



**Univerzitet u Novom Sadu**  
**Medicinski fakultet**  
**Doktorske studije kliničke medicine**

**PROCENA STEPENA STRESA KOD DECE NAKON  
LAPAROSKOPSKE APENDEKTOMIJE U RAZLIČITIM  
VRSTAMA ANESTEZIJE**  
**Doktorska disertacija**

**Mentor: Prof. dr Biljana Drašković    Kandidat: dr Izabella Fabri**

**Novi Sad, 2016. godine**

# UNIVERZITET U NOVOM SADU

## Medicinski fakultet u Novom Sadu

### KLJUČNA DOKUMENTACIJSKA INFORMACIJA

Redni broj: RBR	
Identifikacioni broj: IBR	
Tip dokumentacije: TD	Monografska dokumentacija
Tip zapisa: TZ	Tekstualni štampani materijal
Vrsta rada (dipl., mag., dokt.): VR	Doktorska disertacija
Ime i prezime autora: AU	Izabella Fabri
Mentor (titula, ime, prezime, zvanje): MN	Prof. dr Biljana Drašković
Naslov rada: NR	Procena stepena stresa kod dece nakon laparoskopske apendektomije u različitim vrstama anestezije
Jezik publikacije: JP	Srpski (latinica)
Jezik izvoda: JI	srp. / eng.
Zemlja publikovanja: ZP	Srbija
Uže geografsko područje: UGP	Vojvodina
Godina: GO	2016.
Izdavač: IZ	autorski reprint
Mesto i adresa: MA	Novi Sad 21000, Srbija, Hajduk Veljkova 3.
Fizički opis rada: FO	(broj poglavlja 10 / stranica 138 /tabela 31/ grafikona 24/ referenci 159 / priloga 2)
Naučna oblast: NO	Medicina
Naučna disciplina: ND	Anesteziologija

Predmetna odrednica, ključne reči: PO	apendicitis; apendektomija; laparoskopija; deca; adolescenti; opšta anestezija; oksidativni stres
UDK	616.346.2-089.5/.8-053.2
Čuva se: ČU	U biblioteci Medicinskog fakulteta u Novom Sadu, 21000 Novi Sad, Hajduk Veljkova 3.
Važna napomena: VN	Nema
Izvod: IZ	<p><b>Uvod:</b> Apendicitis je oboljenje, koje se najčešće javlja u dečjem uzrastu. Poslednjih godina se laparoskopiska apendektomija sprovodi sve češće u ovom uzrastu, međutim ne postoji jasan konsenzus o optimalnom izboru anestetika za održavanje opšte anestezije u toku ove hirurške metode u dečjem uzrastu. <b>Cilj istraživanja:</b> Utvrditi uticaj vrste anestezije i vrste hirurške procedure na odgovor organizma na hirurški stres tokom operacije crvuljka. <b>Metodologija:</b> Klinički prospektivno istraživanje je sprovedeno na Klinici za dečiju hirurgiju, na Institutu za zdravstvenu zaštitu dece i omladine Vojvodine. Istraživanjem je obuhvaćeno 120 dece, uzrasta od 7 do 17 godina, bez postojećih komorbiditeta, koji su operisani zbog zapaljenja crvuljka. U zavisnosti od vrste operativnog zahvata i vrste primenjene anestezije deca su podeljena u četiri grupe bolesnika. Kod sve četiri ispitivane grupe uzimana je venska i kapilarna krv, nekoliko minuta nakon uvida u anesteziju, u momentu vađenja crvuljka iz trbuha i 12 časova nakon kraja hirurške intervencije. Laboratorijski su određeni markeri oksidativnog stresa (TBARS), metaboličkog odgovora na hirurški stres (laktat, glikemija), inflamatornog odgovora organizma (IL-6, leukociti), gasne analize, parametri oksigenacije i ventilacije, i hemodinamski parametri ispitanika. <b>Rezultati:</b> U istraživanju je dobijen rezultat da je zapaljenje crvuljka oboljenje koje se češće javlja kod dečaka. Tokom apendektomije u dečjem uzrastu, sevofluran je bolje kontrolisao arterijsku tenziju, dok na srčanu frekvencu vrsta anestezije nije imala uticaja. Sevofluran je anestetik tokom čije primene je manji inflamatorni odgovor tokom laparoskopске apendektomije. Propofol deluje suprimirajuće na oksidativni stres, ali nije nađena statistička</p>

