dece. Procenjena incidenca rigiditeta grudnog koša je 1:10 kod pretermanske i terminske novorođenčadi prilikom davanja fentanila u dozi od 2-7 mck/kg.³⁹ Aktivna opstrukcija gornjih disajnih puteva je opisana kao neželjeni efekat primene sufentanila.⁴⁰

Benzodiazepini

Najčešće korišćeni benzodiazepin kod nas je midazolam i koristi se najčešće u premedikaciji i sedaciji dece. Ima mali efekat na respiratornu funkciju. Dat sam i kod svesnih pacijenata neće dovesti do respiratorne depresije. Međutim, u izvesnom stepenu redukuje FRC i disajni volumen zbog miorelaksantskog delovanja. Dat peroralno kao anksiolitik za premedikaciju u dozi od 0,3 mg/kg dovodi do pada FRC za 6,5% i povećanja nehomogenosti ventilacije za 7,8%.⁴¹ Poseban oprez se savetuje kod dece sa već postojećom opstrukcijom gornjih disajnih puteva (hipertrofične

tonzile) i "sleep" apnejama. Kod ovih pacijenata može nastati opstrukcija gornjih disajnih puteva nakon davanja midazolama.

2.4 Neuroaksijalna anestezija

Neurokasijalna anestezija može da utiče na mehaniku pluća ukoliko akcidentalno nastane tzv. "visoki blok" kada se komprimuje tonus pomoćne respiratorne muskulature što pacijenti doživljavaju kao nedostatak vazduha odnosno dispneju. Najčešći oblik neuroaksijalne anestezije koji se kod dece primenjuje je kaudalni blok. Dati ovim putem, lokalni anestetici smanjuju tonus mišića abdomena dok je funkcija respiratorne muskulature očuvana. S obzirom da se kaudalnim blokom eliminiše bol, deca su opuštenija, ne zahtevaju primenu opioda ili zahtevaju znatno manje količine te je i funkcija pluća bolja. Upoređivanjem vrednosti FRC-a kod 52 deteta, tokom opšte anestezije sa i bez davanja kaudalnog bloka, zabeleženo je poboljšanje FRC nakon davanja kaudalnog bloka sa 17,0 ml/kg na 20,5 ml/kg u poređenju sa kontrolnom grupom kod koje nije bilo nikakvih promena FRC-a.⁴²

U tabeli 1 su predstavljeni lekovi koji se koriste u opštoj anesteziji i njihov uticaj na plućnu funkciju.

Tabela 1: Uticaj lekova koji se koriste u anesteziji na plućnu funkciju

| | Kontrola disanja | Protektivni refleksi | FRC | Bronhokonstrikcija | Bronhorelaksacija |
|---------------------------|-------------------------------|--|---|----------------------------------|---|
| Propofol | Dozno zavisna depresija | Redukovani (posebno faringealni) | Formiranje atelektaza, dozno zavisno | Samo kod alergijskih reakcija | Delimično bronhodilatatorno delovanje |
| Tiopenton | Dozno zavisna depresija | Redukovani | Formiranje atelektaza, dozno zavisno | Oslobađa histamin | Nema dokaza |
| Ketamin | Očuvana funkcija | Očuvani | Nema efekta | Nema dokaza | Slab bronhodilatator |
| Inagalcioni anestetici | Dozno zavisna depresija | Smanjeni, dozno zavisno | Formiranje atelektaza, dozno zavisno | Desfluran | Umereni bronhodilatatori |
| Opioidi | Dozno zavisna depresija | Redukovani, dozno zavisni | Moguće smanjenje FRC | Oslobađa histamin | Nema dokaza |
| Benzodiazepini | Umerena depresija | Redukovani, dozno zavisni | Umereno smanjenje | Nema dokaza | Nema dokaza |
| Mišićni reksanti | Nema efekta | Ugašeni | Značajno snižen | Kod alergijskih reakcija | Nema dokaza |

3 Atelektaza

3.1 Opšta razmatranja

Atelektaza predstavlja gubitak dela plućnog volumena ili volumena celog pluća i može biti praćena pomeranjem medijastinuma. U kliničkoj praksi se često nalazi udružena sa konsolidacijom pluća. Prema etiologiji se može podeliti na opstruktivnu i neopstruktivnu atelektazu. Opstruktivna atelektaza nastaje kao posledica opstrukcije disajnih puteva kada se progresivni kolaps disajnih puteva razvija distalno od mesta opstrukcije. Neopstruktivna atelektaza nastaje usled kompresije pluća (kompresivna atelektaza), gubitka kontakta između parijetalne i visceralne pleure (pasivna ili relaksaciona) i kao posledica gubitka ili inaktivacije surfaktanta (adhezivna atelektaza).⁴³

Simptomi postojanja atelektaze su u pozitivnoj korelaciji sa brzinom nastanka i veličinom atelektaze: dispneja, hipoksemija i smanjene ekskuzije grudnog kaša na strani atelektaze pri spontanom disanju. Auskultatorni nalaz karakteriše oslabljen disajni šum nad područjem atelektaze. Kod pacijenata kod kojih atelektaza zahvata malo područje i/ili se sporo razvija klinička slika može biti blaga.⁴⁴ Radiološka dijagnostika je suverena metoda u dokazivanju atelektaze pluća.⁴⁵ Na rentgen snimku pluća atelektaza se dijagnostikuje na osnovu postojanja direktnih i indirektnih znakova. Direktni znaci postojanja atelektaze su: zasenčenje atelektatičnog područja sa normalni bronhogramom, dislokacije fisure pluća, znak siluete (gubitak aeracije pluća). Indirektni znaci postojanja atelektaze su elevacija hemidijafragme na strani atelektaze, medijastinalno pomeranje ka strani atelektaze i pomeranje hilusa pluća ka visini atelektaze (gore gornji lobus, dole donji lobus). U situacijama kada rendgenološki znaci atelektaze nisu dovoljno jasni da se postavi dijagnoza primenjuje se dopunska dijagnostika

kompjuterizovanom tomografijom (CT). (Slika 8)⁴⁵ Ostale pretrage uključuju ultrazvučnu dijagnostiku (limitirana upotreba), bronhoskopiju, torakoskopiju ili torakotomiju ali se ove metode uglavnom sprovode kao terapijske a ne isključivo dijagnostičke.

Na slikama su prikazani radiografski snimci atelektaze različitih delova pluća.⁴⁵



Slika 1

Kompletna atelektaza desnog plućnog krila



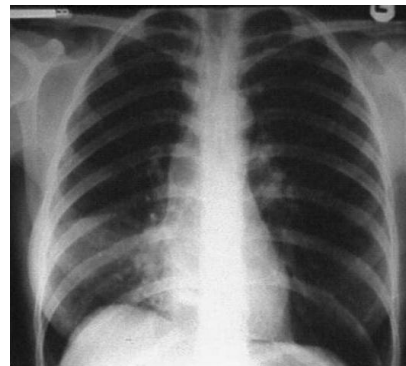
Slika 2

*Kompletna atelektaza levog plućnog
krila*



Slika 3

Atelektaza gornjeg desnog lobusa



Slika 4

Atelektaza desnog srednjeg režnja



Slika 5

Atelektaza desnog srednjeg režnja (lateralni snimak)



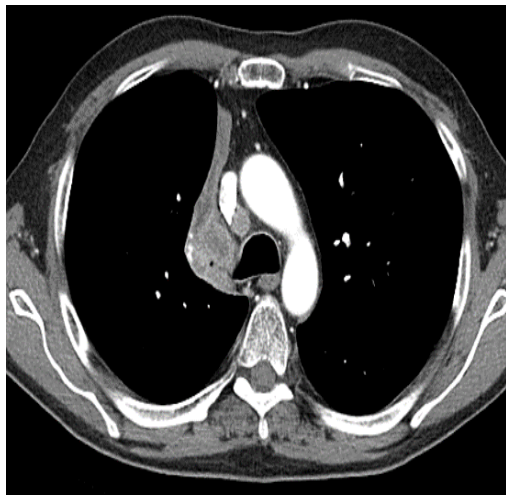
Slika 6 Atelektaza levog donjeg režnja



Slika 7 Atelektaza levog gornjeg režnja



Slika 8 Atelektaza levog gornjeg režnja



Slika 9 Atelektaza desnog donjeg režnja

3.2 Atelektaza kao posledica opšte anestezije

Duboka sedacija i opšta anestezija inhibišu mehanizme kojima deca održavaju FRC što za posledicu ima stvaranje atelektaza. Kod zdrave dece na mehaničkoj ventilaciji procenjena zapremina (volumen) atelektatičnih područja pluća iznosi 1,25 cm³ u desnom, odnosno 4,25 cm³ u levom plućnom krilu.⁴⁶ Analizom ukupno 43 CT snimaka kod dece u opštoj anesteziji i 85 snimaka kod dece u sedaciji pokazano je prisustvo konfluentnih, visoko apsorptivnih regija donjih delova pluća kod 81% dece u opštoj anesteziji. Autori su zaključili da su opisane promene posledica redukcija FRC-a odnosno atelektaze.⁴⁷ Što je dete duže u anesteziji i analgesedaciji sa spontanom disanjem, šansa za razvoj atelektaze zavisnih delova pluća je veća zahvaljujući hipostatskom efektu koji pogoduje razvoju atelektaze.⁴⁸ Isto tako, što je dete mlađe, sklonije je razvoju atelektaza u uslovima anestezije i sedacije.⁴⁸

U nastanku atelektaze tokom opšte anestezije ulogu igraju tri mehanizma a to su: kompresija plućnog parenhima (kompresivna atelektaza), apsorpcija alveolarnog gasa (apsorptivna atelektaza) i poremećena funkcija surfaktanta (adhezivna atelektaza).

Kompresivna atelektaza nastaje kada dođe do redukcije transpulmonalnog pritiska do nivoa koji omogućava alveolarni kolaps. U uslovima opšte anestezije, mišićne relaksacije i mehaničke ventilacije transpulmonalni pritisak je manji zbog gubitka mišićnog tonusa inspiratornih mišića, pomeranja dijafragme, pritiska srca i medijastinuma na okolni plućni parenhim i kompresije samog pluća na svoje zavisne delove. Čini se da je mišićna relaksacija, odnosno gubitak mišićnog tonusa, značajan faktor koji doprinosi menjanju geometrije grudnog koša tokom anestezije. Kod „relaksiranih“ pacijenata smanjuje se poprečni presek grudnog koša i torakalna lordoza postaje veća.^{49,50} Na osnovu pionirskog istraživanja Froese i Bryan 1974.godine²⁵ o

poziciji i pomeranju dijafragme usledila su mnoga druga ispitivanja koja su pokazala da dijafragma ima različit obrazac kretanja i pomeranja tokom opšte anestezije. Kod pacijenta koji su medikamentozno paralizovani, gornji, nezavisni delovi dijafragme su najviše pokretljivi. Ventilacija pozitivnim pritiskom ima tendenciju da pozicionira dijafragmu na gore, ka nezavisnim delovima pluća.⁵¹ Krayner i autori su, koristeći CT skener kod pacijenata u opštoj anesteziji opservirali različit položaj dijafragme. Kod nekih pacijenata je bila pomerena kaudalno, kod nekih kranijalno a kod nekih deo dijafragme uopšte nije bio promenjen.⁴⁹ Kao dodatni faktor kompresije pluća i smanjenja FRC-a je povećan prilikom priliva krvi iz grudnog koša u abdomen. Povećan pritisak abdominalnih organa dodatno povećava pleuralni pritisak i kompresiju pluća.⁵²

Apsorptivna atelektaza nastaje kao posledica 2 mehanizma. U osnovi prvog mehanizma leži opstrukcija disajnog puta i apsorpcija alveolarnog gasa distalno od mesta. U ovom scenariju je priliv svežeg gasa onemogućen zbog opstrukcije a preuzimanje zarobljenog alveolarnog gasa u krvotok se nastavlja te kao krajnji ishod nastaje kolaps alveola. Drugi mehanizam je neopstruktivni, posebno značajan za anesteziju, i nastaje zbog ispiranja azota iz alveola usled priliva visokih inspiratornih koncentracija kiseonika (tzv“ nitrogen washout“). Ovo se, pre svega, događa u delovima pluća sa niskim ventilaciono-perfuzionim (V/Q) odnosom (zavisni delovi pluća). U ovim delovima pluća parcijalni pritisak kiseonika je normalno nizak. Kada se koriste visoke inspiratorne frakcije kiseonika (FiO_2 100%) pritisak gasa brzo raste te je brzina preuzimanja kiseonika u krvotok veća od brzine dopremanja kiseonika što dovodi do toga da alveole postaju sve manje i manje i na kraju kolabiraju. Najbolja ilustracija drugog primera je podatak da se prilikom ventilacije sa 100% O_2 atelektaze pojavljuju nakon 5 minuta opšte anestezije u odnosu na ventilaciju sa 40% kiseonika u smeši gasa kada atelektaze nastaju znatno

kasnije, tačnije za 40 minuta. Takođe treba spomenuti da je prilikom ventilacije 100% O₂ intrapulmonalni šant povećan 6 puta (0,3% vs 6,5%) što nije slučaj ukoliko se koristi 30% O₂ u insipiratornoj smeši (0,3% vs 1,2%).^{53,54} Visoke inspiratorne koncentracije kiseonika osim što dovode do kolapsa alveola mogu i da maskiraju V/Q poremećaj nastao kao posledica atelektaze i nehomogenosti ventilacije.⁵⁵

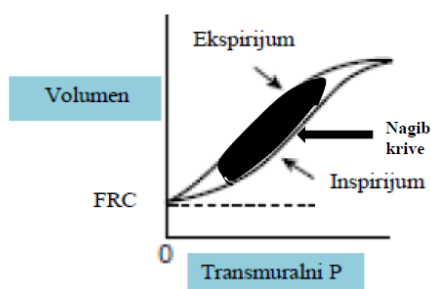
Adhezivna atelektaza nastaje kao posledica disfunkcije surfaktanta. Fiziološka funkcija surfaktanta je smanjivanje površinskog napona alveola, održavanje alveolarne strukture i prevencija kolapsa alveola. Uloga surfaktanta u nastanku atelektaze je i dalje kontraverzna i predmet ispitivanja. Ventilacija pozitivnim pritiskom u izvesnoj meri oštećuje alvolarni epitel i utiče na funkciju surfaktanta. Promene u sastavu fosfolipida i proteina surfaktanta i njegova produžena disfunkcija zabeležena je kod dece nakon operacija urođenih srčanih mana sa ekstrakorporalnom cirkulacijom (CPB). Analiza trahealnih aspirata ove dece je pokazala smanjen sadržaj velikih agregata surfaktanta 4 sata nakon CPB ali i oporavak nakon 24 h. Takođe je dokumentovana normalizacija odnosa veliki/mali agregati surfaktanta i povećano prisustvo fosfolipida u trahelanom aspiratu 24 h nakon opracije.^{56,57}

3.3 Posledice atelektaze

Prema vodičima Evropskog udruženja anesteziologa (*ESA-ESCIM taskforce*) koji su izdati 2015.godine atelektaza je prepoznata i definisana kao postoperativna plućna komplikacija.⁵⁸ Prisustvo intraoperativno nastale atelektaze može da komplikuje nesposredni i produženi postoperativni tok. Istina je da se kod većine pacijenta intraoperativno nastala atelektaza reši u roku od 24 sata. Međutim, ukoliko uzmemo u obzir broj anestezija tokom godine (na Institutu za

majku i dete se prosečno sprovede približno 4000 anestezijskih operacija godišnje) čak i prividno mali broj komplikacija može da rezultuje u velikom broju pacijenata.

