



УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

Маријана М. Каришик

**Клиничка процјена утицаја стреса на јачину
постоперативног бола код дјеце
предшколског узраста**

докторска дисертација

Крагујевац, 2021



UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC
FACULTY OF MEDICAL SCIENCES

Marijana M. Karišik

Clinical evaluation of the effect stress has on the level of postoperative pain in preschool children

Doctoral Dissertation

Kragujevac, 2021

Аутор
Име и презиме: Маријана Каришик
Датум и место рођења: 27.12.1971, Бијело Поље
Садашње запослење: Специјалиста анестезиолог и реаниматолог у Институту за болести дјете у Подгорици
Докторска дисертација
Наслов: Клиничка процјена утицаја стреса на јачину постоперативног бола код дјете предшколског узраста
Број страница: 72
Број слика: 8
Број библиографских података: 152
Установа и место где је рад рађен: Институт за болести дјете, Клинички центар Црне Горе, Подгорица
Научна област: Хирургија
Ментор: Доц. др Татјана Вуловић, Директор службе за анестезију и реанимацију КЦ Крагујевац
Оцена и одбрана
Датум пријаве теме: 27.06.2016.
Број одлуке и датум прихватања теме докторске/уметничке дисертације: IV-03-746/17
Комисија за оцену научне заснованости теме и испуњену услова кандидата:
<ol style="list-style-type: none"> 1. Проф. др Мирко Росић, предсједник, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Физиологија 2. Проф. др Слободан Обрадовић, члан, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Педијатрија 3. Проф. др Биљана Миличић, члан, ванредни професор стоматолошког факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Медицинска статистика и информатика
Комисија за оцену и одбрану докторске/уметничке дисертације:
<ol style="list-style-type: none"> 1. 2. 3.
Датум одбране дисертације:

Клиничка процјена утицаја стреса на јачину постоперативног бола код дјете предшколског узраста

САЖЕТАК

УВОД: Хируршка процедура изазива мултисистемски одговор организма на стрес, покреће физиолошке, патофизиолошке, рефлексне и адаптационе механизме чији је интензитет директно сразмјеран интензитету, трајању и природи стимулуса који их изазива.

ЦИЉ: Циљ студије био је да се утврди да ли премедикација има утицај на интензитет постоперативног бола у зависности од врсте анестезије и аналгезије.

МЕТОДОЛОГИЈА: Истраживање је дизајнирано по типу рандомизираних клиничке проспективне студије у којој је обрађено 360 пацијената оба пола, узраста 3–6 година, АСА 1 класификације, који су били подвргнути операцијама препонске киле у оквиру елективног хируршког програма. Испитаници су били подијељени у П и К групе у зависности од тога да ли су примили премедикацију мидазоламом или не, и групе I и II премедицираних пацијената подијељених по половима. Групе П и К су даље подијељене на по 5 подгрупа у зависности од избора техника анестезије и аналгезије. Испитаници са премедикацијом добијали су орално мидазолам ($0,5\text{mg kg}^{-1}$) 30 минута прије почетка интервенције. За постоперативну бол су сви пацијенти, сем оних који су добијали каудални блок, по завршеној операцији, а прије буђења из анестезије, примили интра венски кеторолак (1mg kg^{-1}). Дисајни пут је одржаван помоћу ендотрахеално пласираног тубуса а контролисана или асистирана вентилација је била смјешом кисеоника и ваздуха у односу 40% : 60%. Пацијенти су били екстубирани по постизању суфицијентног спонтаног дисања и након реверзије неуромускуларног блока.

ЗАКЉУЧАК: Вриједности лабораторијског параметра показатеља стреса, кортизола, биле су најниже у подгрупама премедицираних пацијената који су примили каудални блок те премедикација мидазоламом, односно контрола психолошког стреса код дјетета, уз избор одређене технике анестезије и аналгезије, редукује свеукупни стресни одговор организма на хируршку процедуру код дјете предшколског узраста.

КЉУЧНЕ РИЈЕЧИ: дјета, операција, стрес, премедикација, бол, кортизол

Clinical evaluation of the effect stress has on the level of postoperative pain in preschool children

ABSTRACT

INTRODUCTION: Surgical procedures cause multi-systemic organ response to stress, also moving physiological, pathological, reflex and adaptive mechanisms with intensity directly proportional to the intensity, duration and nature of the causing stimulus.

AIM: The aim of the study was to establish whether the premedication affects the intensity of postoperative pain depending on certain types of anaesthesia and analgesics.

METHODS: Research was designed as randomized clinical study which included 360 patients of both sexes, aged from 3 to 6 years, classified as ASA 1, and the procedure (inguinal hernia repair) was a part of elective surgical program. Examinees were divided into four groups, P and K, depending on whether they had taken premedication midazolam or not, and I and II, depending on the sex of premedicated patients. Groups P and K were further divided into 5 subgroups depending on the type of anaesthetic and analgesic technique. Those receiving midazolam did so orally ($0,5\text{mg kg}^{-1}$), 30 minutes before the operation. For postoperative pain each patient got intravenous ketorolac (1mg kg^{-1}), with the exception of those who received caudal block after the surgery, but before the waking up from anaesthesia. Airway was maintained with the help of endotracheal tube and controlled or assisted ventilation was the ratio of 40% of oxygen 60% of air. The patients were extubed upon reaching sufficiently spontaneous breathing and after reversing neuromuscular block.

CONCLUSION: Numerical values of laboratory parameters which show stress and cortisol levels, were at their lowest in subgroups of premedicated patients who took caudal block, thus we conclude that premedication using midazolam, i. e. control of psychological stress in children, with a specific anaesthetic and analgesic techniques reduces the organism's stress response to surgical procedures in preschool children.

KEY WORDS: children, operation, stress, premedication, pain, cortisol

САДРЖАЈ

1. УВОД.....	1
1.1 ИСТОРИЈАТ.....	1
1.2 ПОЈАМ СТРЕСА И СТРЕСОРА.....	1
1.3 ФИЗИОЛОГИЈА СТРЕСА.....	2
1.3.1 Улога симпатикуса у неуро-ендокрином одговору организма на стрес	3
1.3.2 Улога ендокриног система у одговору организма на стрес.....	7
1.3.3 Имунолошки одговор организма на стрес	14
1.3.4 Метаболички одговор организма на стрес	17
1.4 ПЕДИЈАТРИЈСКИ ПАЦИЈЕНТ, ХИРУРШКА ПРОЦЕДУРА И АНЕСТЕЗИЈА	18
1.4.1 Операција и бол код дјетета.....	22
1.4.2 Операција и страх код дјетета.....	33
1.4.2.1 Преоперативна анксиозност дјетета и начини њене контроле	34
1.4.2.2 Премедијација.....	38
2. ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА	41
3. МЕТОДОЛОГИЈА ИСТРАЖИВАЊА	42
3.1 УЗОРАК ИСПИТИВАНЕ ДЈЕЦЕ	42
3.2 МЈЕРЕЊА.....	43
3.3 УЗОРЦИ ВАРИЈАБЛИ	44
3.4 СТАТИСТИЧКА ОБРАДА ПОДАТАКА.....	44
4. РЕЗУЛТАТИ	45
4.1 ОСНОВНИ ПОДАЦИ О ИСПИТАНИЦИМА, АНЕСТЕЗИЈИ И ХИРУРШКОЈ ИНТЕРВЕНЦИЈИ	45
4.2 УЗРАСТ, ТЈЕЛЕСНА МАСА, ДУЖИНА ОПЕРАЦИЈЕ	45
4.3 АНАЛИЗА КЛИНИЧКИХ И ЛАБОРАТОРИЈСКИХ ПАРАМЕТАРА	46
4.3.1 Просјечене вриједности мјере бола премедицираних пацијената.....	46
4.3.2 Просјечене вриједности мјере бола непремедицираних пацијената	46
4.3.3 Ниво јутарњег и вечерњег кортизола код премедицираних пацијената	47
4.3.4 Ниво јутарњег и вечерњег кортизола код непремедицираних пацијената.....	48
4.3.5 Повезаност нивоа вечерњег кортизола са осталим факторима код дјеце у зависности од примања премедијације	49
4.3.6 Корелација вечерњег кортизола са осталим параметрима.....	49
4.3.7 Повезаност нивоа вечерњег кортизола код премедицираних пацијената са осталим факторима у зависности од врсте анестезије.....	54
4.3.8 Повезаност нивоа вечерњег кортизола код непремедицираних пацијената са осталим факторима у зависности од врсте анестезије.....	55
4.3.9 Повезаност мјере бола по годинама са врстама анестезије и тјелесном тежином код премедицираних пацијената	56
4.3.10 Повезаност мјере бола по годинама са врстама анестезије и тјелесном тежином код непремедицираних пацијената.....	57
4.4 УЗРАСТ, НИВО ЈУТАРЊЕГ И ВЕЧЕРЊЕГ КОРТИЗОЛА У ГРУПАМА ИСПИТАНИКА РАЗЛИЧИТОГ ПОЛА	58
4.4.1 Задовољство родитеља хоспитализацијом у групама испитаника различитог пола ...	59
4.4.2 Ниво пост оперативног бола у групама испитаника различитог пола.....	59
4.4.2.1 Ниво пост оперативног бола у групама испитаника различитог пола.....	59
4.4.2.2 Ниво пост оперативног бола у групама испитаника различитог пола.....	59
5. ДИСКУСИЈА.....	61
6. ЗАКЉУЧАК.....	64
7. ЛИТЕРАТУРА	65

1. УВОД

Стрес је према дефиницији одговор организма на дејство фактора из спољашње средине односно стресора. Сама хируршка процедура представља стрес за организм и урушава у већој или мањој мјери његову физиолошку равнотежу. Стресори у организму покрећу заштитне физиолошке, патофизиолошке, рефлексне и адаптационе механизме (метаболичке, неуроендокрине, инфламаторне и психогене) који су директно сразмјерни интензитету, трајању и природи стимулуса који су их изазвали, а чија је сврха одржавање физиолошке равнотеже унутрашње средине сваког нашег органа и органског система. Стресни одговор организма на трауму, хируршки захват, инфекцију, шок и анестезију сматра се хомеостатским одбрамбеним механизмом који је важан за адаптацију организма у стању које настаје под дејством ових стресора.

1.1 Историјат

Ирски хирург Дејвид Катберсон (енг. Sir David Cuthbertson) почетком тридесетих година прошлог вијека међу првима се бавио и проучавао одговор организма на стрес. Он описује двије фазе одговора организма на трауму^{1,2}. Прва фаза је „фаза опадања” (енг. ebb phase) или фаза одбране крвног волумена. Развија се непосредно након трауме и траје од 24 до 36 сати, карактерише се хиповолемијом, малим протоком кроз виталне органе и почетним компензаторним физиолошким реакцијама на трауму. Друга фаза је „фаза протока” (енг. flow phase) која настаје када се реанимација заврши и перфузија органа поново успостави. Њу карактерише хипердинамски одговор организма на стрес, хиперметаболизам, односно катаболизам.

На Катберсонова истраживања наставио се у проучавању стреса, двадесетак година касније, Ханс Сели (енг. Hans Selye). Према његовим истраживањима прво наступа фаза шока, затим слиједи фаза контра-шока³. Обје ове фазе заједно чине фазу аларма. Фаза контра-шока постепено прелази у фазу резистенције која представља адаптациони синдром. Ако су адаптационе способности организма надвладале стрес, наступа фаза оздрављења, а ако нису слиједи фаза исцрпљења и смрт.

Прихватљиву и још увијек одрживу подјелу свеобухватног неуроендокриног и метаболичког одговора организма на стрес, дао је бостонски хирург Френсис Мур (енг. Francis Moore) 1959. године. Он у својој студији „фазу протока” дијели на катаболичку и анаболичку, те описује четири фазе нормалног и четири фазе абнормалног одговора организма на трауму^{4,5}. Прва фаза нормалног одговора организма на трауму је фаза повреде или адренергично-кортикална фаза која траје 2-4 дана након трауме и представља фазу појачаног катаболизма. Друга је фаза заокрета или фаза укидања кортикостероида која траје 2-3 дана и карактерише се субјективно бољим осјећајем пацијента. Трећа фаза је фаза анаболизма траје од 2-5 седмица, некада и више мјесеци, а карактерише је успостављање нормалне хидрације болесника и његове хемодинамике, обнављање мишићне масе и снаге. И четврта фаза је фаза обнављања масти и траје више мјесеци.

Прва фаза абнормалног одговора организма на трауму је ексцесивна, друга хипоадренална, трећа екстра-рениална и четврта фаза абнормалног одговора организма на трауму по Муру је депресивна фаза. У проучавању метаболичког одговора на трауму значајан допринос дао је и Берни Цимерман (енг. Bernie Zimmermann)⁶.

1.2 Појам стреса и стресора

Стрес је дејство штетних фактора спољашње средине (стресора) на организм. Стресори нарушавају интегритет, хомеостазу или опстанак организма а реакција организма на њих је

адаптација. Интензитет и квалитет покренутих адаптационих процеса, који се могу назвати и одбрамбеним процесима организма, је сразмјеран интензитету, обиму и опасности које сам стресор или стресори изазивају или покрећу. Овај систем заштите има своју мјеру до које је ефикасан. Ако стресори захтијевају компензаторне механизме који надмашују адаптационе одбрамбене способности организма, наступа смрт. Хируршки пацијент подвргнут оперативном захвату је савршен примјер организма који је изложен већем броју стресора истовремено⁷⁻¹³.

Стресори у хируршкој процедури дјелују удружено а то су: емоционални фактори (страх од непознатог, одвајање од родитеља када су педијатријски пацијенти у питању, збуњеност, паника, неизвјесност, да ли ће операција бити успјешна, да ли ће се пацијент пробудити током операције из анестезије, да ли ће се уопште пробудити на крају операције), бол, смањење ефективног циркулишућег волумена, хипоксемија, хиперкарбија, промјене рН крви, хируршке манипулације, рана ткивна хипоксија, деструкција ткива (гњечење ткива, поремећај локалне циркулације), улаз микроорганизама у рану, унос разних хемијских материја (љекови), гладовање, промјене тјелесне температуре итд.

Одговор организма на хируршку процедуру се састоји у читавом низу заштитних механизма, психоемоционалних, неуровегетативних, неуроендокриних, имунолошких, метаболичких, хематопоезних, хидроелектролитних и ацидобазних⁷⁻¹³. Сви ови заштитни механизми имају за циљ одржавање хомеостазе и поновног успостављања физиолошке равнотеже у организму. Зато је важно у терапијском приступу учинити да стресори што мање исцрпљују адаптационе способности организма и ускладити их са природним одговорима организма на стрес. Задатак анестезиолога реаниматолога је да дјелује у складу са природним механизмима, уклања или ублажава дејство стресора на пацијента добрим вођењем анестезије те даје егзактну и ефикасну хомеостазну потпору пацијенту у јединицама интензивног лијечења.

1.3 Физиологија стреса

Хомеостаза течности и електролита, довољан перфузиони притисак крви за размјену кисеоника, прилив хранљивих материја и отклањање отпадних продуката метаболизма основ су одржавања виталних функција ћелије и органа⁷. Физиолошке функције, метаболизам, ендокрину и имунолошку регулацију организма нарушавају операције, инфекције и траума⁷. Одговор организма на стрес има неуроендокрину, имунолошку и метаболичку компоненту подијељену у двије фазе, фазу опадања или осјеке која се одвија непосредно након повреде и праћена је хиповолемијом и дехидрацијом и фазу протока или текућу фазу у којој се одвијају катаболизам и анаболизам.

Катаболизам је обиљежен интензивном потрошњом већ створених нутритијената и стварањем нових у циљу одржавања циркулишућег волумена и виталних функција пацијента, траје до седам дана. (табела 1) Карактеристике га гликогенеза под утицајем појачане активације катаболичких хормона кортизола, адреналина и глукагона, за коју организам троши масти и бјеланчевине, карактеристике га губитак тјелесне масе пацијента и повећано излучивање азотних материја урином. У насталом стању хипергликемије ниво инсулина остаје исти због постојања инсулинске резистенције, дакле, не повећава се. Алдостерон и вазопресин дјелују на одржавање циркулаторног волумена смањењем излучивања слободне воде. Анаболизам је обиљежен стабилизацијом организма, опоравком перфузије ткива и органа и смањењем захтјева организма за повећаним енергетским потребама. (табела 1) Помоћу анаболичких хормона инсулина и хормона раста стимулирана је синтеза протеина и обнављање ћелија имунолошког система, поспјешују се диобе ћелија и обнављање ткива уз утилизацију глукозе, депоновање масти, резистенција на инсулин престаје, враћа се осјећај глади и пацијент почиње да добија на тјелесној маси. Ово стање анаболизма траје више седмица. У акутној фази стреса под дејством катехоламина

долази до тахикардије и хипертензије а хиперпирексија је посљедица дејства интерлеукина-1^{7,14}. На ендотел крвних судова стрес дјелује тако што стимулише лучење ендотелина и простациклина који уз медијаторе каликреин-кинин и серотонин који прате ова стања, изазивају вазодилатацију и повећање пермеабилитета крвних судова и агрегацију тромбоцита⁷. У одговору организма на стрес медијатори који се ослобађају у трауматизираним ткиву су: интерлеукин-1, интерлеукин-6, тумор некроза фактор, интерферон, каликреин-кинин, серотонин и хистамин⁷. Према групама медијатора, одговор организма на стрес има неуроендокрину, имунолошку и метаболичку компоненту. Одређивањем тренутног нивоа појединих медијатора или праћењем њиховог тренда, може се процијенити: интензитет (квалитет и квантитет) стреса, интензитет и адекватност одговора организма, потреба и количина нашег терапијског утицаја на одговор, пацијентов преостали капацитет одговора као и сама прогноза исхода.

Пораст у нивоима глукозе, кортизола, адренкортикотропног хормона (АСТН), антидиуретског хормона (АДН), хормона раста, катехоламина, ангиотензина II, алдостерона, глукагона, интерлеукина 1, интерлеукина 6, тумор некроза фактора, пролактина у крви и пад нивоа инсулина, тестостерона и лептина у крви су параметри који се одређују у лабораторијским условима и индиректни су показатељи одговора организма на стрес¹⁵⁻¹⁷.

Табела 1. Фаза протока (енг. *flow phase*) у одговору организма на стрес

Катаболичка фаза	Анаболичка фаза
Протеолиза, липолиза, хипергликемија	Синтеза протеина, липогенеза, нормогликемија
-Кортизол, катехоламини, глукагон -Тахикардија, хипертензија, хиперпирексија -Интерлеукин-1, интерлеукин-6, тумор некроза фактор, интерферон, каликреин-кинин, серотонин, хистамин -Негативан азотни баланс	-Инсулин, соматотропин -Повећан циркулаторни волумен, опоравак перфузије ткива, протеини улазе у интраваскуларни простор, оток ћелија се смањује -Позитиван азотни баланс

1.3.1 Улога симпатикуса у неуро-ендокрином одговору организма на стрес

Још је Берни Цимерман шездесетих година прошлог вијека дао знатан допринос истраживању одговора организма на стрес проучавањем хипоталамо-хипофизно-адреналне осовине а главна улога у овом систему контроле свакако припада аутономном нервном систему, дијелу периферног нервног система који има аутономност (самосталност) у контроли рада срца, крвног притиска, дисања, отворености зеница, рада гастроинтестиналног тракта, пражњења мокраћне бешике, знојења, тјелесне температуре и многих других активности^{5,18}. Аутономни нервни систем неке од ових функција контролише у потпуности, а неке само дјелимично и то особиним да их брзо, пуним интензитетом мијења. Аутономни нервни систем може за пар секунди двоструко да повећа срчани рад и крвни притисак а може и у пар секунди крвни притисак толико да снизи да дође до губитка свијести. Такође, под дејством аутономног нервног система у року од неколико секунди може доћи до интензивног презнојавања и пражњење мокраћне бешике без контроле наше воље. Активацију аутономног нервног система контролишу центри смјештени у кичменој мождини, мозданом стаблу и хипоталамусу као и дијелови моздане коре¹⁹. Неријетко се дешава да аутономни нервни систем дјелује путем висцералних рефлекса што значи да подсвјесни сензорни сигнали из висцералних органа улазе у аутономне ганглије, моздано стабло или хипоталамус и изазивају несвјесне рефлексне

одговоре, који се одвијају враћањем сигнала уназад, директно до тог висцералног органа и контролишу његове активности¹⁹.

Сигнали из аутономног нервног система преносе се до различитих органа у тијелу путем два главна дијела аутономног нервног система, симпатичког и парасимпатичког.

Периферна организација симпатичког нервног система, гледано анатомски, описујући једну страну која се пружа од кичменог стуба латерално, састоји се од једног ланца (два су идентична ланца паравертебрално) симпатичких паравертебралних ганглија, који су спиналним нервима са тих страна тијела пршљена повезани са кичменим стубом, двије паравертебралне ганглије (целијачна и хипогастрична) и нерава који из ганглија одлазе до различитих унутрашњих органа¹⁹. Симпатичка нервна влакна излазе из кичмене мождине, заједно са спиналним нервима у простору између сегмената торакалне и лумбалне кичме (Т-1 и Л-2) одлазе у симпатички ланац, а затим у ткива и органе који су стимулирани тим симпатичким нервима¹⁹. Овдје бих посебно нагласила, због хормонске улоге сржи надбубрежних жлијезда у стресним ситуацијама, природу симпатичких нервних завршетака у сржи надбубрежних жлијезда који као преганглијска симпатичка влакна пролазе, не правећи синапсу, од ћелија интермедиолатералног рога, преко симпатичких ланаца кроз спланхничке нерве до сржи обје надбубрежне жлијезде²⁰. Ту се завршавају директно на модификованим нервним ћелијама које луче адреналин и норадреналин у крвоток, о чему ће бити ријечи касније.

Парасимпатички нервни систем напушта централни нервни систем путем кранијалних нерава и то трећег, седмог, деветог и десетог, и придружених парасимпатичких влакана другог, трећег, првог и четвртог сакралног спиналног нерва која напуштају најниже дијелове кичмене мождине¹⁹. Познато је да се око двије трећине свих парасимпатичких нервних влакана налази у гранама нерва вагуса и простиру се кроз читав грудни кош и абдомен и снабдијевају парасимпатичким нервима срце, плућа, једњак, желудац, танко цријево, горњу половину дебелог цријева, јетру, жучну кесу, гуштерачу, бубреге и горње дјелове мокраћних канала. Парасимпатичка влакна трећег кранијалног нерва снабдијевају парасимпатичким нервима сфинктере зјенице и цилијарне мишиће ока. Парасимпатичка влакна седмог кранијалног нерва снабдијевају парасимпатичким нервима сузне, носне и субмандибуларне жлијезде док парасимпатичка нервна влакна из деветог кранијалног нерва снабдијевају парасимпатичким нервима паротидну жлијезду. Парасимпатичка влакна другог, трећег, првог и четвртог сакралног спиналног нерва налазе се у склопу пелвичних нерава који пролазе кроз сакрални плексус са обје стране кичмене мождине и снабдијевају парасимпатичким нервима силазно дебело цријево, ректум, мокраћну бешику, доње дјелове мокраћних канала и спољне гениталне органе. Парасимпатички постганглијски неурони смјештени су у самом висцералном органу док су тијела симпатичких постганглијских неурона смјештена углавном у ганглијама симпатичког ланца или у различитим одвојеним ганглијама у абдомену, а не у самом органу који инервише¹⁹. Симпатичка и парасимпатичка нервна влакна која луче неуротрансмитер ацетилхолин зову се холинергичка, док се парасимпатичка и симпатичка нервна влакна која луче неуротрансмитер норадреналин зову адренергичка. Холинергичка нервна влакна су сви преганглијски неурони симпатичког и парасимпатичког система и постганглијска симпатичка нервна влакна која доводе сигнале знојним жлијездама, пилоеректилним мишићима и малом броју крвних судова¹⁹. Адренергичка нервна влакна долазе из свих осталих постганглијских симпатичких неурона¹⁹. Генерално говорећи, ацетилхолин је неуротрансмитер који лучи парасимпатикус док је норадреналин неуротрансмитер који лучи симпатикус. И ацетилхолин и норадреналин даље дјелују на различите органе и изазивају парасимпатичке и синаптичке ефекте.

Након што се ацетилхолин излучи из холинергичког нервног завршетка остаје у ткиву неколико секунди преносећи нервне сигнале. Под дејством ензима ацетилхолинестеразе из околног везивног ткива ацетилхолин се разграђује на ацетатни јон и холин. Механизам

је исти код преношења сигнала и разградње ацетилхолина каква постоји у неуромишићној спојници скелетних нервних влакана што је важно у анестезији када се користе деполаризујући неуромишићни релаксанти чије је циљно мјесто дјеловања неуромишићна спојница. Услед смањене синтезе или недостатка ацетилхолина имамо ситуацију продуженог неуромишићног блока са којим се можемо срести у анестезији а који за посљедицу има пролонгирану мишићну релаксацију а тиме и респираторну депресију. Холин насто разградњом ацетилхолина, враћа се назад у нервне завршетке и служи за синтезу новог ацетилхолина.

У аксоплазми нервних завршетака започиње синтеза симпатичког неуротрансмитера-норадреналина, који путем адренергичких нервних влакана из тирозина, преко допе до допамина путује даље до секреторних везикула гдје из допамина коначно настаје норадреналин^{20,21}. У сржи надбубрежне жлијезде реакција иде још један ступањ даље, те од око 80% овако насталог норадреналина добијамо адреналин²². Норадреналин брзо дифундује и реасорбује се из ткива у које се лучи директно а остаје активан само неколико секунди док се норадреналин и адреналин из сржи надбубрега који се луче у крв, остају активни тридестак секунди док не дифундују у ткива, послје чега у року од пар минута његова активност нестаје²³.

Ацетилхолин активнише двије различите врсте рецептора, мускаринске и никотинске¹⁹. Мускарински рецептори налазе се у ефекторним ћелијама стимулираним од стране постганглијских холинергичких неурона док се никотински рецептори налазе у аутономним ганглијама на синапсама између преганглијских и постганглијских неурона¹⁹. Адренергички рецептори су алфа и бета а ове двије групе рецептора имају своје подгрупе, алфа 1 и алфа 2 те бета 1 и бета 2 рецептори. Док адреналин, који у крв лучи срж надбубрежне жлијезде, надражује подједнако обје врсте рецептора, докле норадреналин из сржи надбубрега углавном надражује алфа, мање бета рецепторе. Према томе, дејство норадреналина и адреналина на различите ефекторне органе зависи од врсте рецептора у тим органима, стим што нису увијек подражај и инхибиција у питању него и афинитет хормона према рецепторима у органима. Разне су ситуације у организму у којима симпатичка и парасимпатичка стимулација на неке органе дјелује надражајно, стимулише њихов рад, а на неке инхибиторно, односно спречава њихову активност. Не може се генерализовано рећи да симпатикус или парасимпатикус врши само надражај или инхибицију неког органа већ сваки орган има јасно дјеловање и симпатикуса и парасимпатикуса. Тако на примјер код ока, двије његове радње, ширење зенице и акомодацију сочива, контролише аутономни нервни систем. Симпатикус контракцијом одређеног мишића шири а парасимпатикус скупља зеницу. Те имамо примјер, код излагања свјетлу, парасимпатичка влакна бивају стимулирана и тај рефлекс смањује отвор зенице и смањује количину свјетлости која пада на мрежњачу, док се сасвим супротна ствар дешава на примјер када смо узбуђени, стимулише се симпатикус те се под његовим утицајем и отвор зенице шири. Парасимпатикус скоро у потпуности контролише рефлекс акомодације ока стимулацијом цилијарног мишића на контракцију. Интересантно је поменути овдје и примјер да симпатикус стимулише знојне жлијезде на излучивање зноја гдје су у овом случају његова влакна холинергичка, стимулирана од стране парасимпатичких центара из хипоталамуса^{19,20}.

Што се дејства симпатикуса на срце тиче, он повећава рад срца повећањем фреквенције и снаге срчаног мишића. Парасимпатикус на срце дјелује супротно. Симпатичка стимулација изазива и констрикцију већине крвних судова док парасимпатичка стимулација на њих углавном не дјелује. Артеријски притисак одређен је ударним волуменом крви лијеве коморе срца и периферним отпором у крвним судовима. Симпатикус повећава и ударни волумен крви из лијеве коморе срца и отпор протоку крви, што обично изазива брзо повећање артеријског притиска, док се дуготрајне промјене артеријског притиска дешавају тек када симпатикус уз стимулацију ударног волумена крви и протока, истовремено

стимулише и бубреге да задрже со и воду. Супротно симпатикусу, парасимпатикус преко нервуса вагуса смањује срчану активност али нема утицаја на периферни отпор што резултира благим снижењем артеријског притиска. Овдје је важно поменути да снажна вагусна стимулација може скоро у потпуности зауставити рад срца на неколико секунди и тиме узроковати привремени губитак артеријског притиска.

Анестезиологу је посебно важна активност симпатикуса као инхибитора и парасимпатикуса као стимулатора бронхијалног стабла због интеракције са лијековима који се користе током анестезиолошких процедура и а могу узроковати настанак потенцијално опасне компликације, бронхоспазма.

Симпатикус стимулативно дјелује и на метаболизам и то повећањем базалног метаболизма, повећањем концентрације глукозе у крви, гликогенолизом у јетри и мишићима, повећањем менталне активности и мишићне снаге те стимулацијом надбубрега на лучење већих количина адреналина и норадреналина у крв, а путем крви до свих ткива у организму, о чему ће бити више ријечи касније¹⁸⁻²³.