	<p>značajnost u odnosu na vrednosti dobijene analizom uticaja sevoflurana na parametre oksidativnog stresa. <b>Zaključak:</b> Laparoskopska apendektomija u odnosu na laparotomiju nije praćena većim stepenom hirurškog stresa, a sevofluran je anestetik koji tokom anestezije za laparoskopsku apendektomiju u dečijem uzrastu daje bolju kontrolu kliničkog, metaboličkog i inflamatornog odgovora.</p>
Datum prihvatanja teme od strane Senata: DP	06.03.2014.
Datum odbrane: DO	
<p>Članovi komisije: (ime i prezime / titula / zvanje / naziv organizacije / status)</p> <p>KO</p>	<p>Predsednik:</p> <p>Član:</p> <p>Član:</p> <p>Član:</p> <p>Član:</p>

**University of Novi Sad**  
**Medical Faculty**  
**Key word documentation**

Accession number: ANO	
Identification number: INO	
Document type: DT	Monograph documentation
Type of record: TR	Textual printed material
Contents code: CC	Ph.D Thesis
Author: AU	Izabella Fabri
Mentor: MN	Prof. dr Biljana Drašković
Title: TI	Evaluation of stress response in children after laparoscopic appendectomy in different types of anesthesia
Language of text: LT	Serbian (latin)
Language of abstract: LA	eng. / srp.
Country of publication: CP	Serbia
Locality of publication: LP	Vojvodina
Publication year: PY	2016.
Publisher: PU	Author reprint
Publication place: PP	21000 Novi Sad, Serbia; Hajduk Veljkova 3.
Physical description: PD	chapters 10/ pages 138/ tables 31/ figures 24/ literature quotation 159/ supplements 2
Scientific field SF	Medicine
Scientific discipline SD	Anesthesiology

Subject, Key words SKW	Appendicitis; Appendectomy; Laparoscopy; Child; Adolescent; Anesthesia, General; Oxidative Stress
UC	616.346.2-089.5/.8-053.2
Holding data: HD	Library of Medical faculty of Novi Sad, 21000 Novi Sad, Hajduk Veljkova 3.
Note: N	None
Abstract: AB	<p><b>Introduction:</b> Appendicitis is a disease which appears most commonly in children. In recent years appendectomy in children is performed by laparoscopy, but there is no consensus yet on the optimal choice of anesthetics during general anesthesia for this procedure. <b>Aim:</b> To determine the influence of type of anesthesia and type of surgical procedure for appendectomy, on surgical stress in children. <b>Methodology:</b> A prospective clinical trial in Clinic of pediatric surgery in Novi Sad, Vojvodina. The study included 120 children aged from 7 to 17 years, with no commorbidities, who underwent appendectomy. Children were divided in four groups based on the type of anesthesia and type of surgery they received. In all participants, venous and capillary blood was sampled for analyzis 10 minutes after induction of anesthesia, at the moment of appendix removal and 12 hours after the procedure. The laboratory analysis included markers of oxidative stress (TBARS), metabolic response to surgical stress (lactate, blood glucose), inflammatory response (IL-6, leucocytes), bloodgas analyses, parameters of oxygentation and ventilation and haemodynamic parameters of the participants. <b>Results:</b> In the study appendicitis was more common in boys. During laparoscopic appendectomy sevoflurane controlled better the blood pressure, but not the heart rate. Sevoflurane maintained a better control of parameters of the inflammatory response. Propofol decreased the oxidative stress, but there was no statistical difference compared to the effects of sevoflurane on</p>

	oxidative stress. <b>Conclusion:</b> Laparoscopic appendectomy showed no difference in the level of surgical stress compared to laparotomy, and sevoflurane appeared as an anaesthetic which had a better control of the metabolic, clinical and inflammatory response.
Accepted on Senate on: AS	06.03.2014.
Defended: DE	
Thesis Defend Board:  DB	President:  Member:  Member:  Member:  Member:

**Reč autora:**

*Zahvaljujem se svim svojim kolegama i kolegicama, učiteljima i svojim prijateljima sa Klinike za dečiju hirurgiju i Instituta za zdravstvenu zaštitu dece i omladine Vojvodine, koji su mi pomogli u izradi doktorske teze, i pomagali mi u prikupljanju uzoraka, laboratorijskim analizama, statističkoj obradi podataka.*

*Najveću zahvalnost dugujem svom mentoru, prof.dr Biljani Drašković na nesebičnoj pomoći, strpljenu i podršci tokom izrade doktorske disertacije i tokom celokupnog dosadašnjeg rada.*