Najvažniji patofiziološki efekti prisustva atelektatičnih regija su smanjenje complijanse (rastegljivosti) pluća i poremećaj ventilaciono-perfuzionog odnosa (V/Q odnos). Complijansa respiratornog sistema je grafički predstavljena nagibom PV krive. (Slika 10)



Slika 10: PV kriva

Respiratorni sistem je najkomplijantniji u srednjem, strmom delu krive. To znači da se na volumenima i pritiscima ovog dela krive vrši efektivna ventilacija i oksigenacija. U zaravnjenim delovima krive, sistem nije komplijantan (na niskim i visokim volumenima). Pri niskom volumenu nastaje kolaps a na visokim predistendiranost alveola. Kod prisustva atelektaze (kolapsa alveola) volumeni pluća su niski i funkcija pluća je pomerena u levi ugao PV krive. To znači da se ovakva pluća loše ventiliraju i remete gasnu razmenu u organizmu. Pritisci i volumeni ventilacije neophodni za aeraciju nekomplijantnih i kolabiranih delova pluća su veći nego što je potrebno za aeraciju zdravih delova i mogu da oštete alveolarni epitel posebno ukoliko se tokom mehaničke ventilacije ne koristi PEEP. Odsustvo PEEP-a tokom mehaničke ventilacije pluća zdrave dece, ASA I i II statusa tokom opšte anestezije dovodi do pada

komplijanse pluća za 12% 20 minuta po uvodu u anesteziju.⁵⁹ Prisustvo atelektaze utiče na sistemsku oksigenaciju tako što povećava intrapulmonalni šant i remeti ventilaciono-perfuzionu ravnotežu (V/Q odnos) .^{60,61} Već nakon 20 minuta po uvodu u opštu anesteziju i započinjanja ventilacije bez PEEP-a i sa 40% kiseonika zabeleženo je povećanje V/Q neslaganja sa 3,1% srčanog minutnog volumena (CO) na 5,3%CO sa ukupnim povećanjem intraplumonlanog šanta neoksigenirane krvi od 6,5%CO.⁶⁰ Slični podaci dobijeni su kada su pacijenti ventilirani sa 30 % kiseonika i bez PEEP-a: distribucija delova pluća sa niskim V/Q odnosom se povećala sa 0,68% CO u budnom stanju na 1,12% CO 30 minuta posle uvoda u opštu anesteziju. Intrapulmonalni šant se povećao sa 0,3% CO u budnom stanju na 1,2% CO 30 minuta posle uvoda u anesteziju.⁶¹

Perioperativna hipoksemija je sigurno najčešća komplikacija u kliničkoj praksi koja je udružena sa postojanjem atelektaza. Može nastati na uvodu u anesteziju, tokom anestezije, na buđenju, tokom transpota ili po dolasku u jedinicu intenzivnog lečenja. Rezultati opservacione studije dece uzrasta 0-meseci do 16 godina (n= 45) u opštoj anesteziji duže od jednog sata su pokazali da je kod više od 50% pacijenata desaturacija bila do 95% a kod 8% izmereni SpO₂ je bio ispod 90%.⁶² Slične rezultate su dobili Cote i autori koji su pratili pojavu desaturacije kod 152 deteta do 4 godine starosti tokom opšte anestezije. Od 152 pacijenta, desaturacija ≤ 85% duže od 30 sekundi je zabeležena kod 17,1%, ≤ 85% kraće od 30 sekundi kod 29,6% i desaturacija ≤ 90% ali > 85% kod 28,3% pacijenta. Od 25 pacijenata kod kojih je desaturacija bila ≤ 85% duže od 30 sekundi atelektaza je bila uzrok kod 4 pacijenta.⁶³

Osim hipoksemije, perzistiranje atelektaze u postoperativnom toku komplikuje i produžava lečenje. To se pre svega odnosi na produženu mehaničku ventilaciju pluća, ponavljane bronhoskopije u cilju razrešavanja atelektaze i veću šansu za nastanak bolničkih infekcija u prvom redu nozokomijalne pneumonije i pneumonije udružene sa mehaničkom ventilacijom.

4 Reaeracija kolabiranih alveola

Sva deca koja su na mehaničkoj ventilaciji pluća, čak i kratak vremenski period (i tokom anestezije i u jedinicama intenzivnog lečenja) su u riziku od razvoja atelektaze i oštećenja pluća zbog mehaničke ventilacije (*Ventilator Induced Lung Injury – VILI*). VILI je klinički entitet opisan pre tri skoro tri decenije i prema klasičnom učenju obuhvata, pored atelektraume još i volutraumu, barotraumu i biotraumu.⁶⁴ U cilju prevencije VILI-a osmišljena je strategija protektivne ventilacije pluća (*engl Lung Protective Ventilation Strategy- LPVS*) čiji je osnovni koncept strategije je ventilacija malim volumenima (6-8ml/kg), minimalnim inspiratornom frakcijom kiseonika, minimalnim inspiratornim pritiskom uz dodatak PEEP-a kako bi se postigla zadovoljavajuća gasna razmena. Inicijalno je startegija osmišljena i ispitivana na odraslim pacijentima obolelim od ARDS-a koji su lečeni u jedinicama intenzivnog lečenja.⁶⁵ Tokom godina,navedene preporuke su univerzalno proširene i na pedijatrijsku populaciju zato što još uvek nema dovoljan broj kliničkih studija sprovedenih na deci koje bi omogućile donošenje uniformnijih zaključaka. Kao sastavni deo LPVS-a nastao je manevar regrutovanja alveola (*engl. recrutiman manevre- RM*). Manevar se sprovodi u cilju prevencije formiranja atelektaza i reaeracije kolabiranih alveola. Pomoću rekrutman manevra se prevazilazi prag pritiska otvaranja alveola i/ili prag pritiska zatvaranja alveola.

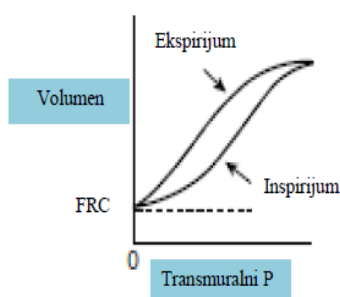
4.1 Način reaeracije alveola

U literaturi su opisani različiti načini izvođenja manevra ali u osnovi svakog od njih su dve tehnike: inflacija pluća određen vremenski period i manipulacija PEEP-om. Pojednostavljeno, u osnovi procedure manipulišemo sa dve fizičke veličine a to su pritisak i vreme. Sigurno da je jedna od najpoznatijih i najviše korišćenih tehnika (čija se sigurnost prema trenutnim literaturnim

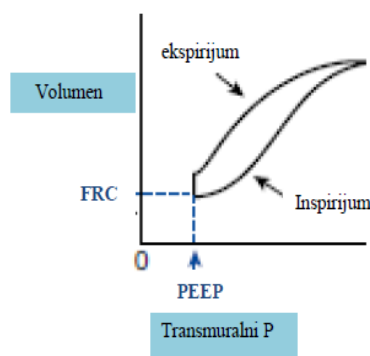
podacima dovodi u pitanje) produžena inflacija pluća do vitalnog kapaciteta (*engl. sustained inflation -SI, vital capacity maneuver- VCM*) koja podrazumeva primenu inspiratornog pritiska 40 cmH₂O tokom 40-ak sekundi. Međutim, kako je jedna od osnovnih ideja manevra da se alveole održe otvorene, neophodna je primena dovoljno visokog PEEP-a za postizanje efekta. PEEP-om se alveole drže otvorene i stabilne na kraju ekspirijuma. Povećanje PEEP-a omogućava kliničarima da manipulišu FRC-om i da na takav način smanje mrtvi prostor, poboljšaju ventilaciono-perfuzioni odnos i smanje frakciju intrapulmonalnog šanta.^{65,66,67,68}

4.2 Efekti primene PEEP-a tokom mehaničke ventilacije

Pozitivni end-ekspiratorni pritisak je distenzioni pritisak. Prevenirira gubitak vazduha iz pluća tokom disanja i sastavni je deo konvencionalne mehaničke ventilacije pluća. PEEP-a povećava FRC i ventilaciju pluća iznad nivoa kapaciteta zatvaranja malih disajnih puteva (CC). Glavni efekat ovog povećanja je popravljjanje komplijanse pluća i korigovanje V/Q poremećaja što rezultuje u smanjenju intrapulmonalnog šantovanja i poboljšanju oksigenacije.⁶⁹ Efekat PEEP-a na FRC se bolje razume analizom krive pritisak-volumen (PV kriva) (slike 11 i 12)



Slika11: PV kriva PEEP 0



Slika12: PV kriva PEEP 5

Kada je PEEP 0 cmH₂O, FRC je u nivou prikazanom na slici 2. Kako se PEEP povećava, FRC raste, raste i volumen na kraju ekspirijuma i prevenira se kolaps alveola (slika 3). Ovaj odnos je detaljno ilustrovan u publikaciji Ferranda i kolega. Autori su ispitivali efekat dodatog PEEP-a na gradijent pritiska koji je neophodan da se postigne željeni disajni volumen, odnosno na tzv "driving pressure" ("driving pressure" = P_{plato}-PEEP) u dve grupe ispitanika nakon rekrutmant manevra. Jedna grupa je ventilirana PEEPom od 5cmH₂O, druga grupa PEEPom od 8 cmH₂O. Rezultati su pokazali povećanje komplijanse pluća za 22% i smanjenje "driving" pritiska za 28% u grupi ventiliranoj PEEP-om 8 cmH₂O.⁷⁰ Ako ove rezultate primenimo na sliku 2 i 3, to znači da je dodati PEEP od 8 omogućio plućima da se ventiliraju u onom opsegu pritisaka i volumena u kom su komplijantnija, kao na slici 3, u delu PV krive koja predstavlja komplijantni deo pluća (nagib krive).⁷⁰

Hemodinamski efekti PEEP-a nastaju kao posledica povećanja intratorakalnog pritiska i stanja kardiovaskulnog sistema. Kod zdravih pacijenata, normovolemičnih, sa očuvanom srčanom pumpom, primena PEEP-a umerenih vrednosti uglavnom ne dovodi do manifestnih i vidljivih poremećaja udarnog volumena srca (CO) i ne kompromituje venski priliv u srce. Kod hipovolemičnih osoba sa normalnom funkcijom levog srca, PEEP dovodi do pada venskog priliva u srce i pada srčanog minutnog volumena. Kod akutne insuficijencije desnog srca primenom PEEP-a očekujemo povećanje plućne vaskularne rezistencije i povećanje "afterload-a" desne komore. Suprotno se dešava ukoliko se PEEP primeni na terenu akutnog popuštanja levog srca, odnosno, "afterload" leve komore pada a povećava se srčani minutni volumen. PEEP povećava intrakranijalni pritisak a smanjuje cerebralni perfuzioni pritisak, tako da ga treba obazrivo primenjivati kod pacijenata sa bolestima CNS-a.⁷¹

4.3 Uloga PEEP-a kao sastavnog dela rekrutmant manevra

Uloga PEEP-a kao sastavnog dela rekrutmant manevra (RM) je potvrđena i u eksperimentalnim uslovima i u kliničkim uslovima. Na izolovanim plućima 49 laboratorijskih pacova pokazano je da primena PEEP-a kao načina reeksapanzije kolabiranih alveola ima pozitivan efekt na stabilizaciju alveola. PEEP je primenjivan u opsegu vrednosti: 0,3,6,7 i 8 cmH₂O. Kod ispitivanih životinja progresivni porast elastanse kao indikatora derekrutmanta je bio znatno usporen u grupi životinja čije su alveole reekspanidrane pomoću PEEP-a.⁷² Kod zdravih osoba, eksterno aplikovan PEEP poboljšava oksigenaciju u odnosu na kreiranje intrizičkog PEEP-a.⁷³ Wolf i kolege su ispitivale uticaj kombinovanog manevra produžena inflacije (*engl. sustained inflation, SI*) i PEEP-a (SI + PEEP) na end-ekspiratorni volumen pluća na kraju ekspirijuma (end-ekspiratorni volumen) kod dece. Rezultati njihove studije su pokazali da je kod 17% ispitivane dece došlo do razrešavanja atelektaze i poboljšanja komplijanse pluća.⁷⁴ Serafini i autori su ispitivali samo uticaj PEEP-a na razrešenje atelektaza. Deca koja su ventilirana PEEP-om od 5cm H₂O imala su znatno manje atelektatičnih regija u plućima.⁷⁵ Slične rezultate su dobili kolege Cucos i saradnici koji su pokazali da primena PEEP-a od 5cm H₂O poboljšava mehaniku kod dece mlađe od 15 godina.⁷⁶

4.4. Negativni efekti manevra regrutovanja alveola

Potencijalni negativni efekti rekrutman manevra odnose se na opasnost od barotraume, pneumotoraksa, VILI-a i pneumonije udružene sa mehaničkom ventilacijom (VAP) i negativnim efektima na hemodinamiku i intrakranijalni pritisak.^{66,77,78,79} Tehnike i pritisci koji se koriste u rekrutman manevru utiču na stepen i ispoljavanje neželjenih efekata procedure. U eksperimentalnoj studiji koju su izveli Odensted i kolege upoređivani su efekti 3 različite tehnike

izvođenja rekrutmant manevara: 1- VCM do 40 cmH₂O; 2- PCV manevar do 40 cmH₂O sa PEEP-om od 20 cmH₂O i 3- spori RM sa PEEP-om do 15 cmH₂O tokom 7 sekundi. Rezultati su pokazali da spori RM nižim pritiskom ima manje negativnih efekata na mehaniku pluća i izaziva manji stepen cirkulatorne depresije.⁸⁰ Visoki pritisci koji se koriste tokom mehaničke ventilacije pluća mogu da oštete ćelije alveola, i ovaj efekat je dokazan u mnogim ispitivanjima. Frank i kolege su utvrdili stepen alveolarnog oštećenja i stepen povrede endotela pluća nakon SI manevara. Iako su se oksigenacija i komplijansa pluća popravile u ovoj studiji, kod je ispitanika je dokazano oštećenje epitela.⁸¹ U ispitivanjima kod dece, Halbertsma i kolege su dokazale translokaciju citokina iz pluća u cirkulaciju prilikom primene rekrutman manevara u kome su korišćeni visoki pritisci ventilacije ($P_{inps} \leq 45$ cmH₂O i $PEEP \leq 30$ cmH₂O).⁷⁷ Osim translokacije inflamatornih medijatora, pokazana je i translokacija bakterija iz digestivnog sistema.^{78,79} Negativni efekat na cirkulaciju je posledica uticaja visokih pritisaka ventilacije na intratorakalni pritisak. Kao posledica visokog intratorakalnog pritiska, smanjuje se venski priliv u srce i preload komora. Ako refleksno povećanje srčane frekvence ne može da kompenzuje ovaj fenomen i da održi minutni volumen, razvija se sistemska hipotenzija, hipoperfuzija tkiva i smanjuje se dopremanje kiseonika u tkiva. Nakon primene RM može da nastane spalhnična hipoperfuzija, hemodinamskanestabilnost i smanjene regionalne perfuzije pluća.^{82,83,84}

4.5 Aktuelne preporuke o rekrutmant manevaru i primeni PEEP-a kod dece

Optimalan način ventilacije dece tokom opšte anestezije je uglavnom individualan i zavisi od pacijenta, operacije i anesteziologa. Aktuelne preporuke savetuju primenu PEEP-a od 3-5 cmH₂O kod dece sa zdravim plućima, primenu manevara regrutovanja alveola osim produžene inflacije pluća (*sustained infaltion –SI*) i titraciju PEEP-a kako bi se prevenirao alveolarni

kolaps. Međutim, preporuke ne govore o tome koliko treba tirtirati PEEP.⁸⁵ Ovo pitanje i dljae predstavlja predmet istraživanja.

Prethodno navedeno istraživanje Camila i kolega pokazalo da je primena PEEP-a od usporila alveolarni derekrutman. Autori su takođe ukazali na interesantnu paralelu iz koje je nastala ideja za naše ispitivanje: Transpulmonali pritisak u plućima pacova je na nivou FRC 2-3 cmH₂O, a primenjeni PEEP koji je usporio derekrutmant je bio 5-7 cmH₂O, odnosno 2,5 puta viši od transpulmonalnog pritiska na nivou FRC-a. Kod ljudi je transpulmonali pritisak na nivou FRC-a 5 cmH₂O. Imajući u vidu prethodno navedenu relaciju, može da se pretpostavi da bi PEEP koji bi usporio derekrutmant kod ljudi bio 11-13 cmH₂O, odnosno 2,5 puta viši od transpulmonalnog pritiska na nivou FRC-a.⁷²

II CILJ RADA

Ciljevi ovog istraživanja su:

1. Ispitati da li spora titracija PEEP-a od 5 – 11 cmH₂O utiče na oksigenaciju merenu indeksom oksigenacije (PaO₂/FiO₂)
2. Ispitati da li spora titracija PEEP-a od 5 – 11 cmH₂O utiče na eliminaciju CO₂ merenu pomoću parcijalnog pritiska ugljen dioksida (PaCO₂)
3. Ispitati da li spora titracija PEEP-a od 5 – 11 cmH₂O utiče na mehaniku pluća merenu pomoću dinamske komplijanse pluća (C_{dyn})

III HIPOTEZA

Primarna pretpostavka studije je da postepena spora titracija PEEP od 5 to 11 cm H₂O utiče na povećanje indeksa oksigenacije.

Sekundarno, očekuje se da spora titracija PEEP-a od 5 to 11 cm H₂O poboljšava eliminaciju CO₂, redukuje intrapulmonalni šant, poboljšava komplijansu pluća, ne predstavlja rizik za razvoj pneumotoraksa, ne kompromituje hemodinamski pacijente i smanjuje incidencu postoperativne desaturacije .

IV MATERIJAL I METODE

Tip studije

Ova studija predstavlja prospektivnu, interventnu randomizovanu kliničku studiju. Ispitivanje je obuhvatilo sedamdesetoro dece predškolskog uzrasta podelejenih u dve grupe- ispitivanu grupu (I) i kontrolnu grupu (K). Ovakav metod istraživanja omogućava praćenje bolesnika i zavisnih varijabli u vremenu, pre i posle tretmana i poređenje promena ishodnih varijabli između kontrolne i ispitivane grupe.