За потпуну активацију ефектора аутономног нервног система потребна је мала фреквенца надражаја што чини разлику између аутономног и скелетног нервног система коју је овдје важно истаћи. За нормално дејство аутономног нервног система довољан је само један импулс у секунди а потпуна активација постиже се кад нервна влакна шаљу импулсе фреквенцом од 10-20 у секунди за разлику од скелетног нервног система у ком се потпуна активација постиже фреквенцом од 50-500, више импулса у секунди¹⁹. То практично значи да у ситуацијама када се активира хипоталамус због осјећаја страха или јаког бола, реагује читав организам кроз алармну или стресну реакцију која се састоји у симпатичком одговору масовним пражњењем гдје сви дијелови симпатичког нервног система одашиљу импулсе истовремено, тако да аларм или стрес реакција симпатикуса омогућава да човјек изврши далеко напорнији физички рад него што би то иначе било могуће. Како ментални или физички стрес надражују симпатикус тако је улога симпатикуса да обезбиједи додатну активацију организма у стресним стањима тј. реакцију симпатичког аутономног нервног система на стрес^{18,20}.

Дакле стрес је аларм за организам а одговор симпатикуса на тај стрес је:

1. повишење артеријског притиска,
2. повећање дотока крви у активне мишиће уз истовремено смањење дотока у органе као што су гастроинтестинални тракт и бубрези, који нису потребни за обављање брзе моторне активности,
3. пораст интензитета ћелијског метаболизма у цијелом тијелу,
4. повишење концентрације глукозе у крви,
5. повећање гликолизе у јетри и мишићима,
6. повећање снаге мишића,
7. повећање менталне активности,
8. убрзано згрушавање крви.

Поменути ефекти симпатичког нервног система резултат су масовног пражњења симпатикуса (симпатичка алармна реакција) изазваног стресом (аферентни неурални и хуморални сигнали изазвани болом највише, соматским и висцералним из општењеног подручја, али и преоперативном узнемирености и анестетичким лијековима) и резултат су јаког надражаја хипоталамуса који интегрисе ове податке у сигнале које шаље даље кроз ретикуларну формацију можданог стабла у кичмену мождину, одређујући адекватан одговор који укључује питуитарну и симпатичку стимулацију (еферентни пут)^{18,20}. Важно је истаћи овдје да мождано стабло контролише артеријски притисак, рад срца и дисање а хипоталамус као најважнији контролни дио мозга, иако чини мање од процента његове укупне масе, контролише и вегетативне и ендокрине функције као и многе облике емоционалног понашања организма. Подсјетимо се да стимулација одређених подручја задњег

хипоталамуса, на примјер, може толико снажно да активише булбарне кардиоваскуларне контролне центре да се артеријски притисак повиси на вриједност двоструко већу од нормалне.

1.3.2 Улога ендокриног система у одговору организма на стрес

Ендокрине жлијезде реагују промјеном лучења својих хормона у стресним ситуацијама. (табела 2) Одговор ендокриног система на стрес праћен је промјенама у секрецији хипофизе као што је повећање секреције катаболичких хормона са супресијом анаболичких који дају пратеће ефекте на хормонску секрецију циљних органа^{24,25}. Хиповолемија и бол су директни стимулатори хормонског одговора на повреду⁷.

1. Јавља се повећана секреција комплекса аденокортикотропног хормона, ренин-ангиотензин-алдостерон комплекса и вазопресина^{15,26}. Предњи режањ хипофизе или аденохипофиза лучи следеће хормоне: хормон раста, аденокортикотропин, тиреотропин, пролактин, фоликулостимулирајући и лутеинизирајући хормон, док задњи режањ хипофизе или неурохипофиза лучи антидиуретски хормон који се још зове вазопресин и окситоцин. Аденохипофиза лучи хормон раста у највећем проценту затим аденокортикотропин, а свега пар процената аденохипофизе лучи хормоне штитасте жлијезде, полне хормоне и пролактин. Активности хипофизе готово у потпуности контролише хипоталамус, који прима сигнале (бол, узбуђење) са бројних мјеста нервног система, својим хормонима, који се преносе хипоталамусно-хипофизним портним судовима. Укратко, хипоталамус је центар у организму који прикупља, обрађује и шаље даље све информације потребне за нормално функционисање организма.

Знамо да хормон раста, соматотропни хормон или соматотропин, подстиче раст свих ткива у организму која имају способност раста. Његова улога је и стимулација уласка аминокиселина у ћелије и синтеза бјеланчевина, која може започети након неколико минута уколико за то постоји потреба организма, соматотропин даље чува бјеланчевине у организму смањујући њихову разградњу мобилизацијом слободних масних киселина из масног ткива које даље подмирују највећи дио енергетских потреба организма²⁷. Дакле захваљујући хормону раста, масти, а не угљени хидрати и бјеланчевине представљају изворе за добијање енергије. Ефекат хормона раста на мобилизацију масти, заједно са његовим анаболичким ефектом на бјеланчевине, доводи до повећања немасне тјелесне масе²⁸. Хормон раста има дијабетогени ефекат што значи да смањује улазак глукозе у ткива, повећава стварање глукозе у јетри и повећава лучење инсулина^{27,28}. Мишљење да хормон раста престаје да се лучи након пубертета је погрешно, соматотропин се лучи и након тог периода али се његово лучење смањује постепено, па код старијих износи четвртину количине која се излучује у пубертету. Лучење соматотропина је пулсативно, некада се лучи мање, некада више а лучење стимулишу фактори који зависе од стања ухрањености или стресних стања. Контролу његовог лучења врши хипоталамус и то са својим хормонима који га или ослобађају или инхибишу, (енг. growth hormone releasing hormone- GHRH) и соматостатин. Хипоталамусни сигнали који се односе на глад, емоције, стрес, трауму, јаке емоције, јаки су активатори хипоталамуса који путем катехоламина, допамина и серотинина стимулишу лучење хормона раста^{28,29}.

Антидиуретски хормон (АДХ) у малим количинама доводи до повећаног задржавања воде у организму дјелујући на бубреге а у већим концентрацијама изазива констрикцију артериола повећавајући артеријски притисак због чега се још зове и вазопресин. Рецептори распоређени у преткоморама срца реагују на своју смањену попуњеност (смањен волумен крви), шаљу сигнале у мозак што стимулативно дјелује на лучење АДХ а обрнуте активности настају када су преткоморе срца препуњене.

Штитаста жлијезда лучи два важна хормона, тироксин (Т4) и тријодтиронин (Т3). Ова два хормона снажно подстичу метаболичке процесе у тијелу а контролу њиховог лучења

регулише тиреостимулишући хормон (ТСХ), хормон који лучи аденохипофиза а чије је лучење опет под контролом тирео-ослобађајућег хормона хипоталамуса. На примјер хладноћа је највећи окидач хипоталамуса на лучење тирео-ослобађајућег хормона из хипоталамуса док снажне емоционалне реакције снажном стимулацијом симпатикуса смањују његово лучење³⁰. Тироксин је доминантан метаболички активан хормон штитасте жлијезде који се у ткивима претвара у тријодтиронин. Функције и тироксина и тријодтиронин су исте, разлика је само у јачини дејства која иде у прилог тријодтиронину с тим што се тријодтиронин краће задржава у крви од тироксина. Улога тиреоидних хормона огледа се у повећању функционалне активности цијелог организма кроз активацију стварања градивних и транспортних протеина и кроз повећање ћелијске метаболичке активности³¹. Важно је и њихово дејство на раст и развитак мозга у феталном периоду и у првих неколико година након рођења. То је јако важно јер долази до успореног раста и сазријевања мозга прије и послје рођења фетуса код којих се не лучи довољно тиреоидних хормона. Важна је улога хормона штитне жлијезде и у повећању базалног метаболизма, стимулацији метаболизма угљених хидрата и масти, повећању протока крви кроз срце и минутног волумена генерално, те срчане фреквенце. Повећани метаболизам повећава и потрошњу кисеоника а самим тим повећава и активност механизма који повећавају фреквенцију и дубину дисања.

2. Услед стреса у организму долази до повећане концентрације циркулишућег норадреналина и адреналина што је следећа ставка коју разматрамо у овом поглављу³³. Раније је већ поменуто да стимулација симпатичких нерава који инервишу срж надбубрежних жлијезда изазива и лучење великих количина адреналина и норадреналина у крвоток, а путем крви се даље та два хормона преносе у сва ткива организма на која имају иста дејства, као и директна стимулација симпатикуса, само дужа, јер је потребно пар минута да би се хормони одтрсали из крви^{20-23,32}. Норадреналин и адреналин имају скоро иста дејства у организму, изазивају сужавање скоро свих крвних судова у тијелу, појачавају активност срца с тим што адреналин због јаче стимулације бета рецептора више утиче на срчану активност и изазива слабије сужење крвних судова периферије те закључујемо да норадреналин у великој мјери повећава укупни периферни отпор и повећава артеријски притисак а адреналин мање повећава артеријски притисак, а више минутни волумен срца. Адреналин више од норадреналина утиче на повећање метаболизма кроз гликогенолизу у јетри и мишићима и отпуштање глукозе у крв, више од норадреналина повећава активност и раздражљивост читавог организма³³. Срж надбубрега ослобађа адреналин и норадреналин у исто вријеме када симпатикус дражи органе тако да су органи истовремено директно наддражајно изложени симпатикусу а индиректно хормонима сржи надбубрега тј. адреналину и норадреналину, оба ова система дјелују међусобно синергистички и могу замијенити један другог уколико се укаже таква потреба организма³³. Овај двојни механизам је важан фактор сигурности. Ефекат повећања нивоа катаболичких хормона је настанак хиперметаболичког стања са губитком мишићног ткива, липолизом и хипергликемијом²⁵.

3. Хируршка интервенција је стрес који стимулише ослобађање кортикотропина из хипофизе, док овај дјелује на кору надбубрежне жлијезде и доводи до ослобађања кортизола³⁴. Док је у претходном дијелу било говора о хормонима сржи надбубрежне жлијезде сада је на реду појаснити улогу хормона коре надбубрега у условима дјеловања стреса на организм. Кора надбубрежне жлијезде лучи кортикостероиде – а) минералокортикоиде који дјелују на електролите, натријум и калијум а најзначајнији међу њима је алдостерон и б) гликокортикоиде који повећавају глукозу у крви дјелујући на метаболизам масти и бјеланчевина, а најзначајнији од њих је кортизол. И алдостерон и кортизол се везују за протеине плазме, кортизол више од алдостерона зато је и његов полуживот дужи (око сат времена) за разлику од алдостерона код кога је око трећина слободна те му је и полуживот самим тим краћи (око двадесетак минута)^{30,35}. Важно је за ова два хормона нагласити да се преносе кроз све одјељке ванћелијске течности било да се

налазе у везаном или слободном облику. Хормони надбубрежне жлијезде који су везани за протеине плазме могу послужити као резервоар који ублажава флукуације концентрација слободних хормона, као што се то може десити са коризолом током краткотрајних стресова и повећаног лучења АКГХ те на тај начин та резерва помаже да се обезбиједи релативно подједнака расподјела хормона у ткивима³⁵. Хормони надбубрежне жлијезде разграђују се у јетри. О кортизолу ће у наставку бити више ријечи.

4. Хируршка стимулација, стрес, траума, утичу и на хормоне панкреаса инсулин и глукагон, два веома важна хормона која утичу на регулацију метаболизма глукозе, масти и протеина^{21,26}. Инсулин снижава концентрацију глукозе у крви, депонује вишак угљених хидрата у форми гликогена у јетри и мишићима и гликоген претвара у масти и депонује у масно ткиво. Глукагон дјелује супротно од инсулина, повећава концентрацију глукозе у крви и то стимулацијом гликогенолизе (разлагање гликогена у јетри). Даље, инсулин утиче и на синтезу протеина и то директно преузимањем аминокиселина у ћелије али утиче и на разлагање протеина који се већ налазе у ћелијама. Његова најзначајнија улога је ипак контрола концентрације глукозе и масти у крви и који ће од ова два нутритијента ћелија користити за добијање енергије. Једини изузетак у органитму су ћелије мозга које за енергију користе само глукозу и пропустљиве су за глукозу без посредовања инсулина. Сем инсулина и глукагона, и хормон раста, кортизол и адреналин играју значајну улогу у контроли искоришћавања глукозе и масти^{21,24}. Хипогликемија стимулише лучење хормона раста и кортизол и оба инхибишу ћелијско искоришћавање глукозе док стимулишу искоришћавање масти^{21,24}. Адреналин повећава концентрацију глукозе у крви у стресу процесом гликогенолизе у јетри али има и директан липолитички ефекат повећавајући на тај начин и концентрацију масних киселина у крви^{21,24}. Повећање масних киселина је веће од повећања глукозе. Панкреас лучи и хормон соматостатин који инхибише секрецију инсулина и глукагона чиме се смањује њихово искоришћавање и продужује њихову расположивост ткивима.

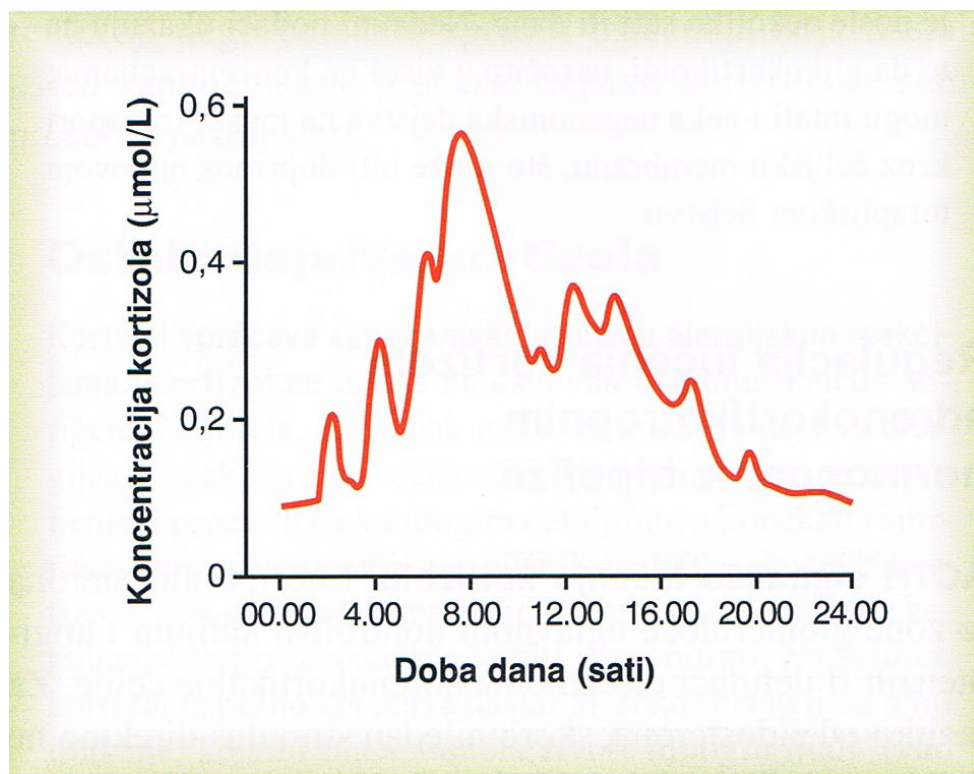
Табела 2. Утицај стреса на промјену секреције ендокриних жлијезда

Ендокрина жлијезда	Хормони	Промјене у секрецији
Предњи режањ хипофизе	Адренокортикотропни хормон	Повећање
	Тиреостимулирајући хормон	Повећање
	Фоликулостимулирајући хормон	Повећање
	Лутеинизирајући хормон	Смањење
	Хормон раста	Повећање
Задњи режањ хипофизе	Антидиуретски хормон	Повећање
Кора надбубрежне жлијезде	Кортизол	Повећање
	Алдостерон	Повећање
Штитаста жлијезда	Тироксин	Смањење
Гуштерача	Три-јод тиронин	Смањење
	Инсулин	Смањење
	Глукагон	Повећање

Кортизол

Готово читава гликокортикоидна активност коре надбубрежне жлијезде отпада на лучење кортизола. Лучење кортизола на дневном нивоу може се приказати сликовито диурналном кортизолском кривом која приказује активност хипоталамо-хипофизно-адреналне осовине (секреција кортикотропин ослобађајућег хормона, адренкортикотропног хормона и кортизола) као биолошког сата која је настала одређивањем кортизола из пљувачке на буђењу, у подне, поподне и пред спавање у току 24 сата^{35,36}. (слика 1)³⁵ Знамо од раније да хипоталамус контролише лучење кортизола након ексцитације стресом и да се даље хипоталамусни сигнали који изазивају његово лучење мијењају циклично током 24 сата. Концентрација кортизола у плазми и његов циркадијални ритам лучења, који се успоставља у првим мјесецима живота, знатно се повећава у раним јутарњим сатима, максимум достиже у периоду од 6-10 сати ујутру, затим се постепено смањује и најниже вриједности достиже увече пред спавање и током ноћи. Стрес изазива брзо ослобађање кортизола који својим метаболичким ефектима покушава да ублажи штетна дејства стресора и помогне организму да се што прије врати у стање хомеостазе³⁷. Механизмом директне повратне спреге кортизол дјелује на хипоталамус у правцу смањења његове концентрације у плазми у ситуацијама када организам није изложен стресу. Међутим, стресни стимулуси су надмоћнији и увијек могу прекинути ово директно повратно инхибицијско дејство кортизола³⁷. Зато, у току дана више пута стресни стимулус може узроковати периодичне порасте кортизола или ако је организам изложен хроничном стресу пак трајно повећати лучење кортизола. (Слика 1)

Слика 1. Систем за контролу лучења кортизола (енг. Guyton A, 2008)



Ниво кортизола у плазми креће се од око 200 микрограма по литру ($\mu\text{g/L}$) или 0,55 микромола по литру ($\mu\text{mol/L}$), један сат прије буђења, па до само око 50 $\mu\text{g/L}$ (0,14 $\mu\text{mol/L}$) око поноћи. За одређивање концентрације кортизола у крви потребно је назначити у ком периоду дневног циклуса је потребно мјерење у зависности од ритма спавања испитаника

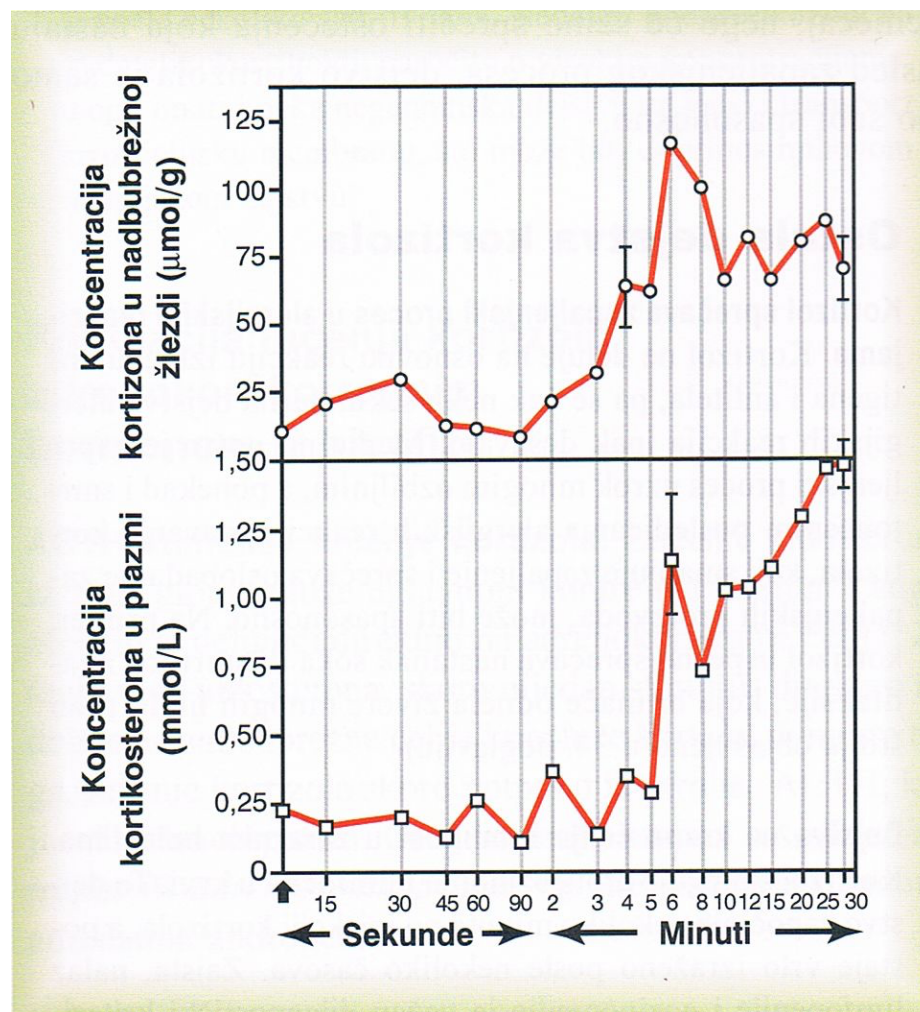
јер како особа промијени свој дневни ритам спавања, тако се и циркадијални ритам лучења кортизола такође мијења.

Раније у тексту је поменуто да су гликокортикоиди и минералокортикоиди једнако важни за нормално функционисање организма. На примјер код акутног уклањања набубрежне жлијезде минералокортикоиди могу одржати организам у животу, али је метаболизам угљених хидрата, бјеланчивина и масти до те мјере поремећен да се организам не може борити против стреса, тако да и лакше болести могу изазвати његову смрт³⁸. У литератури налазимо податак да је повећана и стопа смртности пацијената у критичним стањима седираних етомидатом, за који је откривено да блокира надбубрежну стероидогенезу^{14,29,39}. Обољели од Адисонове болести, на примјер, због престанка лучења кортизола имају успорену мобилизацију енергије зато што не могу да одрже нормалну концентрацију глукозе у крви између obroка јер је гликонеогенеза компромитована а смањена је и мобилизација и масти из масног ткива и аминокиселина из мишића.

Од свих метаболичких ефеката кортизола и других гликокортикоида, најпознатија је њихова способност да стимулишу гликонеогенезу, стварање угљених хидрата из протеина и неких других материја у јетри³⁵. Гликонеогенеза се често повећава чак 6-10 пута зато што кортизол повећава количину ензима неопходних за транспоновање аминокиселина у глукозу и мобилише аминокиселине из екстрахепатичких ткива, углавном из мишића а за резултат имамо изразито повећање гликогенских залиха у ћелијама јетре. Кортизол овим својим дејством омогућује осталим гликолитичким хормонима, као што су адреналин и глукагон, да мобилишу глукозу када се за њом укаже потреба, на примјер између obroка³⁵. Кортизол готово исто као што подстиче мобилизацију аминокиселина из мишића подстиче и мобилизацију масних киселина из масног ткива што за резултат има повећање слободних масних киселина у плазми и њихову искористљивост за добијање енергије. Литература потврђује да кортизол директно поспјешује оксидацију масних киселина у ћелијама^{25,37}. Ови метаболички ефекти кортизола који се огледају у повећању мобилизације масти заједно с повећаном оксидацијом масних киселина у ћелијама, помажу организму да се метаболички системи у ћелијама преусмјере у правцу кориштења масти а не глукозе као извор енергије за вријеме гладовања или за вријеме неког другог стреса којем је организам изложен³⁷. Овај ефекат повећаног кориштења масних киселина за добијање енергије, важан је механизам за дуготрајно чување глукозе и гликогена у тијелу.

У тексту је раније више пута поменуто да стрес, било физички или психички, изазива промтно повећење секреције АКТХ (лат. АСТН) из аденохипофизе, што бива праћено и појачаном секрецијом кортизола из надбубрега у року од пар минута. На примјер, стварање и секреција кортикостероида се ушестостручи за 4 до 20 минута по прелому обје кости потколџенице. (Слика 2)³⁵.

Слика 2. Секретија кортизола у стресу (енг. Guyton A, 2008)



Дакле, свака врста трауме, хируршке интервенције, излагање претјераној повишеној или сниженој температури, инфекције, дуготрајна и исцрпљујућа обољења, једном ријечју сва стресна стања по организам, доводе до повећаног лучења и ослобађања кортизола^{24,37}. У тим стањима кортизол у првом акту мобилише све протеине изузев функционалних (протеини у мишићима и неуронима) те аминокиселине из масти и њихових ћелијских резерви чинећи их расположивим за добијање енергије, синтезу глукозе и других нутритивних материја који су потребни организму у том тренутку^{25,26}.

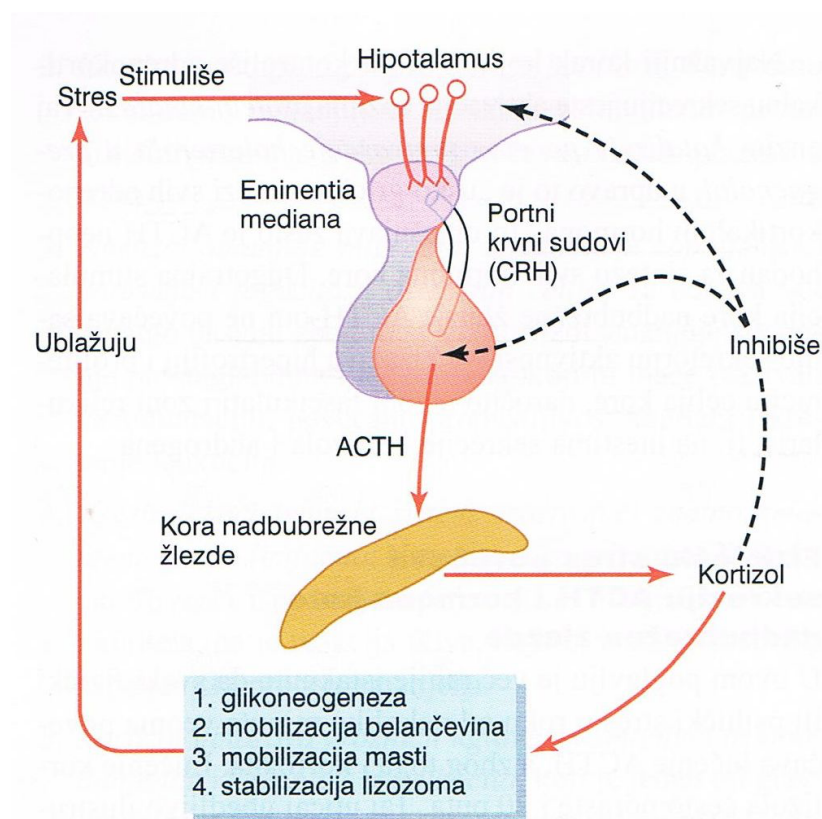
Кортизол се везује за рецепторе у циљној ћелији на тај начин испољава своја дејства. Растворљив је у мастима те лако дифундује кроз ћелијску мембрану и у цитоплазми се веже за своје рецепторе. Тако настали комплекс хормон-рецептор даље дјелује на специфичке регулационе секвенце ДНК, који се зову гликокортикоидни регулациони елементи а њихова улога је у сузбијању или подстицању транскрипције гена^{35,39,40}. Фактори транскрипције су протеини који се налазе у ћелији такође а неопходни су за интеракцију комплекса хормон-рецептор са гликокортикоидним регулационим елементима^{35,39,40}. Важно је истаћи да гликокортикоиди повећавају или смањују транскрипцију многих гена, па тако утичу на стварање мРНК и синтезу бјеланчевина које посредују у бројним гликокортикоидним физиолошким дејствима⁴⁰. Метаболичка дејстава кортизола не настају одмах, потребно је око сат времена за стварање протеина а пуни ефекат кортизола очекује се након неколико сати или дана.

Недавни подаци из литературе указују да гликокортикоиди, нарочито у високим концентрацијама, могу имати и нека негеномска дејства на јонски транспорт кроз ћелијску мембрану, што може бити допринос њиховом терапијском дејству³⁹.

Секрецију кортизола у потпуности контролише аденокортикотропни хормон из хипофизе чију секрецију контролише ослобађајући кортикотропин хормон из хипоталамуса који се излучује у хипофизни портни систем а затим преноси до аденохипофизе и стимулише њену активност. Аденокортикотропни хормон дјелује даље на ћелије коре надбубрежне жлијезде које низом ензимских реакција стварају кортизол. Успоредбе ради, секрецију алдостерона регулишу и директни стимулуси, калијум и ангиотензин 2, дјелујући директно на аденокортикалне ћелије зоне гломерулозе, док за секрецију кортизола не важи то правило, дакле на надбубрег не дјелује ни један директни стимулус који би провоцирао његову секрецију³⁸.

Свака врста стреса вишеструко повећава у року од пар минута лучење аденокортикотропног хормона а тиме и кортизола. Тај утицај убједљиво илуструје брза и обилна секреција коре надбубрежне жлијезде након трауме. (Слика 3)³⁵ Физички стрес или општење ткива на било који начин, узрокује појаву болне дражи која се нервним влакнима преноси кроз možдано стабла до еминенције медијане хипоталамуса гдје настаје кортикотропни ослобађајући хормон који се лучи даље у хипофизни портни систем и у року од пар минута узрокује повећано лучење кортизола у крви.