*Hvala mojim prijateljima i mojoj porodici, što su verovali u mene i što mi svakodnevno pružaju beskrajnu podršku.*

*Izabella*



# SADRŽAJ

<b>1. UVOD .....</b>	<b>11</b>
1.1. Apendicitis.....	11
1.2. Apendektomija.....	12
1.2.1. Konvencionalna apendektomija-laparotomija.....	13
1.2.2. Laparoscopska apendektomija .....	14
1.3. Anestezija za laparoscopske procedure.....	15
1.3.1. Balansirana anestezija.....	16
1.3.1.1. Sevofluran.....	16
1.3.2. Intravenska anestezija.....	17
1.3.2.1. Propofol.....	18
1.3.3. Monitoring .....	19
1.3.3.1. Količina CO <sub>2</sub> u izdahnutom vazduhu.....	20
1.3.3.2. Pulsna oksimetrija.....	21
1.3.4. Patofiziološke promene tokom laparoskopije od značaja za anesteziju.....	21
1.3.4.1. Hemodinamske promene.....	22
1.3.4.2. Promene u respiratornom sistemu.....	23
1.3.4.3. Promene u perifernoj cirkulaciji.....	24
1.3.4.4. Promene u acidobaznom statusu.....	25
1.3.4.5. Metaboličke promene.....	25
1.3.4.5.1. Glukoza.....	26
1.3.4.5.2. Laktat.....	27
1.3.4.6. Imunološki odgovor tokom laparoskopije.....	27
1.3.4.6.1. Interleukin-6.....	28
1.3.4.6.2. Leukociti.....	31
1.3.4.7. Oksidativni odgovor tokom laparoskopije kod dece.....	31
1.3.4.7.1. Oksidativni stres.....	32
1.3.4.7.2. Stvaranje i mehanizam delovanja slobodnih radikala u organizmu....	34
1.3.4.7.3. Oksidaciono oštećenje lipida .....	35
1.3.4.7.3.1 TBARS metoda.....	36
1.3.4.7.4. Oksidaciono oštećenje proteina i DNK.....	36
1.3.5. Uticaj vrste gasa za insuflaciju.....	37
<b>2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA .....</b>	<b>39</b>
<b>3. RADNE HIPOTEZE.....</b>	<b>40</b>
<b>4. MATERIJAL I METODOLOGIJA.....</b>	<b>41</b>
4.1. Uzorak.....	41
4.2. Istraživane grupe bolesnika.....	41
4.3. Metodologija istraživanja i praćeni parametri .....	43

4.4.	Uzimanje i uzorkovanje materijala .....	45
4.5.	Statistička obrada podataka.....	45
<b>5.</b>	<b>REZULTATI .....</b>	<b>47</b>
5.1.	Demografski podaci ispitanika.....	47
5.2.	Parametri anestezije za hirurške intervenije od značaja za istraživanje.....	48
5.3.	Rezultati klinički monitoring.....	51
5.3.1.	Pulsna oksimetrija.....	51
5.3.2.	Kapnometrija.....	53
5.3.3.	Sistolni pritisak.....	55
5.3.4.	Dijastolni pritisak.....	57
5.3.5.	Srednji arterijski pritisak.....	60
5.3.6.	Srčana frekvenca.....	62
5.4.	Rezultati metabolički odgovor i acidobazna ravnoteža.....	65
5.4.1.	Laktat.....	65
5.4.2.	Glukoza.....	67
5.4.3.	pH.....	69
5.4.4.	BE.....	71
5.4.5.	Parcijalni pritisak ugljendioksida u gasnim analizama krvi .....	73
5.4.6.	Parcijalni pritisak kiseonika u gasnim analizama krvi .....	75
5.4.7.	Saturacija krvi kiseonikom.....	77
5.5.	Rezultati inflamatorni odgovor.....	79
5.5.1.	Leukociti.....	79
5.5.2.	Interleukin-6.....	82
5.6.	Rezultati oksidativni stres - TBARS.....	84
5.7.	Međusobne korelacije parametara gasnih analiza.....	86
5.8.	Međusobne korelacije parametara stresa.....	87
<b>6.</b>	<b>DISKUSIJA.....</b>	<b>92</b>
6.1.	Klinički monitoring.....	95
6.2.	Metabolički odgovor i acidobazna ravnoteža.....	98
6.3.	Inflamatorni odgovor i oksidativni stres.....	114
<b>7.</b>	<b>ZAKLJUČCI.....</b>	<b>118</b>
<b>8.</b>	<b>LITERATURA.....</b>	<b>120</b>
<b>9.</b>	<b>SKRAĆENICE.....</b>	<b>132</b>
<b>10.</b>	<b>PRILOZI.....</b>	<b>134</b>