Odobrenje Etičkog odbora

Istraživanje je odobreno od strane Etičkog odbora Instituta za majku i dete "dr Vukan Čupić" 25.11.2016. (No 8/30, predsednik dr K.Sedlecky).

Mesto i period istraživanja

Nakon dobijanja informisanog pristanka roditelja/staratelja istraživanje je sprovedeno u Institutu za majku i dete „dr Vukan Čupić“, Novi Beograd u period od januara 2017.godine do juna 2017.godine.

Ispitanici

U studiju je bilo uključeno sedamdesetoro dece predškolskog uzrasta od 3 do 7 godina života, oba pola, koja su lečena u Hirurškoj klinici Instituta za majku i dete. Ispitanici su podeljeni u dve grupe: ispitivanu grupu (I; n=35) i kontrolnu grupu (K; n=35).Kriterijumi za uključivanje u studiju bili su:

1.pacijenti I i II grupe ASA klasifikacije (*American Society of Anesthesiologists Physical Status Classification System*)

2. pacijenti koja se ne podvrgavaju kardiorakalnoj operaciji hirurgiji

Kriterijumi za isključivanje iz studije bili su:

1.pacijenti sa trenutnom ili skorašnjom infekcijom (u prethodne 4 nedelje) respiratornog sistema

2.prisustvo hroničnih bolesti i poremećaja respiratornog sistema

3. prisustvo hroničnih bolesti i poremećaja kardiovaskularnog sistema

4.postojanje gastroezofagealnog refluksa

5.alergijske reakcije na izabrane anestetike

6.stanja kod kojih su izabrani anestetici kontraindikovani

Protokol studije

Protokol preoperativne pripreme i opšte anestezije

Deca su premedicirana 30 minuta pre uvoda u opštu anesteziju midazolamom u dozi od 0,1 mg/kg telesne mase intravenski. Uvod u anesteziju je bio kombinovani intravenski i inhalacioni.

Lekovi za uvod u anesteziju bili su : Tiopenton 5mg/kg telesne mase, fentanil 3 µ/kg telesne mase i sevofluran 1 vol%. Nakon potvrde mogućnosti manuelne ventilacije dat je nedepolarišući mišićni relaksant rokuronijum u dozi od 1 mg/kg telesne mase. Disajni put je obezbeđen endotrahealnom intubacijom tubusima veličine koja odgovara uzrastu. Za uvod i održavanje anestezije korišćena je smeša kiseonika i vazduha u odnosu 35%:65%. Lekovi za održavanje anestezije su bili sevofluran 1.5 – 2% i fentanil 2 mcg/kg, uz boluse rokuronijuma prema

proceni intenziteta neuromišićnog bloka od strane ordinirajućeg anesteziologa. Za reverziju mišićnog bloka je korišćeni su prostigmin 0,05 mg/kg i atropin 0,02 mg/kg. Intravaskularni volumen je održavan Ringer laktatom prema 4-2-1 pravilu a intraoperativni gubici nadoknađivani prema proceni ordinirajućeg anesteziologa.⁸⁶ Svi ispitanici su ventilirani aparatom za anesteziju (Datex Ohmeda, Avance CS2, GE) sa istim inicijalnim parametrima ventilacije: pritiskom kontrolisani mod (PCV), inspiratorni pritisak (Pinsp) podešen da se postigne disajni volumen (Vt) 6-8ml/kg. Respiratorna frekvenca (RF) je podešena kako bi se održavala normokarbija (etCO₂ 35-45 mmHg ; etCO₂ –parcijalni pritisak ugljen dioksida u izdahnutom vazduhu na kraju ekspirijuma), inicijalni PEEP u obe grupe je bio 3 cmH₂O. Nakon uvoda u opštu anesteziju kanulirana je arterija radialis. Intraoperativni monitoring je bio sledeći: pulsna oksimetrija (SpO₂), kapnografija i kapnometrija (etCO₂), invazivni arterijski pritisak: sistolini (SBP), dijastolni (DBP), srednji (MAP); srćana frekvenca (SF); ECG, Pins, vršni pritisak u disajnim putevima (PIP), srednji pritisak u disajnim putevima (Paw) i dinamska komplijansa pluća (Cdyn). Cdyn je kontinuirano praćena spirometrijski pomoću softvera inkorporiranog u aparat za anesteziju. Dvadeset minuta pre kraja operacije protokol ispitavanja je primenjen u I grupi.

Protokol titracije PEEP-a

Dvadeset minuta pre kraja operacije u I grupi PEEP je povećavan za 2 cmH₂O na svaki peti udah do vrednosti 11 cmH₂O. PEEP od 11 cmH₂O je održavan tokom 2 minute. Potom je na svaki peti udah PEEP smanjivan za po 2 cmH₂O do vrednosti 5 cmH₂O. Ventilacija sa PEEP-om od 5 cmH₂O je održavana do ekstubacije. Ukupno vreme za izvođenje protokola je bilo 5 minuta. K grupa je sve vreme ventilirana sa PEEP-om od 3 cmH₂O. Kriterijumi za prekidanje protokola, ujedno i parametri sigurnosti studije, su bili hipotenzija (definisana kao SBP < 70 mmHg and

MAP < 55 mmHg), bradikardija (definisana kao SF \leq 60/min) i desaturacija (definisana kao SpO₂ < 94%) i iznenadni porast PIP preko 30 cmH₂O.^{87,88}

Merenja

Nakon uvoda u opštu anesteziju, ispitanicima je plasirana arterijska kanila u a.radialis ili a.brachialis. Arterijske gasne analize su uzimane i analizirane dva puta (ABL 90 Radiometer, Copenhagen, Denmark): TI 20 minuta pre kraja operacije i T II pre ekstubacije. Uzorkovano je po 0,5 ml krvi za određivanje vrednosti parcijalnih pritisaka kiseonika i ugljen dioksida (PaO₂ i PaCO₂).

Parametri ishoda studije

Primarni ishodi studije:

Primarni ishod studije je bila promena, odnosno poboljšanje oksigenacije koje je iskazano preko parametra indeksa oksigenacije (PaO₂/FiO₂).

Sekundarnih ishodi studije:

Sekundarni ishodi studije bili su:

- promena eliminacije CO₂ iskazane preko promena parcijalnog pritiska ugljen dioksida CO₂ iz arterijske krvi (PaCO₂);
- promena mehanike pluća iskazane preko dinamske komplijanse pluća (Cdyn);
- promene pritisaka u disajnim putevima iskazane preko vršnog pritiska u disajnim putevima (PIP) i srednjeg pritiska u disajnim putevima (Paw);

-promene intrapulmonalnog šanta iskazanog preko alveolo-arterijskog gradijenta $P(A-a)O_2$ koji je računat prema formuli $P(A-a)O_2 = (FiO_2 \times 713 - PaCO_2 \times 1,25) - PaO_2$.

-promene hemodinamskog statusa pacijenta iskazanog preko srčan frekvence (SF) i invazivnog arterijskog pritiska (SBP, MAP) i

-promena učestalosti postoperativne desaturacije definisane preko SpO₂ čija je donja granica bila 94% (SpO₂ < 94%).

Statistička analiza

Veličina uzorka

Veličina uzorka određena je na osnovu očekivane razlike u oksigenaciji pluća između ispitivane i kontrolne grupe, tj. ishodne varijable PaO_2/FiO_2 , koja je prema literaturnim podacima 47%, sa α greškom od 0,05 i snagom studije 80%.⁸⁹ Očekivana veličina uzorka pročitana je iz odgovarajućih tablica i iznosila je 30 ispitanika u grupi.⁹⁰ Dodato je još po pet ispitanika u svaku grupu da bi kompenzovali mogućnost isključivanja tokom ispitivanja tako da je broj ispitanika u svakoj grupi iznosio 35.

Protokol randomizacije

Tretman je dodeljivan metodom "zatvorene koverta" odnosno nasumičnim izvlačenjem koverta sa kartonima obeleženim brojevima od 1-70 na dan operacije. Neparni brojevi su označavali ispitivanu grupu a parni kontrolnu. Po uvodu u opštu anesteziju kovertu je otvarao ordinirajući anesteziolog i pratio dati protokol.

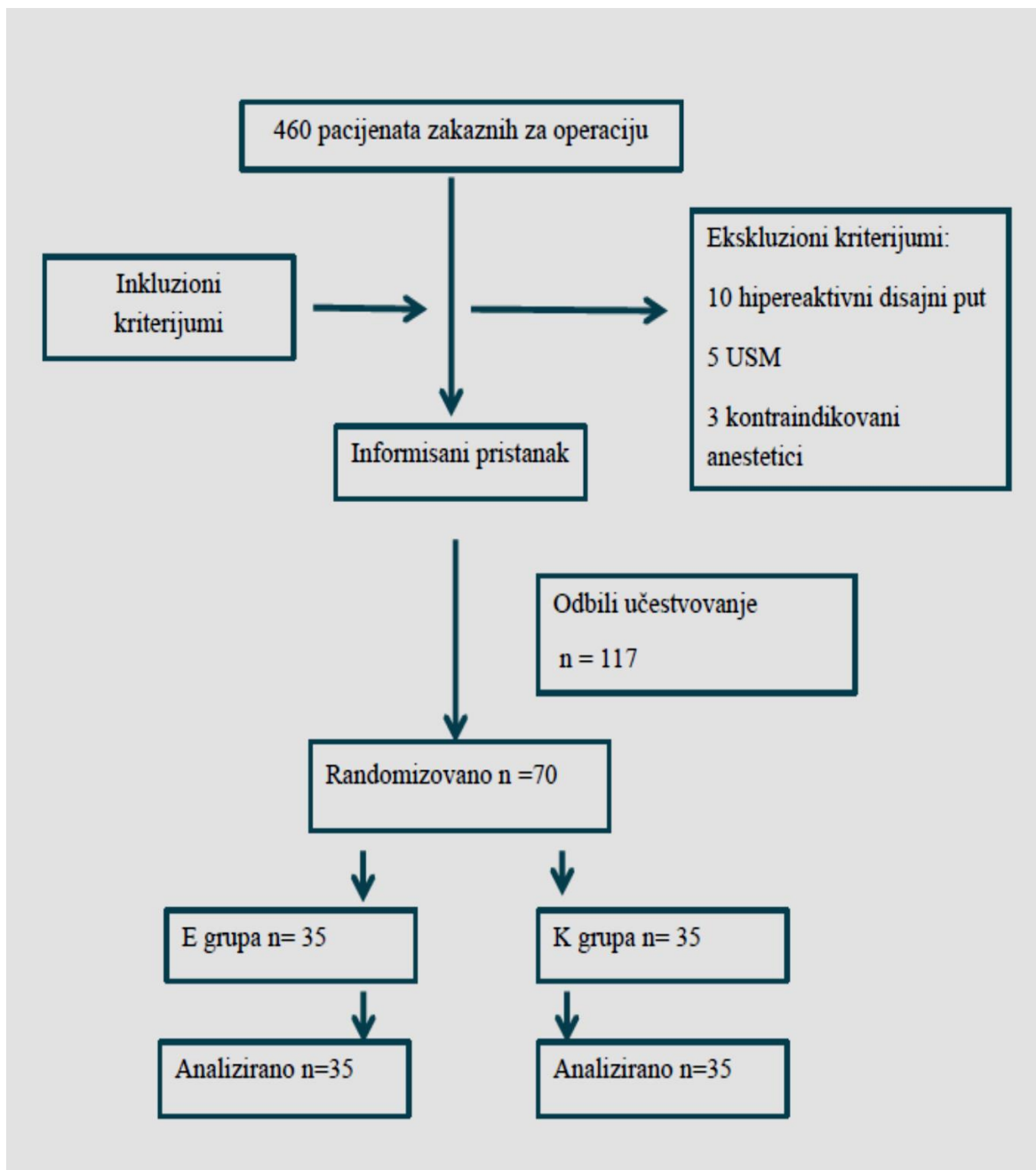
Obrada podataka

Statistička analiza

Svi podaci su analizirani pomoću IBM-SPSS 20.0 (IBM Corp, New York, USA) statističkog softvera. Rezultati su predstavljeni kao mean i standardna devijacija sa CI 95% ili proporcije. Za procenu veličine efekta koji je proizvela titracija PEEP-a računata je delta vrednost (Δ) i upoređivana između grupa. Za testiranje razlike između grupa korišćen je Studentov T test za nezavisne uzorke i Mann-Whitney U u zavisnosti od normalosti raspodele. Za testiranje razlika unutar eksperimentalne grupe pre i posle titracije PEEP-a korišćen je T test za vezane uzorke. Za testiranje razlika u parametrima: Cdyn, PIP, Paw, SBP, MAP i HR uispitivanoj grupi na različitim nivoima PEEP-a korišćena je ANOVA za ponovljena merenja. Testiranje je bilo dvosmerno i $P < 0.05$ je smatrano statistički značajno.

V REZULTATI

Od ukupno 486 dece koja su primljena na Kliniku za dečiju hirurgiju Instituta za majku i dete od januara do juna 2017.godine, 271 je bilo mlađe od 3 ili starije od 7 godina., 113 je odbilo da učestvuje u ispitivanju, 10 je imalo trenutnu infekciju gornjih disajnih puteva, 7 kardiorespiratorni komorbiditet a 15 nije došlo na zakazanu operaciju. Svi preostali pacijenti su uključeni u studiju i svi su je završili (n=70). Sedamdesetoro dece je podeljeno u dve grupe ispitivanu (I grupa) i kontrolnu (K grupa). Svaka grupa imala je po 35 ispitanika. (Slika13).



Slika 13 CONSORT flow dijagram (preuzeto sa www.consort-statement.org.)

Demografske karakteristike ispitanika su prikazane u Tabeli 5.1. Grupe se nisu statistički razlikovale po distribuciji pola, prosečnoj starosti, telesnoj težini, vrsti i trajanju operacije. Statistički značajna razlika zabeležena je u učestalosti javljanja komorbiditeta u grupama ($p=0,034$). Komorbiditet je bio prisutan kod 14 dece u ispitivanoj grupi (40%) i šestoro dece u kontrolnoj grupi (17,1%). U ispitivanoj grupi evidentirano je troje dece sa imunološkim bolestima, troje dece sa hematološkim bolestima, troje dece sa neurološkim bolestima, jedno dete sa metaboličkim poremećajima i jedno dete sa gastroenterološkim poremećajima. U kontrolnoj grupi su 2 deteta su imala imunološki komorbiditet, po jedno neurološki, nefrološki, gastroenterološki i respiratorni komorbiditet.

Tabela 5.1 Karakteristike ispitanika

| grupa | ispitivana | kontrolna | p |
|---------------------|------------|------------|--------------------|
| N (%) / mean±sd | | | |
| Starost (godine) | 4.9±1.5 | 5,06±1,6 | 0.728 ^a |
| Telesna težina (kg) | 18.8±5.2 | 19,37±5,3 | 0.682 ^a |
| Pol | | | 0.138 ^b |
| muški | 19 (54.3%) | 25 (71,4%) | |
| ženski | 16 (45,7%) | 10 (28,6%) | |
| Komorbiditet | | | 0.034 ^b |
| da | 14 (40%) | 6 (17,1%) | |
| ne | 21 (60%) | 29 (82,9%) | |
| Operacija | | | 0.328 ^b |
| Abdominalna | 12 (34.3%) | 10 (28,6%) | |
| Urologija | 7 (20.0%) | 14 (40,0%) | |
| Ortopedija | 7 (20.0%) | 5 (14,3%) | |
| Plastična hirurgija | 9 (25.7%) | 6 (17,1%) | |
| Trajanje operacije | | | 0.238 ^b |
| > 60 minuta | 20 (57.1%) | 22 (62,9%) | |
| < 60 minuta | 15 (42,9%) | 13 (37,1%) | |

a: t test, b: χ^2 test; *:p<0.05

U Tabeli 5.2 su prikazani rezultati poređenja respiratornih varijabli u obe grupe u vremenima T I i T II (pre i posle titracije PEEP-a). U Tabeli 5.3 su prikazani rezultati poređenja respiratornih varijabli između dve grupe u vremenima T I i T II (pre i posle titracije PEEP-a). Ispitivane respiratorne varijable bile su : PaO₂, PaO₂/FiO₂, PaCO₂, P (A-a)O₂ i Cdyn.