Слика 3. Болна драж стимулише лучење кортизола (енг. Guyton A, 2008)



Психички стрес, као и сваки други стрес такође може брзо довести до повећања секреције аденокортикотропног хормона. Сматра се да то настаје због повећане активности лимбичког система, нарочито у подручју амигдала и хипокампуса, из којих се сигнали преносе у задњи медијални дио хипоталамуса⁴⁰. Кортизол директним негативним повратним дејством утиче на хипоталамус и аденохипофизу како би смањили лучење

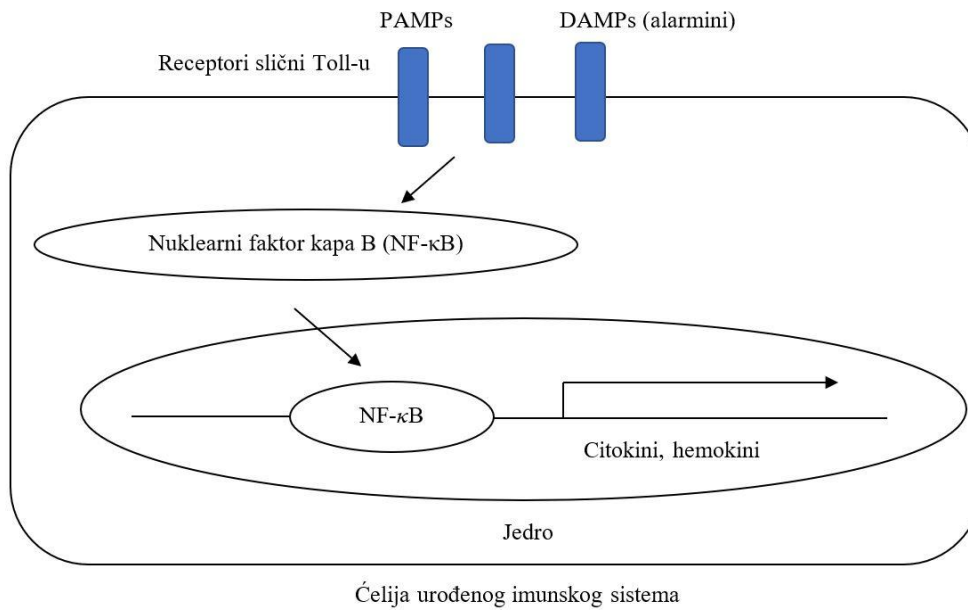
кортикотропног ослобађајућег хормона и адренкортикотропног хормона чиме се регулише концентрација кортизола у плазми. То значи да кад год концентрација кортизола постане превисока, повратна спрега аутоматски враћа адренкортикотропни хормон на нормалан ниво секреције.

1.3.3 Имунолошки одговор организма на стрес

Када су пацијенти изложени хируршком стресу, као одговор на стрес, ендокрини систем лучи различите хормоне, првенствено кортизол и катехоламинe о чему је било ријечи у претходном поглављу. Ови хормони надаље активирају имунолошки одговор организма на стрес који обухвата сложене механизме урођеног и стеченог имунитета⁴². Интерлеукини као медијатори упалне реакције у имунолошком одговору организма на стрес, мобилишу хистиоците, лимфоците и фагоците у својству одбрамбених ћелија организма. Инфламаторним процесом започиње стимулација репарације оштећеног ткива и подизање отпорности организма⁷.

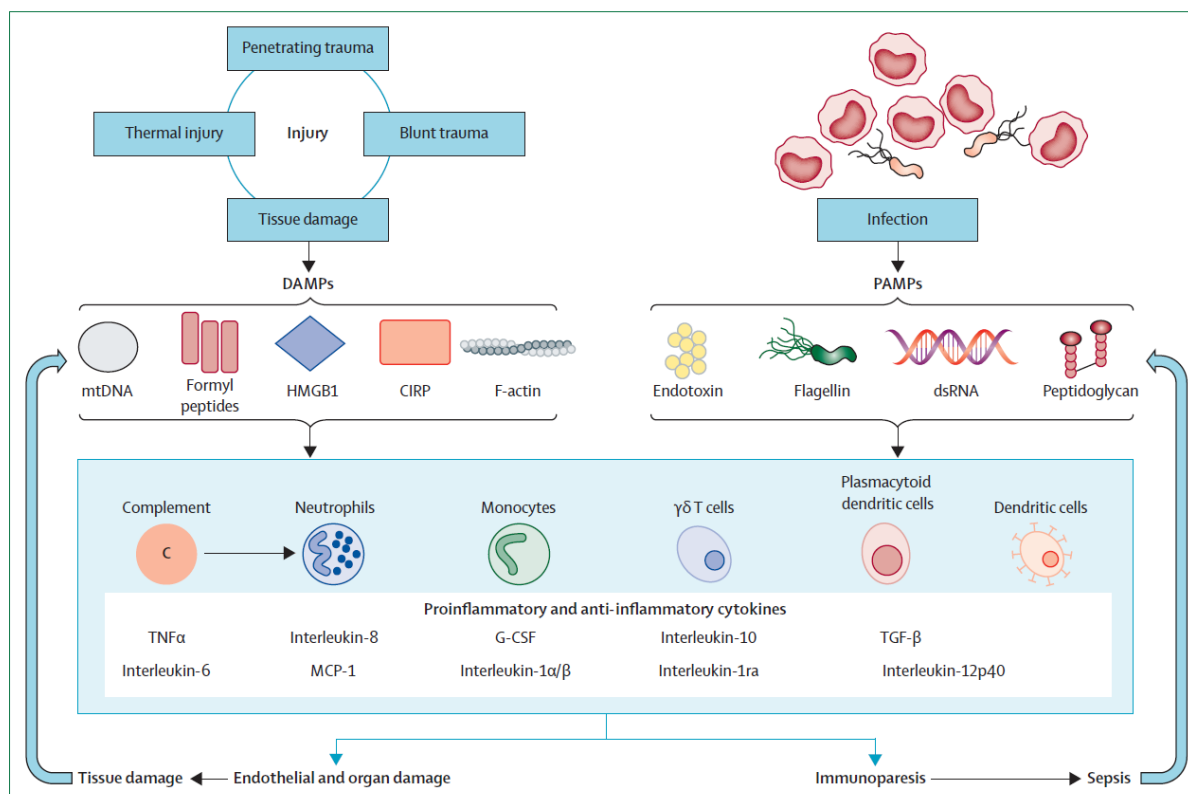
Када је у питању блажа, мања, локализована повреда, локални имуни одговор је у границама оштећеног ткива. У случају тешке трауме активира се системски инфламаторни одговор (СИРС) у року од 30 минута од повреде као одговор организма на оштећење ткива и крварење и овај одговор обухвата и локалну и системску продукцију различитих медијатора као што су цитокини, фактор комплемента, коагулациони систем, протеини акутне фазе и акумулација имуних ћелија на мјесту оштећења ткива^{44,52}. Ова фаза имуног одговора настаје ослобађањем ендогених фактора из оштећених ћелија који се називају алармини (енг. damage-associated molecular patterns-DAMPs)^{44,52}. Алармини су најчешће нуклеарни или митохондријални протеини (аденозин, аденозин монофосфат-АМР, аденозин трифосфат-АТР, фибриноген, хијалуронска киселина, мокраћна киселина и др.) а ослобађају их некротичне ћелије или активирани неутрофили^{44,52}. Алармини се везују за ТЛР рецепторе (енг. Toll-like receptors) који представљају прву линију одбране урођеног имунолошког система на продукте оштећеног ткива или инфективне агенсе^{44,52}. Они су фамилија рецептора у склопу ПРР (енг. Pattern recognition receptors) који се налазе на површини епителних ћелија као и дендритичних ћелија и макрофага^{44,52}. ПРР осим алармина препознају и конзервирание мотиве ћелијског зида или насљедног материјала инвазивних микроорганизама ПАМП (енг. pathogen-associated molecular patterns) као што су липополисахарид, пептидогликан, липотенхноична киселина, бактеријска ДНК и др^{44,52}. Везивање ПАМП и ДАМП партикула за ТЛР рецепторе активира неколико значајнијих сигналних путева од који доводе до активације нуклеарног фактора капа Б (NF- κ B) који након транслокације у једро индукује експресију гена за цитокине и хемокине и азот-моноксид (слике 4 и 5)^{43,52}.

Слика 4. Активација имунског одговора у трауми и сепси (eng. Schulte W, 2013)



TLR рецептори започињу каскаду имуног одговора у трауми и сепси тако што директно активирају неколико типова имуних ћелија, укључујући и неутрофиле и моноците али и систем комплемента што резултира брзом стварању протеина акутне фазе Ц3а и Ц5а⁵²⁻⁶¹. Активиране имунске ћелије и систем комплемента стимулишу ослобађање проинфламаторних медијатора као што су интерлеукини који даље доводе до симптома СИРС-а^{43,62}. Други начин активације урођеног имуног одговора након трауме јесте путем оштећеног ендотела и контактом крви са екстраваскуларним ткивним фактором, што резултира у активацији тромбоцита, коагулационе каскаде са активацијом фактора 10а и 10иа и фибрина⁴³⁻⁵². Тромбоцити у каснијон фази такође ослобађају проинфламаторне медијаторе⁴⁷.

Слика 5. Активација имунског система након трауме и инфекције (eng. Lord MJ et al. Lancet. 2014)



Први и најбитнији цитокини који се стварају након трауме су фактор туморске некрозе алфа (енг. Tumor necrosis factor alpha – TNF α) и интерлеукин 1 (IL-1), проинфламаторни цитокини кратког полуживота (око 20-ак минута)^{43,52}. Фактор туморске некрозе је највише проучаван и најбоље објашњен медијатор запаљења у трауми и сепси. Фактор туморске некрозе повећава синтезу азот-моноксида, активира стварање арахидонске киселине као и циклооксигеназе и липооксигеназе што води до продукције тромбоксана A2 и простагландина E2 који имају вишеструке инфламаторне ефекте^{43,52}. Фактор туморске некрозе такође стимулише продукцију селектина, тромбоцит-активирајућег фактора (енг. platelet activating factor – PAF) и интрацелуларног адхезионог молекула (енг. Intercellular Adhesion Molecule – ICAM), што доводи до миграције неутрофила у предно ране^{43,52}. Везивањем за рецепторе фактор туморске некрозе доводи до активације сигналног пута NF- κ B и до активације и пролиферације неутрофила, НК ћелија, Б лимфоцита и периферних Т лимфоцита^{43,52}. Фактор туморске некрозе и ИЛ-1 стимулишу ослобађање ИЛ-6 и ИЛ-8, интерферона гама (IFN γ) као и инфламаторног цитокина ИЛ-10^{43,52}. ИЛ-6 затим стимулише синтезу протеина акутне фазе у јетри и ослобађање Ц-реактивног протеина и прокалцитонина, активира неутрофиле и НК ћелије, простагландин E2, који даље стимулише ослобађање антиинфламаторног цитокина ИЛ-10^{43,52}. Иако у првим моментима након трауме ИЛ-6 дјелује као проинфламаторни цитокин, он касније има антиинфламаторно дјеловање стимулисањем ослобађања рецептора антагониста ИЛ-1 и солубилних рецептора фактора туморске некрозе^{43,52}. На тај начин, у исто вријеме са системским инфламаторним одговором (енг. SIRS) активира се и компензаторни антиинфламаторни одговор (енг. compensatory anti-inflammatory response – CARS) кога карактерише раст нивоа анти-инфламаторних цитокина (интерлеукин 10, трансформиншући фактор раста β) као и антагониста цитокина (интерлеукин 1Ra)^{43,52}. У зависности који процес превагне, (енг. SIRS) или (енг. CARS), може доћи или до резолуције општећења ткива или до прогресије (енг. SIRS) до перзистентне инфламације,

имуносупресије и катаболизма (енг. persistent inflammation-immunosuppression catabolism syndrome - PICS) што даље повећава ризик за настанак сепсе и инсуфицијенције органа^{58,62}. Неуравнотеженост између проинфламаторних и антиинфламаторних цитокина узрокује имуносупресију.

Комплексност имунолошког одговора на стрес огледа се у бројним испитивањима његове патофизиологије^{43,46,59,63,65}.

Ако кренемо неком новијом хронологијом, открићем проинфламаторних цитокина 1980их година сматрало се да је смрт након стреса (тешка траума) настајала усљед превелике активације проинфламаторних цитокина који су заједно са општећењем ендотела и поремећајем перфузије ткива доводили до ране инсуфицијенције органа^{60,66,67}.

Затим су бројна испитивања која су услједила довела овај модел имунолошког одговора у питање те је нови модел тзв. бимодални процес у ком након СИРС-а слиједи каскада антиинфламаторних процеса и медијатора (ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-11, ИЛ-13, солубилни ТНФ рецептор, анатагонисти ИЛ-1 рецептора и трансформишући фактор раста) који су за циљ имали контролу и ограничавање проинфламаторног одговора у циљу заштите ткива и органа назван синдромом компензаторног антиинфламаторног одговора (енг. CARS), био актуелан^{60,66,67}. СИРС и КАРС концепт имунолошког одговора у стресу резултирао је измјенама дефиниција и критеријума за сепсу 2001. године, а нове студије су врло брзо након тога показале да овакав концепт не одговара стварној клиничкој слици те да све ћелије имунолошког система, и урођеног и стеченог, показују дуалну експресију и симултану активацију и проинфламаторних и антиинфламаторних процеса^{60,66,67}.

Студија геномске асоцијације или геномске експресије леукоцита Ксаоа и сарадника 2011. године промијенила је схватање имунолошког одговора и представила је модификацију СИРС-КАРС модела⁵⁶. Ова студија је показала да се више од 80% укупног транскриптома леукоцита хуманог генома експримира у првих 28 дана након стреса и да се у исто вријеме експримирају и проинфламаторни и антиинфламаторни РНК. Тежина трауме и изложеност масивној трансфузији нису имали утицаја на јачину и трајање ове експресије. Студија је резултирала теоријом да се компликације имунолошког одговора у стресу дешавају не због антиинфламаторног одговора који слиједи након СИРС-а, него због продуженог имбаланса ова два процеса.

Сва ова сазнања у вези имунолошког одговора организма на стрес и сталне промјене у разумијевању насталих патофизиолошких догађања у оквиру имунологије стреса, говоре о комплексности разумијевања овог проблема и стални су изазов у његовом лијечењу.

Оно што знамо и чему тежимо у терапијском приступу је успостављање адекватног ланца између функције проинфламаторних и антиинфламаторних имунских ћелија што представља најзначајнији фактор у смањењу хируршког стреса. Многи анестетици, седативи, аналгетици и у једнократним дозама за вријеме трајања анестезије утичу на повећано стварање проинфламаторних интерлеукина ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8 и фактор некрозе тумора (TNF α)^{66,67}. Познато је на примјер да морфински препарати и већина инхалационих анестетика смањују цитотоксичну активност ћелија убица (енг. T-killer cells) које настају у тимусу. Механизам настанка постоперативне имуносупресије и даље није довољно и у потпуности разјашњен.

1.3.4 Метаболички одговор организма на стрес

Потребе за енергијом у стресу се вишеструко повећавају јер стање хиперметаболизма које настаје троши енергију на синтезу протеина и масти и процесе транспорта елемената. Главни метаболички одговор организма на стрес огледа се у промјени метаболичке хомеостазе стварања и разградње бјеланчевина. Стрес повећава у организму катаболизам протеина, у првим моментима на удару је скелетна мускулатура, организм више губи протеина него што их ствара што резултује негативним азотним балансом и губитком масе

скелетних мишића али се уз ову интензивну разградњу протеина истовремено у јетри интензивно повећава и њихова синтеза као и синтеза Ц-реактивног протеина и фибриногена а смањује синтеза албумина^{7,24}. Хормон раста је са једне стране одговоран за ова дешавања јер повећава синтезу аминокиселина, а са друге стране фактор некрозе тумора, ИЛ-1 и ИЛ-6^{14,24,26}. Измијењени метаболизам угљених хидрата у стресу иде у правцу ослобађања глукозе из депоа гликогена из јетре у старту а затим глуконеогенезе, истовременог повећања продукције глукозе у јетри и смањења њене елиминације из крви (инсулинска резистенција), што условљава настанак хипергликемије у организму. Спречавање ослобађања инсулина убрзава разградњу протеина у скелетним мишићима а тако ослобођене аминокиселине глуконеогенезом објезбјеђују глукозу, једини извор енергије за обављање можданих функција јер се масне киселине не могу користити у те сврхе. Липиди у стању стреса постају главни извор енергије, липолиза је доминантна а стварање и обнављање масти је смањено²⁴. Триглицериди из масног ткива разлажу се на масне киселине и глицерол који се у јетри укључују у процес глуконеогенезе па настаје стање повећане липолизе у стресу а смањеног стварања и обнављања масти. Због повећане секреције адреналног хормона и норадреналина у почетку настаје хиперкоагулабилност крви, повећање фибриногена и тромбоцита у серуму а касније та хиперкоагулабилности је праћена смањењем фибриногена²⁴. Све ове метаболичке промјене организма на стрес сразмјерене су обиму повреде/стреса/трауме, који их је изазвао.

1.4 Педијатријски пацијент, хируршка процедура и анестезија

Педијатријска анестезија обухвата анестезиолошке процедуре педијатријске популације коју карактеришу интензивни процеси раста и развоја. Дијете није мали човјек. Дијете има своје анатомске, физиолошке, психолошке и фармаколошке особености које га чини различитим у односу на одраслог и које одређују анестезиолошки приступ^{68,69}. Све те особености специфичне су за различити узраст дјетета, па у том смислу разликујемо:

- Новорођенче; раздобље од рођења бебе па до навршеног првог мјесеца живота.
- Одојче; раздобље од првог мјесеца живота до навршених годину дана.
- Мало дијете; раздобље од прве до треће године.
- Предшколско дијете; раздобље од треће до шесте године.
- Школско дијете; раздобље од шесте до дванаесте године.
- Тинејџер; раздобље од дванаесте до шеснаесте године.
- Посебну категорију и изазов и у анестезиолошком и у хируршком смислу представља пријевремено рођена беба „прематурус” беба рођена прије 37 недјеље гестације.

У првим мјесецима живота долази до наглог развоја и сазријевања органа и органских система. Већ у првим данима по рођењу завршава се адаптација кардиоваскуларног и респираторног система на екстраутерини начин живота. У првим мјесецима живота долази до наглог развоја и сазријевања органа и органских система. Терморегулација поприма обиљежје одраслих. Дистрибуција тјелесних течности иде у правцу постепеног смањења ванћелијеског одјељка. Јетрини ензимски системи који учествују у метаболичким процесима разградње лијекова и бубрежна функција постепено дозријевају до краја трећег мјесеца. Једино развој и сазријевање централног нервног система, поготову неуронских мрежа трају до треће године живота. Најважније разлике везане за узраст дјетета су несразмјеран однос између величине тијела и тјелесне површине, губитак топлоте, диспропорција између величине главе и тијела, незрелост органа у одржавању хомеостазе, помјерање течности и електролита из интрацелуларног у екстрацелуларни простор, различите фазе менталног сазријевања и развоја интелигенције, те бројне друге које утичу на хемодинамску и

психолошку стабилност педијатријског пацијента у преоперативном, интраоперативном и постоперативном периоду.

Хируршки рез је стимулус и покретач одговора организма на стрес што је и поменуто више пута до сада⁶⁸⁻⁷¹. Дуготрајне и велике хируршке процедуре значајно повећавају одговор организма на стрес што за посљедицу има одложен опоравак. Краткотрајне, мале хируршке и дијагностичке процедуре изазивају слабији одговор организма на стрес. Лапароскопске операције доводе до мањег оштећења ткива те је последично и одговор организма на стрес мањи. Анестезија нема утицаја у овом дијелу јер не утиче на степен оштећења ткива током хируршке процедуре. Величина овог стресног одговора зависи од јачине и трајања хируршке трауме, доби пацијента, интраоперативног губитка крви, постоперативног бола, анестезиолошке методе и хируршке технике.

Анестезија за хируршке процедуре како код адолтних пацијената тако и код педијатријских обезбјеђује амнезију, аналгезију, одсуство покрета и контролу аутономног одговора организма. Широка примјена анестезије код дјете заслужна је за експоненцијални пораст броја датих анестезија у овој категорији пацијената⁷². Данас се и готово све дијагностичке процедуре код дјете изводе у анестезији јер дјецa не могу бити потпуно мирна и задржати се у истом положају довољно дуго колико је то потребно да би снимање било успјешно. Дијете такође не може бити ни сарадљиво у степену као одрасли током дијагностичких процедура, тако да је то додатни разлог за увођењем педијатријског пацијента у анестезију. Бројна истраживања на пољу одговора организма на хируршку трауму допринијела су открићу, развоју и примјени све потентнијих лијекова у анестезији и анестезиолошких техника у циљу смањења одговора организма на стрес⁷⁰. Инвазивне процедуре које се спроводе у анестезији као што су ларингоскопија и интубација, извођење периферних и централних блокова, лијекови у анестезији који се користе, свака на свој начин представља стрес за организм. Током извођења ларингоскопије и интубације механичка стимулација горњих дисајаних путева и трахеобронхијалног стабла покреће стимулусе глософарингеалног нерва и нерва вагуса до цервикалне кичме чиме се покреће снажан стресни одговор који се примјеном лијекова у анестезији током увода у анестезију значајно смањује.

Само вођење анестезије захтијева добро познавање лијекова који се користе у анестезији, њихову фармакодинамику, фармакокинетику и њихове интеракције, а познавање хируршке процедуре је важно због прилагођавања тока анестезије фазама хируршке процедуре и дужини операције у циљу одржавања хомеостазе организма пацијента различите животне доби и присутних коморбидитета.

Као резултат неприлагођеног дозирања лијекова током трајања анестезије јавља се стрес а његови показатељи су клинички параметри који могу бити потиснути дејством мишићних релаксана: појава спонтаног дисања, тахикардија, хипертензија, пречник и реактивност зеница на свјетлост, знојење, невољни покрет, сузење пацијента, а популаран назив за то стање је ”недовољна дубина анестезије” тј. губитка свијести која се не може директно мјерити. Оно што можемо измјерити неуромониторингом а чиме процјењујемо „дубину анестезије” је одговор организма на врсту и јачину примијењеног стимулуса. Под условом да је опрема коју користимо исправна, да је избор анестезиолошке процедуре адекватан и да је анестезиолог едукован за рад компјутеризованом технологијом циљно контролисане примјене лијекова, овај начин омогућава прецизно дозирање анестетика, брже буђење из анестезије, контролу стања свијести за вријеме хируршке процедуре, превенцију будности, смањује трошкове, смањује компликације продуженог буђења и предозираниости. Присуство свијести за вријеме анестезије (енг. awareness), некада се дефинисало као компликација опште анестезије са психолошким посљедицама, данас, уз обавезан интраоперативни неуромониторинг, озбиљна грешка/пропуст са далекосежним посљедицама по ментално здравље пацијента.

Електроенцефалограм (ЕЕГ) је први мониторинг који се користио за праћење „дубине анестезије” и представља методу којом се сензори (електроде) прикључени на кожу главе пацијента користе за снимање и биљежење електричне активности мозга. У будном стању ЕЕГ амплитуде се смањују а фреквенца моздане активности се повећава код свих пацијената, и адолтних и педијатријских од одојчета до тинејџера. Ниске дозе интравенског анестетика на ЕЕГ-у изазивају снижење фреквенци алфа таласа а пораст фреквенци бета таласа посебно у фронталној регији док им се амплитуде смањују. Више дозе анестетика које се уобичајено користе током хируршких процедура изазивају снижење делта и тета таласа док њихове амплитуде расту. Даље повећање дозе анестетика које се назива токсичним, доводи до бубитка електричне активности мозга тј. до стања тзв. електричне тишине. Данас се у својству неуромониторинга најчешће користе ентропија, биспектрални индекс (БИС), аудиторни евоцирани потенцијали (АЕП) и наркотренд за праћење ”дубине анестезије” односно мјерење ефеката интравенских анестетика на електричну активност мозга.

Ентропијско праћење мјери неправилности прерађеног ЕЕГ записа и приказује га као бројчану вриједност која означава дубину анестезије.

Аудиторни евоцирани потенцијал прати промјене у електричној активности мозга након стимулације слушних рецептора а региструју се у предјелу акустичног кортекса темпоралног режња и има обрнуто пропорционалан однос са концентрацијом анестетика у крви, што значи да виша концентрација анестетика узрокује смањење амплитуде АЕП и појачава његову латентност.

Биспектрални индекс (БИС) користимо у нашој установи и представља мониторинг дубине анестезије, настао биспектралном анализом ЕЕГ-а директним мјерењем ефеката анестетика и седатива на мозак. БИС мониторинг омогућава анестезиологу прецизно вођење анестезије и квалитену процјену промјене клиничког стања пацијента те сходно томе и ефикасно медикаментозно реаговање. Нумеричке вриједности БИС мониторинга при којима постижемо општу анестезију су од 60 до 40 а распон БИС-а се креће од 100 (потпуно будан и свјестан пацијент) до 0 (еквивалент тихом ЕЕГ-у). Ове нумеричке вриједности засноване су на ЕЕГ запису адолтних пацијената и не могу се примјењивати за дјецу испод године дана старости а упитна је поузданост података и за дјецу до 3 године старости због недозрелости мозданог ткива и активних процеса формирања неуронских мрежа⁷³.

Комплексност праћења стања свијести и контроле нереактивности током хируршке процедуре у дјечјем узрасту огледа се и у чињеници да је фармакодинамика и фармакокинетика код дјете другачија него код одраслих пацијената и захтјеви дјете за дозама интравенских анестетика су веће. Даље, потентност инхалационих анестетика одређује минимална алвеоларна концентрација (МАК) анестетика изражена у процентима којом се постиже довољна дубина анестезије да спријечи покрет пацијента при хируршкој инцизији, и МАК „awake”, ког је веома тешко одредити у дјечјем узрасту а представља количину анестетика потребног да спријечи присуство свијести у току извођења хируршке процедуре. И МАК и МАК „awake” вриједности расту са смањењем узраста дјетета. Узевши то у обзир као и да је процес психолошког сазријевања код дјете у активној фази, „awareness” и његову постоперативну евалуацију код дјете још увије је немогуће адекватно утврдити.

Наркотренд је дизајниран да мјери ”дубину анестезије” на бази шест нивоа класификације од А (енг. awake-будан) до Ф (општа анестезија са ”бурст” супресијом) подијелених у 16 подфаза, првенствено дизајниран словно-бројчаним ознакама затим модификован у само бројчане ознаке од 0.....100 који корелирају са нивоом седације и анестезије, од чега је распон 27-64 циљни опсег.

У основи разумијевања „дубине анестезије” је интеракција између интравенских анестетика (хипнотика) и аналгетика што на неки начин и дефинише „дубину анестезије” са циљем

одржавања равнотеже између концентрације тих лијекова у плазми и у циљном органу са једне стране, и стања будности и нереактивности пацијента, са друге. Циљне концентрације анестетика се не мјере, оне се израчунавају а одређује их фармакодинамика и фармакокинетика са једне стране, и старост пацијента, његова висина и тјелесна маса, коморбидитет и терапија коју већ узима, са друге. Хипнотици у анестезији најјаче и најбрже изазивају депресију централног нервног система тако да ни болни хируршки стимулуси не могу да пробуде пацијента из стања потпуне нереактивности. Аналгетици у анестезији (опиоиди) слабе јачину хируршког болног подражаја код пацијента прије него што информација о тим болним подражајима стигне до кортекса али опиоиди и у изузетно високим дозама без хипнотика не могу постићи стање потпуне нереактивности пацијента. Дакле, синергизам у дјеловању хипнотика и опиоида смањује концентрацију хипнотика потребног да би пацијента држало у стању потпуне нереактивности док тачна концентрација аналгетика у сваком тренутку хируршке стимулације, која није константа у времену, мора бити адекватна да би спрјечила болни подражај.

Сви лијекови које користимо у анестезији, различитим степеном модулације одговора организма на стрес, имају утцаја и на хируршки стрес¹³. Оно што поуздано знамо је да регионална анестезија смањује имунолошки одговор организма на стрес изазван хируршком процедуром и да су опиоидни аналгетици потентни супресори и хормонског и имунолошког и метаболичког одговора организма на стрес^{74,75}. Употреба локалних анестетика за инфилтрацију саме ране блокира пренос бола, инфламаторни одговор локалног ткива и одговор хипофизе на болни стимулус. Док системски опиоиди дјелују на међумозак и таламус те њихова неуроаксијална примјена дјелује на одређени дио кичмене мождине, дотле неуроаксијална примјена локалних анестетика такође дјелује на кичмену мождину а када се примјењују на периферији за блокаду одређених нервних сплетова или појединачних нерава дјелују директно на њих. Мидазолам заузима посебно важно мјесто међу бензодиазепинима у преоперативној припреми пацијента јер се у те сврхе најчешће и користи. За педијатријске пацијенте је посебно важно његово својство да изазива антероградну амнезију о чему ће бити више ријечи у наставку. Истраживања су показала да мидазолам директно дјелује на хипоталамо-хипофизну осовину и инхибише секрецију стероида⁷⁶. Доказано је да ин витро мидазолам инхибише стварање кортизола из изолованих јунећих адренортикалних ћелија⁷⁶. Бројне студије повезују делиријум по буђењу из анестезије са кориштењем севофлурана што се може довести у везу са мидазоламом који изазива губитак експлицитне меморије, а чува имплицитну меморију чиме се објашњава промјена понашања након операције и значајно повећава ризик од постоперативне агитације асоциране севофлураном^{77,78}. Агитираност непосредно након буђења из анестезије је опасна за пацијента због самоповређивања, чупања дренажа и венских линија и веома непријатна за родитеља. Кости (енг. Costy) у својој студији каже да је дјеци која су била премедицирана мидазоламом, а затим била подвргнута уградњи аерогених цјевчица у севофлуранској анестезији знатно дуже времена било потребно за буђење из анестезије али нису захтијевала продужени отпуст из болнице⁷⁷. Подаци из литературе потврђују моја искуства из клиничке праксе да пропофол, кетамин и α -2 агонисти редукују постоперативни делиријум⁷⁹⁻⁸¹. Инхалациони анестетици као и хипнотици такође пацијента уводе у стање потпуне нереактивности али за разлику од хипнотика који дјелују на кортекс, инхалациони анестетици дјелују на нивоу кичмене мождине. Азот оксидул као један од најстаријих анестетика на примјер одличан је хипнотик али је и умјерено јак аналгетик.

Да ли потентност лијекова које користимо у анестезији можемо приписати њиховим интеракцијама на молекуларном нивоу, специфичностима њиховог везивања за рецепторе ћелијских мембрана или је интеракција са неуронским компонентама за то одговорна, и даље су непознаница и предмет истраживања.