# 1. UVOD

## 1.1. Apendicitis

Apendiks je crvoliki izraštaj cekuma u njegovom posteromedijalnom delu oko 2,5cm ispod ileocekalne valvule. Postavljen je retrocekalno u peritonealnoj duplji. Histološki pripada crevnom traktu, i u njegovom zidu se nalaze ne samo ćelije koje luče sluz, već i elementi limfoidnog tkiva koje se razvija tokom 14 i 15 nedelje gestacije. Opisuje se njegova rana imunološka uloga, naročito značajna kod dece i adolescenata (1).

Zapaljenje crvuljka (lat. *appendicitis*) jedno je od najčešćih uzroka akutnog abdominalnog bola u svim uzrasnim kategorijama dece (2). Reginald Fitz, patolog sa Univerziteta u Harvard-u je krajem devetnaestog veka prvi opisao znake i simptome akutnog apendicitisa (3). Ovo oboljenje najčešće zahvata mlade ljude i decu uzrasta 10 do 19 godina, i upravo kod njih je apendektomija najčešća urgentna hirurška intervencija. U diferencijalnoj dijagnozi apendicitisa neophodno je isključiti postojanje Meckelovog divertikulitisa, zapaljenja terminalnog ileuma, mezenteričnog adenitisa, torzije omentuma, promene na bubrezima ili ureterima, holecistitisa, ili pak prisustvo oboljenja ovarijuma ili ovarijalnih tuba (1).

Inflamacija zida crvuljka uz distenziju i smanjen arterijski protok, rezultuje u smanjenju kapilarnog venskog i limfnog protoka, što dovodi do ishemije zida sa posledičnom nekrozom i istanjenjem koji mogu dovesti do perforacije. Inflamacija zida i opstrukcija lumena crvuljka rezultuje u prekomernom razmnožavanju aerobne i anaerobne crevne flore. Kako je apendicealna arterija (arterija koja snabdeva apendiks arterijskom krvlju) terminalni krvni sud, u stanjima akutne inflamacije može doći do prekida u dotoku

arterijske krvi i razvoja gangrenoznog apendicitisa što doprinosi riziku od perforacije istog (1).

Akutni apendicitis je oboljenje progresivnog toka, i zbog toga je izuzetno važno da se dijagnoza postavi u ranoj fazi oboljenja. Ključ u postizanju dobrog ishoda je u ranom postavljanju dijagnoze, pre razvoja gangrene i perforacije, i u ranoj apendektomiji ukoliko je ona indikovana. Iako se apendicitis ređe javlja kod male dece, kada se na njega posumnja dijagnoza nije laka, jer su simptomi često nespecifični u ovom uzrastu (2). Klinički znaci koji ukazuju na apendicitis ni kod starije dece nisu uvek uniformni, najčešće se javlja bol u donjem desnom kvadrantu abdomena ili periumbilikalno, uz povišenu telesnu temperaturu i porast neutrofilnih granulocita. U dijagnostici apendicitisa radiografski znaci su nepouzdati, CT dijagnostika je specifična ali je u pedijatrijskom uzrastu neopravdana (4). Ultrazvučna dijagnostika je danas jedna od vodećih metoda u dijagnostičkoj potvrdi postojanja apendicitisa u dečijem uzrastu. Kao specifičan pokazatelj u ovoj metodi navodi se ultrazvučna potvrda postojanja slobodne tečne kolekcije, nestišljivost apendiksa i nepostojanost protoka kroz apendicealne krvne sudove u donjem desnom kvadrantu abdomena (5).

## **1.2. Apendektomija**

Apendektomija se ubraja u najčešće hirurške intervencije u dečijem uzrastu. Postoje dve metode hirurškog zbrinjavanja apendicitisa, laparoscopska i konvencionalna hirurška tehnika.

Pravo vreme apendektomije kod ranog akutnog apendicitisa je i dalje predmet debata. Nedovoljan broj dokaza sugerise da se broj neželjenih događaja (perforacija, komplikacije, dužina operacije) ne povećava kod bolesnika koji su operisani šest sati pre ili posle po

postavljenoj dijagnozi (6). U mnogim ustanovama deca sa znacima ranog apendicitisa primaju antibiotik ili pak budu operisana u vremenu zavisnom od postojećih operativnih i profesionalnih resursa ustanove, pri čemu se pretežno insistira na vršenju operativnog zahvata u toku dnevnih časova (7).