Tabela 5.2 : Unutragrupno poredenje respiratornih varijabli

| grupa | ispitivana | kontrolna |
|--|---------------------|---------------------|
| PaO₂ | | |
| T I | 182.7 (177.9-187.6) | 193.3 (191.1-195.6) |
| T II | 193.2 (190.7-195.6) | 192.7 (188.8-196.6) |
| p vrednost | <0.001 ^a | 0.551 ^a |
| PaO₂/FiO₂ | | |
| T I | 522.0 (508.2-535.9) | 554.7 (547.3-562.2) |
| T II | 552.3 (545.2-559.4) | 554.2 (541.6-566.8) |
| p | <0.001 ^a | 0.870 ^a |
| PaCO₂ | | |
| T I | 37.1 (36.0-38.2) | 38.2 (37.4-39.0) |
| T II | 34.2 (33.4-34.9) | 38.0 (37.0-39.0) |
| p (T I -T II) | <0.001 ^a | 0.627 ^a |
| P(A-a)O₂ | | |
| T I | 20.1(15.5-24.7) | 8.7(6.5-10.9) |
| T II | 13.3(10.8-15.9) | 9.7(6.1-13.4) |
| p (T I-T II) | <0.001 ^a | 0.350 ^a |
| Cdyn | | |
| T I | 30.1 (27.4-32.8) | 27.8 (24.9-30.6) |
| T II | 33.4 (30.1-36.7) | 27.1 (24.3-30.0) |
| p (T I-T II) | <0.001 ^a | 0.002 ^a |

TI-pre; TII-posle ; Rezultati su predstavljeni kao mean sa 95% CI; ^aT test za vezane uzorke;

Tabela 5.3. Medugrupno poređenje respiratornih parametara

| grupa | ispitivana | kontrolna | p |
|--|----------------------|---------------------|---------------------|
| PaO₂ | | | |
| T I | 182.7 (177.9-187.6) | 193.3 (191.1-195.6) | <0.001 ^b |
| T II | 193.2 (190.7-195.6) | 192.7 (188.8-196.6) | 0.841 ^b |
| ΔPaO ₂ (T I -T II) ^d | -10.5 (-13.4- -7.5) | 0.63 (-1.5-2.7) | <0.001 ^b |
| PaO₂/FiO₂ | | | |
| T I | 522.0 (508.2-535.9) | 554.7 (547.3-562.2) | <0.001 ^b |
| T II | 552.3 (545.2-559.4) | 554.2 (541.6-566.8) | 0.784 ^b |
| ΔPaO ₂ /FiO ₂ (T I -T II) ^d | -30.3 (-38.7- -21.8) | 0.52 (-5.87-6.91) | <0.001 ^b |
| PaCO₂ | | | |
| T I | 37.1 (36.0-38.2) | 38.2 (37.4-39.0) | 0.113 ^b |
| T II | 34.2 (33.4-34.9) | 38.0 (37.0-39.0) | <0.001 ^b |
| Δ PaCO ₂ (T I -T II) ^d | 2.91 (1.84-3.98) | 0.17 (-0.55-0.90) | <0.001 ^b |
| P(A-a)O₂ | | | |
| T I | 20.1(15.5-24.7) | 8.7(6.5-10.9) | <0.001 ^c |
| T II | 13.3(10.8-15.9) | 9.7(6.1-13.4) | 0.230 ^c |
| Δ P(A-a)O ₂ (T I -T II) ^d | 6.7 (4.1-9.4) | -1.0 (-3.2-1.1) | <0.001 ^b |
| C_{dyn} | | | |
| T I | 30.1 (27.4-32.8) | 27.8 (24.9-30.6) | 0.225 ^b |
| T II | 33.4 (30.1-36.7) | 27.1 (24.3-30.0) | 0.005 ^b |
| Δ C _{dyn} (T I -T II) ^d | -3.2 (-4.5- -1.9) | 0.63 (0.25-1.01) | <0.001 ^b |

TI-pre; TII-posle ; Rezultati su predstavljeni kao mean sa 95% CI; ^bT test za nezavisne uzorke; ^cMann-Whitney U test; ^d Δ (delta vrednost) razlika (TI-TII)

Oksigenacija i eliminacija CO₂

Unutargrupnom analizom pokazatelja oksigenacije pokazano je da postoji statistički značajna razlika pre i posle titracije PEEP-a u eksperimentalnoj grupi u kontrolnoj grupi nije bilo statistički značajne razlike u ispitivanim parametrima u istim vremenima. Unutargrupnom analizom pokazatelja eliminacije CO₂ pokazano je da postoji statistički značajna razlika pre i posle titracije PEEP-a u eksperimentalnoj grupi u kontrolnoj grupi nije bilo statistički značajne razlike u ispitivanom parametru. Međugrupnom analizom efekta na oksigenaciju koji je proizvela titracija PEEP-a pokazano je da postoji statistički značajna razlika pre i posle titracije PEEP-a u pokazateljima oksigenacije i pokazatelju eliminacije CO₂.

Intrapulmonalni šant

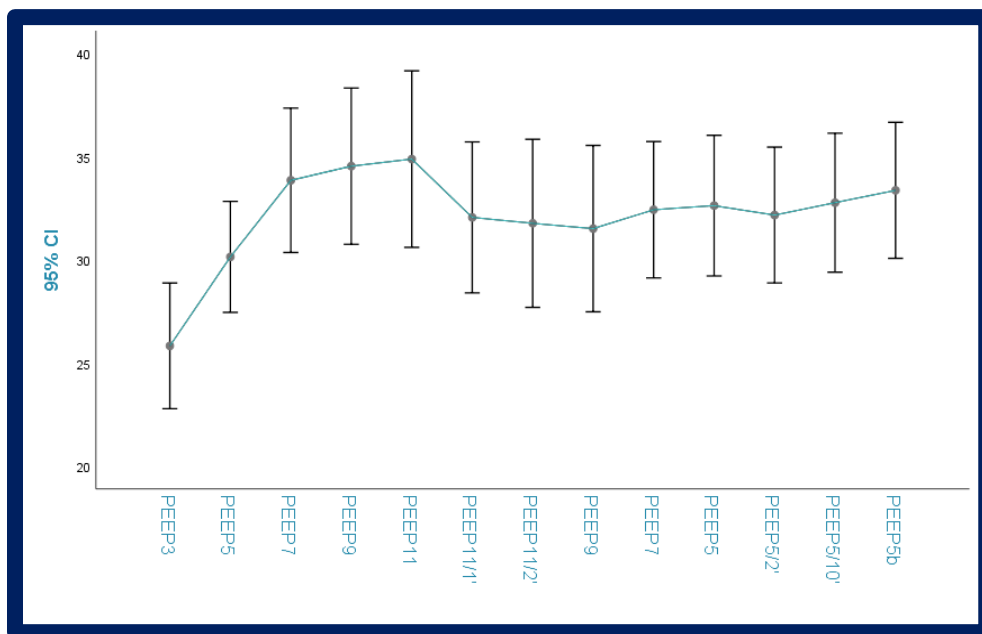
Unutargrupnom analizom alveolo-arterijske razlike pokazano je da postoji statistički značajna razlika pre i posle titracije PEEP-a u eksperimentalnoj grupi. Razlika nije pokazana u kontrolnoj grupi u istim vremenima. Međugrupna analiza alveolo-arterijske razlike pokazala je da postoji statistički značajna razlika u efektu koji je titracija PEEP-a imala na ovaj parametar.

Dinamska komplijansa pluća

Unutargrupnom analizom dinamske komplijanse pluća pokazano je da postoji statistički značajna razlika pre i posle titracije PEEP-a u eksperimentalnoj grupi kao i u kontrolnoj grupi u istim

vremenima Međugrupnom analizom efekta koji je prizvela titracija PEEP-a na plućnu komplijansu pokazana je statistički značajna razlika između dve grupe na kraju operacije Na **Grafikonu 1** su prikazane promene komplijanse pluća na različitim nivoima PEEP-a u eksperimentalnoj grupi. Od uvoda u opštu anesteziju na vrednosti PEEP-a od 3 cmH₂O komplijansa pluća se progresivno povećavala tokom postepenog povećanja PEEP-a do vrednosti od 11 cmH₂O. Maksimalne vrednosti zabeležene su na PEEP- od 11 cmH₂O u prvom minutu ventilacije. Tokom sledeća 2 minuta beleži se mali pad komplijanse za 9% do PEEP-a od 9 cmH₂O . Tokom postepenog smanjivanja PEEP-a do 5 cmH₂O promene komplijanse su bile minimalne i merene srednje vrednosti su bile oko 33 ml/cmH₂O.

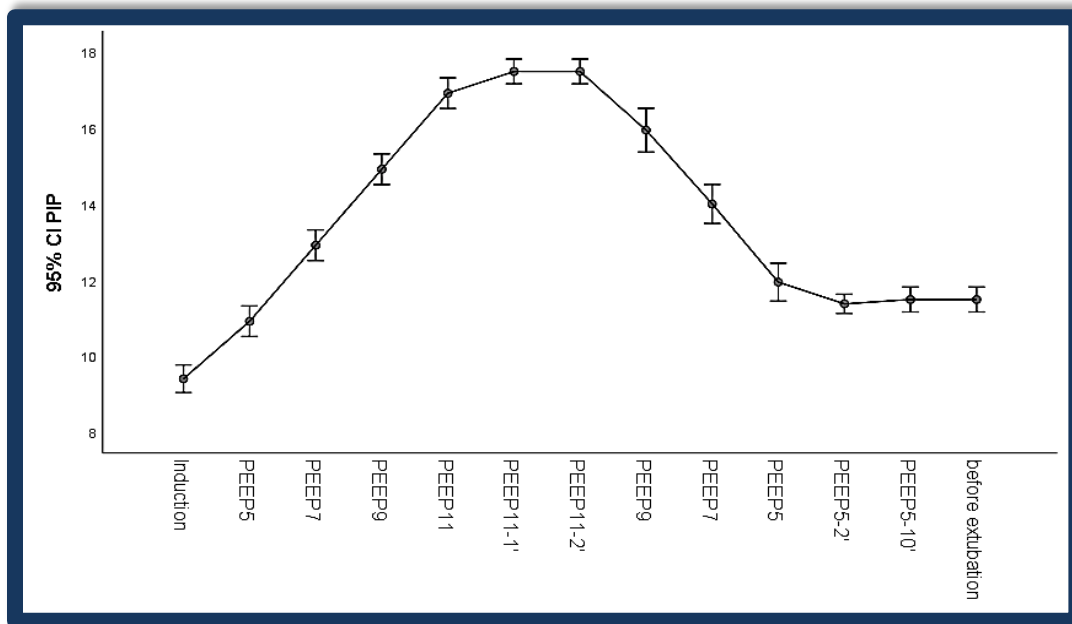
Grafikon 1: promene dinamske komplijanse pluća u I grupi tokom titracije PEEP-a



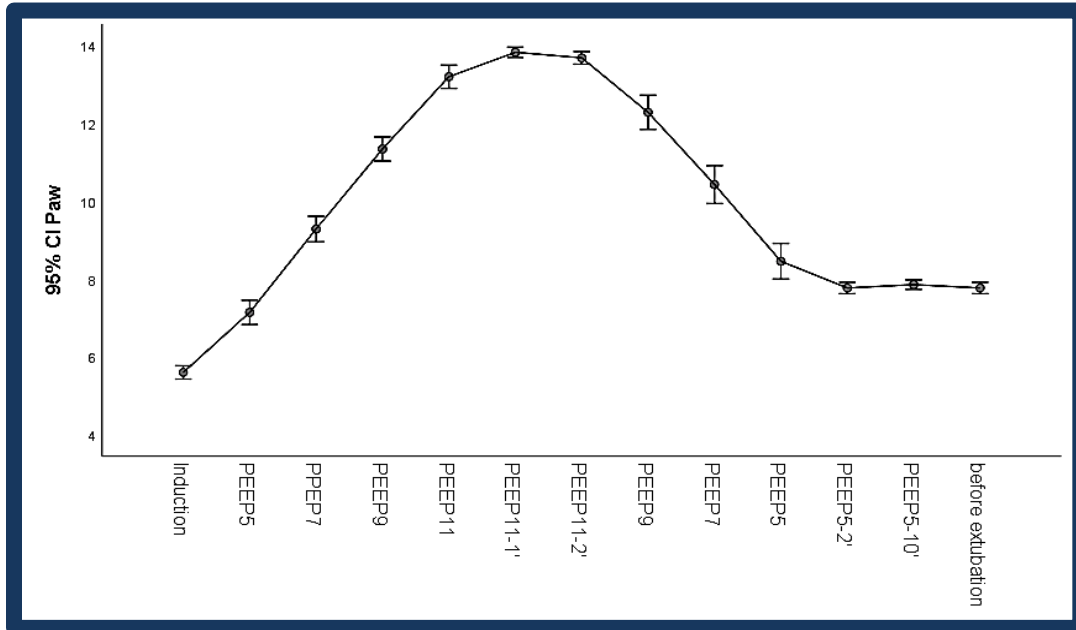
Promene pritisaka u disajnim putevima tokom titracije PEEP-a

Tokom titracije PEEP-a PIP se progresivo povećavao do maksimalno izmerenih vrednosti od 17 cmH₂O u drugoj minuti ventilacije PEEP-om od 11cmH₂O. (Grafikon 2) Maksimalne vrednosti Paw nisu prelazile 14 cmH₂O a zabeležene su tokom prvog minuta ventilacije na PEEP-u od 11 cmH₂O.(Grafikon 3)

Grafikon 2: Promene PIP u I grupi tokom titracije PEEP-a



Grafikon 3: Promene Paw u I grupi tokom titracije PEEP-a



Promene hemodinamskih parametara tokom titracije PEEP-a

U Tabeli 5.4 predstavljena je analiza hemodinamskih parametara u ispitivanoj grupi tokom titracije PEEP-a. Epizode bradikardije i hpotenzije nisu zabeležene.

Tabela 5.4: Hemodinamski parametri tokom titracije PEEP-a u Igrupi

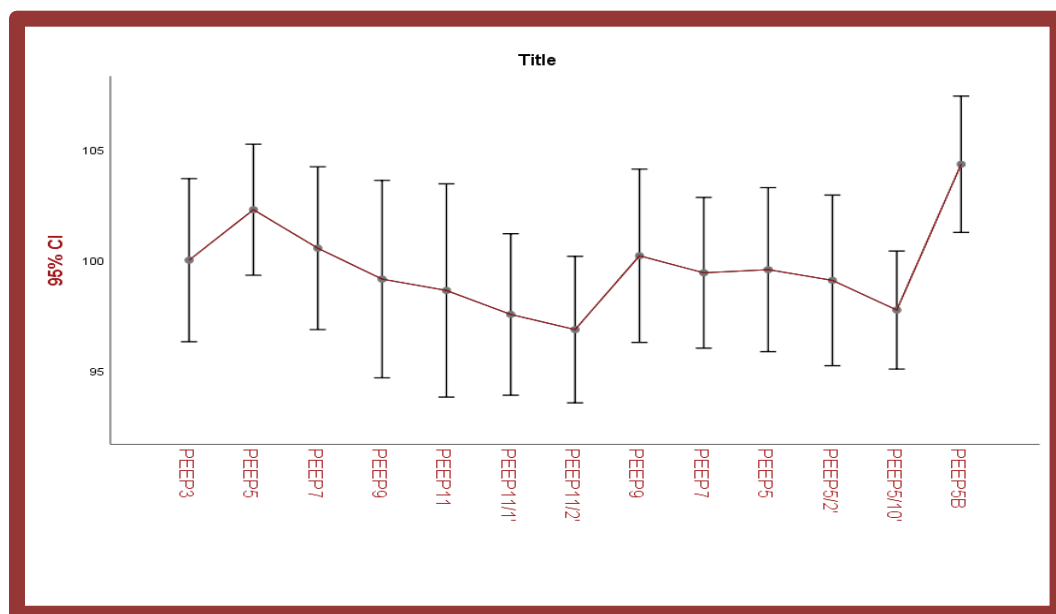
| Merenje | MAP | Sistolni TA | Srčana frekvencija |
|--|------------------|---------------------|--------------------|
| PEEP 3 vs 5 | 70.6 (67.5-73.6) | 100 (96.3-103.7) | 105.6 (97.7-113.4) |
| PEEP 5 vs 7 | 75 (72-77.9)* | 102.3 (99.3-105.3) | 97 (90.8-103.2)* |
| PEEP 7 vs 9 | 72.9 (69.8-76)* | 100.5 (96.9-104.2)* | 94.6 (88.3-101)* |
| PEEP 9 vs 11 | 72.9 (69.5-76.3) | 99.1 (94.7-103.6)* | 94.4 (87.8-101) |
| PEEP 11 vs 11 u 1.min | 72.5 (68.6-76.4) | 98.6 (93.8-103.5) | 92.5 (86.2-98.7)* |
| PEEP 11u 1.min vs 11 2.min | 72.3 (69-75.7) | 97.5 (93.9-101.2) | 93.8 (87.5-100.1) |
| PEEP 11 vs 9 | 71.8 (68.8-74.9) | 96.9 (93.5-100.2) | 95.3 (88-102.5) |
| PEEP 9 vs 7 | 74 (70.5-77.6)* | 100.2 (96.3-104.1)* | 97.7 (90.9-104.4)* |
| PEEP 7 vs 5 | 75.1 (72-78.1)* | 99.4 (96-102.8) | 98.2 (91.7-104.7) |
| PEEP 5 vs 5 u 2. min | 75.7 (72.5-79) | 99.6 (95.9-103.3) | 97.4 (91.3-103.5) |
| PEEP 5 u 2. min vs. PEEP 5u 10min | 74.2 (70.9-77.5) | 96.3 (89.9-102.6) | 97.5 (91.5-103.6) |
| PEEP 5 u 10.min vs PEEP 5 pre ekstubacije | 73.3 (71.3-75.3) | 97.7 (95.1-100.4) | 95.2 (89.6-100.8)* |