1.4.1 Операција и бол код дјетета

Бол је према дефиницији ИАСП (енг. IASP- International association for the Study of Pain) непријатно сензорно и емоционално искуство које је последица стварног или потенцијалног оштећења ткива⁸². Јачина бола настаје когнитивним и афективним механизмом посматраним у односу на пацијентово искуство. Термин ноцицептор се односи на пријемник или рецептор за бол а ноцицепција је сложена серија електрохемијских реакција између ноцицептора који су распоређени по цијелом тијелу и саме перцепције бола⁸³. Ове се реакције могу посматрати кроз 4 фазе:

- Прва фаза је фаза претварања или трансдукције која представља деполаризацију и стварање нервних импулса на слободним нервним завршецима.
- Друга фаза је фаза провођења или трансмисије гдје се ти нервни импулси преносе кроз централни нервни систем.
- Трећа фаза је фаза обраде или модулације гдје централни нервни систем контролише и обрађује болне импулсе.
- Четврта фаза је фаза осјећаја бола или перцепције гдје се све три претходне фазе развијају у сложени субјективан осјећај бола.

Бол може бити ноцицептивни и неуропатски. Ноцицептивни је последица активације ноцицептора и настаје услед оштећења коже и меких ткива (соматски), или унутрашњих органа (висцерални). Неуропатски бол је последица директног оштећења нервних система и може бити периферни (оштећење периферних нерава) и централни (оштећење мозга и кичмене мождине). У односу на начин настанка и трајање бол се дијели на акутни (најчешће ноцицептивни) и хронични (најчешће неуропатски). Хируршки бол припада акутном болу. Бол је дакле важан стимулус одговора организма на стрес и представља као што је поменуто, реакцију нервних система на дејствујућу ноксу^{84,85,86}. Ноцицептор (рецептор за бол) реагује на болни надражај, импулс се потом преноси аферентним влакнима до хипоталамуса, стимулише хипоталамо-адреналну осовину, а затим преко ње стимулише надбубрежну жлијезду на лучење кортизола^{84,86,87}. Као што је већ више пута до сада у тексту поменуто, кортизол је најзначајнији медијатор одговора организма на стрес а његова концентрација у крви веома добро корелира са интензитетом стреса. Дуго времена је владало мишљење да дјеца, посебно новорођенчад, не осјећају бол, а примјена локалних и систематских аналгетика сматрана је штетном⁸⁸. Данас знамо да још прије рођења, код човјека постоје сви услови за перцепцију бола и да фетус реагује физиолошки на болне стимулације^{88,89}. Систем за перцепцију бола почиње да функционише око 23 недеље гестације, кутана сензорна перцепција од 7 до 20 недеље гестације, мијелинизација, нервни путеви у кичменој моздини и мозданом стаблу од 22 до 28 недеље гестације, неуротрансмитери укључени у трансмисију и перцепцију бола од 15 до 20 недеље гестације^{88,89}. Пријевремено рођена дјеца, новорођенчад и дјеца генерално имају високо развијене неуро-анатомске и неуро-хуморалне структуре и осјећају бол интензивније него одрасли⁸⁷. За разлику од одраслих пацијената који умију да изразе шта осјећају, дјеца имају ограничену могућност комуникације и изражавања, немају развијено логичко мишљење, не умију да опишу бол и емоционална компонента перцепције бола код дјетета је веома изражена. Мајчин загрљај, њена топлина, миловање, мажење, скретање пажње, анимација, то је та емоционална компонента на коју првенствено клиничари морају обратити пажњу у лијечењу бола код дјетета. У томе им помаже понашање дјетета којим указују на бол као што су плач, стењање, нерасположење, узнемиреност, раздражљивост, гримасе лица, покрети тијела те клинички знаци тахикардија и хипертензија. Дјетета не плаче увијек због бола. Родитељ нам у таквим ситуацијама помаже да размотримо разлог нерасположења свог дјетета. Ако плаче због болова онда му се мора дати аналгетик. Адекватним терапијским приступом болу, витални знаци и понашање дјетета вратиће се на физиолошке вриједности. (табела 3)

Табела 3. Физиолошке вриједности срчане фреквенције, артеријског притиска и респирација у зависности од узраста дјетета

Узраст	Срчана фреквенција (ударац/мин))	Систолни притисак		Дијастолни притисак		Респиратор на фреквенца/мин
		kPa	mmHg	kPa	mmHg	
Прематурус	130-170	6-7	45-55	3,5-4,5	25-35	30-60
Новорођенче	110-150	8,5-9,5	65-70	5-6	35-45	30-60
6 мј.	100-140	8-15	60-120	6,5-9,5	50-70	30-60
12 мј.	100-140	9-17	65-125	5,5-11,5	40-90	24-40
2 год.	80-120	10-17	75-125	5,5-11,5	45-90	24-40
5 год.	70-100	10,5-14,5	75-115	6,5-9	45-65	22-34
12 год.	65-85	12,5-16,5	90-130	7-9,5	50-70	18-30
25 год.	65-80	12-20	90-150	7,5-12,5	55-95	10-16

Процјена бола код дјеце зависи од узраста, развојног нивоа, дјететових когнитивних и комуникационих вјештина, претходних болних искустава и васпитних и социјалних околности у којима одрастају⁹⁰. Како дјеца нису способна до одређеног узраста да опишу осјећај бола, процјена бола код дјеце врши се путем различитих клинички примјењиваних скала за мјерење бола које су осмишљене и примјенљиве за различите узрасте дјеце. Разликујемо: вербалне, нумеричке, сликовите и бихејвиоралне скале за процјену бола⁹⁰⁻⁹⁵.

1. Вербалне скале

- 1.1. Мек Гил-ов (енг. McGill) упитник, педијатријски упитник бола;
- 1.2. Варни-Томпсон-ов (енг. Varni Thompson) упитник бола;
- 1.3. Описне ријечи за бол;

2. Нумеричке скале

2.1. Визуелно – аналогна скала (енг. VAS);

Визуелно-аналогна скала је инструмент за мјерење особине или става чије се вриједности не могу исказати фиксираним цифрама. На примјер, количина боли коју пацијент осјећа варира континуумом од „без боли” до „велики бол”. Из перспективе пацијента овај спектар бива константан, другим ријечима, њихова бол не скаче дискретно са ”без боли” преко ”блага бол” и ”бол средњег интензитета” до ”озбиљна бол” (како се то мјери скалом). Управо да би обухватили ову идеју о континууму, научници су креирали визуелно-аналогну скалу.

VAS је приказан хоризонталном линијом дужине 100мм, оивиченом ријечима описа са оба краја (видјети испод). Пацијент на линији означава тачком мјесто које осјећа да најближе описује њихово тренутно стање. Резултат се рачуна бројећи милиметре од лијевог краја до маркираног мјеста.

без бола _____ озбиљан бол

- 2.2. (енг. Wong- Baker) скала (објашњена у дијелу методологије истраживања);
- 2.3. (енг. FACES) скала (објашњена у дијелу методологије истраживања);

3. Сlikовите скале

- 3.1. Боје бола;
- 3.2. Цртање бола;
- 3.3. Дјелићи бола;

4. Бихејвиралне скале у процјени бола-служе се плачом, изразом лица, положајем тијела и покрета у болном стању и корисне су прије свега код новорођенчета и старије дјече код којих је комуникација са дјететом отежана или немогућа;

4.1. За новорођенчад

4.1.1. (енг. PIPP- premature infant pain profile)

Табела 4. „PIPP” скала

име пацијента		датум			
процес	индикатори	вријеме			
карта	гестацијаска старост (недеља гестације-НГ)	≥36	0		
		32-35+6 дана	1		
		28-35+6 дана	2		
		<28	3		
опсервација бебе у трајању од 15 секунди	понашање	активно, будно, орворене очи, присутни покрети лица	0		
		тихо, будно, отворене очи, без покрета лица	1		
		активно, будно, затворене очи, присутни покрети лица	2		
		тихо, спава, затворене очи, без покрета лица	3		
опсервација основних вриједности срчане фреквенце (СФ) и сатурације СаО ₂ у трајању од 30 секунди	срчана фреквенца	0–сф расте	0		
		5-15–сф расте	1		
		15-24–сф расте	2		
		24–сф расте	3		
	сатурација	92-100%	0		
		89-91%	1		
		85-88%	2		
		≤84%	3		

опсервација фацијалних експресија бебе у трајању од 30 секунди	скупљање обрва	без	0			
		минимално	1			
		средње	2			
		максимално	3			
	стискање очију	без	0			
		минимално	1			
		средње	2			
		максимално	3			
	истицање назолабијалне бразде	без	0			
		минимално	1			
		средње	2			
		максимално	3			
резултати						

- 0-6 беба нема бол или је минималан
- 7-12 присутан бол средњег интензитета
- >12 присутан бол јаког интензитета

4.1.2. (енг. NFCS- neonatal facial coding system)

Табела 5. „NFCS” скала

активности лица	не постоје	постоји
скупљање обрва	0	1
стискање затворених очију	0	1
продубљивање назолабијалне бразде	0	1
отворена уста	0	1
вертикално истезање уста	0	1
хоризонтално истезање уста	0	1
затегнут језик	0	1
подрхтавање браде	0	1
пућење уста	0	1

исплажен језик (знак за одсуство бола код терминске новорођенчади)	0	1
--	---	---

Минимални резултат је 0

Максимални резултат за прематурусе је 10

Максимални резултат за терминску новорођенчад је 9

4.1.3. (енг. NIPS- neonatal infant pain scale)

Табела 6. „NIPS” скала

процјена бола		резултат
фацијална експресија		
0-релаксирано	мирно	
1-grimase	грчи мишиће лица и браде (негативна фацијална експресија-носа, уста и обрва)	
плач		
0-не плаче	тихо, без плача	
1-цвили	повремено плаче	
2-снажно плаче	гласно плаче без прекида	
дисање		
0-мирно	нормално за узраст	
1-промјене дисања	ирегуларно, брже од физиолошких референци, задржава дах	
руке		
0-релаксиране	без ригидитета, повремени насумични покрети	
1-флектиране	ригидне, испружене, са брзим екстензијама и флексијама	
ноге		

0-релаксиране	без ригидитета, повремени насумични покрети	
1-флектиране	ригидне, испружене, са брзим екстензијама и флексијама	
понашање		
0-спава или је будно	тихо и мирно	
1-нервозно	узнемирено и агитирано	

Резултат > 3 указује на бол

4.1.4. (енг. NPASS-neonatal pain agitation and sedation scale)

Табела 7. „NPASS” скала

категорија	седирано		нормално	болно	агитирано
	-2	-1	0	1	2
плач	нема плача на болну стимулацију	минимални плач на болну стимулацију	плаче у складу са потребама	узнемирено или плаче у интервалима	плаче стално и неутјешно је
понашање	без спонтаних покрета	мали спонтани покрети, повременио буђење	покрети у складу са узрастом и потребама	узнемирено, будно, извија се	отима се из наручја, шугира ногицама
израз лица	без фацијалне експресије	минимална фацијална експресија	релаксирано лице у складу са узрастом	повремено по која болна гримаса	присутне болне гримасе стално
екстремитети	без рефлекса, млитаво	слабија рефлексна активност, смањен мишићни тонус	релаксиране ноге и руке, нормални мишићни тонус	повремено стиска прстиће на ногама и рукама	стално стиска прстиће, напетост тијело
витални знаци: -срчана фреквенца (СФ)	хиповентиација или апнеа без варијација на	<10% варијације у односу на основне	у физиолошким границама	↑10%-20% од основних вриједности СаО ₂ 76%-85% са	<20% од основних вриједности СаО ₂ ≤75% на

- респираторна фреквенца (РФ) -крвни притисак (КП) -сатурација (СаО2)	стимулаци ју	вриједнос ти		стимулацијо м брзи ↑	стимулаци ју се слабо поправља
---	-----------------	-----------------	--	-------------------------	--------------------------------------

4.1.5. (енг. CRIES-crying require incrised vital signs expression sleeplessness)

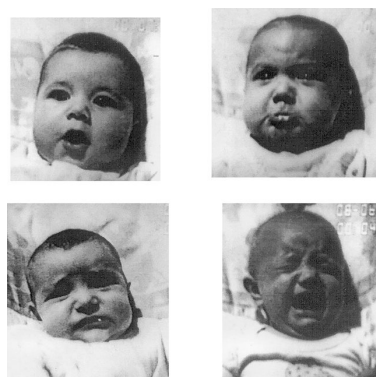
Табела 8. „CRIES” скала

датум/вријеме		
плакање-главна арактеристика бола је плач 0-без плача 1-плаче пуним гласом али се брзо умири 2-плаче пуним гласом и неутјешно је		
потреба за О2 <95%-беба која осјећа бол испољава пад оксигенације (овдје размотрити узрок хипоксије-прекомјерна седација, ателектаза, пнеумоторакс) 0-без потребе за О2 терапијом 1-<30% захтјева О2 терапију 2->30% захтјева О2 терапију		
пораст виталних параметара (срчане и дисајне фреквенце) 0-нема промјена у фреквенцама 1-фреквенце расту али мање од 20% од основне линије 2-фреквенце расту више од 20% од основне линије		
фацијалне експресије-бол је најчешћи узрок grimаса усљед бола 0-без grimасе 1-grимасе су присутне 2-grимасе без плача		
поспаност 0-спава у континуитету 1-буди се повремено 2-буди се стално		
резултат		

За резултат ≥ 6 укључити терапију бола

4.1.6. (енг. MAX-maximally discriminative facial movement coding system)

Слика 6. „MAX coding system”



Примјери „МАХ”-кодованог система:

Фацијалне експресије: изненађење/заинтерасованост (горе лијево), бијес помијешан са гађењем (горе десно), тугу (доље лијево) и бијес са страхом (доље десно)

4.2. За дјецу од 1-7 година

4.2.1. (енг. CHEOPS- children hospital of eastern ontario pain scale)

Табела 9. „CHEOPS” скала

категорије	експресије	поени
плач	без плача	1
	понекад заплаче	2
	плаче	2
	вришти	3
лице	смије се	0
	слаже фаце	1
	прави гримасе	2
говор	позитиван	0
	нема га	1
	жали се на ствари које не спадају под бол	1
	жали се на бол	2
	жали се и на бол и на ствари које не спадају под бол	2
тијело	неутралан положај, мирно	1
	помјера се	2

	напето, ригидно	2
	дрхти	2
	усправља се	2
	суздржава се	2
додир	не додирује рану	1
	креће да додирне рану	2
	додирује рану	2
	грчевито креће ка рани	2
	суздржава се	2
ноге	неутралан положај, мирно	1
	бацака се	2
	саставља их под тензијом и покушава да се усправи	2
	стоји	2
	суздржава се	2

4.3. За новорођенче и дијете до 7 године

4.3.1. (енг. FLACC- faces legs activity cry consolability scale)

Табела 10. „FLACC” скала

категорије	поени		
	0	1	2
лице	без експресије и осмјеха	повремене гримасе	често скупљање брадице
ноге	нормалан положај	узнемирено	бацакање ногицама
активност	мирно	извија се, бацаује се уназад, напето је	извијено, ригидно или се трза
плач	без плача (будно или спава)	стење или цвили и повремено се жали	плаче упорно, вришти и жали се често
задовољност	расположено	умири се кад се повремено додирне, загрли или поприча са њим	тепко га је утјешити или задовољити
свака од 5 категорија бодује се 0-2 а резултат 0-10			

Табела 11. Ревидирана „FLACC” скала

категорије	поени		
	0	1	2
лице	без експресије и осмјеха	повремене гримасе, <i>тужно, забринут</i>	често скупљање брадице, <i>тужно, преплашено, панично</i>
ноге	нормалан положај	узнемирено, <i>повремено са дрхтањем</i>	бацакање ногицама, <i>константно дрхтање, повишен спастичитет и трзај</i>
активност	мирно и <i>регуларно ритмично дише</i>	извија се, <i>забацује се уназад, напето је, средње агитирано, плитко дише, повремено уздише</i>	извијено, <i>ригидно или се трза, озбиљно агитирано, дркти, задржава дах, дахће</i>
плач	без плача (будно или спава)	стење или цвили и повремено се жали, <i>повремени вербални испади, константно негодује</i>	плаче упорно, <i>вришти и жали се често, стални испади са негодовањем</i>
задовољност	расположено, <i>сарадљиво</i>	умири се кад се повремено додирне, <i>загрли или поприча са њим</i>	тешко га је <i>утјешити или задовољити, одгурује родитеља или несарадљиво</i>
свака од 5 категорија бодује се 0-2 а резултат 0-10			

4.4. За дјецу од 1-4 године

4.4.1. опсервациона скала бола

Сматра се да хируршки рез, у процесу лијечења педијатријског пацијента, представља највећи стимулус одговора организма на стрес^{84,85}. Велике и дуготрајне хируршке процедуре (хирургија грудног коша, абдоминална хирургија, хирургија врата и главе, хирургија кука) праћене су интензивним болом и деструкцијом ткива, значајно појачавају одговор организма на стрес и захтијевају терапијски приступ највишег степена. Хируршке процедуре кратког трајања (мање од тридесет минута), дијагностичке процедура, операције на површини коже, на оку или уху, као и ендоскопске процедура, безболне су или праћене slabим болом те не изазивају или изазивају минималну деструкцију ткива, мањи бол или његов изостанак, слабији одговор организма на стрес и нису толико терапијски захтјевне у приступу болу. Повреда ткива током хируршке инцизије и поступци с околним ткивима током хируршке процедуре, активирају локалну инфламацију са сопственим одбрамбеним системом. Медијатори који се ослобађају на тај начин утичу даље на неуроендокрине рефлексе.

Код педијатријских хируршких пацијената императив је да се бол спријечи, адекватно третира и процјењује, како током хируршке процедуре, тако и у даљем постоперативном току и опоравку дјетета⁹⁶⁻⁹⁸. Психолошке посљедице нелијеченог бола могу бити далекосежне и да се протежу до одраслог доба⁹⁹. Страх, ноћне море, поремећаји сна и промјене личности само су неке од њих¹⁰⁰⁻¹⁰². Гулер (енг. Guler) и Малвија (енг. Malviya) са својим сарадницима закључују да дјеца која су премедицирана клонидином и дексметомидином постоперативно имају мањи бол од пацијената који су премедицирани мидазоламом због активације постсинаптичких $\alpha 2$ рецептора у десцендентним норадренергичким путевима кичмене мождине¹⁰³⁻¹⁰⁴. Каудални блок се описује широко у литератури као сигуран и ефикасан начин обезбјеђивања адекватне аналгезије и током и последице хируршке интервенције за све болне процедуре које се изводе у регији испод пупка (дерматом лат. Th 10) па до краја ножних прстију, код дјете свих узраста, дејством локалног анестетика у сакралном епидуралном простору (централни блок), којим се обезбјеђује блокада аферентних нервних корјенова¹⁰⁵. Изводи се на седираној дјетци, а омогућава рани отпуст из болнице, али и хемодинамску стабилност и спонтано дисање пацијената током хируршке процедуре, што је посебно важно у ситуацијама када очекујемо отежано збрињавање дисајног пута због конгениталних аномалија дјетета. Предност регионалне анестезије над општом анестезијом која подразумева и интубацију, посебно долази до изражаја када су у питању прематуруси и дјеца са кардиопулмоналним коморбидитетом. Локални анестетик код периферних блокова својим дејством блокира кретања болног импулса дуж периферног нерва. Подаци из велике Европске мултицентричне студије Лонквиста (енг. Lonqvist) и сарадника кажу да је регионална анестезија код дјете безбједна и има ниску стопу компликација (0,12%)¹⁰⁶. Подаци из Вегелове (енг. Wiegele) мултицентричне студије дају чак и убједљивије закључке у том правцу¹⁰⁷. Прегледом литературе нијесмо наишли на убједљиве доказе у постојању значајнијих разлика у постоперативном болу или захтјевом за додатну аналгезију између каудала, нервног блока и хируршке инфилтрације оперативне ране локалним анестетиком у операцији ингвиналне киле код дјете^{106,108}. Ово говори да било која од ових техника задовољавајуће ефикасно штити дијете од периоперативног бола током хируршке интервенције и у комбинацији са перипроцедуралном седацијом омогућавају извођење хируршке интервенцију са спонтаним дисањем и код пацијената који су са максималним ризиком за отежану интубацију или имају озбиљан коморбидитет, што је у ствари и главна предност регионалне анестезије код дјете¹⁰⁹. Индикације, контариндикације и релативне контраиндикације за употребу регионалне анестезије и централне блокове су исте и код дјете и код одраслих пацијената. Бол је субјективно искуство и сложен доживљај, поготову кад су дјеца у питању. У процјени бола задатак анестезиолога је да обезбједи тачне информације у вези са локалитетом бола, његовим интензитетом и ефикасношћу мјера које се користе у терапији бола. Како дјеца нису способна до одређеног узраста да опишу осјећај бола активно учешће родитеља у процјени бола може бити корисно али не и објективно. Потребну дозу објективности и прецизности очекујемо да нам дају методе попут АНИ индекса (енг. ANI-Analgesia Nociception Indeks) који прерачунава варијабилност срчане фреквенце преко континуиране ЕКГ анализе који корелира са парасимпатичком активношћу, али за њену клиничку примјену потребно је још испитивања¹¹⁰. АНИ добро корелира и са нумеричким скалама за процјену бола, обје се брзо и лако интерпретирају¹¹⁰. Вриједности АНИ индекса крећу се од 0-100, гдје 0 одговара потпуном одсуству аналгезије и 100 потпуном одсуству бола. АНИ индекс промовише добра очекивања у процјени бола али има и својих ограничења када су мала дјеца и новорођенчад у питању због разлика у нумеричким физиолошким вриједностима срчане фреквенце, тако да се развија други индекс за мјерење бола, НИПЕ индекс (енг. NIFE-Newborn Infant Parasympathetic Evaluation Indeks)^{111,112}. Истраживања која су у току, ограничавају за сада имплементацију ових индекса у клиничкој пракси. Неуроимицинг методе у мјерењу бола као и машине које користе

алгоритме за евалуацију фацијалних експресија се испитују кроз студије које су још увијек у току и које ће потврдити или не оправданост њихове примјене у клиничкој процјени бола код дјете.

Комитет за бол Европског удружења педијатријских анестезиолога „ESPA Pain committee” има задатак да ради на унапређењу побољшања квалитета лијечења бола код дјете. Прије двије године публиковали су клинички водич за лијечење бола код најчешћих хируршких процедура у дјечјем узрасту назвавши га љествицама за управљање болом „The ESPA Pain Management Ladder”⁹⁸. Овај водич почива на консензусу стручњака и служи да се обезбиједи основни стандарди за управљање болом код дјете током операције и након ње, и предлаже, даље кораке за лијечење бола када се постигну основни стандарди. Водич је дизајниран по групама према типу хируршке процедуре, и нивоима основни, средњи и напредни. Веома свјесни да постоје значајне разлике у финансијским и личним ресурсима у различитим институцијама и земљама, као и значајне разлике у доступности аналгетика широм Европе, чланови комитета су препоручили да се смјернице (водичи) користе као оквир за вођење најбоље клиничке праксе.

1.4.2 Операција и страх код дјетета

Операције спадају у најстресогенија искуства током хоспитализације и одраслих и дјете. Емоционални фактори као што су анксиозност, страх, напетост и узбуђење због операције снажни су стимулуси неуроендокриног одговора организма на стрес и доводе до пораста нивоа кортизола у крви^{85,71}. Социјално психолошки фактори као што су хоспитализација и медицинске процедуре које саме по себи имају јак утицај на дјете, те појава анксиозности код дјетета условљена одвајањем од родитеља, намећу употребу адекватних модела за смањење преоперативне анксиозности код дјете како би њихов боравак у болници и хируршко лијечење прошли са што мање посљедица. Улога анестезиолога у дјечјој хирургији је да усклади терапијске активности са природним процесима како би стресори у најмањој могућој мјери исцрпијели адаптационе способности организма педијатријског пацијента. Како и када саопштити дјетету за предстојећу операцију на коју мора ићи и на хоспитализацију? Малој дјетету операцију не треба спомињати превише рано јер она немају реалан појам о времену и бринула би и питала стално када ће у болницу. Оптимално вријеме за саопштити им то је најраније један дан прије одласка у болницу. Док старијој дјетету то се може саопштити и пар дана прије. Ако дјетету не говоримо истину ризикујемо да постану неповјерљива и тужна када то открију. Дјетету се мора, на њему најбоље прихватљив начин објаснити да иде у болницу, да ће тамо бити скупа са мамом или татом, да ће бити оперисано, да ће имати свој кревет, да ће и мама или тата имати свој кревет поред њега, да ће имати телевизију са могућношћу гледања омиљених цртаних филмова, да може понијети своје омиљене играчке, свој јастук или ћебенце са собом. То и дјетету и родитељима пуно значи. Анестезиолог на најједноставнији могући начин, простим и прихватљивим ријечима и реченицама, треба да објасни дјетету шта га очекује на дан операције. Да му објасни када пије сируп, када долази да вози „свемирски брод”, како свемирски брод изгледа, како „медо“ вози свемирски брод, како „медо“ спава и како се буди после вожње (у нашој установи користимо играчку медведића, да објаснимо дјетету-пацијенту како ће изгледати његов боравак у болници а свемирски брод је анестезиолошка машина). Родитељима требамо бити потпуно на располагању за сва њихова питања и стрпљиво објаснити нејасно. Смирени родитељ смањиће и стрес код свог дјетета пацијента.

Ако се осврнемо на историјску хронологију, истраживања са почетка прошлог вијека први пут доводе у везу хируршке интервенције са психолошким промјенама код дјетета¹¹³. Резултати тих истраживања дају нам информације да су се дјетета тада обмањивала, да су се родитељи лажним информацијама служили да објасне дјетету операцију и боравак у болници, што је за посљедицу имало губитак повјерења дјете у своје родитеље и развијање

различитих страхова код њих, међу којима је био и страх од љекара и болнице. Средину прошлог вијека карактеришу студије које негативне промјене понашања код дјече након операција доводе у везу за анестезијом¹¹⁴. Истраживања која су услједила крајем прошлог вијека скретала су пажњу на припрему дјече за операцију и значај присуства родитеља¹¹⁵. Последњих година публиковане студије указују на психолошки значај анксиозности у преоперативном периоду и на уводу у анестезију те развоју постоперативне агитираности и негативних промјена понашања дјетета¹¹⁷⁻¹³².

1.4.2.1 Преоперативна анксиозност дјетета и начини њене контроле

Преоперативна анксиозност се јавља код око 60 процената хоспитализоване дјече^{116,118}. Понекад је стрес толико снажан да се манифестује умокравањем дјетета на операционом столу, прије увода у анестезију. Преоперативна анксиозност повезана је са постоперативном агитацијом и промјенама у понашању које могу бити краткорочне типа: поремећаји сна, исхране и одвајања од родитеља и дугорочне: страх од болнице, медицинског особља, медицинских интервенција са лошим утицајем на даљи психолошки развој дјетета. Насупрот овим тврђењима нека истраживања показују да 17 процената дјече постоперативно испољавају позитивне промјене, мањи страх од болнице и непознатог, и бољу сарадњу¹³³.

Слика 7. Епидемиолишки оквир преоперативне анксиозности¹¹⁶

Као најчешћи фактори ризика помињу се узраст, врсте увода у анестезију, врсте операција, претходна искуства са боравком у болници, темперамент дјетета и пол. (слика 7) Интервенције у циљу смањења преоперативне анксиозности морају бити удружене јер појединачно ниједна није показала задовољавајућу ефикасност, а разликујемо следеће:

- 1) Бихејвиоралне интервенције:
 - присуство родитеља
 - преоперативна припрема
 - музикотерапија
 - смањени сензорни стимулуси
- 2) Фармаколошке интервенције:
 - премедикација

Бихејвиоралне интервенције смањења преоперативне анксиозности подразумевају присуство родитеља уз дијете у току преоперативне припреме и током увода у анестезију. Затим психолошку припрему, слушање музике, гледање цртаних филмова и разни други маштовити садржаји који кроз игру приближавају и чине препознатљивим, блиским и пријатељским, садржаје који дјецу очекују током боравка у болници због операције. Премедикација је фармаколошки начин смањења преоперативне анксиозности дјетета. Веома је популарана, добро је прихваћена и од стране дјетета и од стране родитеља. Најчешће се спроводи тако што дијете попије лијек за премедикацију припремљен у виду воћног сирупа. У том облику га дјеца лакше прихватају и метода је која је широко прихваћена као интервенција која се користи за смањивање преоперативне анксиозности. Лијек који се најчешће употребљава за премедикацију је бензодиазепин-мидазолам. Сем анксиолитичког дејства мидазолам има и амнестичко, хипнотичко и антиконвулзивно дејство, олакшава одвајање дјетета од родитеља, смањује вриједност базалног метаболизма, а тиме и укупну количину потребног анестетика а олакшава и увод у анестезију¹³⁴. Негативна својства мидазолама су отежано когнитивно функционисање и респираторна депресија¹³⁴.