* ANOVA za ponovljena merenja sa značajnom razlikom ($p < 0.05$) između dva susedna merenja;

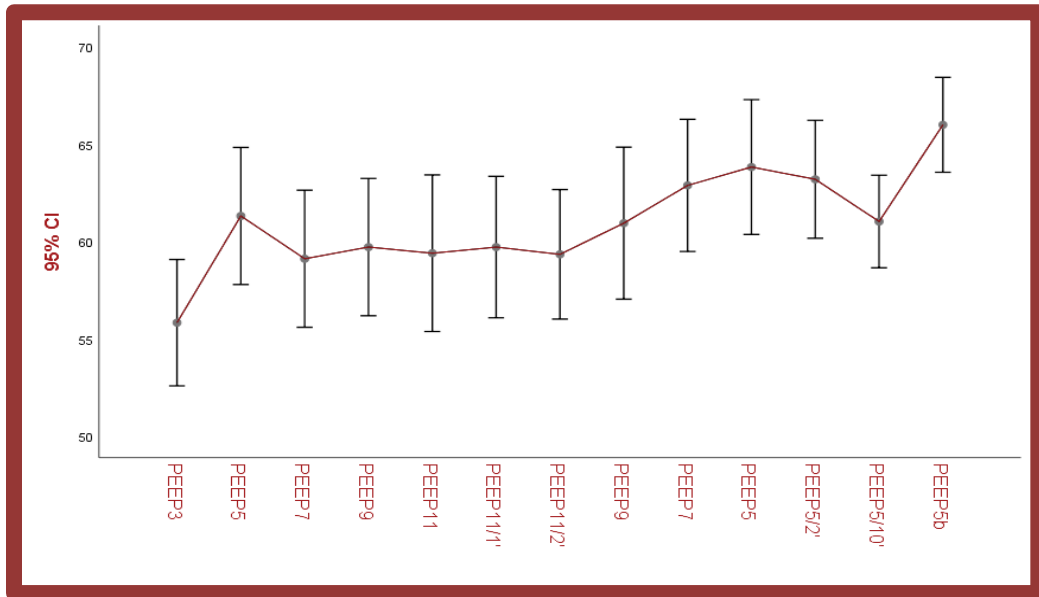
Rezultati su prikazani kao mean sa CI 95%

Na grafikonima 4,5,6 i 7 su prikazane su promene sistolnog, dijastolnog, srednjeg arterijskog pritiska i pulsa tokom titracije PEEP-a u I grupi. Minimalne vrednosti pritiska i pulsa su zabeležene tokom ventilacije na PEEP-u od 11 cmH₂O ali ne predstavljaju hipotenziju i bradikardiju.

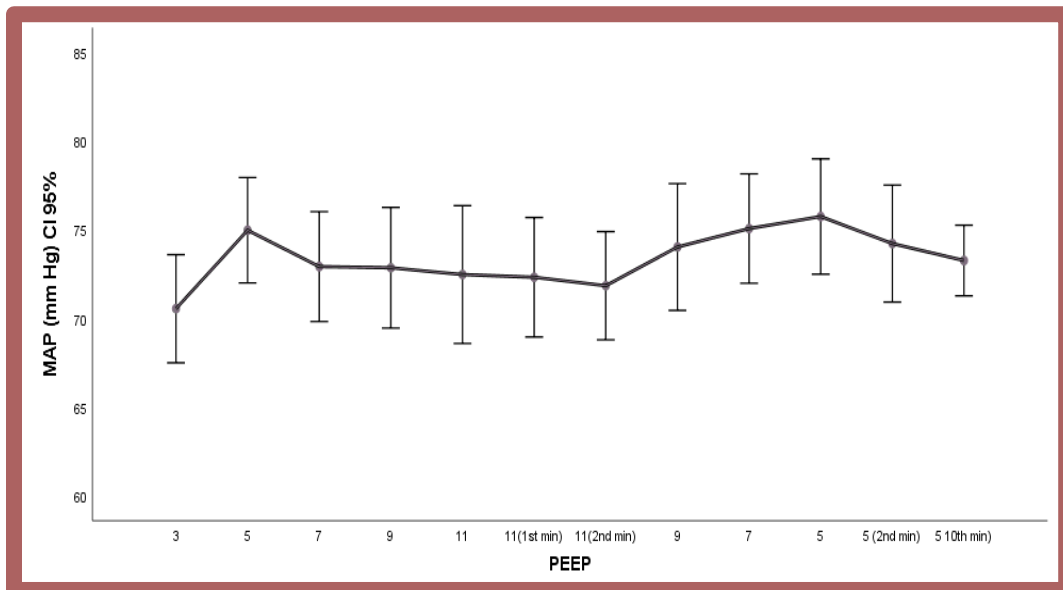
Grafikon 4: sistolni pritisak u I grupi tokom titracije PEEP-a



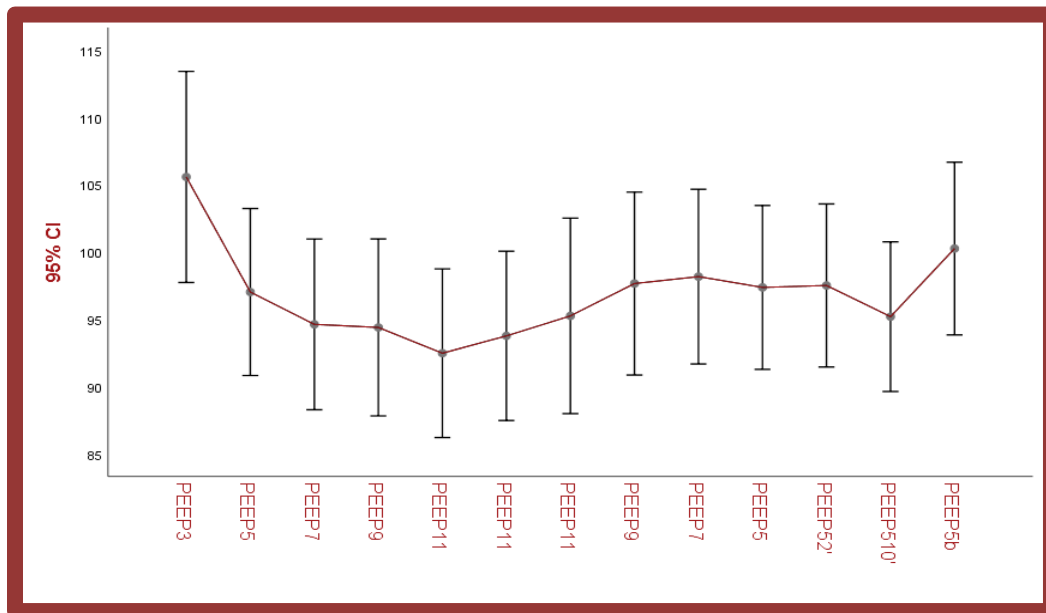
Grafikon 5: Promene dijastolnog pritiska na različitim nivoima PEEP-a u I grupi



Grafikon 6: Promene srednjeg arterijskog pritiska tokom titracije PEEP-a u I grupi



Grafikon 7: Promene pulsa tokom na različitom nivou PEEP-a u I grupi



U Tabeli 5.5 su prikazane učestalosti komplikacija u I grupi tokom manevra. Nije zabeležena ni jedna komplikacija kod ispitivane dece.

Tabela 5.5: Učestalost komplikacija tokom titracije PEEP-a u eksperimentalnoj grupi

| | Komplikacija | | n (%) |
|--------------|--------------|----------|----------|
| | Da | Ne | |
| Desaturacija | 0 | 35(100%) | 35(100%) |
| Bronhospazam | 0 | 35(100%) | 35(100%) |
| Pneumotoraks | 0 | 35(100%) | 35(100%) |
| Hipotenzija | 0 | 35(100%) | 35(100%) |
| Bradikardija | 0 | 35(100%) | 35(100%) |

Postoperativna desaturacija

U Tabeli 5.6 su prikazane učestalosti neposrednih postoperativnih komplikacija u obe grupe.

Jedina postoperativne komplikacija koja je zabeležena bila je postoperativna desaturacija definisana kao $SpO_2 < 94\%$. Pošto uslovi za Hi kvadrat test nisu ispunjeni, koristili smo Fišerov test tačne verovatnoće koji je pokazano da ne postoji statistički značajna razlika u učestalosti postoperativne destauracije između dve grupe.

Tabela 5.6: Komplikacije na buđenju u obe grupe

| | | grupa | | p vrednost |
|---------------|----|-------|----|------------|
| | | E | K | |
| desaturacija | da | 1 | 4 | 0,19* |
| | ne | 34 | 31 | |
| dispneja | da | 0 | 0 | |
| | ne | 35 | 35 | |
| laringospazam | da | 0 | 0 | |
| | ne | 35 | 35 | |
| pneumotoraks | da | 0 | 0 | |
| | ne | 35 | 35 | |

*Fišerov test tačne verovatnoće

VI DISKUSIJA

Više od tri decenije PEEP se koristi za poboljšanje funkcije pluća kod pacijenata na mehaničkoj ventilaciji. Uglavnom smatra se da u opsegu od 7-15 cmH₂O treba da prevenira perioperativnu deterioraciju funkcije pluća.⁹¹ Imajući u vidu da i dalje nema dovoljan broj studija koje uključuju decu, većina podataka o intraoperativnom preventivnom korišćenju PEEP-a je dobijeno iz studija na odraslim pacijentima i ekstrapolirano je na pedijatrsku populaciju. Poslednji vodiči koji se odnose na mehaničku ventilaciju dece i upotrebu PEEP-a preporučuju primenu PEEP-a od 3 do 5 cmH₂O kod dece sa zdravim plućima i titraciju PEEP-a kao način prevencije kolapsa alveola.

Iako je jasno iz zvaničnih preporuka da titracija PEEP-a predstavlja priznatu metodu još uvek nije jasno definisano do kojih vrednosti i kako treba titrirati PEEP u cilju preveniranja perioperativnog kolapsa alveola.⁸⁵ Naše istraživanje je imalo za cilj da utvrdi kakav efekat ima postepena ushodna i nishodna titracija PEEP-a od 5 do 11 cmH₂O na funkciju pluća, odnosno da pokaže da li je efikasna u reateraciji alveola kod dece sa zdravim plućima na mehaničkoj ventilaciji i shodno ishodu, ima li smisla koristiti je kao preventivni manevar tokom opšte anestezije. Za praćenje promena uzrokovanih titracijom PEEP-a koristili smo metode koje su lako dostupne kliničarima i koje se koriste u svakodnevnoj praksi. Istraživanjem smo pokazali da navedena titracija poboljšava oksigenaciju i eliminaciju CO₂ u ispitivanoj grupi u odnosu na kontrolnu; smanjuje intrapulmonalni šant u ispitivanoj grupi u odnosu na kontrolnu; poboljšava komplijansu pluća u ispitivanoj grupi u odnosu na kontrolnu; ne dovodi do povećanja pritiska u disajnim putevima koji bi predstavljali rizik za razvoj pneumotoraksa; ne izaziva hemodinamsku nestabilnost i ne utiče na učestalost postoperativne destauracije među ispitivanim grupama.

Jednostavan način za procenu transfera kiseonika preko alveolokapilarne membrane je poređenje između rastvorenog kiseonika u krvi i udahnutom vazuhu. To se postiže određivanjem $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ odnosa. $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ odnos je parametar koji je lako dostupan kliničarima i koristi se svakodnevno. Računa se iz arterijskih gasnih analiza i jedan je od prvih parametara koji se određuju prilikom procene oksigenacije. Kod osoba sa zdravim plućima on direktno zavisi od PaO_2 (sekundarni ishod ove studije) i pri konstantom FiO_2 menja se samo pod uticajem PEEP-a. Zbog ovih karakteristika smo ga definisali kao primarni ishod istraživanja.

Opisana primena PEEP-a je poboljšala oksigenaciju u ispitivanoj grupi pre i posle titracije kao i u odnosu na kontrolnu grupu. Ispitivanja sprovedena na temu uticaja primene različitih nivoa PEEP-a na oksigenaciju su vršena i na animalnim modelima i u kliničkom radu na dobrovoljcima, sa ili bez patološkog procesa na plućima. Dobijeni podaci iz literature se razlikuju. Neke studije su dokazale pozitivan efekat na oksigenaciju dok u je u nekim studijama očekivani efekat izostao.. U eksperimentalnom modelu zdravih pluća laboratorijskih životinja, primena PEEP-a od 5 -20 cmH_2O dovela je do povećanja $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ indeksa i PaO_2 odnosno poboljšanja oksigenacije.^{92,93} Pozitivan efekat na oksigenaciju takođe je dobijen i kod adultnih pacijenata kada je primenjena ventilacija PEEP-om od 6 i 10 cmH_2O .^{94,95}

Kod dece obolele od akutnog respiratornog distresa, nishodna titracija PEEP-a od 25 cmH_2O do “open lung PEEP” dovela je do poboljšanja $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ indeksa, odnosno oksigenacije.⁸⁹ Naši rezultati su slični navedenim, međutim, ne možemo da suprotne ignorišemo podatke koji ukazuju da primena PEEP nekada ne poboljšava oksigenaciju. U eksperimentalnom modelu na životinjama primena PEEP-a od 5 do 7 cmH_2O nije dovela do poboljšanja $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ indeksa ali je usporila porast elstanse pluća koji je korišćen kao marker derekrutmanta.⁹⁶ U studiji sa

adultnim pacijentima Wetteslev i kolege su pokazale poboljšanje oksigenacije nakon primene PEEP-a u eksperimentanoj grupi ali ne i u poređenju sa kontrolnom.⁹⁷ Slično prethodnom, kod dece nakon kardiopulmonalnog bajpasa primena PEEP-a od 8 cmH₂O nije dovela do poboljšanja PaO₂/FiO₂ indeks u poređenju sa ventilacijom bez PEEP-a.⁹⁸ Naši ispitanici su imali zdrava pluća, i atelektaze koje su nastale su isključivo posledica opšte anestezije i mehaničke ventilacije. Nismo “kreirali” atelektaze prethodnim derekrutantom (npr prethodna aspiracija iz trahelanog tubus-a). Za razliku od toga, populaciju u navedenim studijama se izostankom efekta na oksigenaciju činili su pacijenti sa “povređenim” plućima. Primena PEEP-a od 11 cmH₂O u našoj studiji je bila dovoljna da poboljša oksigenaciju kod zdravih pluća. Primna PEEP-a od 8 cmH₂O, u studiji Scohy i kolega nije bila dovoljna da poboljša oksigenaciju povređenih pluća. Zvanični udžbenici koji govore o problematici upotrebe PEEP-a u mehaničkoj ventilaciji navode činjenicu koju treba imati na umu u svakodnevnom radu a to je da PEEP modifikuje PaO₂/FiO₂ i shodno tome jedna ista vrednost indeksa može da se dobije pod potpuno različitim respiratornim uslovima.⁹⁹ Iz tog razloga se nekada javi klinički problem nepostizanja željene oksigenacije pri manipulaciji PEEP-om. Međutim, ono što nas kao kliničare interesuje je pitanje: da li je poboljšanje oksigenacije znak reaeracije alveola? Da li bolja oksiegancija znači da je angažovana maksimalna respiratorna površina pluća i da smo rešili problem atelektaza ? Prema dosadašnjim ispitivanjima najverovatniji odgovor na ovo pitanje je “ne”. Kako je pokazano u eksprimentalnim uslovima poboljašnje okisgenacije nije uvek posledica reaeracije bezvazdušnih delova pluća, već može biti posledica povećanog protoka krvi kroz njih. Tako da, u kliničkim uslovima, u svakodnevnoj praksi, prilikom evaulacije funkcije pluća posebno u smislu rekrutmana, odnosno povećanja raspoložive respiratorne površine, oksigencija ne bi trebalo da

bude jedini marker. Evaluacija respiratorne funkcije bi trebalo da se vrši i na osnovu drugih parametara.¹⁰⁰

Kada govorimo o ventilaciji odnosno eliminaciji CO₂ uloga PEEP-a, kao distenzionog pritiska je da održava otvorene disajne puteve i na takav način da povećava alveolarnu ventilaciju. U našoj studiji je je pokazan očekivani efekat PEEP-a, PaCO₂ se snizio u donosu na početne vrednosti. Rezultati studija na životinjama i odraslim pacijentima prilikom primene PEEP-a 5 i 10 cmH₂O i 6 i 12 cmH₂O su isti kao i naši, pokazuju redukciju PaCO₂.^{92,101,80} Vrednosti PaCO₂ nakon našeg manevra je bila ispod 35mmHg u eksperimentalnoj grupi i ta vrednost je bila niža upoređujući sa kontrolnom grupom. Iako je pokazana titracija PEEP-a 5-11 cmH₂O očigledno održala disajne puteve otvorene i promovisao eliminaciju CO₂ ovaj pad PaCO₂ se definiše kao hipokapnija. U prethodno pomenutim studijama "izlazni" PaCO₂ ali je bio u normokarbijskom opsegu. Važno je napomenuti da postoje ispitivanja u kojima primena PEEP-a nije dovela do bolje eliminacije CO₂.⁸⁹ Verovatno objašnjenje za ovakav efekat leži u činjenici da na nastanak i eliminaciju CO₂ kao krajnjeg produkta metabolizma, utiče veliki broj faktora (koji mogu da se jave u kliničkim stanjima) ne samo mehanička ventilacija pluća.