Данас, дјечја хирургија све више припада домену дневне хирургије, те психолошка припрема и присуство родитеља иако важан фактор у припреми дјетета за операцију губе трку са временом која намеће ефикасност и брзо дјеловање лијекова. Задатак педијатријског анестезиолога је да омогући и дјетету-пацијенту и родитељима, у најстресогенијим моментима а операција то свакако јесте, повјерење и сигурност да безбједност дјетета неће бити ни у једној фази хируршког лијечења, угрожена. Болни стресори који дјелују на дијете у болници као што су: вађења крви за анализе, преоперативне инјекције, постоперативна бол, одвајање од родитеља и познате околине, непознати амбијент и медицинско особље са којим се сусрећу први пут, ограничена способност дјете да се самостално изборе са планираним процедурама, све су то покретачи стреса за вријеме хируршког лијечења⁷¹. У Црној Гори психолошка припрема дјете и родитеља за хируршку процедуру није стандардна клиничка пракса. Психолог се укључује у припрему тек онда када је преоперативна анксиозност дјетета и родитеља или само дјетета до те мјере изражена да је немогуће спровести потребну премедикацију или ако је упркос стандардној премедикацији одвајање од родитеља и долазак у операциону салу немогуће спровести. У нашој здравственој установи родитељима је омогућено да буду са својом дјецом на одјељењу хирургије, независно од њиховог узраста, водећи се тиме да родитељи најбоље познају своју дјецу, њихова претходна искуства, њихове могућности за превазилажење непријатности и страхова који се могу јавити, те као такви, имају за задатак да ублаже преоперативну анксиозност свог дјетета. Понекад родитељи због осјећаја немоћности која произилази из ситуације да је операција нешто на шта не могу утицати, у претјераној жељи да заштите своју дјецу, губе контролу, испољавају страх и анксиозност коју дијете осјећа и види, губе тиме своју важну улогу у припреми дјетета за операцију што за последицу има негативни повратни ефекат, дијете постаје узнемиреностије, плачљивије, неповјерљивије и могућност поновног успостављања контакта са њим постаје немогућ¹²⁶. Преоперативна анксиозност увећава и периоперативни и постоперативни стрес^{124,125}. Изражена преоперативна анксиозност уводи дјецу у делиријум при буђењу из анестезије, агитираност и неутјешност када се дјеца могу повриједити акциденталним падом при отимању, појачати крварење из оперативне ране, повриједити особље које покушава да га смири или ишчупати интравенске каниле и дренаже^{122,135}. Преоперативна анксиозност повећава и осјећај бола по завршеној операцији, узрокује различите проблема са регресивним понашањем дјетета, доводи до маладаптивних поремећаја типа ноћног плача, ноћног мокрења, проблема са спавањем и поремећајем исхране^{135,136}. Присуство родитеља на уводу у анестезију неки аутори сматрају најбољим начином, путем или моделом смањења преоперативне анксиозности^{127,128}.

Припрема дјетета за операцију захтијева тимски приступ и рад. Она се прилагођава сваком дјетету понаособ, његовом здравственом стању и психолошким особеностима карактеристичним за узраст и обезбјеђује се најмање неколико дана прије пријема. Сваки члан тог тима мора усвојити и владати се правилима која за циљ имају креирање пријатног искуства дјетету током боравка у болници и његов позитиван однос убудуће и према свом здрављу и према болници и према особљу са којим долази у контакт. Да би сваки члан тима извршио успјешно свој задатак, потребно је да познаје опште психолошке карактеристике дјетета, карактеристичне за његов узраст^{72,99}. Неке опште психолошке карактеристике дјетета које сваки клиничар који ради са дјецом мора знати су:

1. Дјеца узраста до годину дана:

- не развијају анксиозност због одвајања од родитеља (сепарациона анксиозност)
- одлично реагују на љуљање, загрљај, мажење, анимирање
- лијепо прихватају медицинско особље умјесто родитеља

2. Дјеца од 1-3 године:

- најризичнија су за појаву анксиозног понашања
- ова групација је највише повезана са постхоспиталним емоционалним стресовима и промјенама у понашању
- бурно реагују на одвајање од родитеља
- не разумију шта им се дешава током хоспитализације
- одбијају контакт са непознатима

3. Дјеца од 3-6 година:

- вјерују да је болест заправо казна за њихово лоше понашање
- траже објашњења у вези са дешавањима и боравком у болници и од родитеља и од особља
- квалитетан опис процедура значајно смањује појаву анксиозности код њих
- уколико иду у вртић самосталнији су и брже и лакше прихватају одвајање од родитеља

4. Дјеца од 7-12 година:

- дјеца ове групације иду у школу па се стрес од одвајања од родитеља знатно смањује
- размишљају логично и схватају реална објашњења
- воле да се укључују у процедуре
- иако је страх присутан могу дјеловати самосталније од својих родитеља, послушније и одговорније

5. Тинејџери су специфична групација која има анатомске и физиолошке карактеристике одраслих, а психолошке карактеристике дјетета

- воле да се према њима односимо као да су одрасли
- стидљиви су
- траже јасна објашњења
- имају страх од бола током хируршке интервенције
- имају страх да се неће пробудити из анестезије или да анестезија „неће дјеловати на њих”
- боје се анестезије због губитка контроле мисли и говора
- пуну су својих проблема па додатни стресови које са собом носе хоспитализација, анестезија и операција те проблеме потенцирају и усложњавају
- своју анксиозност покушавају вјешто или невјешто да прикрију што долази до изражаја на буђењу дјетета из анестезије и одмах по буђењу у виду агитираности када су још увијек под дејством анестетика, те је њихов инхибиторни понашајни образац у том тренутку неконтролабилан

Психологија сепарационе анксиозности идентификује факторе ризика за развој и појаву преопративне анксиозности гдје стидљива и интровертна дјеца, те дјеца са високим коефицијентом интелигенције и недостатком адаптационих способности спадају у најризичније категорије¹²⁰. Фактори ризика су свакако и претходне операције или хоспитализације те негативни доживљаји у вези са тим, као и недостаци адекватне припремљености дјетета на сусрет са љекаром. Интензитет сепарационе анксиозности почиње да опада са растом когнитивних способности и капацитетом меморије дјетета што се дешава његовим одрастањем^{99,120}. Резултати најновијих истраживања дају нам сазнања да дјеца имају способност саморегулације продукције стрес кортизола¹³⁷. Већи саморегулациони капацитет помаже дјецу у контроли њихових емоција, понашања и стресних ситуација а резултат тога су ниже стрес концентрације кортизола и бржи опоравак дјетета како у стресним ситуацијама тако и у хендловању дневних активности уопште¹³⁷. Способност квалитетне саморегулације показала су дјеца која су имала организован и садржајан живот, која нису била изложена стресогеном животу и чији су родитељи показали квалитетно умијеће родитељства¹³⁷. Бројне студије повезују делиријум по буђењу из анестезије са кориштењем севофлурана током анестезиолошке процедуре, што се може

довести у везу са мидазоламом који изазива губитак експлицитне меморије а чува имплицитну меморију чиме се објашњава оваква промјена понашања након буђења из анестезије^{77,138,139}. Поменули смо да је агитираност непосредно по буђењу из анестезије опасна за пацијента због самоповређивања, чупања дренажа и венских линија и веома је непријатна за родитеља. Кости (енг. Costy) у својој студији каже да је дјеца која су била премедицирана мидазоламом а затим била подвргнута уградњи аерогених цјевчица у севофлуранској анестезији знатно дуже времена било потребно за буђење из анестезије али нису захтијевала продужени отпуст из болнице⁷⁷. Подаци из литературе и искуства из клиничке праксе потврђују да пропофол, кетамин и α -2 агонисти редукују постоперативни делиријум¹⁴⁰⁻¹⁴⁵. У литератури нема пуно података везаних за разлике у половима када се говори о анестезији у дјечјем узрасту. Искуство из наше клиничке праксе показало је да дјевојчице предшколског узраста мирније и зрелије улазе у болницу и суочавају се са операцијом. Током преанестезиолошке визите показују завидну дозу самосталности за разлику од дјечака, који покушавају невјешто да прикрију страх и траже подршку од родитеља.

1.4.2.2 Премедикација

Значај премедикације је у блокирању вагалног рефлекса и спречавању секреције у респираторном тракту што постижемо антихолинергичким лијековима, да омогући дјететову сарадљивост и смиреност у најкритичнијим моментима, а то су одвајање од родитеља, увод у анестезију и буђење из анестезије седативима, и да смањи потребу за аналгетичима и анестетичима уколико се користе у премедикацији и једни и други. Једина апсолутна контраиндикација за примјену премедикације је „слип апнеа” (енг. sleep apnea) било да је централног или опструктивног поријекла⁷². Дјеца испод 10 кг се премедикација не даје због незрелости ензимских система и непоузданости и неизвјесности у њеном настанку, ефикасности, трајању и компликацијама које могу евентуално настати^{146,147}. Премедикација се може давати орално, назално, ректално, интрамускуларно и парентерално. Дјеца не воле ињекцију у „гузу”, не воле било какве игле, не воле да им се прска течност у нос и она старија од 3 године не воле ректалну апликацију лијека. Код дјеце је премедикацију најбоље дати орално (родитељ/медицинска сестра/анестетичар дају дјетету лијек, седатив за интравенско давање припремљен у виду воћног сирупа, да попије) и треба се сачекати њен пуни ефекат анксиолитике и седације, па тек онда приступити одвајању дјетета од родитеља да би процес одвајања протекао мирно и атрауматично што је више могуће за дијете^{148,149}. Идеална премедикација не постоји. Да би била идеална мора имати особине да се лако даје, да има предвидљиво вријеме настанка, предвидљиво вријеме трајања и минималне компликације.

Код новорођенчета је парасимпатичка аутономна инервација срца доминантна а вагални рефлекси су иначе јако изражени код дјеце, тако да различите манипулације у дисајном путу могу изазвати брадикардију коју могу изазвати и стимулуси изазвани самом хируршком процедуром. Миокард новорођенчета има дупло мање контрактилног ткива него одрасли, мању комплијансу срчаног мишића која релативно фиксним, држи ударни волумен, те је минутни волумен срца зависан од срчане фреквенце. Узевши то у обзир брадикардија је код новорођенчета праћена смањењем срчаног минутног волумена и системског крвног притиска. Да подсјетимо, минутни волумен новорођенчета износи 350 мл кг⁻¹ у минути, смањује се са растом, док је код одраслих 75 мл кг⁻¹ у минути. Срчана фреквенца се такође са растом код дјеце смањује док се артеријски притисак повећава. (табела 3) Уколико се код новорођенчета, спроводи брзи увод у анестезију и користи недеполаризујући мишићни релаксант сукцинилхолин за увод у анестезију, долази до озбиљне брадикардије уколико прије давања сукцинилхолина није ординирао антихолинергички лијек.

У рутинској употреби данас од антихолинергичких лијкова користе се атропин и гликопиролат. Превенција брадикардије прије започињања манипулација у дисајном путу од стране анестезиолога, или повлачењем очних јабучица при операцијама страбизма од стране хирурга, изазивајући окулокардијални рефлекс, постиже се ординирањем атропина интравенски у дози од $0,02 \text{ мг кг}^{-1}$ након чега настаје повећање срчане фреквенце и срчаног минутног волумена уз благо смањење системског васкуларног отпора. Атропин сем дејства на срчану фреквенцу има утицаја и на доњи сфинктер једњака и то тако што изазива његову релаксацију готово истовремено када настаје и тахикардија, тако да је на уводу у анестезију неопходан кривкоидни притисак како би се спријечила евентуална аспирација желудачног садржаја. Примijeћено је да се понекада након ординирања атропина јавља црвени дифузни осип по тијелу у подручју грудног коша и врата поготову, што се приписује ефекту отпуштања хистамина, може дјеловати као алергијска реакција али сем тог осипа који се брзо повуче, никада у својој пракси нисам имала још неку компоненту алергијске реакције након давања атропина, тако да сам мишљења на основу своје дугогодишње праксе да права алергијска реакција на атропин заправо и не постоји.

Гликопиролат има минималан централни утицај јер не пролази хематоенцефалну баријеру истим интензитетом као атропин. Ординира се у дози од $0,01 \text{ мг кг}^{-1}$ интравенски, изазива мању тахикардију али зато има већи антисцијалогени учинак.

Орална премедикација мидазоламом је практично стандард, редукује стрес и анксиозност и дозвољава миран увод у анестезију^{72,150}. Мидазолам се у премедикацији користи у дозама од $0,25-1 \text{ мг кг}^{-1}$. Највишу серумску концентрацију достиже 50-60 минута након давања⁷². Његов утицај на меморију наступа након 10 минута, анксиолитички ефекат након 15 минута а седативни ефекат 30 минута од оралног узимања, дакле седација и анксиолиза настају пола сата по давању када је и најоптималније вријеме за увод у анестезију⁷². Седација и анксиолоза почињу да опадају након 45 минута. Студије које су рађене до сада потврђују да орални мидазолам смањује значајно негативне бихејвиоралне промјене код дјете због његовог амнестичког својства али су оставиле дилему да ли и мидазолам утиче на когнитивне функције дјетета јер је потврђено да на њих анестезија утиче^{119,151}. Према неким ауторима анксиозност дјете је мања и дјете су више комплијантна када су родитељи са дјетцом присутни на уводу у анестезију него када су дјете за анксиолизу добила само премедикацију¹¹⁷. Подаци из литературе говоре да око 50 процената дјете премедициране мидазоламом има измијењено понашање по буђењу, а миран увод у анестезију⁷². Премедикација у око 35 процената случајева не успијева због одбијања дјетета да прогута лијек а само око 10 процената премедициране дјете спава од мидазолама прије увода у анестезију⁷². Због непредвидљиве ресорпције након оралног/ректалног давања седација и анксиолиза изостају у скоро 50 процената случајева⁷². Бројни аутори који су се бавили премедикацијом и утицајем психолошког стреса на постоперативни развој дјетета истичу да анксиозност прије увода у анестезију и насилни увод у анестезију имају за посљедицу дуготрајне бихејвиоралне посљедице¹⁵¹. Истраживања показују да је захтјев за континуирану инфузију пропофола током анестезије смањен за једну трећину и да је спремност за отпуст одложена код дјете која су примила мидазолам преоперативно^{138,139}. Повећана постоперативна седација се овај објашњава синергистичким ефектом пропофола и мидазолама на ГАБА рецепторе. Новије фармаколошке алтернативе мидазоламу су α -2 агонисти, клонидин и дексметомидин који имају и седативни и анксиолитички и аналгетски ефекат^{141-144,152}. Подаци из литературе указују да клонидин постоперативно може изазвати брадикардију и хипотензију те је његова рутинска употреба још увијек упитна у дјечијем узрасту, односно, чекају се нове студије¹⁵². У односу на клонидин, дексметомидин има краће вријеме дејства и узрокује минималну респираторну депресију¹⁴¹. Дексметомидин редукује негативне бихејвиоралне промјене након операције, има неуропротективно дејство, анти-инфламаторне ефекте и способност модулације стресног

одговора на операцију, те је својим карактеристикама најприближнији идеалној премедијацији¹⁴².

Аналгетици се данас ријетко када и гдје употребљавају у премедијацији код дјете због респираторне депресије и постоперативне мучнине и повраћања које изазивају.

Од хипнотика једино се још кетамин задржао као лијек који се може користити и у премедијацији дјете и то у облику сирупа у дози од 6 мг кг⁻¹. Његова негативна карактеристика је да продужава опоравак и отпуст амбулантних хируршких пацијената из собе за буђење у поређењу са мидазоломом. У дози од 2 мг кг⁻¹ орално у комбинацији са мидазоломом 0,5 мг кг⁻¹ показао се изузетно ефикасним у седацији некооперативне дјете.

2. ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА

- 1) Упоредити и утврдити разлике у модулацији стесног одговора код премедицираних и непремедицираних пацијената.
- 2) Према нивоу кортизола утврдити утицај премедикације на интензитет постоперативног бола.
- 3) Упоредити и утврдити разлике у интензитету бола код премедицираних и непремедицираних пацијената у зависности од врсте анестезиолшке процедуре.
- 4) Процијенити према нивоу кортизола да ли пол јединог дјетета у породици има утицаја на интензитет постоперативног бола.

Циљеви истраживања су постављени на основу радне хипотезе која је гласила:

- 1) Правовремена примјена премедикације, у одговарајућој дози, доводи до смањеног одговора организма на стрес.
- 2) У поређењу са непремедицираним пацијентима, пацијенти који су примили премедикацију имају мањи ниво постоперативног бола због снажне блокаде стресног одговора на хируршку стимулацију.
- 3) Дјечаци показују већу осјетљивост на бол у односу на дјевојчице у постоперативном периоду.

3. МЕТОДОЛОГИЈА ИСТРАЖИВАЊА

3.1 Узорак испитиване дјеце

Истраживање је дизајнирано по типу рандомизираних клиничких кохортних проспективних студија у којој је обрађено 360 пацијената у Институту за болести дјеце (у даљем тексту ИБД), Клиничког центра Црне Горе (у даљем тексту КЦЦГ), старости 3–6 година, АСА 1 (енг. American Society of Anesthesiologist) класификације, оба пола, планираних за најчешће елективне хируршке процедуре код дјеце, једностране интвиналне херниектомије, током 12 мјесеци. Сви испитаници су били грађе и тјелесне масе нормалне за дати узраст (није било гојазне дјеце). Узраст од 3-6 година је одабран из разлога што се испитаници из ове старосне групе нису приближили препубертетском периоду, те се на овај начин избјегава утицај хормоналних промјена у одговору организма на стрес. Испитаници који су испуњавали све прописане норме за улазак у испитивану групу, заједно са осталим елективним пацијентима хируршког програма, прегледани су у анестезиолошкој амбуланти, дан прије операције, у складу са протоколом установе у којој радим. Такође, за свако дијете је добијен писмени пристанак родитеља/старатеља за учествовање у истраживању. Истраживање је одобрио Етички комитет КЦЦГ.

У првом дијелу истраживања испитаници су подијељени у 2 групе **П** (n=150) и **К** (n=150). **П** група је садржавала испитанике који су добили премедикацију мидазоламом. **К** група је садржавала испитанике без премедикације. Сваки други пацијент са елективног хируршког програма који је испуњавао све прописане норме за улазак у испитивање је примио премедикацију. Обје групе имају по 5 подгрупа у зависности од технике анестезије која је примјењивана. У другом дијелу истраживања испитаници су подијељени у 2 групе **I** (n=30 дјечака) и **II** (n=30 дјевојчица). Обје групе чинила су једина дјеца у породици. Испитаници обје групе су добили премедикацију и били подвргнути балансираној анестезији по протоколу. Родитељи испитаника **I** и **II** групе добили су упитник за попуњавање са питањима да ли су задовољни или не боравком и лијечењем њиховог дјетета или су нити задовољни нити незадовољни истим. Пацијенти су били мониторизовани троканалним ЕКГ-ом, пулсном оксиметријом, неинвазивним мјерењем крвног притиска и капнографијом. Да би се превенирала хипотермија током операције кориштени су покривачи са гријањем.

Подгрупе: **П1** – балансирана анестезија (n=30), **П2** – ТИВА (тотална интравенска анестезија n=30), **П3** – ВИМА (инхалациона анестезија n=30), **П4** – ТИВА и каудални блок (n=30), **П5** - ВИМА и каудални блок (n=30). **К1** – балансирана анестезија (n=30), **К2** – ТИВА (тотална интравенска анестезија n=30), **К3** – ВИМА (инхалациона анестезија n=30), **К4** – ТИВА и каудални блок (n=30) , **К5** – ВИМА и каудални блок (n=30).

Испитаници са премедикацијом добијали су орално мидазолам ($0,5\text{mg kg}^{-1}$) 30 минута прије почетка интервенције. Сви пацијенти су на уводу у анестезију примили интравенским путем атропин ($0,1\text{ mg kg}^{-1}$) због његовог антисидалогеног ефекта и превенције вагалног рефлекса.

Протокол балансиране анестезије: За индукцију се користитио фентанил ($0,1\mu\text{g kg}^{-1}$), пропофол $2,5\text{ (mg kg}^{-1}\text{)}$, рокуронијум (1 mg kg^{-1}), затим се у трахеју трансорално у директној ларингоскопији (ларингоскоп са кривом шпатулом по Мекинтошу) пласирао ендотрахеални тубус одговарајуће величине. За одржавање анестезије користитио се фентанил ($2\mu\text{g kg}^{-1}$) и севофлуран у МАК-у.

Протокол ТИВА-е: За индукцију се користитио фентанил ($0,1\mu\text{g kg}^{-1}$), пропофол $2,5\text{ (mg kg}^{-1}\text{)}$, рокуронијум (1 mg kg^{-1}), затим се у трахеју трансорално у директној ларингоскопији (ларингоскоп са кривом шпатулом по Мекинтошу) пласирао ендотрахеални тубус одговарајуће величине. За одржавање анестезије се користитио фентанил ($2\mu\text{g kg}^{-1}$) и континуирана инфузија пропофола ($10\text{-}8\text{-}6\text{ mg kg}^{-1}\text{h}^{-1}$).

Протокол ВИМА-е: За индукцију се користио 8% севофлуран, затим се у трахеју трансорално у директној ларингоскопији (ларингоскоп са кривом шпатулом по Мекинтошу) пласирао ендотрахеални тубус одговарајуће величине. За одржавање анестезије се користитио 6% севофлуран.

Протокол комбинације ТИВА-е и каудалног блока: За индукцију се користио пропофол ($2,5 \text{ mg kg}^{-1}$), рокуронијум (1 mg kg^{-1}), затим се у трахеју трансорално у директној ларингоскопији (ларингоскоп са кривом шпатулом по Мекинтошу) пласирао ендотрахеални тубус одговарајуће величине. За одржавање анестезије се користила континуирана инфузија пропофола ($6 \text{ mg kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$), и каудални блок са бупивакаинном 0,25% (1 mg kg^{-1}) прије операције.

Протокол комбинације ВИМА-е и каудалног блока: За индукцију се користио 8% севофлуран, затим се у трахеју трансорално у директној ларингоскопији (ларингоскоп са кривом шпатулом по Мекинтошу) пласирао ендотрахеални тубус одговарајуће величине. За одржавање анестезије се користио МАК севофлурана и каудални блок са бупивакаинном 0,25% (1 mg kg^{-1}) прије операције.

Реверзија ефекта мишићног релаксанта рокуронијума на буђењу из анестезије ће се вршити са атропином ($0,02 \text{ mg kg}^{-1}$) и простигмином ($0,05 \text{ mg kg}^{-1}$). Пацијенти ће бити вентилирани смјешом кисеоника и ваздуха (40% : 60%).

За постоперативну бол су пацијенти обје групе који нису добијали каудални блок, по завршеној операцији, а прије буђења из анестезије примили интравенски кеторолак (1 mg kg^{-1}). Пацијенти су били екстубирани по постизању суфицијентног спонтаног дисања и након реверзије неуромускуларног блока. По завршетку операције и након буђења из анестезије пацијенти су премјештени на одјељење хирургије гдје су их чекале њихове мајке/родитељи.

Све хируршке интервенције радиле су се у пријеподневним сатима, од 08:30 до 11:00, да би се избјегао утицај дневних варијација хормона на одговор организма на стрес.

3.2 Мјерења

Мјерена је вриједност кортизола у серуму у 18 часова првог постоперативног дана код свих испитаника а за базалну вриједност узете су оне вриједности серумског кортизола које су узорковане прије премедикације у 8 часова ујутру истог дана.

За мјерење постоперативне боли користила се Вонг-Бејкер или фејс (енг. Wong-Baker/Face) скала (слика 8), 4 сата након завршетка операције у групама **К** и **П** и 2, 4, 8 и 12 сати након завршетка операције у групама **I** и **II**.

Степен задовољства родитеља, дјечака и дјевојчица, једине дјеце у породици, лијечењем и боравком њихове дјеце у болници, процјењивана је "three point" скором: незадовољан = 1, нити задовољан нити незадовољан = 2, задовољан = 3.

Слика 8. Вонг Бејкерова скала бола



3.3 Узорци варијабли

Код свих пацијената праћен је и анализиран интензитет бола. Ниво кортизола у серуму одређиван је на апарату (eng. TDx Abbott) технологијом флуоресцентне поларизационе имуноанализе (енг. FPIA) на одјељењу лабораторијске дијагностике Клиничког центра Црне Горе у Подгорици а узоркована је венска крв пацијента. Након операције праћено је и анализирано задовољство родитеља лијечењем. База података је формирана за потребе истраживања и сви подаци су даље статистички обрађивани.

3.4 Статистичка обрада података

Рандомизацијом је одређено да за моћ студије од 80% и грешке и врсте од 0,05 истраживање мора обухватити најмање 150 испитаника а студија је због своје дужине трајања обухватила 360 испитаника. Одређивана је вриједност кортизола у серуму у 18 часова првог постоперативног дана код свих испитаника а као базалне вриједности узете су оне које су узорковане прије премедијације у 08 часова ујутру. Обрада података је извршена у статистичким програмима SPSS for Windows 19.0 и STATISTICA 5.0. Подаци који су добијени истраживањем сврстани су у двије групе. Прву групу су чинили категоријални подаци. Информације које су релевантне, груписане су као информације о припадности једној категорији, као, на примјер, пол испитаника. Другу групу су чинили нумерички подаци, а вриједности на појединим варијаблама, релевантним за истраживање, изражене су квантитативно, бројкама. Током статистичке обраде података примијењиван је Хи-квадрат тест за провјеру значајности разлика између група у односу на категоријалне варијабле и т-тест примијењен за провјеру статистичке значајности разлика између група у односу на варијабле чије су вриједности биле изражене нумерички. Р (лат.) вриједност < 0,05 сматрана је статистички значајном.

4. РЕЗУЛАТАТИ

4.1 Основни подаци о испитаницима, анестезији и хируршкој интервенцији

У истраживању је учествовало 360 дјеце узраста 3-6 година. У зависности да ли су пацијенти примили премедикацију или не дио узорка је подијељен на 2 једнаке групе а свака од тих група је имала по 5 подгрупа у зависности од врсте анестезије која је примјењивана. Дио узорка је је у зависности од тога да ли су групу чинили дјечаци или дјевојчице, једина дјеца у породици јединице, подијељен на додатне 2 једнаке групе.

4.2 Узраст, тјелесна маса, дужина операције

Анализирајући старосну структуру испитаника утврдили смо да нема статистички значајних разлика међу групама и подгрупама премедицираних пацијената (табела 12). Анализирајући тјелесну тежину испитаника утврђено је да су премедицирани пацијенти у групама и подгрупама били уједначене тјелесне масе те ни статистички значајне разлике нијесу забиљежене (табела 12).

Табела 11. Основни подаци о пацијентима који су примили премедикацију

Врста анестезије	Тежина			Године			Дужина операције	
	Avg; StDev	Min	Max	Avg; StDev	Min	Max	<1h (%)	1h (%)
Балансирана анестезија	17.10; 2.92	13.0	23.0	4.00; 0.83	3.0	5.0	23 (76.67%)	7 (23.33%)
ТИВА (тотална интравенска анестез.)	17.58; 2.69	13.0	22.0	4.00; 0.83	3.0	5.0	25 (83.33%)	5 (16.67%)
ВИМА (инхалациона анестезија)	17.67; 2.71	13.0	22.0	4.00; 0.83	3.0	5.0	25 (83.33%)	5 (16.67%)
ТИВА са каудалом	17.50; 2,72	13.0	22.0	4.00; 0.83	3.0	5.0	21 (70.00%)	9 (30.00%)
ВИМА са каудалом	17.62; 2.75	13.0	22.0	4.00; 0.83	3.0	5.0	24 (80.00%)	6 (20.00%)

Анализирајући трајање хируршке интервенције утврдили смо да је она била уједначена у групама и подгрупама премедицираних пацијената и да постојеће разлике нијесу биле статистички значајне (табела 12).

Анализирајући старосну структуру испитаника утврдили смо да нема статистички значајних разлика међу подгрупама непремедицираних пацијената (табела 13). Анализирајући тјелесну тежину испитаника утврђено је да су непремедицирани пацијенти у подгрупама били уједначене тјелесне масе те ни статистички значајне разлике нијесу забиљежене (табела 13).

Анализирајући трајање хируршке интервенције утврдили смо да је она била уједначена у подгрупама непремедицираних пацијената и да постојеће разлике нијесу биле статистички значајне (табела 13).

Табела 12. Основни подаци о пацијентима који нијесу примили премедијацију

Врста анестезије	Тежина			Године			Дужина операције	
	Avg; StDev	Min	Max	Avg; StDev	Min	Max	<1h (%)	1h (%)
Балансирана анестезија	17.55; 3.07	13.0	23.0	4.00; 0.83	3.0	5.0	23 (76.67%)	7 (23.33%)
ТИВА (тотална интравенска анестез.)	17.68; 2.71	13.0	22.0	4.00; 0.83	3.0	5.0	24 (80.00%)	6 (20.00%)
ВИМА (инахалациона анестезија)	17.45; 2.69	13.0	22.0	4.00; 0.83	3.0	5.0	23 (76.67%)	7 (23.33%)
ТИВА са каудалом	17.73; 2.88	13.0	22.0	4.00; 0.83	3.0	5.0	25 (83.33%)	5 (16.67%)
ВИМА са каудалом	17.47; 2.75	13.0	22.0	4.00; 0.83	3.0	5.0	25 (83.33%)	5 (16.67%)

4.3 Анализа клиничких и лабораторијских параметара

4.3.1 Просјечне вриједности мјере бола премедицираних пацијената

Анализирајући просјечне вриједности интензитета постоперативног бола у подгрупама пацијената који су добили премедијацију најнижи бол статистички значајан био је измјерен у подгрупама са каудалним блоком (табела 14). У осталим подгрупама анализирани вриједности биле су уједначене и постојеће разлике нијесу биле статистички значајне (табела 14).

Табела 13. Просјечне вриједности мјере бола пацијената који су примили премедијацију

Врста анестезије	Категорија бола						Avg; StDev
	0	2	4	6	8	10	
Балансирана анестезија	7 (23.33%)	13 (43.33%)	3 (10.00%)	2 (6.67%)	4 (13.33%)	1 (3.33%)	3.07; 2.92
ТИВА (тотална интравенска анестез.)	9 (30.00%)	9 (30.00%)	7 (23.33%)	3 (10.00%)	1 (3.33%)	1 (3.33%)	2.73; 2.59
ВИМА (инхалациона анестезија)	15 (16.67%)	12 (40.00%)	8 (26.67%)	3 (10.00%)	1 (3.33%)	1 (3.33%)	3.07; 2.39
ТИВА са каудалом	9 (30.00%)	17 (56.67%)	4 (13.33%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1.67; 1.29
ВИМА са каудалом	8 (26.67%)	14 (46.67%)	4 (13.33%)	4 (13.33%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2.27; 1.95

4.3.2 Просјечне вриједности мјере бола непремедицираних пацијената

Анализирајући просјечне вриједности интензитета постоперативног бола у подгрупама пацијената који нијесу добили премедијацију најнижи бол статистички

РЕЗУЛТ

значајан био је измјерен у подгрупама са каудалним блоком (*табела 15*). У осталим подгрупама анализирани вриједности биле су уједначене и постојеће разлике нијесу биле статистички значајне (*табела 15*).