P(A-a)O₂ je jednostavan i pouzdan pokazatelj promena fiziološkog šanta kod kardiorespiratorno stabilnih pacijenata pri konstantnom FiO₂. Dostupan je izračunavanju u svakodnevnom radu prema formuli $P(A-a)O_2 = (FiO_2 \times 713 - PaCO_2 \times 1,25) - PaO_2$. U studiji je titracija PEEP dovela do smanjenja fiziološkog šanta: P(A-a)O₂ se smanjio u eksperimentalnoj grupi pre i posle titracije kao i posle titracije u poređenju sa kontrolnom grupom. U literature smo pronašli rezultate slične našim. U studijama sprovedenim na odraslim pacijentima i laboratorijskim životinjama.^{93,102,103}

Ambrosio i kolege su kod konja u opštoj anesteziji zabeležile redukciju $P(A-a)O_2$ sa povećanjem PEEP-a od 5 do 20 cmH_2O .⁹³ Slično, kod pacijenata bez intrakardijalnog šanta, $P(A-a)O_2$ razlika se smanjila nakon aplikacije PEEP-a od 10 cmH_2O .¹⁰² Marvel i kolege su pokazali da je ventilacija pozitivnim pritiskom sa dodatkom PEEP-a od 10 cmH_2O prouzrokovala značajno smanjenje $P(A-a)O_2$ kod pacijenata nakon koronarnog bajpasa.¹⁰³ Pomenute studija na ljudima se razlikuju u odnosu na našu studiju po karakteristikama ispitivane populacije. Mi smo ispitivali efekat kod kardiorespiratorno zdrave predškolske dece a kolege kod odraslih pacijenata sa kardiološkim komorbiditetom. Međutim, u obe pomenute studije autori su atenuirali uslove koji bi mogli da limitiraju upotrebu $P(A-a)O_2$ gradijenta. Svi uzorci u njihovoj studiji su uzimani kada su pacijenti bili kardiorespiratorno stabilni i pri konstantom FiO_2 , što je slično sa uslovima naše studije.

U ovoj studiji smo kao pokazatelj mehanike pluća koristili dinamsku komplijansu.¹⁰⁴ Dinamski plućna komplijansa se meri u prisutvu protoka gasa i obrnuto je proporcionala PIP-u: $[C_{dyn} = V_t / (PIP - PEEP)]$. Pomoću ovog pokazatelja promene respiratorne mehanike se uočavaju odmah, pored kreveta pacijenta, ne zahtevaju nikakvo proračunavanje zato što je inkorporiran softverski na velikom broju ventilatora i direktno se očitava sa monitora. Ova mogućnost je veoma važna zato što omogućava kliničaru da proceni efekat tretmana odmah. Kao što je prikazano u rezultatima, dinamska komplijansa pluća se poboljšala u ispitivanoj grupi nakon titracije PEEP-a kao i upoređujući sa kontrolnom grupom. Slični rezultati su objavljeni i u eksperimentima na životinjama. kod kojih je veštački izazivana trenutna povreda pluća kao i kod onih životinja sa zdravim plućima Titracija PEEP-a od 5,10,15 i/ili 20 cmH_2O kod životinja je dovela do porasta komplijanse pluća.^{93,92,105} Iako su pomenuti rezultati slični rezultatima ove

studije važno je napomenuti izvesno ograničenje samog eksperimenta na životinjama koje se odnosi na mehanizam nastanka atelektatičnih delova pluća a predstavlja važnu razliku u odnosu na našu studiju. Kod životinja je izazivana trenutna, veštačka atelektaza za razliku od kliničkih okolnosti kada se atelektaza razvija sporo, tokom vremena uz aktivaciju infalamatornog odgovora.

U ispitivanjima na ljudima, skoro objavljena studija kod odraslih osoba ASA I i II statusa, bez kardiorespiratornog komorbiditeta je pokazala da titracija PEEP-a od 4 do 12 cmH₂O dovodi do poboljšanja komplijanse pluća.¹⁰⁶ Isto tako, subanaliza podataka jedne od najpoznatijih studija o primeni PEEP - PROVHILO (*PRO*protective Ventilation using *HI*gh versus *LO*w PEEP trial) trajala pokazala je pluća odraslih pacijenata bez kardiorespiratornog komorbiditeta postaju komplijantna nakon ventilacije PEEP-om od 12 cmH₂O.¹⁰⁷ Kada govorimo o deci sa zdravim plućima i ideje o preventivnoj primeni PEEP-a, podaci u literature su ograničeni. Cruces i kolege su pokazali da primena PEEP-a od 5 cmH₂O kod dece do 15 godina (median 4 godine) dovodi do popravljavanja plućne komplijanse.¹⁰⁸ Većina studija objavljenih ranije na tu temu koristila je PEEP 4-5 cmH₂O i dala iste rezultate kao i napred pomenuta. Najverovatnije je da pozitivan efekat relativno niskog PEEP-a nastaje kao posledica delovanja na atelektaze nastale u kratkom vremenu, slično kao i u načoj studiji. Na osnovu ekperimentalnih podataka dobijenih ispitivanjem mehanike modela pluća u laboratorijskim uslovima znamo da poboljšanje komplijanse pluća nastaje kao rezultat redukcije neventiliranih i loše ventiliranih delova pluća (budući da distribucija ventilacije nije uniformna u plućima).⁹⁶ Titracija PEEP-a do 15 cmH₂O smanjuje površinu kolabiranih i loše aerisanih disajnih prostora sa 31% na PEEP-u 0 cmH₂O do 7% na PEEP-u od 15 cmH₂O. Pokazano je da se inicijalna reaeracija događa na PEEP-u manjem od 10 cmH₂O.⁹⁶ PEEP ne utiče jedino na kolabirane i loše aerisane disajne prostore. Utiče i na

normalno aerisane delove, povećava njihov volumen dovodeći do predistendiranosti.

Eksperimenti na laboratorijskim životinjama pokazuju da bi predistendiranost mogla da se dogodi na vrednosti PEEP od 9 cmH₂O ali ne na vrednosti od 7-8 cmH₂O^{100,94} U kliničkim uslovima, vrednost PEEP-a na kojoj se javlja predistendiranosti teže može da se generalizuje jer zavisi od stanja pacijenta, i zato je neophodna individualna titracija PEEP-a.

Skorašnje ispitivanje na dobrovoljcima prilikom primene PEEP-a od 2 cmH₂ i 12 cmH₂O nije moglo da pokaže značajnu razliku u smislu predistendiranosti između dva grupe ispitanika, kod samo jednog pacijenta koji se ventilirao visokim PEEP-om je zabeležena predistendiranost.¹⁰⁰ U našoj studiji je tokom spore ushodne tiracije PEEP-a plućna komplijansa dostigla maksimum na PEEP-u od 11cmH₂O. Nakon dvominutne ventilacije PEEP-om 11 cmH₂O zabeležen je pad komplijanse za 9% koji nije bio ni klinički ni statistički značajan ali zaslužuje komentar.

Moguće je, imajući u vidu pomenute podatke,²⁰ da je nastao kao posledica predistendiranosti.⁹⁶

Da bi se doneo “siguran” zaključak na osnovu pomenute opservacije potrebna su dalja ispitivanja ponašanja komplijanse i drugačiji dizajn studije. Za sada možemo da kažemo da je efekat ispitivane titracije PEEP-a od 5-11 cmH₂O bio pozitivan. Plućna Komplijansa pluća u eksperimentalnoj ispitivanoj grupi je bila bolja nakon titracije PEEP u odnosu na kontrolnu grupu.

Saznanje o potencijalnom riziku od nastanka braotraume među kliničarima, ograničava uporebu visokih vrednosti PEEP-a. Visoke vrednosti PIP i Paw su okarakterisane kao traumatične za plućni parenhim. Visok PIP se povezuje sa nastankom pneumotoraksa dok je povišen Paw udružen i sa nastankom pneumotoraksa i redukcijom udarnog volumena srca.¹⁰⁹ U slučaju tenzionog pneumotoraksa, koji se karakteriše kao podmukla komplikacija mehaničke

ventilacije.¹¹⁰ PIP će porasti a dinamička komplijansa pluća će se sniziti. Kada koristimo PCV mod ventilacije kao što smo koristili u našoj studiji, da bi nastala ovakva trauma, osim PEEP-a, podešeni P_{insp} mora da bude visok zato što je u osnovi algoritma ovog moda ventilacije jednakost : $PIP = P_{insp} + PEEP$. Kako je pokazano u eksperimentima na životinjama, distezioni pritisci koji bi indukovali barotraumu su mnogo viši od onih koje smo mi koristili u našem istraživanju.¹¹¹ U pomenutoj studiji, čak i sa PEEP-om od 20 cmH₂O, visok P_{insp} preko 60 cmH₂O je bio faktor koji je doveo do pneumotoraksa kod laboratorijskih životinja. Faktor sigurnosti našeg ispitivanja (poglavlje IV), je bio iznenadni porast PIP preko 30 cmH₂O. Izmereni PIP tokom titracije PEEP-a u našoj studiji iznosio je maksimalno 17 cmH₂O i maksimalni primenjeni PEEP je bio 11 cmH₂O. Tokom titracije PEEP nismo menjali inicijalno podešen P_{insp} i respiratornu frekvencu, tako da je jedini faktor koji je mogao da utiče na PIP bio PEEP. Nije zabeležen ni jedan slučaj desaturacije niti pneumotoraksa u eksperimentalnoj grupi.

Iako primena PEEP-a ima povoljan efekat na plućnu funkciju svakako treba razmotriti njegov potencijalno negativni efekat na hemodinamiku. U cilju procene kakav hemodinamski efekat izaziva predstavljena titracija PEEP-a koristili smo lako dostupne parametre koji se koriste u svakodnevnoj praksi : MAP, SBP and HR. PEEP povećava intratorakalni pritiskak. Kao posledica toga ,venski priliv u srce se smanjuje, afterload desne komore se povećava a ventrikularna komplijansa i kontraktilnost se smanjuju.^{112,113}

Povećanje afterloada desne komore dovodi do pomeranja interventrikularnog septum u levo što smanjuje end dijasolni prečnik levog srca.¹¹⁴

Kod hipovolemičnih i normovolemičnih pacijenta PEEP smanjuje udarni volumen srca zbog smanjenog venskog priliva.¹¹³

Pomenute promene srčane funkcije mogu i ne moraju da budu klinički značajne odnosno detektabilne uobičajenim svakodnevnim modalitetima monitoringa.¹¹⁴

Tokom titracije PEEP-a nismo zabeležili ni jedan slučaj hipotezije niti bradikardije koji bi ukazivao na kompromitovanu srčanu funkciju. Svi pacijenti u eksperimentalnoj grupi su bili hemodinamski stabilni. Upoređivanjem naših rezultata sa dostupnom literaturom naišli smo na interesantne podatke. U sistematskom pregledu literature (n = 10) u kome je analiziran hemodinamski efekat primene niskog PEEP (med 0, IQR 0-5) u odnosu na visok PEEP (med 10, IQR 3-20) kod laboratorijskih životinja bez plućne bolesti u samo dve studije primena visokog PEEP-a nije uzrokovala hipotenziju ni bradikardiju.¹¹⁵ U studiji Ambrosija i kolega titracija PEEP-a do 20 cmH₂O tokom 15 minuta je dovela do redukcije udarnog volumena srca, srčanog indeksa, sistemskog i plućnog vaskularnog otpora kada je dostignut nivo PEEP-u od 20 cmH₂O. Međutim, ove promene nisu bile klinički evidentne niti značajne. Životinje su bile hemodinamski stabilne bez ikakve razlike u SF i MAP-u prilikom untragrupnog i međugrupnog poređenja.⁹³ Slično, kod hemodinamski stabilne dece nakon operacije urođene srčane mane prilikom primene PEEP-a od 4-20 cmH₂O došlo je do pada srčanog indeksa ali ovaj nalaz, takođe, nije bio klinički značajan.^{116,117}

Kod hemodinamski stabilnih pacijenata SF i MAP mogu da budu redukovani primenom PEEP-a ali to smanjenje je obično malo da ne ugrožava pacijenta. Nekoliko studija je koristilo MAP i SF za procenu hemodinamskog efekta primene PEEP-a kod hemodinamski stabilnih pacijenata, što je isti scenarijo kao i u našoj studiji. Prema njihovim podacima, iako MAP i SF mogu da budu smanjeni i do 5% pri PEEP-u od 10 cmH₂O ovo smanjenje nije definisano kao hipotenzija ili bradikardija.^{118,119}

U našoj studiji je na PEEP-u od 11 cmH₂O izmerena najniža vrednost MAP od 72 mmHg što ne može da se protumači kao hipotenzija.^{87,88}

Isto tako, način na koji se manipuliše PEEP-om izgleda da ima uticaja na hemodinamiku. U gore pomenutih studiji Ambrosija i kolega PEEP je titriran do 20 cmH₂O tokom 15 minuta, odnoso sporu. Čini se da spora titracija PEEP-a izaziva manju cirkulatornu depresiju. Ovo zapažanje su ilustrovali kolege u studiji u kojoj su upoređivale sporu titraciju PEEP-a do 15 sa brzim titriranjem do 10 i 20 cmH₂O. Prvi opisani način je izazvao manju depresiju cirkulacije.⁸⁰

Za problematiku načina ventilacije pacijenta i hemodinamskog efekta PEEP-a značajan je revijalni rad kolega Berger-a and Takala-a.¹¹³ U svom radu kolege su diskutovale o uticaju PEEP-a na hemodinamiku, preciznije, na sistemski pritisak punjenja (MSFP) i venski priliv kao glavne faktore čija promena, pod uticajem PEEP-a, utiče na udarni volumen srca. Istakli su kontraverzne podatke eksperimentalnih istraživanja u kojima pojedine studije beleže nepromenjen venski priliv i udarni volumen ili smanjen udarni volumen pri ventilaciji sa PEEP-om od 10-20 cmH₂O. Nekoliko godina ranije isti autor je ispitivao uticaj ventilacije PEEP-om od 5-10 cmH₂O sa stabilnim pritiscima ventilacije na MSFP, venski priliv i otpor venskom prilivu. Sve navedene determinante nisu bile promenjene, udarni volume srca i hemodinamika u ovom ispitivanju su bile nepromenjene.¹²⁰ Kao najverovatniji razlog za ovakav ishod istraživanja autori su naveli mogućnost da je ventilatorna strategija niskim pritiscima i malim volumenima (tzv. lung protective strategy) razlog za izostanak efekta na hemodinamiku. Ovaj podatak je važan za tumačenje odsustva hemodinamskog efekta u našoj studiji zato što je naš protokol ventilacije upravo i dizajniran kao protektivan. (poglavljje IV)

Kao što je navedeno u uvodnom delu, postoperativna desturacija je sigurno najčešća postoperativna komplikacija kod dece. Najčešći uzroci su centralna opioidna depresija disanja, laringospazam, bronhospazam ili prisustvo intraoperativno nastalih atelektaza. U našoj studiji je bilo ukupno 5 slučajeva desaturacije i ovaj podatak nije statistički značajan. Kod svih pacijenata izmerene vrednosti SpO₂ nisu bile ispod 94% nisu trajale duže od 30 sekundi. Pojedinačnom analizom slučajeva uzroci desaturacije su bili sledeći: kod jednog pacijenta u I grupi razlog je bila hipotermija, kod jednog pacijenta u K grupi razlog je bila centralna depresija disanja a kod ostala 3 pacijenta u K grupi, desaturacija je nastala na operacionom stolu po ekstubaciji. Ordiniranjem pozitivnog pritiska od 5 cmH₂O i O₂ od 60% preko maske ovim pacijentima izmerene vrednosti saturacije su se podigle iznad 94%. Ne možemo sa sigurnošću da tvrdimo da je kod ova poslednja 3 pacijenta desaturacija provocirana niskim FRC-om, odnosno intraoperativno nastalim atelektazama koje nisu razrešene pre ekstubacije. Da bi doneli validnije mišljenje vezano za ovu opsrevaciju potrebno je osmisliti drugi studijski dizajn.