Табела 14. Просјечне вриједности мјере бола пацијената који нијесу примили премедикацију

Врста анестезије	Категорија бола						Avg; StDev
	0	2	4	6	8	10	
Балансирана анестезија	6 (20.00%)	13 (43.33%)	4 (13.33%)	2 (6.67%)	4 (13.33%)	1 (3.33%)	3.20; 2.86
ТИВА (тотална интравенска анестез.)	4 (13.33%)	11 (36.67%)	9 (30.00%)	2 (6.67%)	3 (10.00%)	1 (3.33%)	3.47; 2.57
ВИМА (инхалациона анестезија)	3 (10.00%)	12 (40.00%)	8 (26.67%)	3 (10.00%)	2 (6.67%)	2 (6.67%)	3.67; 2.68
ТИВА са каудалом	3 (10.00%)	17 (56.67%)	6 (20.00%)	4 (13.33%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2.73; 1.70
ВИМА са каудалом	5 (16.67%)	13 (43.33%)	8 (26.67%)	4 (13.33%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2.73; 1.86

4.3.3 Ниво јутарњег и вечерњег кортизола код премедицираних пацијената

Имајући у виду да су у истраживање укључени болесници из групе 1 (енг. ASA) класификације преоперативно измјерене вриједности кортизола (јутарње) биле су у границама референтним за узраст. Дјеца код којих је кортизол одступио од референтних вриједности искључена су из студије.

Анализирајући просјечне вриједности нивоа јутарњег кортизола у подгрупама премедицираних пацијената измјерене вриједности биле су уједначене и постојеће разлике нијесу биле статистички значајне (*табела 16*). Анализирајући просјечне вриједности нивоа вечерњег кортизола у подгрупама премедицираних пацијената најнижи ниво статистички значајан био је измјерен у подгрупама са каудалним блоком (*табела 16*). У осталим подгрупама анализирани вриједности вечерњег кортизола биле су уједначене и постојеће разлике нијесу биле статистички значајне (*табела 16*).

Табела 15. Ниво јутарњег и вечерњег кортизола код пацијената који су примили премедикацију

Врста анестезије	Јутарњи кортизол			Вечерњи кортизол		
	Avg; StDev	Min	Max	Avg; StDev	Min	Max
Балансирана анестезија	282.40; 65.44	187.0	461.0	135.13; 53.52	88.0	283.0
ТИВА (тотална интравенска анестез.)	274.87; 46.53	227.0	428.0	125.90; 41.46	87.0	277.0
ВИМА (инхалациона анестезија)	280.30; 45.52	227.0	428.0	129.70; 38.08	89.0	277.0
ТИВА са каудалом	274.50; 45.39	215.0	411.0	110.30; 15.00	87.0	143.0
ВИМА са каудалом	297.77; 64.25	210.0	442.0	118.47; 22.67	87.0	167.0

4.3.4 Ниво јутарњег и вечерњег кортизола код непремедицираних пацијената

Анализирајући просјечне вриједности нивоа јутарњег кортизола у подгрупама непремедицираних пацијената, измјерене вриједности биле су уједначене и постојеће разлике нијесу биле статистички значајне (табела 17). Анализирајући просјечне вриједности нивоа вечерњег кортизола у подгрупама непремедицираних пацијената најнижи ниво статистички значајан био је измјерен у подгрупама са каудалним блоком (табела 17). У осталим подгрупама анализирани вриједности вечерњег кортизола биле су уједначене и постојеће разлике нијесу биле статистички значајне (табела 17).

Табела 16. Ниво јутарњег и вечерњег кортизола код пацијената који нијесу примили премедикацију

Врста анестезије	Јутарњи кортизол			Вечерњи кортизол		
	Avg; StDev	Min	Max	Avg; StDev	Min	Max
Балансирана анестезија	287.27; 56.50	219.0	442.0	140.00; 53.31	95.0	291.0
ТИВА (тотална интравенска анестез.)	279.93; 48.62	221.0	441.0	135.10; 47.75	93.0	290.0
ВИМА (инхалациона анестезија)	287.40; 53.57	214.0	437.0	140.43; 49.83	89.0	286.0
ТИВА са каудалом	286.20; 52.34	207.0	408.0	123.70; 19.44	95.0	166.0
ВИМА са каудалом	293.50; 55.57	219.0	430.0	125.60; 21.25	89.0	173.0

Анализа статистичке значајности разлике у нивоу вечерњег кортизола код пацијената који нијесу примили премедикацију (без обзира на ниво анестезије): Т-тест показује да постоји статистички значајна разлика у нивоу вечерњег кортизола међу пацијентима који јесу и који нијесу примили премедикацију: $t(298) = -1.999$; $p < 0.01$; и при томе је ниво вечерњег кортизола за 9.067 (ст.грешка: 4.53) већи код пацијента који нијесу примили премедикацију (табела 17).

4.3.5 Повезаност нивоа вечерњег кортизола са осталим факторима код дјете у зависности од примања премедикације

Анализирајући повезаности нивоа вечерњег кортизола са осталим факторима код премедицираних пацијената измјерене вриједности статистички значајне биле су: Позитивно јака корелација вечерњег нивоа кортизола са јутарњим кортизолом и нивоом бола (тј вечерњи ниво кортизола је већи што су већи нивои јутарњег кортизола и нивои бола)(табела 18).

Негативно јака корелација је са тежином и узрастом пацијента (тј. вечерњи ниво кортизола је већи што су мањи тежина и узраст пацијента)(табела 18).

Слаба позитивна корелација је са дужином трајања операције, тј ниво вечерњег кортизола се повећава са джим трајањем операције (табела 18).

Табела 17. Повезаност нивоа вечерњег кортизола са осталим факторима код дјете у зависности од примања премедикације

Промјенљива	Коефицијент корелације; р (латинично) - вриједност	
	Примљена премедикација	Није примљена премедикација
Тежина	-0.830; p<0.001	-0.880; p<0.001
Узраст	-0.844; p<0.001	-0.860; p<0.001
Јутарњи кортизол	0.927; p<0.001	0.951; p<0.001
Ниво бола	0.945; p<0.001	0.935; p<0.001
Трајање операције	0.596; p<0.001	0.537; p<0.001

4.3.6 Корелација вечерњег кортизола са осталим параметрима

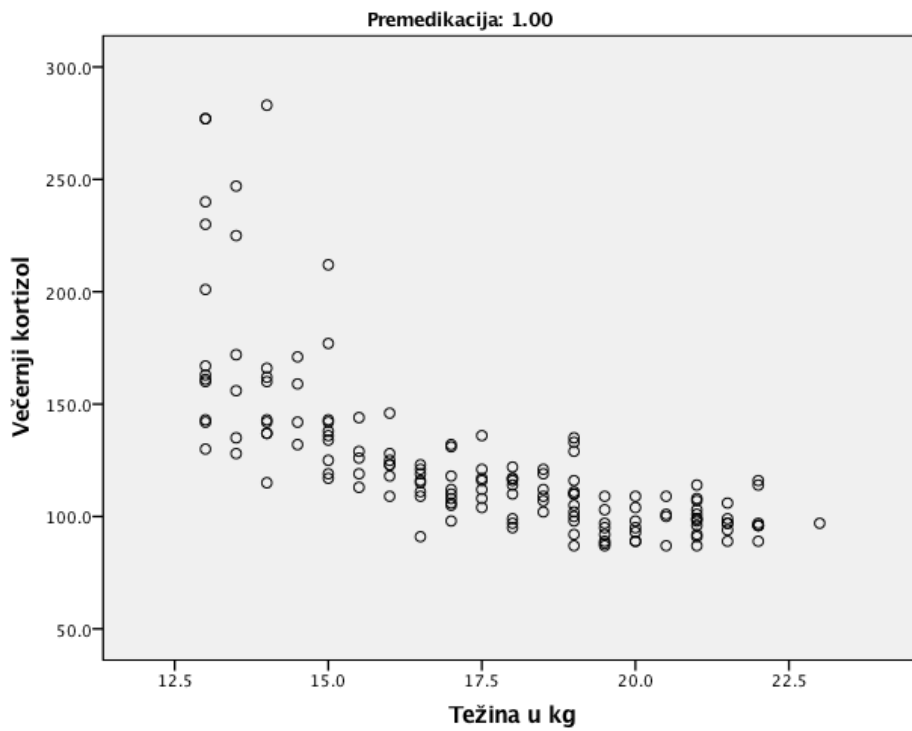
За све врсте анестезија и код премедицираних и код непремедицираних пацијената је иста интерпретација повезаности нивоа вечерњег кортизола са осталим параметрима (графикони 1 - 8):

Јака негативна повезаност са тежином и узрастом: ниво се повећава уз смањење тјелесне тежине/узраста.

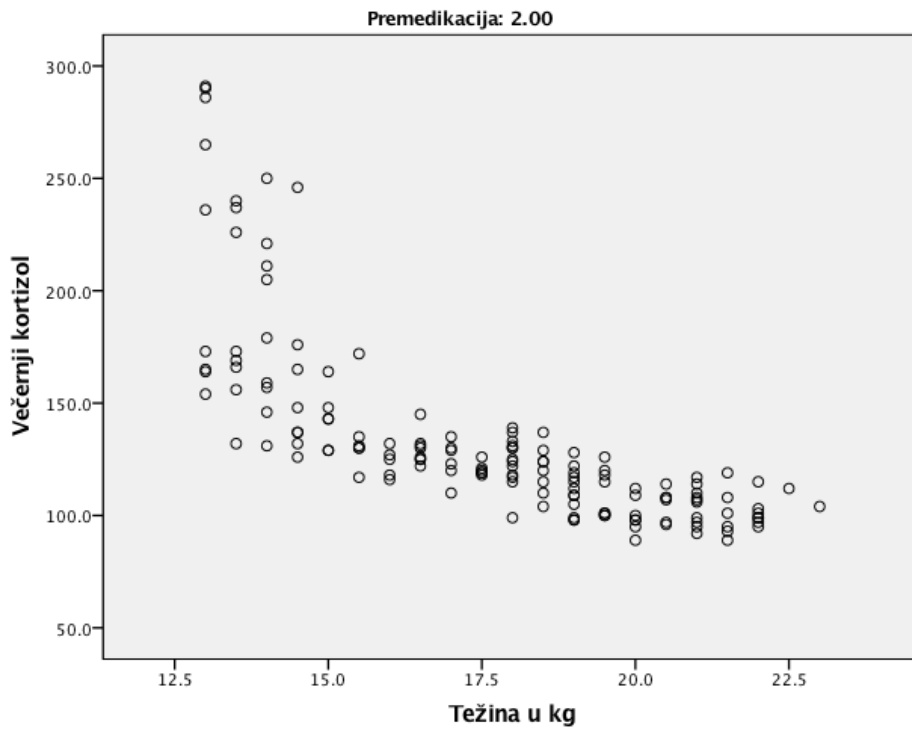
Позитивно јака корелација са јутарњим кортизолом и нивоом бола: кортизол је већи у случају већег јутарњег кортизола и већег бола.

Позитивна средња корелација са трајањем операције: кортизол је већи код дужих операција

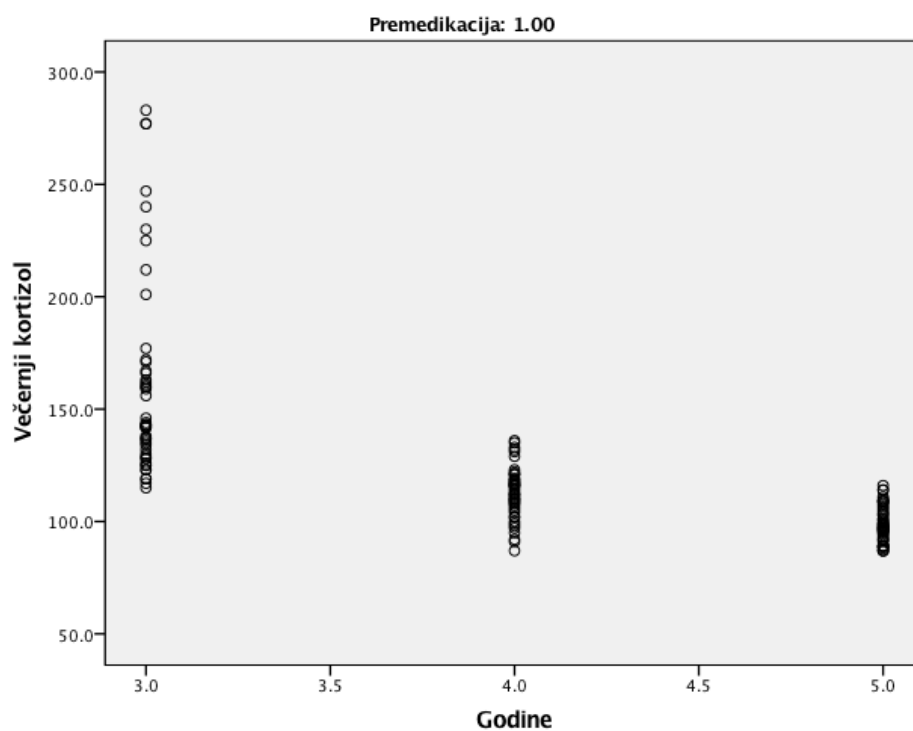
Графикон 1. Корелација тежине премедицираних пацијената са нивоима кортизола



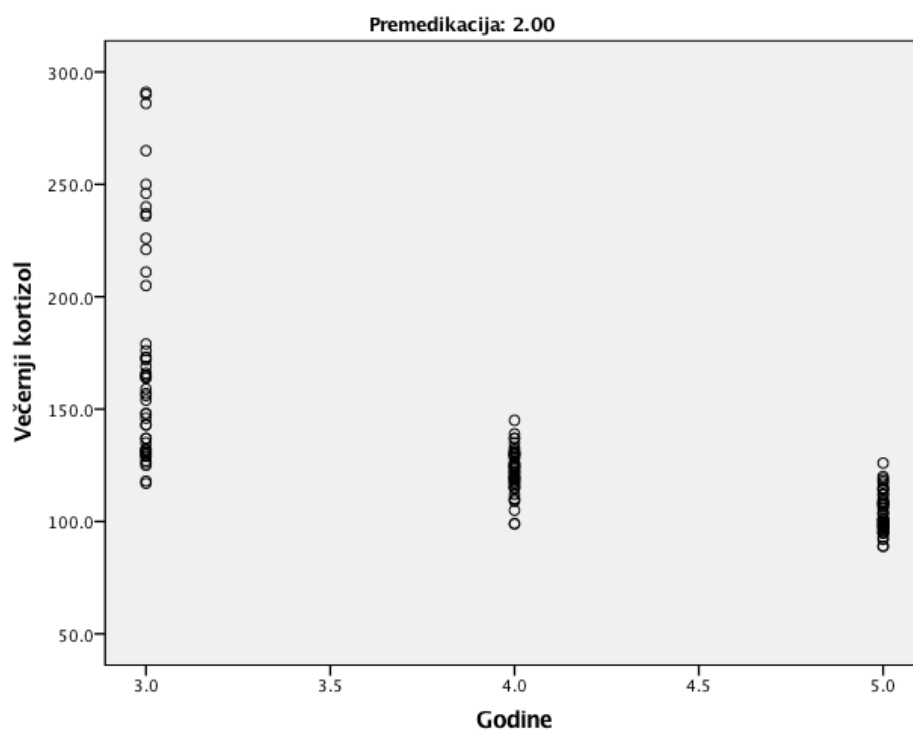
Графикон 2. Корелација тежине непремедицираних пацијената са нивоима кортизола



Графикон 3. Корелација узраста премедицираних пацијената са нивоима кортизола

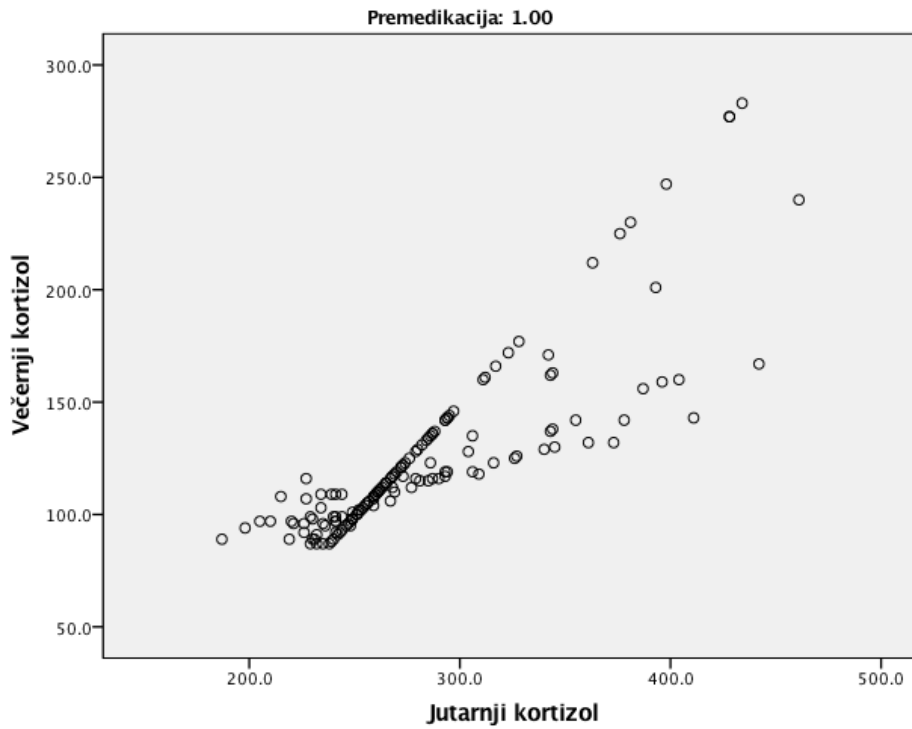


Графикон 4. Корелација узраста непремедицираних пацијената са нивоима кортизола

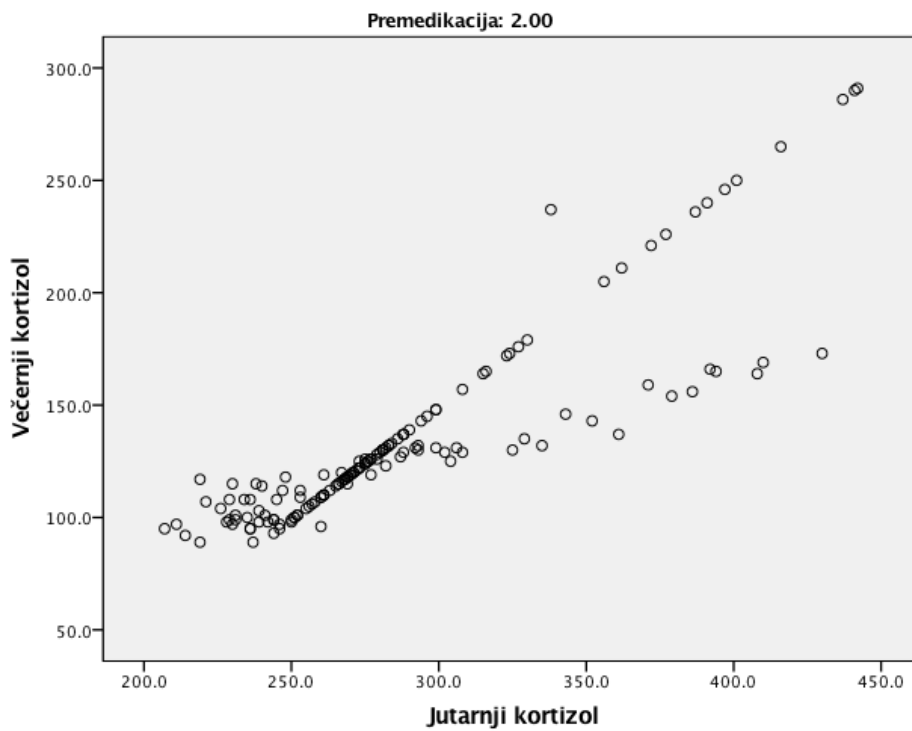


РЕЗУЛТАТ

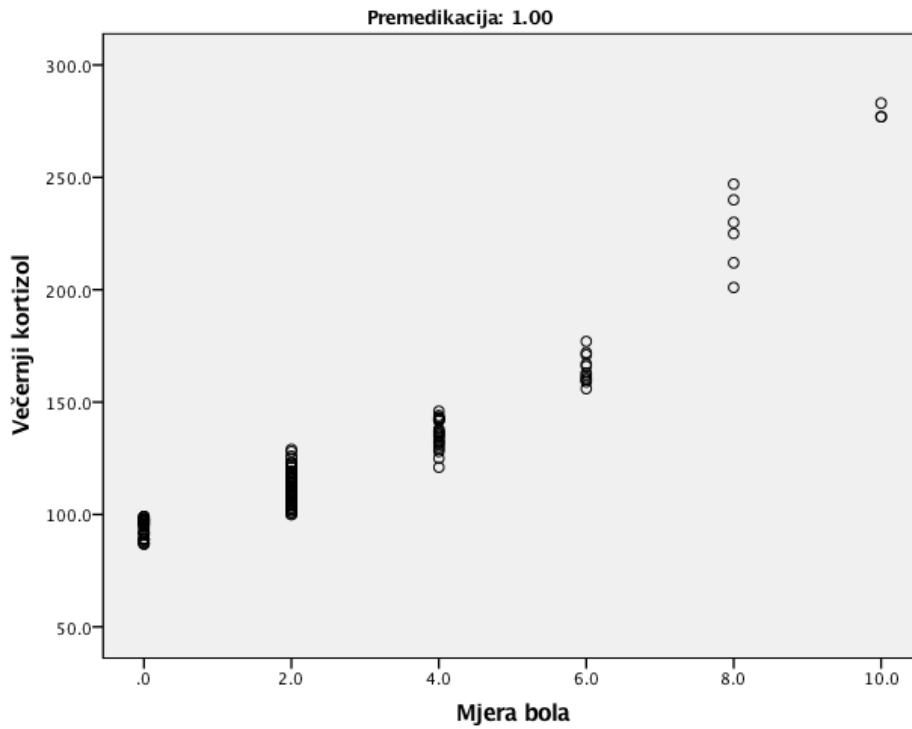
Графикон 5. Корелација јутарњег кортизола премедицираних пацијената са вечерњим кортизолом



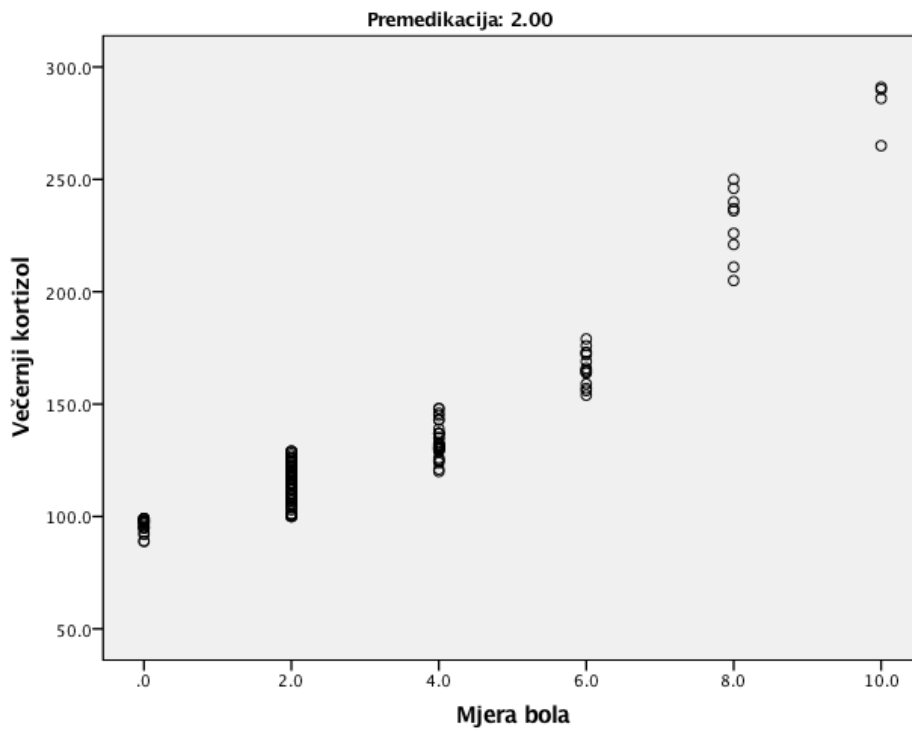
Графикон 6. Корелација јутарњег кортизола неперемедицираних пацијената и вечерњег кортизола



Графикон 7. Корелација нивоа бола премедицираних пацијената са нивоима кортизола



Графикон 8. Корелација нивоа бола непремедицираних пацијената са нивоима кортизола



4.3.7 Повезаност нивоа вечерњег кортизола код премедицираних пацијената са осталим факторима у зависности од врсте анестезије

Анализа статистичке значајности разлике у нивоу вечерњег кортизола код пацијената који су примили премедикацију у зависности од врсте анестезије (табела 19 и графикон 9):

АНОВА тест показује да постоји статистички значајна разлика у нивоу вечерњег кортизола код пацијената који су примили премедикацију у зависности од врсте анестезије: $F(\text{lat.})(4; 149)=2.095$; $p(\text{lat.}) < 0,01$.

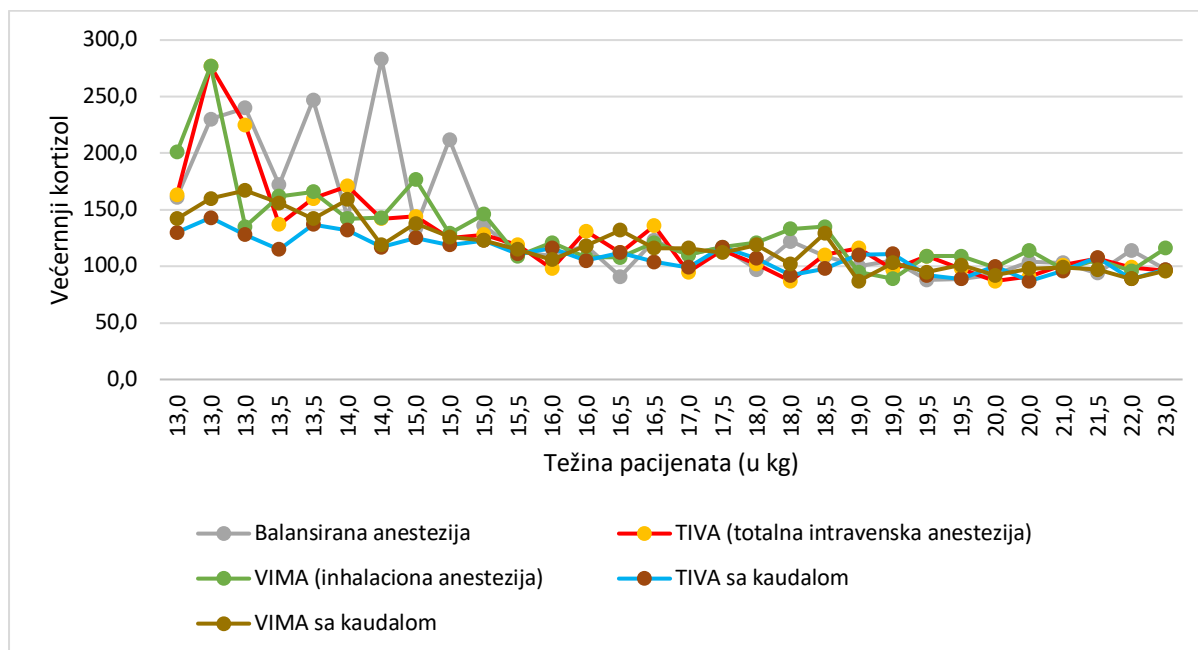
Туркеј пост (енг. Turkey post) тест показује да постоји статистички значајна разлика само између следећих анестезија:

- ниво вечерњег кортизола код балансиране анестезије је статистички значајно већи за 24.83 него код ТИВА-е са каудалом, $p(\text{лат.}) < 0.01$;
- за остале разлике не постоји статистичка значајност.

Табела 18. Повезаност нивоа вечерњег кортизола са осталим факторима у зависности од врсте анестезије код дјеце која су примила премедикацију

Промјенљива	Коефицијент корелације; r (латинично)-вриједност				
	Балансирана анестезија	ТИВА (Тотална интравенска анестезија)	ВИМА (Инхалациона анестезија)	ТИВА са каудалом	ВИМА са каудалом
Тежина	-0.824; $p < 0.001$	-0.851; $p < 0.001$	-0.793; $p < 0.001$	-0.880; $p < 0.001$	-0.907; $p < 0.001$
Узраст	-0.840; $p < 0.001$	-0.802; $p < 0.001$	-0.871; $p < 0.001$	-0.852; $p < 0.001$	-0.908; $p < 0.001$
Јутарњи кортизол	0.965; $p < 0.001$	0.938; $p < 0.001$	0.923; $p < 0.001$	0.926; $p < 0.001$	0.981; $p < 0.001$
Ниво бола	0.951; $p < 0.001$	0.966; $p < 0.001$	0.952; $p < 0.001$	0.889; $p < 0.001$	0.936; $p < 0.001$
Трајање операције	0.733; $p < 0.001$	0.646; $p < 0.001$	0.647; $p < 0.001$	0.517; $p < 0.001$	0.679; $p < 0.001$

Графикон 9. Ниво вечерњег кортизола код пацијената који су премедицирани



4.3.8 Повезаност нивоа вечерњег кортизола код непремедицираних пацијената са осталим факторима у зависности од врсте анестезије

Анализа статистичке значајности разлике у нивоу вечерњег кортизола код пацијената који нијесу примили премедикацију у зависности од врсте анестезије (табела 20 и графикон 10):

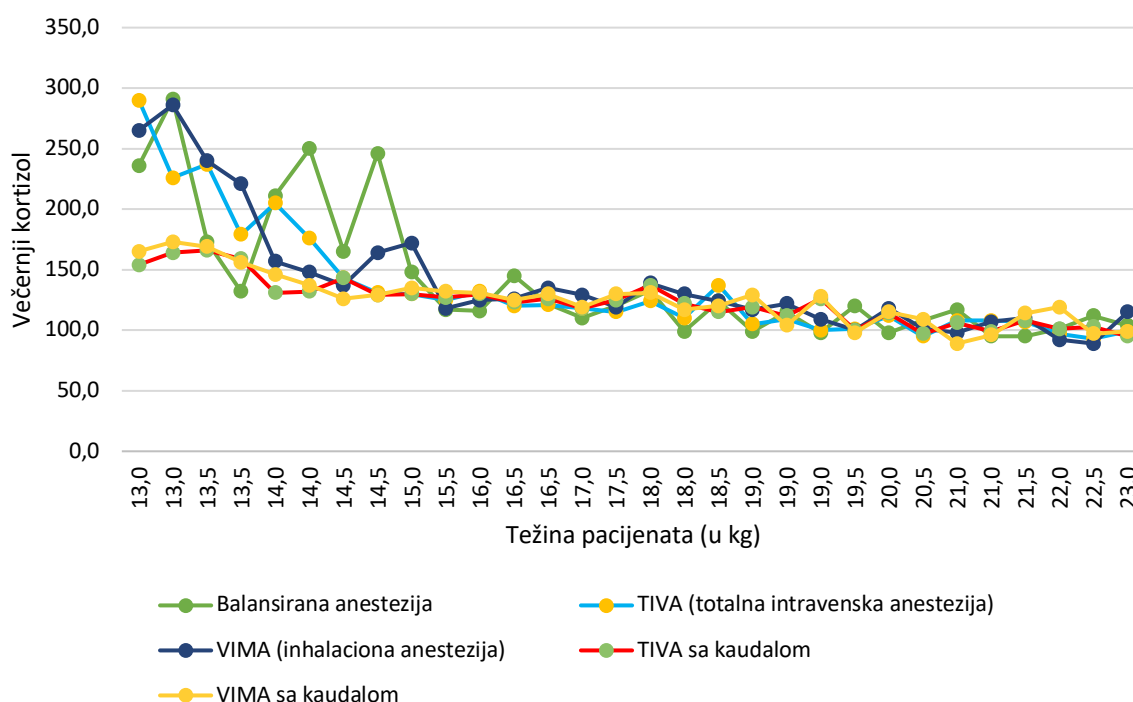
АНОВА тест показује да НЕ постоји разлика у нивоу вечерњег кортизола код пацијената који нијесу примили премедикацију у зависности од врсте анестезије: $F(\text{lat.})(4;149)=0.949$; $p(\text{lat.})=0.437$

РЕЗУЛАТ

Табела 9. Повезаност нивоа вечерњег кортизола са осталим факторима у зависности од врсте анестезије код дјеце која нијесу примила премедикацију

Промјенљива	Коефицијент корелације; r (латинично)-вриједност				
	Балансирана анестезија	ТИВА (Тотална интравенска анестезија)	ВИМА (инхалациона анестезија)	ТИВА са каудалом	ВИМА са каудалом
Тежина	-0.814; $p < 0.001$	-0.930; $p < 0.001$	-0.909; $p < 0.001$	-0.915; $p < 0.001$	-0.873; $p < 0.001$
Узраст	-0.805; $p < 0.001$	-0.887; $p < 0.001$	-0.887; $p < 0.001$	-0.868; $p < 0.001$	-0.887; $p < 0.001$
Јутарњи кортизол	0.937; $p < 0.001$	0.946; $p < 0.001$	0.978; $p < 0.001$	0.982; $p < 0.001$	0.942; $p < 0.001$
Ниво бола	0.953; $p < 0.001$	0.960; $p < 0.001$	0.957; $p < 0.001$	0.899; $p < 0.001$	0.946; $p < 0.001$
Трајање операције	0.733; $p < 0.001$	0.693; $p < 0.001$	0.733; $p < 0.001$	0.532; $p < 0.001$	0.646; $p < 0.001$

Графикон 10. Ниво вечерњег кортизола код пацијената који нијесу премедицирани

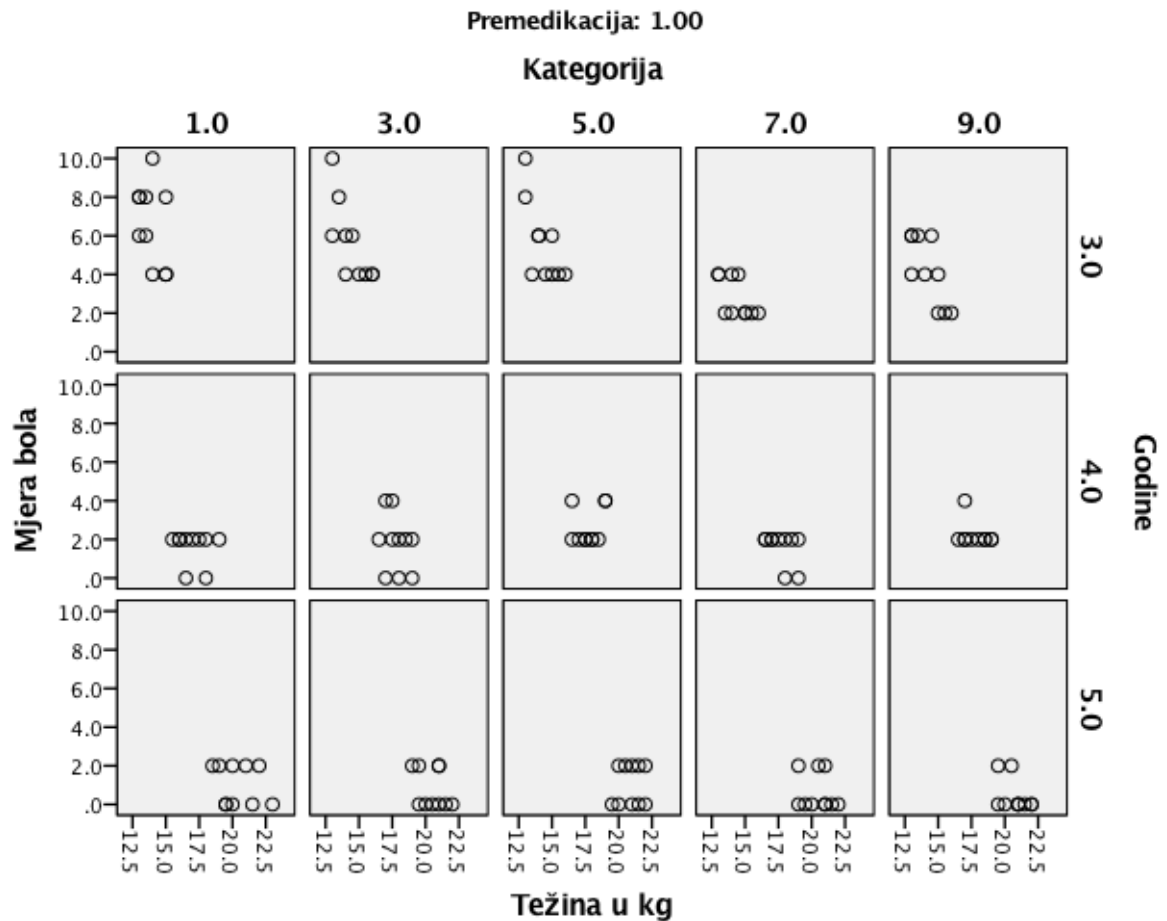


4.3.9 Повезаност мјере бола по годинама са врстама анестезије и тјелесном тежином код премедицираних пацијената

За све врсте анестезија и код премедицираних и код непремедицираних пацијената је иста интерпретација повезаности нивоа бола са осталим параметрима (графикон 11): Јака негативна повезаност са тежином и узрастом: ниво се повећава уз смањење тјелесне тежине/узраста.

РЕЗУЛАТ

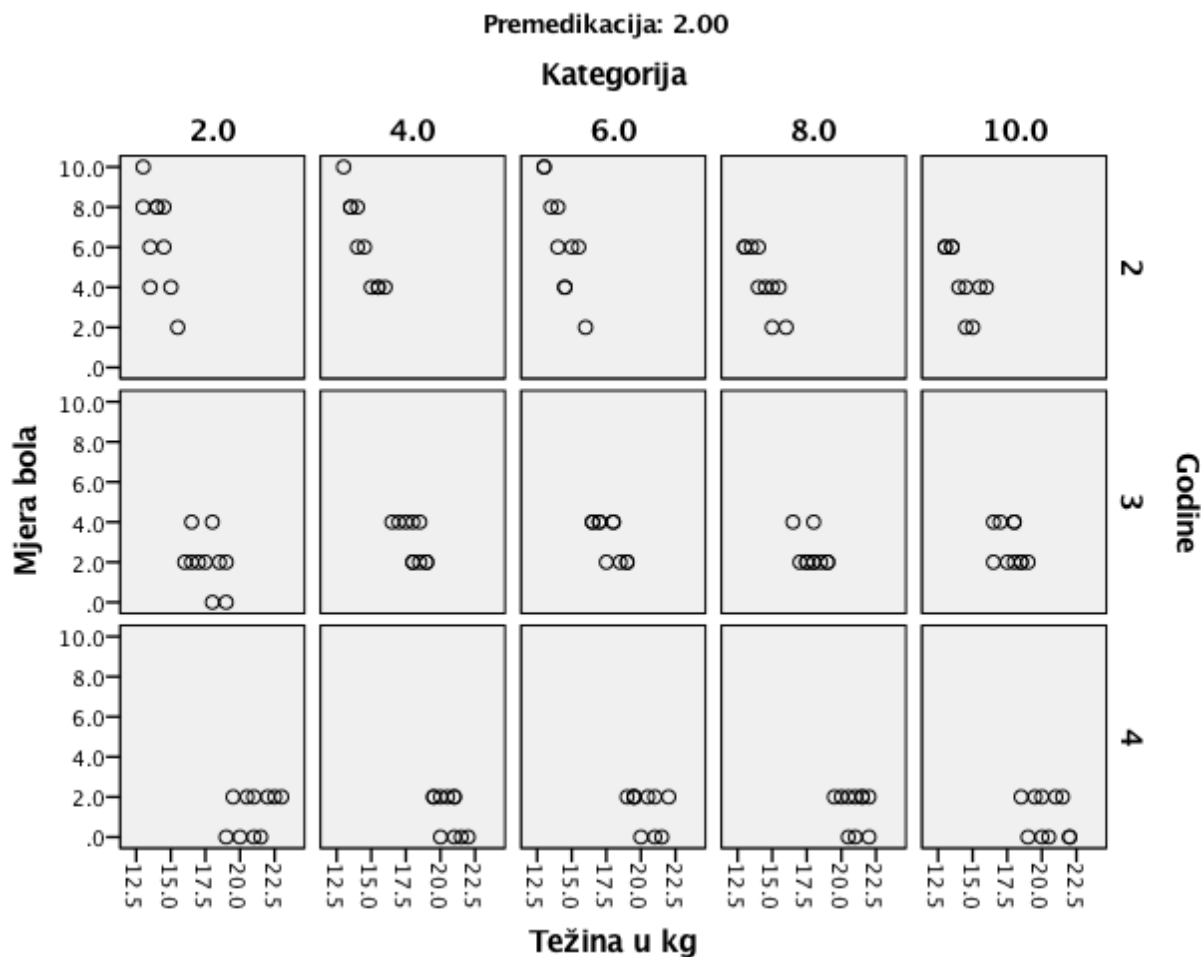
Графикон 11. Корелација мјере бола по годинама премедицираних пацијената са врстама анестезије и тјелесном тежином пацијената; Ознаке 1,3,5,7 и 9 су редом за врсте анестезије: Балансирана анестезија, ТИВА (Тотална интравенска анестезија), ВИМА (Инхалациона анестезија), ТИВА са каудалом и ВИМА са каудалом



4.3.10 Повезаност мјере бола по годинама са врстама анестезије и тјелесном тежином код непремедицираних пацијената

За све врсте анестезија и код премедицираних и код непремедицираних пацијената је иста интерпретација повезаности нивоа бола са осталим параметрима (графикон 12): Јака негативна повезаност са тежином и узрастом: ниво се повећава уз смањење тјелесне тежине/узраста.

Графикон 12. Корелација мјере бола по годинама нефремицираних пацијената са врстама анестезије и тјелесном тежином пацијената; Ознаке 2, 4, 6, 8 и 10 су редом за врсте анестезије: Балансирана анестезија, ТИВА (Тотална интравенска анестезија), ВИМА (Инхалациона анестезија), ТИВА са каудалом и ВИМА са каудалом



4.4 Узраст, ниво јутарњег и вечерњег кортизола у групама испитаника различитог пола

Анализирајући просјечне вриједности старосне структуре испитаника утврдили смо да нема статистички значајних разлика између пацијената у групама (табела 21).

Имајући у виду да су у истраживање укључени болесници из групе 1 (енг. ASA) класификације преоперативно измјерене вриједности кортизола (јутарње) биле су у границама референтним за узраст. Дјеца код којих је кортизол одступио од референтних вриједности искључена су из студије.

Анализирајући просјечне вриједности нивоа и јутарњег и вечерњег кортизола у групама пацијената измјерене вриједности биле су уједначене и постојеће разлике нијесу биле статистички значајне (табела 21)

РЕЗУЛТАТ

Анализа статистичке значајности разлике у нивоу вечерњег кортизола код пацијената групе дјечака (једино дијете у породици) са групом дјевојчица (једино дијете у породици) (табела 21):

АНОВА тест показује да постоји статистички значајна разлика у нивоу вечерњег кортизола код дјечака.

Анализирајући повезаности нивоа вечерњег кортизола са интензитетом бола пацијената у групама дјечака и дјевојчица, статистички значајне измјерене вриједности дале су позитивно јаку корелацију вечерњег нивоа кортизола са постоперативним интензитетом бола: p (лат) $< 0,001$.

Табела 10. Узраст и ниво серумског кортизола у групама дјечака (група I) и дјевојчица (група II) једине дјеце у породици

	Group I	Group II	P value (95%CI)
Узраст	4.27±2.16	4.16±2.15	0.858 (-1.22; 1.02)
Јутарњи кортизол	12.27±2.32	13.13±2.16	0.140 (-2.03; 0.29)
Вечерњи кортизол	18.30±1.53	15.03±1.56	$< 0.001^*(2.47; 4.07)$

CI: confidence interval (интервал повјерења)

* Ознака за P (лат.) < 0.05 када упоређујемо обје групе

4.4.1 Задовољство родитеља хоспитализацијом у групама испитаника различитог пола

Анализа статистичке значајности разлике међу половима једине дјеце у породици у задовољству родитеља (табела 22):

АНОВА тест показује да постоји статистички значајна разлика у нивоу задовољства родитеља групе дјечака. Статистички значајно виши ниво незадовољства родитеља био је измјерен у групи дјечака.

Табела 11. Задовољство родитеља у обје групе

Задовољство родитеља	Група I	Група II	P(лат.) вриједност (95% IP)
Незадовољан	6 (20%)	0 (0%)	0.009*
Нити задовољан нити незадовољан	10 (33.33%)	6 (20%)	0.242
Задовољан	14 (46.67%)	24 (80%)	0.007*

CI: confidence interval (интервал повјерења)

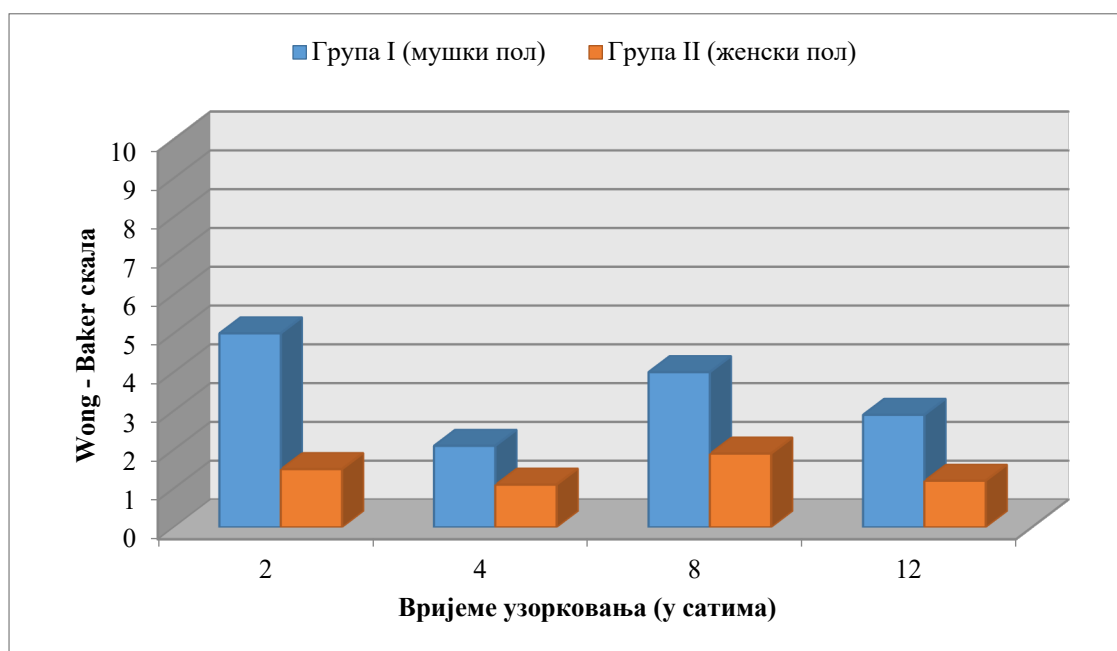
* Ознака за P (лат.) < 0.05 када упоређујемо обје групе

4.4.2 Ниво пост оперативног бола у групама испитаника различитог пола ниво пост оперативног бола у групама испитаника различитог пола

Постоперативни ниво бола мјерен Wong-Baker (FACES) скалом био је статистички значајно виши у групи I (дјечаци) него у групи II (дјевојчице), након 2, 4, 8 и 12 сати (графикон 13).

РЕЗУЛТАТ

Графикон 13. Ниво постоперативног бола



5. ДИСКУСИЈА

Истраживање је било рандомизирано, проспективно и клиничко а резултати које смо добили показују да су испитаници из све четири групе (П, К, I и II) били уједначене старосне структуре, тјелесне масе и преоперативног здравственог стања (*табела 12, 13 и 21*). Операције препонске киле су најчешће операције у дјечјој хирургији, релативно су кратког трајања са минималном деструкцијом околног ткива и локалном реакцијом, те анализирајући просјечно трајање хируршке интервенције утврдили смо да је она била уједначена у групама и подгрупама премедицираних пацијената и да постојеће разлике нису биле статистички значајне (*табела 12*).

Испитаници су припадали групи 1 (енг. ASA) класификације и преоперативно измјерене вриједности кортизола (јутарње) биле су у границама референтним за узраст. Дјеца код којих је кортизол одступао од референтних вриједности искључена су из студије. Анализирајући просјечне вриједности нивоа јутарњег кортизола у групама и подгрупама и премедицираних и непремедицираних пацијената, измјерене вриједности биле су уједначене и постојеће разлике нијесу биле статистички значајне (*табела 16 и 17*). Статистички значајан низак ниво у подгрупама са каудалним блоком дала је анализа просјечних вриједности вечерњег кортизола у подгрупама премедицираних и непремедицираних пацијената (*табела 16 и 17*).

У осталим подгрупама премедицираних и непремедицираних пацијената анализирани просјечне вриједности вечерњег кортизола биле су уједначене и постојеће разлике нису биле од статистичке значајности (*табела 16 и 17*).

Прва хипотеза у нашем истраживању односила се на тврђу да правремена примјена премедикације у одговарајућој дози доводи до смањеног одговора организма на стрес. Познато је да хируршки стрес прати пораст концентрације кортизола јер је активација неуроендокриног ситета дио одбрамбеног механизма. Добра премедикација неопходна је због минимизовања психолошког стреса и контроле дистреса код дјете, поготову када је дневна педијатријска хирургија у питању. Прву хипотезу доказали смо пратећи кретање концентрација вечерњег кортизола у свим подгрупама и добијени резултати показали су статистички значајно већи ниво вечерњег кортизола код непремедицираних пацијената (*табела 17*).

Знамо да регионална анестезија код дјете обезбјеђује добар баланс између безбједности и ризика за вријеме периоперативног периода. Добијени резултати просјечних вриједности интензитета постоперативног бола у свим подгрупама пацијената, и код непремедицираних и код премедицираних, указују да је најнижи бол био измјерен у подгрупама са каудалним блоком (*табела 14 и 15*). У осталим подгрупама анализирани вриједности биле су уједначене и постојеће разлике нису биле од статистичке значајности (*табела 14 и 15*).

Друга хипотеза односила се на тврђење да су пацијенти који су примили премедикацију имали мањи ниво постоперативног бола. Тестирали смо хипотезу кроз повезаност нивоа вечерњег кортизола са осталим факторима: тјелесном тежином, узрастом, јутарњим кортизолом, нивоом бола и трајањем операције код премедицираних пацијената и нађено је да је ниво вечерњег кортизола био статистички значајно већи и код пацијената код којих је измјерен већи ниво бола постоперативно и код млађих пацијената у групи (*табела 18*). Научили смо да млађа дјеца у односу на старију имају виши степен преоперативне анксиозности усљед одвајања од родитеља и интензивније процјењују бол. Испитаници код којих је оперативни захват трајао дуже такође су имали већи ниво вечерњег кортизола, а притом је познато да величина стресног одговора организма зависи од јачине и трајања хируршке трауме, доби пацијента, интраоперативног губитка крви, постоперативног бола, анестезиолошке методе и хируршке технике (*табела 18*). У даљем току тестирања друге хипотезе, анализом података повезаности нивоа вечерњег кортизола

код премедицираних и непремедицираних испитаника, нашли смо статистички значајно виши ниво вечерњег кортизола код непремедицираних пацијената (*табела 18*). Анализа групе података гдје је стресни одговор на хируршку интервенцију, а самим тим и потреба за аналгетицима у постоперативном периоду била мања код пацијената који су примили премедикацију без обзира на примијењену врсту анестезије је потврдила другу хипотезу (*табела 18*).

Пратећи кретање концентрације вечерњег кортизола који се значајно повећавао у односу на смањење тјелесне тежине и узраста и код премедицираних и код непремедицираних пацијената, и вриједности вечерњег кортизола које су биле веће код пацијената гдје су оперције трајале дуже и гдје су јутарњи кортизол и бол били већи (*графикони 1-8*), нашли смо да дјеца од 3-4 године старости имају виши ризик за развој преоперативне анксиозности и интензивнијег постоперативног бола.

Анализом повезаности нивоа вечерњег кортизола код премедицираних пацијената са осталим факторима, у зависности од врсте анестезије, добијени резултати су указали на статистички значајну разлику у висини вечерњег кортизола у групама пацијената са балансираном анестезијом и ТИВА-ом са каудалом гдје је већи ниво вечерњег кортизола био у групи пацијената са балансираном анестезијом него у групи ТИВА-е са каудалом (*табела 19, графикон 9*). Научили смо да се делиријум по буђењу из анестезије у којој је кориштен севофлуран доводи у везу са мидазоламом који изазива губитак експлицитне меморије а чува имплицитну меморију чиме се објашњава промјена понашања након операције и значајно повећава ризик од постоперативне агитације асоциране севофлураном.

Пратећи концентрације вечерњег кортизола са осталим факторима: тјелесна тежина, узраст, јутарњи кортизол, ниво бола и трајање операције, у зависности од врсте анестезије у групи пацијената који нису примили премедикацију, није било разлика од статистичке значајности (*табела 20, графикон 10*). Научили смо да се у групи премедицираних пацијената ниво бола повећавао уз смањење тјелесне тежине и узраста (*графикон 11*). Познато је да млађа дјеца имају интензивнији осјећај бола и нижи праг његове толеранције зато што су инхибиторни путеви за бол код млађе дјеце још увијек неразвијени, што даје обиље болних сензација због превише надраженог ексцитаторног механизма. Код премедицираних пацијената узраста 3 године ниво бола био је мало већи у подгрупи пацијената са балансираном анестезијом у односу на пацијенте у подгрупама ТИВА-е и ВИМА-е али статистички значајно већи у односу на подгрупе пацијената ТИВА-е са каудалом и ВИМА-е са каудалом (*графикон 11*). Са повећањем година и тјелесне тежине испитаника, ниво бола се изједначавао и опадао у свих 5 подгрупа премедицираних пацијената (*графикон 11*). Непремедицирани пацијенти узраста 3 године у подгрупама балансиране анестезије, ТИВА-е и ВИМА-е, имали су изједначен ниво постоперативног бола, а од статистичке значајности био је виши ниво постоперативног бола у подгрупама ТИВА-е са каудалом и ВИМА-е са каудалом у односу на исте подгрупе премедицираних пацијената (*графикон 11, 12*). Са повећањем година старости и тјелесне тежине дјете, ниво постоперативног бола се изједначавао а затим и опадао у свих 5 подгрупа групе непремедицираних пацијената (*графикон 12*).

Разлике у половима на дејство анестезије и постоперативног опоравка описане су код адултних пацијената, али су недовољно истражене код дјете. Наша трећа хипотеза испитивала је могућност разлике у јачини постоперативног бола међу половима једине дјете у породици. Ослањајући се на фолклор чији су остаци и даље присутни на нашим просторима кренули смо са претпоставком да дјеца мушког пола дају модификовани неуроендокрини одговор на стрес изазван операцијом, мјерећи ниво серумског кортизола постоперативно. Груписали смо релевантне нумеричке податке нивоа постоперативног кортизола, вриједности постоперативног бола након 2, 4, 8 и 12 сати од операције и задовољство родитеља лијечењем њихове дјете. Добијени резултати указивали су да је

ДИСКУС

статистички значајно виши ниво постоперативног кортизола, постоперативног бола и незадовољства родитеља био у групи дјечака, чиме је потврђена и трећа хипотеза (*табела 21 и 22, графикон 13*).

6. ЗАКЉУЧАК

Закључци до којих смо дошли пратећи вриједности клиничких индикатора и нивоа кортизола - лабораторијског индикатора стреса, код предшколске дјеце, везаних за интензитет постоперативног бола и контролу преоперативног и постоперативног стреса су следећи:

- Код премедицираних пацијената биљежи се нижи ниво постоперативног бола без обзира на врсту анестезије и постоперативне аналгезије.
- Преоперативна анксиозност се разликује међу половима и више је изражена код дјечака и њихових родитеља.
- Већи ниво постоперативног бола забиљежен је код премедицираних пацијената мушког пола.
- И код премедицираних и код непремедицираних пацијената регионална анестезија је најсигурнији и најефикаснији начин контроле бола и током операције и постоперативно.
- Продужени боравак у болници није забиљежен код премедицираних пацијената док је примijeћено да су компликације на уводу у анестезију и након буђења из анестезије веће код непремедицираних пацијената.

На основу добијених резултата можемо закључити да је за контролу психолошког стреса синергистичко дејство фармаколошког и нефармаколошких, бихејвиоралних метода, одличан модел припреме дјетета и родитеља за операцију и боравак у болници.

7. ЛИТЕРАТУРА

1. Cuthbertson DP. Observations on the disturbance of metabolism produced by injury to the limbs. *Q J Med* 1932; 1: 233-246.
2. Cuthbertson D. Post shock metabolic responses. *Lancet* 1942.
3. Selye H. The story of the adaptacion syndrom. Montreal, Quebec, Canada: Acta Inc. Med. Pub. 1952.
4. Moore FD, Ball MR. The Metabolic Response to Surgery. Springfield Illinois: Charles C. Thomas, 1952.
5. Moore FD. Metabolic care of the surgical patient. Philadelphia: W.B. Saunders Co.,1959.
6. Zimmermann B. Pituitary and adrenal function in relation to surgery, *The Surg. Clin. of N. America*, 1965; 45: 299.
7. Dragović M. Metabolički odgovor na traumau. U Stevović D: Hirurgija za studente i lekare, Beograd, 2000, Savremena administracija, pp 3-9.
8. Tomić V. Odgovor organizma na stres izazvan hirurškom traumom. U Jović M: Priručnik vaskularne anestezije, Beograd, 2004, Alta nova, pp 145-160.
9. Finnerty C, Mabvure NT, Ali A, Kozar RA, Hemdon D. The surgically induced stress response. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2013; 37(50): 21S-29S.
10. Manon- Stathopoulou V, Karbonitis M, Ackland G. Redefining the perioperative stress response: a narrative review. *BJA.* 2019; Volume 123, Issue 5.
11. Waxman K. Physiological Response To Injury, in: T Shoemaker W, Ayres S, Grenvik A, Hollbrook P, editors. *Textbook of Clitical Care, Fifth Edition.* Saunders Company,2003.
12. Ivanovs I, Mihelsons M, Boka V. Stress Reponse to Surgery and Possible Ways of its Correction. *Proceedings of the Latvian Academy of Sciences. Section B. Natural, Exact, and Applied Sciences.* 2013; 66(6).
13. Paola et al. Stress Response to Surgery, Anesthetics Role and Impact on Cognition. *J Anest Clin Res.* 2015; 6:7.
14. Kaluđerović M. Metabolički odgovor organizma na stres. U Lalević P: Anesteziologija, Beograd, 1999, Zavod za izdavanje udžbenika i nastavna sredstva, pp 182-196.
15. Chrousos GP. Stressors, stress, and neuroendocrine integration of the adaptive response. The 1997 Hans Selye Memorial Lecture. *Ann NY Acad Sci* 1998; 30; 851: 311 – 335.
16. Vučović D, Milaković B. Trauma. U Vučović D: Intenzivna terapija, Beograd,1998, Zavod za izdavanje udžbenika i nastavna sredstva, pp 343- 377. Ranabir S. Stress and hormone. *Indian J Endocrinol.Metab.* 2011;15(1):18-22.
17. Marini JJ. *Critical Care Medicine – the essentials.* Williams-Wilkins, eds. 1997, 640s, ISBN 0-683-05555-0.
18. Ružić A. Neuroendokrinološki odgovor na traumau i hiruške postupke. U Dragović M, Gerzić Z: *Osnovi hirurgije*, Beograd, 1994, Medicinska knjiga, pp 3-20.
19. Gilbey MP, Spyer KM. Essential organization of the sympathetic nervous sistem. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1990; 7:259 – 278.
20. Gray TS. Amygdala. Role in autonomic and neuroendocrine responses to stress, In: McCubbin JA, Kauffman PG and Nemeroff C. *Stress. Neuropeptides and Systemic Disease.* Academic Press, NY 1989; pp 37.
21. Overton JM, Fisher LA. Modulation of central nervous sistem actions of corticotropin – releasing factor by dynorphin – related peptides. *Brain Res* 1989; 488: 233-240.
22. Chrousos GP. Regulation and dysregulation of the hypothalamic – pituitary – adrenal axis: the corticotropin – releasing hormone perspective. *Endocrinol Metab Clin N Am* 1992; 21: 838-858.
23. Wilmore DW, Long JM, Mason AD, Skreen RW, Pruitt BA. Catecholamines: mediator of the hypermetabolic response to thermal injury. *Ann Surg.* 1974; 180(4): 653-669.