VII ZAKLJUČAK

Sprovedenim istraživanjem potvrđeni su sledeći postavljeni ciljevi istraživanja:

1. Postepena spora titracija PEEP-a od 5 -11 cmH₂O kod zdrave dece uzrasta od 3-7 godina tokom opšte anestezije sa mišićnom paralizom dovodi do utiša na oksigenaciju tako što dovodi do poboljšanja oksigenacije odnosno PaO₂/FiO₂ indeksa.
2. Postepena spora titracija PEEP-a od 5 -11 cmH₂O utiče na eliminaciju CO₂ tako što poboljšava eliminaciju ugljen dioksida, odnosno smanjuje PaCO₂.
3. Postepena spora titracija PEEP-a od 5 -11 cmH₂O utiče na mehaniku pluća, odnosno poboljšava dinamsku komplijansu

Opisana titracija PEEP-a poboljšava oksigenaciju i ventilaciju pluća. Istovremeno poboljšava i modulira komplijansa pluća uz redukciju intrapulmonalnog šanta i optimizaciju ventilaciono-perfuzionog odnosa. Iako uvođenje PEEP-a u mehničku ventilaciju može uticati na intrapulmonalni vaskularni otpor sa reperkusijama na hemodinamiku opisana titracija PEEP-a nije kompromitovala hemodinamske odnose kod pacijenata. Takođe, pokazano je da predstavljen metod primene PEEP-a ne predstavlja rizik za nastanak pneumotoraksa. Sprovedeni ispitivanjem nije dokazano da opisan način titracije PEEP-a smanjuje incidencu postopertivne desaturacije.

Ispitivana metoda postepenog povećanja PEEP-a za 2 cm H₂O je jednostavna i lako primenljiva u svakodnevnom kliničkom radu. Predstavlja bezbednu strategiju modifikacije funkcije pluća, prevencije atelektaza i optimizacije komplijanse pluća.

Literatura

1. Bartlet et al. Origin and regulation of spontaneous deep breaths. *Resp Physiol* 1971;12(2):230-238
2. Ferris BG et all. The effect of deep and quiet breathing on pulmonary compliance in man. *J Clin Invest* 1960;39:143-149
3. Bendixen et al. Pattern of ventilation in young adults. *J Apply Physiol* 1964; 19:195-198.
4. Bendixen et al. Atelectasis and shunting during spontaneous ventilation in anesthetized subjects. 1964; 25:297-301
5. Diet P et al. Pulmonary consequences of deep breath revisited. *Biol Neonate* 2004;85(4):299-304
6. Okada Y, Kuwana S, Ohu Y. Location and function of brainstem neuronal mechanism for respiratory control. *Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zassi* 2007;27:207-2014
7. Firth PG. Haver EK. *Essentials of pulmonology*. U: Cote, Lerman, Todres *A practice of anesthesia in infants and children*, 4th ed.Saunders Elsevier,2009; 221-236
8. Kalezić n. Acidobazna ravnoteža i poremećaji. U: Kalezić N, Ugrinović Đ: *Anestezija i intenzivno lečenje hirurških bolesnika*, Medicinski fakultet Kragujevac, 2010;156-183
9. Mackenzie I. *Special considerations in infants and children*. U: Mackenzie I. *Core topics in mechanical ventilation*, Cambridge University Press, 2008: 296-329
10. Tach BT *Maturation and transformation of reflexes that protect the laryngeal airway from liquid aspiration*. *Am J Med* 2001;111(8A):69s-77s
11. Wheeler M., Cote C.J., Todres D.I. *The pediatric airway*. U: Cote, Lerman, Todres *A practice of anesthesia in infants and children*, 4th ed.Saunders Elsevier,2009;237-278

12. Insoft RM, Todres I:D. Growth and development.U: Cote, Lerman, Todres A practice of anesthesia in infants and children, 4th ed.Saunders Elsevier;2009:7-24
13. Insoft RM, Todres I:D. Growth and development.U: Cote, Lerman, Todres A practice of anesthesia in infants and children, 4th ed.Saunders Elsevier;2009:7-24
14. Coalson J.J. Structure of the respiratory sistem. U: Fuhrman BP, Zimmerman J Pediatric Critical Care, 3rd ed.Mosby Elsevier, 2005; poglavlje 31
15. Guttentag S.H, Fraga M.V., Andropulus D. Developmental physiology of the respiratory system. U: Gregory G.A, Andropoulos D.A Gregory's Pedaitric Anesthesia, 5th ed.Willey-Balckwell;2012: 95-115
16. Brody JC, Therlbeck WM. Development, growth and aging of the lung. In:Fisherman JP Handbook of physiology:the respiratory system- mechanics of breathing.American Physiological Society; 1986: 355-386
17. Howard E.J., Martin L.D. Respiratory physiology U: Wheeler at all. The respiratory tract in pedaitric critical illness and injury, Springer-Vergal London Limited, 2009;poglavlje 1
18. Mansell A et all. Airway closure in children J Appl Physiol 1972;62:1117-1123
19. Lopes J et al. Importance of inspiratory muscle tone in maintenance of FRC in the nweborn. J Appl Physiol 1981;51:830-4
20. Stark et al. Regulation of end-expiratory lung volume during sleep in premature infants. J Appl Physiol 1987;62:1117-23
21. Papastamelos et al. Developmental changes in chest wall compliance in infancy and early childhood. J Appl Physiol 1995;78:179-84
22. D'Angelo E. et al. Respiratory mechanics in anesthetiyed paralyzed humans: effects of flow, volume and time.J Apply Physiol 1989;67:2556-64

23. Bachofen H. et al. Lung tissue resistance in healthy children. *Pediatr Res* 1968;2:119-24
24. Morgan GE et al. *Respiratory physiology & Anesthesia*, U: Morgan's & Mikhail's Clinical Anesthesiology, McGraw-Hill 2013;487-525
25. Dobbins TL, Nisbet HI, Pelton DA, Levison H. Functional residual capacity (FRC) and compliance in anesthetized paralyzed children. II Clinical results. *Can Anaesth Soc J* 1973;20:322-33 (18)
26. Froese AB, Bryan AC. Effects of anesthesia and paralysis on diaphragmatic mechanics in man. *Anesthesiology* 1974;41:242-55 (20)
27. Warner DO. Diaphragm function during anesthesia: Still crazy after all these years. *Anesthesiology* 2002;97 (2):259-297 21
28. Pelosi P et al. The prone positioning during general anesthesia minimally affects respiratory mechanics while improving functional residual capacity and increasing oxygen tension. *Anesth Analg* 1995;80:955-60 22
29. Von Ungren-Sternberg B et al. Prone equals prone? Impact of positioning techniques on respiratory function in anesthetized and paralyzed healthy children. *Intensive care Med* 2007;33(10):1771-7 23
30. Von Ungren-Sternberg B et al. Decrease in functional residual capacity and ventilation homogeneity after neuromuscular blockade in anesthetized preschool children in lateral position. *Pediatric Anaesth* 2007;17(9):841-5 24
31. Von Ungren-Sternberg B et al. The impact of positive end-expiratory pressure on functional residual capacity and ventilation homogeneity impairment in anesthetized children exposed to high levels of inspired oxygen. *Anesth Analg* 2007;104:1364-8 25
32. Von Ungren-Sternberg B et al. Decrease of functional residual capacity and ventilation

- homogeneity after neuromuscular blockade in anesthetized infants and preschool children. *Anesthesiology* 2006;105 (4):670-674 (19)
33. Fletcher ME et al. Respiratory compliance during sedation, anesthesia and paralysis in infants and young children *J Appl Physiol* 1991;70:1977-82 26
 34. Keldan I et al. Work of breathing during spontaneous ventilation in anesthetized children: a comparative study among the face mask, laryngeal mask and endotracheal tube. *Anesth Analg* 2000;91:1381-8 27
 35. Von Ungren-Sternberg B et al. Impact of depth of propofol anesthesia on functional residual capacity and ventilation distribution in healthy preschool children. *Br J Anaesth* 2007;98:503-8 28
 36. Hashiba E et al. Effects of propofol on bronchoconstriction and bradycardia induced by vagal nerve stimulation. *Acta Anesthesiol Scand* 2003;47:1059-1063 29
 37. Shulman D et al. The effect of ketamine on the functional residual capacity in young children. *Anesthesiology* 1985;62:551-556 30
 38. Von Ungren-Sternberg B et al. A deeper level of ketamine anesthesia does not affect functional residual capacity and ventilation distribution in healthy preschool children. *Pediatric Anesthesia* 2007;17:1150-1155 31
 39. Desflurane but not Sevoflurane impairs airway and respiratory tissue mechanics in children with susceptible airways 32
 40. Fahnensctich H et al. Fentanyl-induced chest wall rigidity and laryngospasm in preterm and term infants. *Crit Care Med* 2000;28:836-9 33
 41. Abrams JT et al. Upper airway closure: a primary source of difficult ventilation with sufentanil induction of anesthesia *Anesth Analg* 1996;83:629-32 34

42. Von Ungren-Sternberg B et al. The impact of oral premedication with midazolam on respiratory function in children. *Pediatric Anesthesiology* 2009;108 (6):1771-5 35
43. Von Ungren-Sternberg B et al. The effect of caudal block on functional residual capacity and ventilation homogeneity in healthy children. *Anaesthesia* 2006;61:758-763 36
44. Komay R., Bodenham A., Paramasivam E. Pulmonary atelectasis in anesthesia and critical care. *Continuing education in Anesthesia, Critical Care & Pain* 2013;14(5):236-245
45. <https://www.msmanuals.com/professional/pulmonary-disorders/bronchiectasis-and-atelectasis/atelectasis>
46. <https://emedicine.medscape.com/article/296468-workup>
47. Tussman G. et al. Effect of recruitment maneuver on atelectasis in anesthetized children. *Anesthesiology* 2003;98:14-22
48. Damgaard-Penderson K, Qvist T. Pediatric pulmonary CT-scanning. Anaesthesia-induced changes. *Pediatr Radiol* 1980;9:145-8
49. Lutterbey G, Wattjes MP, Doerr D, Fischer NJ, Gieseke J, Schild HH. Atelectasis in children undergoing either propofol infusion or positive pressure ventilation anesthesia for magnetic resonance imaging. *Pediatric Anesthesia* 2007;17:121-125
50. Kraymer S, Rehder K, Beck KC, Cameron PD, Didier EP, Hoffman EA: Quantification of thoracic volumes by three dimensional imaging. *J Appl Physiol* 1987;62:591-8
51. Benamer M, Goldman MD, Ecoffey C, Gaultier C. Ventilation and thoracoabdominal asynchrony during halothane anesthesia in infants. *J Appl Physiol* 1993;63:2467-75
52. Nunn JF. *Nunn's Applied Respiratory Physiology*, 3rd ed. London, Butterworth Heinemann. 1987;350-70
53. Hedenstierna G, Strandberg A, Brismar B, Lundquist H, Svensson L, Tockis F. Functional

- residual capacity, thoracoabdominal dimensions and central blood volume during general anesthesia with muscle paralysis and mechanical ventilation. *Anesthesiologz* 1983;62:247-54
54. Rothen HU, Sporre B, Engberg G et al. Reexpansion of atelectasis during general anesthesia may have a prolonged effect. *Acta Anesthesiol Scand*, 1995; 39:118-125)
 55. Rothen HU, Sporre B, Engberg G et al. Atelectasis and pulmonary shunting during induction of general anesthesia- can they be avoided? *Acta Anesthesiol Scand*. 1996; 40:524-529
 56. Habre W, Neonatal ventilation. *Best Pract Res Clin Anesthesiol* 2010;24:353-64
 57. Friedrich B, Schmidt R, Reiss I et al. Changes in biochemical and biophysical surfactant properties with cardiopulmonary bypass in children. *Crit Care Med* 2003;31:284-290
 58. Griese M, Winhammer C, Jansen S et al. Cardiopulmonary bypass reduces pulmonary surfactant activity in infants. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;118:237-244
 59. Jammer I et al. Standards for definitions and use of outcome measures for clinical effectiveness research in perioperative medicine. European perioperative Clinical Outcome (EPCO) definitions: a statement from ESA-ESCIM joint taskforce on perioperative outcome measures. *Eur J Anesthesiol* 2015;32:88-105
 60. Marcus RJ, van der Walt JH, Pettifer JA. Pulmonary volume recruitment restores pulmonary compliance and resistance in anesthetized young children. *Pediatric Anaesthesia* 2002;12:579-584
 61. Rothen HU et al. Prevention of atelectasis during general anesthesia. *Lancet* 1995;345(8962):1387-91
 62. Rothen HU et al. Influence of gas composition on recurrence of atelectasis after a

- reexpansion maneuver during general anesthesia. *Anesthesiology*, 1995;82(4): 832-42
63. Fossum SR et al. Perioperative oxygen saturation levels of pediatric patients. *Journal of Post Anesthesia Nursing*, 1995;10(6):313-9
 64. Cote CJ et al. A single-blind study of pulse oximetry in children. *Anesthesiology*, 1988;68(2):184-8
 65. Slutsky AS. Lung injury caused by mechanical ventilation. *Chest*. 1999;116(1 Suppl):9S–15S
 66. The ARDS network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *The new England Journal of Medicine* 2000;342:1301-1308
 67. Barbas C et al. Mechanical ventilation in acute respiratory failure: Recruitment and high positive end-expiratory pressure are necessary. *Current Opinion in Critical Care* 2005; 11(1):18-28
 68. Stenquist O, Lindgren S, Karason S, Sondergaard S, Lundin S. Warning! Suctioning. A lung model evaluation of closed suctioning systems. *Acta Anesthesiol Scand* 2001;45:167-172
 69. Gatinoni L et al. Regional effect and mechanism of positive end expiratory pressure in early adult respiratory distress syndrome. *Journal of ASA* 1993;269(16):2122-2127
 70. Morgan GE et al. Critical care. In: Morgan GE & Mikhail's. *Clinical Anesthesiology*, 5th ed., McGraw Hill, 2013; chapter 57
 71. Ferrando C et al. Open lung approach versus standard protective strategies: Effects on driving pressure and ventilatory efficiency during anesthesia- a pilot, randomized controlled trial. *PLOS/one* 2017; <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0177399>

72. Gomez H, Pinsky MR. Effects of mechanical ventilation on heart-lung interactions. In: Tobin MJ. Principles and practice of mechanical ventilation, 3rd ed. The McGraw-Hill, 2013, chapter 36;
<https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?sectionid=41692279&bookid=520>
73. Camilo LM et al. End-expiratory pressure and variable ventilation in lung-healthy rats under general anesthesia. PLOS ONE, 2014;9(11):e110817
74. Nesplet et al. Positive end-expiratory pressure improves oxygenation in healthy subjects exposed to hypoxia. PLOS/one, 2013;8(12):e85219
75. Wolf G et al. Reversal of dependent lung collapse predicts response to lung recruitment in children with early acute lung injury Pedaitric Critica Care Medicine 2012; 13(5):509-515
76. Serafini G et al. Pulmonary atelectasis during paeditric anethesia: CT scan evaluation and effect of positive end-expiratory pressure (PEEP). Pediatric Anesthesia 1999;9(3):225-228
77. Pablo Cruces et al. Positive end-expiratory pressure improves elastic working pressure in anesthetized children Cruces et al. BMC Anesthesiology,2018;18:151
<https://doi.org/10.1186/s12871-018-0611-8>
78. Halbertsma F et al. A single recruitmen in ventilated critically ill children can tarnsocate pulmonary cytokines into the circulation. Journal of Critical Care 2010;25:10-15
79. Verbrugge S et al. Lung overinfaltion without positive ned-expiratory pressure promotes bacteremia after experimental Klebsiella oneumoniae inoculation. Intensive Care Medicine 1998;24:172-7
80. Trembaly et al. Injurious ventiltory strategies increase cytikine and c-fos m-RNA expression in an isolated rat lung model. Journal Clinical Investigation 1997;99:944-952

81. Odensted H et al. Slow moderate pressure recruitment maneuver minimizes negative circulatory and lung mechanic side effects: evaluation of recruitmnet maneuvers using electric impendace tomograhny. *Inetsnsive Care Medicine* 2005;31:1706-1714
82. Frank J, Matthay M. Mechanisms of ventilator-induced injury *Critical Care* 2002;7:233-241
83. Nunes S et all. Changes in splanchnic circulation during an alveolar recruitment in healthy porcine lungs. *Anesthesia and analgesia* 2004;98:1432-8
84. Lapinsky S et al. Safety and afficacy of sustained inflation for alveolar recruitment in adults with respiratory failure. *Inetsnsive care Medicine* 1999;25(11)1297-1301.
85. Toth I et al Hemodynamic and respiratory changes during lung recruitment and descending optimal positve end expiratory pressure titration in patients with acute respiratory distress syndrome. *Critical care Medicine* 2007;35(3):787-793
86. Kneyber MC et all. Recommendations for mechanical ventilation of critcally ill children from the Paediatric Mechanical ventilation Concensus Conference (PEMVECC). *Intesive Care Med* 2017; 43:1764-1780
87. McClain CD, McManus ML. Fluid management In: Cote CJ, Lerman J, Anderson BJ. *A practice of anesthesia for infants and children*, 6th ed, Philadelphia:Elsevier;2019:982-1001
88. Haque IU, Zaritsky AL. Analysis of the evidence for the lower limit of systolic and mean arterial pressure in children. *Pediatric Critical Care Medicine* 2007; 8:138-144.;
89. Shung J. Intra-operative hypotension in children: does it matter? *S Afr J Anaesthesiol Analg* 2010; 16:42-44.; World Health Organisation. *Oxygen Therapy for Children* 2016; available at <http://www.who.int>

90. Cruces P, Donoso A, Valenzuela J, Diaz F. Respiratory and hemodynamic effect of a stepwise lung recruitment manoeuvre in pediatric ARDS: a feasibility study. *Pediatr Pulmonol* 2013; 48:1135-43
91. Eric-Marinkovic J, Dotlic R, Janosevic S, Kocev N. Statistics for investigators in medical science. Serbia, Medical Faculty University of Belgrade, 2008; P3:451
92. Neves V.C, Koliski A.,Giraldi D.J. Alveolar recruitment maneuver in mechanic ventilation pediatric intensive care unit. *Rev.Bras Ter Intensiva* 2009;21(4):453-460
93. Michelet P, Roch A, Brousse D et al. Effects of PEEP on oxygenation and respiratory mechanics during one-lung ventilation. *Br J Anaesth.* 2005;**95**(2):267-73
94. Ambrosio AM, Ida KK, Souto MT, Oshiro AH, Fantoni DT. Effects of positive end-expiratory pressure titration on gas exchange, respiratory mechanics and hemodynamics in anesthetized horses. *Vet Anaesth Analg.* 2013;**40**(6):564–72. doi: 10.1111/vaa.12068.
95. Wirth S, Baur M, Spaeth J, Guttman J, Schumann S. Intraoperative positive end-expiratory pressure evaluation using the intratidal compliance-volume profile. *British Journal of Anaesthesia.* (2015) 114:483-490
96. Spadaro S, Karbing DS, Mauri T, Marangoni E, Mojoli F, Valpiani G et al. Effect of positive end-expiratory pressure on pulmonary shunt and dynamic compliance during abdominal surgery. *British Journal of Anaesthesia.* (2016) 116:855-861.
97. Schumann S, Vimalti L, Kawati R, Guttman I, Lichtwack-Aschoff M. Analysis of dynamic intratidal compliance in a lung collapse model. *Anesthesiology.* (2011)114:1111-1117.
98. Wetterslev J, Hansen EG, Roikjaer O, Kanstorp IL, Heslet L. . Optimizing perioperative compliance with PEEP during upper abdominal surgery: effects on perioperative

- oxygenation and complications in patients without preoperative cardiopulmonary dysfunction. *European Journal of Anaesthesiology*. (2001)
- 99.** Scohy TV, Bikker IG, Hofland J, de Jong PL, Bogers AJ, Gommers D. Alveolar recruitment strategy and PEEP improve oxygenation, dynamic compliance of respiratory system and end-expiratory lung volume in pediatric patients undergoing cardiac surgery for congenital heart disease. *Paediatric Anaesthesia*. (2009) 19:1207-1212.
- 100.** Henzler D, Pelosi P, Dembinski R, Ullmann A, Mahnken AH, Rossaint R et al. Respiratory compliance but not gas exchange correlates with changes in lung aeration after recruitment maneuver: an experimental study in pigs with saline lavage lung injury. *Critical care* 2005;9:471-482
- 101.** Rusca M, Proietti S, Schyndler P., Frascarolo P, Hedenstierna G, Spahn DR et al. Prevention of atelectasis formation during induction of general anesthesia . *Anesth & Analgesia*. 2003;97:1835-1839
- 102.** Cujec B, Polasek P, Mayers I, Johnson D Positive end expiratory pressure increases the right-to-left shunting in mechanically ventilated patients with foramen ovale. *Ann Intern Med* 1993;119(9):887-894 Marvel SL, Elliott CG, Tocino I, Greenway LW, Metcalf SM, Chapman RH. Positive end-expiratory pressure following coronary artery bypass grafting. *Chest*. 1986;90(4):537-41 Suarez-Sipmann F, Bohm SH, Tusman G et al. Use of dynamic compliance for open lung positive end-expiratory pressure titration in an experimental study. *Critical Care Medicine* 2007; **35**:214-221.
- 103.** Cagle LA, Franzi LM, Linderholm AL, Last AJ, Adams JY, Harper RW, Kenyon NJ. Effects of positive end-expiratory pressure and recruitment maneuvers in a ventilator – induced injury mouse model. *PlosOne [Electronic Resource]* 2017;12(11):e0187419

- 104.** Cujec B, Polasek P, Mayers I, Johnson D Positive end expiratory pressure increases the right-to-left shunting in mechanically ventilated patients with foramen ovale. *Ann Intern Med* 1993;119(9):887-894Marvel SL, Elliott CG, Tocino I, Greenway LW, Metcalf SM, Chapman RH. Positive end-expiratory pressure following coronary artery bypass grafting. *Chest*. 1986;90(4):537-41Suarez-Sipmann F, Bohm SH, Tusman G et al. Use of dynamic compliance for open lung positive end-expiratory pressure titration in an experimental study. *Critical Care Medicine* 2007; **35**:214-221.
- 105.** Cagle LA, Franzi LM, Linderholm AL, Last AJ, Adams JY, Harper RW, Kenyon NJ. Effects of positive end-expiratory pressure and recruitment maneuvers in a ventilator – induced injury mouse model. *PlosOne [Electronic Resource]*2017;12(11):e0187419
- 106.** Wang Y, Wang H, Wang H, Zhao X, Li S, Chen L. Exploring the intraoperative lung protective ventilation of different positive-end expiratory pressure levels during abdominal laparoscopic surgery with Trendelenburg position. *Ann Transl Med* 2019;7(8):171
- 107.** Antini DD, Hulhe R, Herrmann J, Sulejmani DS et al. Respiratory system mechanics during low versus high positive end-expiratory pressure in open abdominal surgery: A substudy of PROVHILO randomized controlled trial. *Anesth Analg* 2018;126(1):143-149
- 108.** Cruces P, Gozales-Dambrauskas S, Cristiani F, Martinez J et al Positive end-expiratory pressure improves elastic working pressure in anesthetized children. *BMC Anesthesiology* 2018;18:151
- 109.** Cinel I, Smith J, Dellinger PR. General principles of mechanical ventilation. In Parrilo JE, Dellinger PR. *Critical Care Medicine*, Elsevier,2008:153-175, doi:10.1016/b978-032304841-5-5.50011-x

110. Branislav Mojsic, Ana Mandras, Maja Sujica, Sladjana Vasiljevic. Pneumothorax related to mechanical ventilation: Silent enemy. *Serbian journal of experimental and clinical research*, 2016;17(3):267-271
111. Fernandez-Garcia H., Canfran S, de Segura IA, Suarez-Sipman F., Aguado D., Hedenstirena G. Pressure safety range of barotrauma with lung recruitment manoeuvres. *Eur J Anesthesiol* 2013;30(9):567-574 doi: 10.1097/EJA.0b013e3283607875
112. Luecke T, Pelosi P. Clinical review: Positive end-expiratory pressure and cardiac output. *Crit Care*. 2005;9(6):R607–22. doi: 10.1186/cc3877.)
113. Berger D, Takala J. Determinants of systemic venous return and the impact of positive pressure ventilation. *Ann Transl Med*. 2018;6(18):350. doi: 10.21037/atm.2018.05.27.
114. Gernoth C, Wagner G, Pelosi P, Luecke T. Respiratory and haemodynamic changes during decremental open lung positive endexpiratory pressure titration in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care*. 2009;13(2):R59. doi: 10.1186/cc7786.
115. Algera AG, Pisani L, Chaves RCF, Amorim TC, Cherpanath T, Determann R, et al. Effects of peep on lung injury, pulmonary function, systemic circulation and mortality in animals with uninjured lungs-a systematic review. *Ann Transl Med*. 2018;6(2):25. doi: 10.21037/atm.2017.12.05
116. Ingaramo OA, Ngo T, Khemani RG, Newth CJ. Impact of positive end-expiratory pressure on cardiac index measured by ultrasound cardiac output monitor. *Pediatr Crit Care Med*. 2014;15(1):15–20. doi:10.1097/PCC.0b013e3182976251
117. Levett JM, Culpepper WS, Lin CY, Arcilla RA, Replogle RL. Cardiovascular responses to PEEP and CPAP following repair of complicated congenital heart defects. *Ann Thorac Surg*. 1983;36(4):411–6. doi:10.1016/s0003-4975(10)60479-1

- 118.** Bernard D, Brandely A, Scatton O, Schoeffler P, Futier E, Lescot T, et al. Positive end-expiratory pressure does not decrease cardiac output during laparoscopic liver surgery: A prospective observational evaluation. *HPB (Oxford)*. 2017;**19**(1):36–41. doi: 10.1016/j.hpb.2016.10.009.
- 119.** Saner FH, Pavlakovic G, Gu Y, Gensicke J, Paul A, Radtke A, et al. Effects of positive end-expiratory pressure on systemic haemodynamics, with special interest to central venous and common iliac venous pressure in liver transplanted patients. *Eur J Anaesthesiol*. 2006;**23**(9):766–71. doi: 10.1017/S026502150600072X.
- 120.** Berger D, Moller PW, Weber A, Bloch A, Bloechlinger S, Haenggi M, et al. Effect of PEEP, blood volume, and inspiratory hold maneuvers on venous return. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2016;**311**(3):H794–806. doi: 10.1152/ajpheart.00931.2015.

Biografija autora

Dr Ana Mandras, zaposlena na Institutu za majku i dete dr Vukan Čupić, je rođena 1979.godine u Beogradu gde je završila osnovno i srednje obrazovanje (Zemunska gimnazija). Diplomirala je na medicinskom fakultetu u Beogradu 2005.godine sa prosečnom ocenom 8,34 a stekla zvanje specijaliste anesteziologije sa reanimatologijom 2013.godine sa ocenom 5. Godine 2011.je odbranila akademski specijalistički rad iz oblasti pulmologije i nakon toga upisla doktorske studije iz pulmologije. Tokom rada stručno se usavršavala u međunarodnim školama Evropskog udruženja anesteziologa u Pragu, Briselu, Atini, Nišu, Novom Sadu i Beogradu u oblastima inhalacione anestezije, otežanog disajnog puta, intenzivne terapije, enteralne i parenteralne nutricije hirurških bolesnika, metodologije i veština edukacije kao i metodologije pisanja naučnih radova. Godine 2013.je bila dobitnik nagrade Srpskog lekarskog društva iz fonda “prim.dr Jovan Bogunović“, za stručno-naučni doprinos mladih specijalista anesteziologa. Aktivno je učestvovala kao autor i koautor u pisanju udžbenika iz oblasti anesteziologije i hirurugije i učestvovala je kao predavač i prezenter na nacionalnim i internacionalnim skupovima. Aktivni je član Evropskog udruženja anesteziologa i Evropskog udruženja pedijatrijskih anesteziologa.

Изјава о ауторству

Име и презиме аутора Ана Мандраш

Број индекса PL02/11

Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом

**ПРОЦЕНА ЕФИКАСНОСТИ МАНЕВРА РЕГРУТОВАЊА АЛВЕОЛА КОД
ПЕДИЈАТРИЈСКИХ БОЛЕСНИКА ТОКОМ ОПШТЕ АНЕСТЕЗИЈЕ**

- резултат сопственог истраживачког рада;
- да дисертација у целини ни у деловима није била предложена за стицање друге дипломе према студијским програмима других високошколских установа;
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права и користио/ла интелектуалну својину других лица.

Потпис аутора

У Београду, 20.07.2020.

Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Име и презиме аутора Ана Мандраш

Број индекса PL02/11

Студијски програм пулмологија

Наслов рада

**ПРОЦЕНА ЕФИКАСНОСТИ МАНЕВРА РЕГРУТОВАЊА АЛВЕОЛА КОД
ПЕДИЈАТРИЈСКИХ БОЛЕСНИКА ТОКОМ ОПШТЕ АНЕСТЕЗИЈЕ**

Ментор Проф.др Предраг Минић

Изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла ради похрањивања у **Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду.**

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског назива доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Београду.

Потпис аутора

У Београду, 20.07.2020.

Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Светозар Марковић“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду унесе моју докторску дисертацију под насловом:

ПРОЦЕНА ЕФИКАСНОСТИ МАНЕВРА РЕГРУТОВАЊА АЛВЕОЛА КОД ПЕДИЈАТРИЈСКИХ БОЛЕСНИКА ТОКОМ ОПШТЕ АНЕСТЕЗИЈЕ

која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду и доступну у отвореном приступу могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство (CC BY)
2. Ауторство – некомерцијално (CC BY-NC)
- 3. Ауторство – некомерцијално – без прерада (CC BY-NC-ND)**
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима (CC BY-NC-SA)
5. Ауторство – без прерада (CC BY-ND)
6. Ауторство – делити под истим условима (CC BY-SA)

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци.

Кратак опис лиценци је саставни део ове изјаве).

Потпис аутора

У Београду, 20.07.2020.

1. **Ауторство.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце, чак и у комерцијалне сврхе. Ово је најслободнија од свих лиценци.
2. **Ауторство – некомерцијално.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела.
3. **Ауторство – некомерцијално – без прерада.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела. У односу на све остале лиценце, овом лиценцом се ограничава највећи обим права коришћења дела.
4. **Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада.
5. **Ауторство – без прерада.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела.
6. **Ауторство – делити под истим условима.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада. Слична је софтверским лиценцама, односно лиценцама отвореног кода.

Изјава о ауторству

Име и презиме аутора Ана Мандраш

Број индекса PL02/11

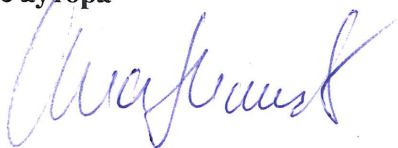
Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом

**ПРОЦЕНА ЕФИКАСНОСТИ МАНЕВРА РЕГРУТОВАЊА АЛВЕОЛА КОД
ПЕДИЈАТРИЈСКИХ БОЛЕСНИКА ТОКОМ ОПШТЕ АНЕСТЕЗИЈЕ**

- резултат сопственог истраживачког рада;
- да дисертација у целини ни у деловима није била предложена за стицање друге дипломе према студијским програмима других високошколских установа;
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права и користио/ла интелектуалну својину других лица.

Потпис аутора



У Београду, 20.07.2020.

Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Име и презиме аутора Ана Мандраш

Број индекса PL02/11

Студијски програм пулмологија

Наслов рада

**ПРОЦЕНА ЕФИКАСНОСТИ МАНЕВРА РЕГРУТОВАЊА АЛВЕОЛА КОД
ПЕДИЈАТРИЈСКИХ БОЛЕСНИКА ТОКОМ ОПШТЕ АНЕСТЕЗИЈЕ**


Ментор Проф.др Предраг Минић

Изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла ради похрањивања у **Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду.**

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског назива доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Београду.

Потпис аутора



У Београду, 20.07.2020.

Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Светозар Марковић“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду унесе моју докторску дисертацију под насловом:

ПРОЦЕНА ЕФИКАСНОСТИ МАНЕВРА РЕГРУТОВАЊА АЛВЕОЛА КОД ПЕДИЈАТРИЈСКИХ БОЛЕСНИКА ТОКОМ ОПШТЕ АНЕСТЕЗИЈЕ

која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду и доступну у отвореном приступу могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство (CC BY)
2. Ауторство – некомерцијално (CC BY-NC)
3. Ауторство – некомерцијално – без прерада (CC BY-NC-ND)
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима (CC BY-NC-SA)
5. Ауторство – без прерада (CC BY-ND)
6. Ауторство – делити под истим условима (CC BY-SA)

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци.

Кратак опис лиценци је саставни део ове изјаве).

Потпис аутора

У Београду, 20.07.2020.