24. Ranabir S. Stress and hormone. *Indian J Endocrinol.Metab.* 2011;15(1):18-22
25. Gore DC, Jahoor F, Wolfe RR, Herndon DN. Acute response of human muscle protein to catabolic hormones. *Ann Surg.* 1993; 218(5): 679-684.
26. Burton D, Nickolson G, Hall G. Endocrine and metabolic response to surgery. *Continuing Ed Anaesthesia Crit Care Pain.* 2004; 4(5): 144-147.
27. Abou-Samra AB, Harwood JP, Catt KJ, et al. Mechanisms of action of CRF and other regulators of ACTH release in pituitary corticotrophs. *Ann NY Acad Sci* 1987; 512: 67 – 84.
28. Chrousos GP. The role of stress and the hypothalamic – pituitary - adrenal axis in the pathogenesis of the metabolic syndrome: neuro - endocrine and target tissue – related causes. *Int J Obes Related Metab Disord* 2000; 24 Suppl 2: S50-55.
29. Boonen E, Van den Berge G. Mechanismus in endocrinology: New concepts to further unravel adrenal insufficiency during critical illness. *European journal of Endocrinology.* 2016; 175:(1).
30. Valentino RJ, Foote SL, Aston–Jones G. Corticotropin – releasing hormone activates noradrenergic neurons of the locus ceruleus. *Brain Res* 1983; 270: 36-7.
31. Calogero AE, Gallucci WT, Gold PW, et al. Multiple regulator feedback loops on hypothalamic CRH secretion. Potential clinical implications. *J Clin Invest* 1988; 82: 767-774.
32. Antoni FA. Calcium checks cyclic AMP – corticosteroid feedback in adenohipophysial corticotrops. *J Neuroendocrinol* 1996; 8: 659-672.
33. Bojović B. Hipotalamus. Hipofiza. Nadbubrežne žlijezde. U Bojović B: *Klinička pedijatrijska endokrinologija*, Podgorica, 2015, Medicinski fakultet-Štampar Makarije-Obodsko slovo, pp 102-155, 237-287.
34. Rivier C, Rivier J, Vale W. Stress – induced inhibition of reproductive function: Role of endogenous corticotropin releasing factor. *Science* 1986; 231: 607-609.
35. Guyton A, Hall J. Funkcije glikokortikoida. U Guyton A: *Medicinska fiziologija*, Beograd, 2008, Savremena Administracija, pp 950-957.
36. Horrocks PM, Jones AF, Ratcliffe WA, et al. Patterns of ACTH and cortisol pulsatility over twenty – four hours in normal males and females. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1990; 32: 127 – 134.
37. Munck A, Guyre PM, Holbrook NJ. Physiological functions of glucocorticoids in stress and their relation to pharmacological actions. *Endocr Rev* 1984; 5: 5 – 44.
38. Aguilera G. Factors controlling steroid biosynthesis in the zona glomerulosa of the adrenal. *J Steroid Biochem Molec Biol* 1993; 45: 147 – 151.
39. Edwards S. *Cellular Pathophysiology. Injury.* 2003.
40. Lyons FM and Meeran K. The physiology of the endocrine system. *Int Anesthesiol Clin* 1997; 35: 1-21.
41. Karlen J, Ludvigsson J, hendmark M, et al. Early Psychosocial Exposures, Hair Cortisol Levels, and Disease Risk. *Pediatrics.* 2015; 135:(6).
42. Chrousos GP. The hypothalamic – pituitary – adrenal axis and immune – mediated inflammation. *N Engl J Med* 1995; 332: 1351-1362.
43. Lord JM, Midwinter MJ, Chen YF, Belli A, Brohi K, Kovacs EJ, et al. The systemic immune response to trauma: an overview of pathophysiology and treatment. *Lancet.* 2014;384(9952):1455-65.
44. Lenz A, Franklin GA, Cheadle WG. Systemic inflammation after trauma. *Injury.* 2007;38(12):1336-45.
45. Asehnoune K, Roquilly A, Abraham E. Innate immune dysfunction in trauma patients: from pathophysiology to treatment. *Anesthesiology.* 2012;117(2):411-6.
46. Keel M, Trentz O. Pathophysiology of polytrauma. *Injury.* 2005;36(6):691-709.
47. Giannoudis PV, Smith RM, Perry SL, Windsor AJ, Dickson RA, Bellamy MC. Immediate

- IL-10 expression following major orthopaedic trauma: relationship to anti-inflammatory response and subsequent development of sepsis. *Intensive care medicine*. 2000;26(8):1076-81.
48. Hotchkiss RS, Schmiege RE, Jr., Swanson PE, Freeman BD, Tinsley KW, Cobb JP, et al. Rapid onset of intestinal epithelial and lymphocyte apoptotic cell death in patients with trauma and shock. *Critical care medicine*. 2000;28(9):3207-17.
 49. Egger G, Burda A, Mitterhammer H, Baumann G, Bratschitsch G, Glasner A. Impaired blood polymorphonuclear leukocyte migration and infection risk in severe trauma. *The Journal of infection*. 2003;47(2):148-54.
 50. Adams JM, Hauser CJ, Livingston DH, Lavery RF, Fekete Z, Deitch EA. Early trauma polymorphonuclear neutrophil responses to chemokines are associated with development of sepsis, pneumonia, and organ failure. *The Journal of trauma*. 2001;51(3):452- 6; discussion 6-7.
 51. Napolitano LM, Campbell C. Polymicrobial sepsis following trauma inhibits interleukin-10 secretion and lymphocyte proliferation. *The Journal of trauma*. 1995;39(1):104-10; discussion 10-1.
 52. Schulte W, Bernhagen J, Bucala R. Cytokines in sepsis: potent immunoregulators and potential therapeutic targets--an updated view. *Mediators of inflammation*. 2013; 2013:165974.
 53. Casey LC, Balk RA, Bone RC. Plasma cytokine and endotoxin levels correlate with survival in patients with the sepsis syndrome. *Annals of internal medicine*. 1993;119(8):771- 8.
 54. Pinsky MR, Vincent JL, Deviere J, Alegre M, Kahn RJ, Dupont E. Serum cytokine levels in human septic shock. Relation to multiple-system organ failure and mortality. *Chest*. 1993;103(2):565-75.
 55. Loisa P, Rinne T, Laine S, Hurme M, Kaukinen S. Anti-inflammatory cytokine response and the development of multiple organ failure in severe sepsis. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*. 2003;47(3):319-25.
 56. Xiao W, Mindrinos MN, Seok J, Cuschieri J, Cuenca AG, Gao H, et al. A genomic storm in critically injured humans. *The Journal of experimental medicine*. 2011;208(13):2581-90.
 57. Bone RC, Grodzin CJ, Balk RA. Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process. *Chest*. 1997;112(1):235-43.
 58. Osuchowski MF, Craciun F, Weixelbaumer KM, Duffy ER, Remick DG. Sepsis chronically in MARS: systemic cytokine responses are always mixed regardless of the outcome, magnitude, or phase of sepsis. *Journal of immunology*. 2012;189(9):4648-56.
 59. Remick DG. Pathophysiology of sepsis. *The American journal of pathology*. 2007;170(5):1435-44.
 60. Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. Immunosuppression in sepsis: a novel understanding of the disorder and a new therapeutic approach. *The Lancet Infectious diseases*. 2013;13(3):260-8.
 61. Lakhani SA, Bogue CW. Toll-like receptor signaling in sepsis. *Current opinion in pediatrics*. 2003;15(3):278-82.
 123. Schulte W, Bernhagen J, Bucala R. Cytokines in sepsis: potent immunoregulators and potential therapeutic targets--an updated view. *Mediators of inflammation*. 2013; 2013:165974.
 62. Bone RC, Newton I. Sepsis, SIRS, and CARS. *Critical care medicine*. 1996;24(7):1125-8.
 63. Busbridge NJ, Grossman AB. Stress and the single cytokine: Interleukin modulation of the pituitary – adrenal axis. *Mol Cell Endocrinol* 1991; 82(2- 3):C209-14.
 64. Abbas AK, Lichtman AH. Funkcije i poremećaji imunskog sistema. U Jelovac M: Osnovna imunologija, Beograd, 2008, Data Status.

65. Elenkov IJ, Chrousos GP. Stress hormones, proinflammatory and antiinflammatory cytokines and autoimmunity. *Ann NY Acad Sci* 2002; 966: 290-293.
66. Glauser MP. Pathophysiologic basis of sepsis: considerations for future strategies of intervention. *Critical care medicine*. 2000;28(9 Suppl): S4-8.
67. Gentile LF, Cuenca AG, Efron PA, Ang D, Bihorac A, McKinley BA, et al. Persistent inflammation and immunosuppression: a common syndrome and new horizon for surgical intensive care. *The journal of trauma and acute care surgery*. 2012;72(6):1491-501.
68. Miller MD, Marty MA, Arcus A, et al. Differences Between Children and Adults: Implications for Risk Assessment at California EPA. *International Journal of toxicology*. 2002; 21:403-418.
69. Karišik M. Anatomy and physiology. U Karišik M: Practical guide through paediatric airway, Lambert Academic Publishing, 2018, pp 3-7.
70. Singh M. Stress response and anesthesia altering the peri- and post-operative management. *Indian J Anaesth*. 2003; 47:427-34.
71. Desborough JP. Physiological responses to surgery and trauma. *J Br Anaesth*. 2000; 85:109-17. 10.1093/bja/85.1.109.
72. Mirčetić M, Rebac V, Erceg M et al. Sedativna premedikacija u dečjoj anesteziji. *SJAIT*. 2012; 3-4.
73. Novaković D, Jankovi R, et al. Upotreba bispektralnog indeksa u pedijatrijskoj anesteziji. *SJAIT*. 2011; 33:67-71.
74. Wolf A. Effect of regional analgesia on stress response to pediatric surgery. *Pediatric Anesthesia*. 2012; 22(1)19-24.
75. Šervicl-Kuchler D, Maldini B, Borgeat A, Bilić N, Košak R, Mavčić B, et al. The influence of postoperative epidural analgesia on postoperative pain and stress response after major spine surgery. *Acta Clin Croat*. 2014. Jul;53(2):176-83.
76. Croizer TA, Beck D, Schlager M, et al. Endocrinological changes following etomidate, midazolam or methohexital for minor surgery. *Anesthesiology* 1987; 66: 628-635.
77. Costy D, Cyna AM, Ahmed S, et al. Agitation in children after sevoflurane anaesthesia. *Cochrane Library*. 2014.
78. Malmgren W. and J. A. Keson Similar Excitation A er Sevoflurane Anaesthesia In Young Children Given Rectal Morphine or Midazolam as Premedication. *Aca Anaesthesiol Scand* 2004; 48: 1277-1282.
79. Concas A, Santoro G, Serra M, et al. Neurochemical action of general anaesthetic propofol on the chloride ion channel coupled with GABA receptors. *Brain Res* 1991; 54: 225-232.
80. Vanpeteghem C, Huiku M. Changes in a surgical stress index in response to standardized pain stimuli during propofol-remifentanyl infusion. *European Journal of Anaesthesiology*. 2010; 27(4):336-340.
81. Pickard A, Davies P, Birnie K, et al. Systematic review and meta-analysis of the effect of intraoperative α_2 -adrenergic agonists on postoperative behaviour in children. *Br J Anaesth* 2014; 112:982-90.
82. Merskey H, Bogduk N, eds. Classification of Chronic Pain-Descriptions of Chronic Pain Syndromes and Definitions of Pain Terms. 2nd ed. Seattle, Wash: IASP Press;1994:40-3.
83. Fields HL. Pain. New York, NY: McGraw-Hill; 1987: 1-78.
84. Blane E, Kenneth B, Walf A. Development and Evaluation of Pain and the Stress response. In Bissonete B. *Pediatric Anesthesia* 1st Ed. PMPH Publishing. 2014; 259-273.
85. Karišik M, Barhanović NG, Vulović T and Simić D. Postoperative pain and stress response: Does child's gender have an influence? *Acta Clin Croat*. 2019 58(2):274-280.
86. Simons SS, Cillessen AH, de Weerth C. Associations between circadian and stress response cortisol in children. *Stress*. 2017. Jan;20(1):52-8.

87. Loizzo A, Loizzo S, Loizzo S, Capasso A. Neurobiology of pain in children; an overview. *Open Biochem J* 2009;2418-25.
88. Butković D. A clinical approach to the treatment of pain. *Medicus*. 2014; 23(2):127–37.
89. University of Oxford; Research; <http://www.ox.ac.uk/news/2015-04-21>).
90. Franck LS, Greenberg CS, Stevens B. Pain assesment in infants and children. *Ped Clin North Am* 2000; 47:487-512.
91. Schechter N, Berde C and Yaster M. *Pain in Infants, Children and Adolescents*, 2. izd, Philadelphia Lippincott, Williams and Wilkins, 2003.
92. Blount RC, Loielle LA. Behavioural assesment of paediatric pain. *Pain* 2009; 14:47-52.
93. Merkel SI, Voepel -Lewis T, Shayevitz JR et al. The FLACC. A behavioural scale for scoring pain in young children. *Pediatr Nurs* 1997; 23:293-7.
94. Bijur PE, Silver W, Gallagher Ej. Reliability of the visual analog scale for measurement of acute pain. *Acad Emerg Med* 2001; 8:1153-7.
95. Marques B, Cardoso JM, Silva MJ. Postoperative Pain Assessment Methods for Infants and Young Children. *J. Clin Res Pain Anesthesia*. 2019; 1(1):180004.
96. Savvina I, Petrova A, Dryagina N. Preemptive analgesia with paracetamol in pediatric neurosurgical patients. *European Journal of Anaesthesiology*. 2012; 29():S1.
97. Vukojević M, Zovko A, Talić J, Tanović M, Rešić B, Vrdoljak J, et al. Parental socioeconomic status as a predictor of physical and mental health outcomes in children. *Acta Clin Croat*. 2017. Dec;56(4):742–8.
98. Vittinghoff M, Lonnqvist PA, Mossetti V, et al. Postoperative pain management in children: Guidance from the pain committee of the European Society for Paediatric Anaesthesiology (ESPA Pain Management Ladder Initiative). *Pediatric Anesthesia*. 2018; 28(6)493-506.
99. Kosec M. Medicinska psihologija bolesnog djeteta. Sveučilište Sjever. Odjel za biomedicinske znanosti. Završni rad br. XX/MM/2015. Croatia.
100. Power NM, Howard RF, Wade AM, et al. Pain and behaviour changes in children following surgery. *Arch Dis Child*2012;97:879–84.doi:10.1136/archdischild-2011-301378.
101. Cardenas G, hugo V, Gonzales M, et al. Study of paediatric postoperative delirium and acute pain in low surgical risk procedures. *Columbian Journal of Anesthesiology*. 2018; 46(2):126-133.
102. Sun L. Early Childhood General Anaesthesia Exposure And Neurocognitive Development. *British Journal of Anaesthesia* 2010;105 (S1): i61–i68.
103. Guler G, Akin A, Tosun Z, et al. Single-dose dexmedetomidine reduces agitation and provides smooth extubation after pediatric adenotonsillectomy. *Pediatric Anesthesia*. 2005;15(9):762-766.
104. Malviya S, Lewis TV, Radhamangalma J, et al. Clonidine for the prevention of emergence agitation in young children: efficacy and recovery profile. *Pediatric Anesthesia*. 2006; 16(5):554-559.
105. Seyedhejazi M. Comparison of pre and post surgical caudal block in reducing stress responses in children. *Pak J Med Sci*. 2008; 24(2)344-347.
106. Lonnqvist PA, Ecoffey C, Bosenberg A, et al. The European society of regional anesthesia and pain therapy and the American society of regional anesthesia and pain medicine joint committee practice advisory on controversial topics in pediatric regional anesthesia I and II: what do they tell us? *Pediatric anesthesia practice advisory*. 2017;30(00).
107. Wiegele M, Marhofer P and Lonnqvist PA. Caudal epidural blocks in paediatric patients: a review and practical considerations. *BJA*. 2019;122(4):509-517.
108. Wolf Ar. Effects of regional analgesia on stress responses to pediatric surgery. *Pediatric Anesthesia*. 2012; 22:19-24.
109. Ecoffey C. Safety in pediatric regional anesthesia. *Pediatric Anesthesia*. 2012; 22()25-30.

110. Butruille L, De Jonckheere J, Marcilly R, et al. Development of a pain monitoring device focused on newborn infant applications: The NeoDoloris project. *IRBM*. 2015; 36(2):80-85.
111. Zhang K, Wang S, Wu L, et al. Newborn infant parasympathetic evaluation (NIPE) as a predictor of hemodynamic response in children younger than 2 years under general anesthesia: an observational pilot study. *BMC Anesthesiology*. 2019; 19(98).
112. De Jonckheere J and Storme L. NIPE is related to parasympathetic activity. Is it also related to comfort? *Journal of Clinical Monitoring and Computing*. 2019; 33(7):747-748.
113. Forsyth D. Psychological effects of bodily illness of children. *Lancet* 1934; 227:15-18.
114. Eckenhoff JE. Relationship of anesthesia to postoperative personality changes in children. *American Journal of Diseases of Children* 1953; 86:587-591.
115. Ferguson BF. Preparing young children for hospitalization: A comparison of two methods. *Pediatrics* 1979; 64:656-664.
116. McCann M, Kain ZN. The management of preoperative anxiety in children. An update. *Anesthesia and Analgesia* 2001; 93:98-105.
117. Marie Proczkowska-Bjo J, Klund R., Go C, et al. Child Related Background Factors Affecting Compliance With Induction Of Anaesthesia. *Pediatric Anesthesia* 2004; 14: 225–234.
118. Kain Et Al. Preoperative Anxiety, Postoperative Pain And Behavioral Recovery In Young Children Undergoing Surgery; *Pediatrics* 2006; 118; 2;
119. Davidson A, Howard K, Browne. Preoperative Evaluation and Preparation, Anxiety, Awareness and Behavior Change. In Gregory G. *Pediatric Anesthesia 5th Ed*. Wiley-Blackwell Publishing. 2012; 273-300.
120. Breaux RP, Harvey EA. A longitudinal study of the relation between family functioning and preschool ADHD symptoms. *J Clin Child Adolesc Psychol*. 2019. Mar; 48:749–764.
121. Stargatt R, Davidson AJ, Huang GH, et al. A cohort study of the incidence and risk factors for negative behavior changes in children after general anesthesia. *Paediatr Anaesth* 2006; 16:060606032719027–59.
122. Kain ZN, Caldwell-Andrews AA, Maranets I, et al. Preoperative anxiety and emergence delirium and postoperative maladaptive behaviors. *Anesth Analg* 2004; 99:1648–54.
123. Das S and Kumar A. Preoperative Anxiety in Pediatric Age Group. *J Anesth Crit Care Open Access*. 2017; 8(5):00317.
124. Das S and Kumar A. Preoperative Anxiety in Pediatric Age Group. *J Anesth Crit Care Open Access*. 2017; 8(5):00317.
125. Kain ZN, Mayes LC, O'Connor TZ, et al. Preoperative anxiety in children. Predictors and outcomes. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996; 150:1238–45.
126. Charana A, Tripsianis G, Matzion V, et al. Preoperative Anxiety in Greek Children and Their Parents When Presenting for Routine Surgery. *Anesthesiology Research and Practice*. 2018.
127. Sadeghi A, Khaleghnejod TA, Mahdavi A, et al. Impact of parental presence during induction of anesthesia on anxiety level among pediatric patients and their parents: a randomized clinical trial. *Journal of Neuropsychiatric disease and Treatment*. 2016; 12:3237-3241.
128. Kim H, Jung SM, Yu H, Park SJ. Video distraction and parental presence for the management of perioperative anxiety and postoperative Behavioral disturbances in children. *Anesth Analg*. 2015; 121:778–84.
129. Vagnoli L. Et Al. Parental Presence, Clowns Or Sedative Premedication To Treat Preoperative Anxiety In Children: What Could Be e Most Promising Option? *Pediatric Anesthesia* 2010 20: 937–943.
130. Franzoi MAH, Goulart CB, Lara EO and Martins G. Music listening for anxiety relief in children in the preoperative period: a randomized clinical trial 1. *Rev Lat Am*

- Enfermagem. 2016; 24.
131. Wright KD, Sherry HS, Finley AG, Buffet JSE. Prevention and intervention strategies to alleviate preoperative anxiety in children. *Behav Modif.* 2007; 31:52–79. 10.1177/0145445506295055.
 132. O' Sullivan M, Wong GK. Preinduction techniques to relieve anxiety in children undergoing general anaesthesia. *BJA.* 2013;13(6):196-199.
 133. Kotiniemi LH, Ryhänen PT, Moilanen IK. Behavioural changes in children following day-case surgery: a 4-week follow-up of 551 children. *Anaesthesia* 1997; 52:970–6.
 134. Simić D. Premedikacija. Novine u dečijoj anesteziologiji. U Simić: Novine u dečijoj anesteziologiji, Medicinski fakultet, Beograd, 2010, pp 133-134.
 135. Robleda G, Sillero A, Puig T, Gich I, Banos J. Influence of preoperative emotional state on postoperative pain following orthopedic and trauma surgery. *Rev Lat Am Enfermagem.* 2014; 22:785–91. 10.1590/0104-1169.0118.2481.
 136. Berde C, Greco C. Pain management. U Gregory G: *Pediatric Anesthesia* 5th Ed, Wiley-Blackwell Publishing, 2012, pp 845-875.
 137. Gulur P, Fortier MA, Mayes LC and Kain ZN. Perioperative Behavioral Stress in Children. *A Practice of Anesthesia for Infants and Children (Sixth Edition).* 2019; pp25-34.
 138. Stipic, Stojanovic, Carev, Kardum. Are postoperative behavioural changes after adenotonsillectomy in children influenced by the type of anaesthesia? *European Journal of Anaesthesiology.* 2014; Post Author Corrections: June 5.
 139. Stojanovic Stipic S, Carev G, Kardum M et al. Does total intravenous anaesthesia decrease postoperative behavioral changes after adenotonsillectomy in children? *European Journal of Anaesthesiology.* 2013; 30:2-2.
 140. Archer PL, Mc Bride C, Paterson B, et al. Does dexmedetomidine given as a premedication or intraoperatively reduce post-hospitalisation behaviour change in children? A study protocol for a randomised controlled trial in a tertiary paediatric hospital. *BMJ.* 2017-019915.
 141. Peng K, Wu S, Ji F and Li J. Premedication with dexmedetomidine in pediatric patients: a systematic review and meta-analysis. *Clinics.* 2014; 69(11):12.
 142. Man Y, Guo Z, Cao J, et al. Efficacy of perioperative dexmedetomidine in postoperative neurocognitive function: a meta-analysis. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2015; 42:837–42.
 143. Pasin L, Landoni G, Nardelli P, et al. Dexmedetomidine reduces the risk of delirium, agitation and confusion in critically ill patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2014; 28:1459–66.
 144. Li B, Li Y, Tian S, et al. Anti-inflammatory effects of perioperative dexmedetomidine administered as an adjunct to general anesthesia: a meta-analysis. *Sci Rep* 2015; 5:12342.
 145. Wang XW, Cao JB, Lv BS, et al. Effect of perioperative dexmedetomidine on the endocrine modulators of stress response: a meta-analysis. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2015; 42:828–36.
 146. Wolf A.R. Et Al.: Pro-Con Debate: e Place Of Premedication In Pediatric Practice; *Pediatric Anesthesia* 2009; 19: 817–828.
 147. Sheen MJ, Chang FL, Ho St. Anesthetic premedication: New horizons of an old practice. *Acta Anaesthesiologica Taiwanica.* 2014; 52(3)134-142.
 148. Abdallah C, Hannallah R. Premedication of the child undergoing surgery. *M.E.J. ANESTH.* 2011; 21(2).
 149. Dave NM. Premedication and Induction of Anaesthesia in paediatric patients. *Indian J Anaesth.* 2019; 63(9):713-720.
 150. Lerman J. Preoperative assessment and premedication in paediatrics. *European Journal of Anaesthesiology.* 2013; 30(11):645-650.

151. Kain ZN, Mayes LC, Wang SM, et al. Postoperative behavioral outcomes in children: effects of sedative premedication. *Anesthesiology* 1999; 90:758–65.
152. Bergendahl H, et al. Clonidine in paediatric anaesthesia: review of the literature and comparison with benzodiazepines for premedication. *Acta Anaesthesiol Scand* 2006; 50: 135—143.

КРАТКА БИОГРАФИЈА

Маријана Каришик је рођена 27. 12. 1971. године у Бијелом Пољу (Црна Гора). Медицински факултет је завршила у Крагујевцу, а Специјалистичке академске студије и Специјализацију анестезиологије са реаниматологијом у Београду. Докторске постдипломске студије, смјер Експериментална и примењена физиологија са спортском медицином, уписала је 2009/10. године на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу и положила усмени докторски испит. Своје умијеће надградила је похађајући курс за учитеља у збрињавању дисајног пута код професора Роберта Греифа (енг. Robert Greif), редовног професора на Медицинском факултету у Берну (Швајцарска), 2013. године. Маријана је такође била учесник семинара у Салзбургу (енг. "Children's Hospital of Philadelphia: Pediatric Anesthesia and Intensive Care and Pediatric emergency conditions") и 2009. и 2014. године. Од 2002. до 2017. године радила је у Институту за болести дјете КЦЦГ у Подгорици а затим поново, од 2019. године до данас. У периоду од 2017. до 2019. године, док је радила у Универзитетској болници "Матер Деи" (енг. "Mather Dei") на Малти, написала је уџбеник "Практични водич кроз педијатријски дисајни пут" (енг. "Practical guide through paediatric airway") за енглеско говорно подручје. Маријана је и аутор 17 оригиналних научноистраживачких радова од којих су 5 са СЦИ (енг. SCI) листе. Учествовала је као предавач на бројним међународним научним скуповима и као инструктор на радним станицама у земљи и иностранству организованим од стране Европског удружења за збрињавање дисајног пута.

ИЗЈАВА АУТОРА О ОРИГИНАЛНОСТИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Ја, Маријана Каришик, изјављујем да докторска

дисертација под насловом:

Клиничка процјена утицаја стреса на јачину постоперативног бола код

дјете предшколског узраста

која је одбрањена на _____
Универзитета у Крагујевцу представља *оригинално ауторско дело* настало као резултат
сопственог истраживачког рада.

Овом Изјавом такође потврђујем:

- да сам *једини аутор* наведене докторске дисертације,
- да у наведеној докторској дисертацији *нисам извршио/ла повреду* ауторског нити другог права интелектуалне својине других лица,
- да умножени примерак докторске дисертације у штампаној и електронској форми у чијем се прилогу налази ова Изјава садржи докторску дисертацију истоветну одбрањеној докторској дисертацији.

у Крагујевцу, 22.01.2021. године,

Маријана Каришик

потпис аутора

ИЗЈАВА АУТОРА О ИСКОРИШЋАВАЊУ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Ја, Маријана Каришик,

дозвољавам

не дозвољавам

Универзитетској библиотеци у Крагујевцу да начини два трајна умножена примерка у електронској форми докторске дисертације под насловом:

Клиничка процјена утицаја стреса на јачину постоперативног бола код

дјете предшколског узраста

која је одбрањена на _____

Универзитета у Крагујевцу, и то у целини, као и да по један примерак тако умножене докторске дисертације учини трајно доступним јавности путем дигиталног репозиторијума Универзитета у Крагујевцу и централног репозиторијума надлежног министарства, тако да припадници јавности могу начинити трајне умножене примерке у електронској форми наведене докторске дисертације путем *преузимања*.

Овом Изјавом такође

дозвољавам

не дозвољавам¹

¹ Уколико аутор изабере да не дозволи припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од *Creative Commons* лиценци, то не искључује право припадника јавности да наведену докторску дисертацију користе у складу са одредбама Закона о ауторском и сродним правима.

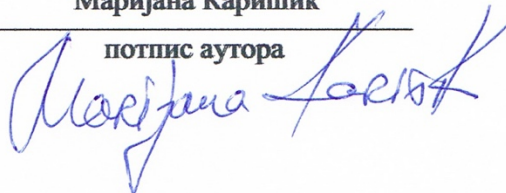
припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од следећих *Creative Commons* лиценци:

- 1) Ауторство
- 2) Ауторство - делити под истим условима
- 3) Ауторство - без прерада
- 4) Ауторство - некомерцијално
- 5) Ауторство - некомерцијално - делити под истим условима
- 6) Ауторство - некомерцијално - без прерада²

у Крагујевцу, 22.01.2021. године,

Маријана Каришик

потпис аутора



² Молимо ауторе који су изабрали да дозволе припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од *Creative Commons* лиценци да заокруже једну од понуђених лиценци. Детаљан садржај наведених лиценци доступан је на: <http://creativecommons.org.rs/>