Usavršavanjem anestezioloških tehnika i antibiotskog lečenja, apendektomija je postala deo rutinske prakse. Hirurško lečenje apendicitisa je doživelo napredak uvođenjem laparoskopije u zbrinjavanje zapaljenja crvuljka. Semin je 1983. godine prvi izvršio laparoskopsku apendektomiju odraslog bolesnika, a nekoliko godina kasnije, 1992. Ure sa saradnicima je sproveo prvu laparoskopsku apendektomiju kod deteta. Iste godine je objavljen prvi članak o prednostima laparoskopskog zbrinjavanja apendektomije kod dece u odnosu na konvencionalne hirurške tehnike ali ni do današnjeg dana nije postignut konsenzus u ovoj oblasti (8).

Izbor hirurške tehnike svakako zavisi od veština hirurga, nivoa obuke i iskustva, ali i od mogućnosti i opremljenosti zdravstvene ustanove u kojoj se apendektomija izvodi. U mnogim zdravstvenim centrima je laparoskopija postala tehnika izbora u zbrinjavanju apendicitisa (9,10).

Kontraindikacije za izvođenje laparoskopije su komorbiditeti deteta: teška pulmološka oboljenja, poremećaj koagulacije, uznapredovala srčana insuficijencija, portna hipertenzija, nemogućnost tolerisanja Trendelenburgovog položaja i težak oblik reaktivnog razvoja adhezija nakon prethodne abdominalne intervencije (11).

### **1.2.1. Konvencionalna apendektomija - Laparotomija**

Tokom više od 100 godina je metoda izbora u zbrinjavanju apendicitisa bila konvencionalna otvorena hirurška metoda laparotomijom. Prvu apendektomiju je izvršio

Robert Lawson Tait u Edinburgu 1880. godine u cilju postavljanja dijagnoze akutnog zapaljenja crvuljka, međutim McBurney je nakon objavljivanja svojih rezultata 1889. godine postavio kamen temeljac u lečenju ovog oboljenja (8).

### **1.2.2. Laparoskopiska apendektomija**

Laparoskopiska hirurgija je minimalno invazivna hirurška tehnika koja zbog brojnih prednosti u odnosu na klasične hirurške tehnike danas zauzima značajno mesto u hirurgiji. Larson je sa saradnicima (1) definisao više faktora koji favorizuju laparoskopsku tehniku u odnosu na tehniku otvorenim pristupom: bolja vizualizacija i identifikacija abdominalnih struktura, manja trauma tkiva, bolja vizualizacija struktura kod gojaznih bolesnika, smanjen procenat infekcije hirurške rane, manji postoperativni bol i brži oporavak su samo neki od njih. Ova tehnika je takođe povezana i sa boljom respiratornom funkcijom u postoperativnom periodu, nižom incidencom postoperativnog ileusa, ranijom mobilizacijom, kraćom hospitalizacijom i sa boljim kozmetskim efektima (12).

Poslednjih decenija napredak laparoskopike hirurgije je na zavidnom nivou, te se danas sve veći broj hirurških i dijagnostičkih procedura u dečijem uzrastu sprovodi upravo ovom metodom. Iako minimalno invazivne i ove procedure mogu pokrenuti više specifičnih i nespecifičnih reakcija organizma (13,14). Laparoskopike procedure su udružene sa patofiziološkim promenama koje nastaju usled kreiranja pneumoperitoneuma gasom što može dovesti do ozbiljnih intraoperativnih komplikacija, ali i pored toga se smatra da su oštećenja usled hirurškog stresa u laparoskopskoj hirurgiji manja u odnosu na klasične operativne zahvate. Malo je literaturnih podataka koji bi nam sa sigurnošću opravdale ovaj iskaz u slučaju pedijatrijske populacije (15).

### 1.3. Anestezija za laparoskopske procedure

Ne postoji idealna anesteziološka tehnika za operaciju apendiksa, laparoskopskom ili otvorenom metodom. Laparoskopska hirurgija podrazumeva stalnu adaptaciju tehnike anestezije patofiziološkim promenama koje se dešavaju usled kreiranja pneumoperitoneuma ugljendioksidom (CO<sub>2</sub>). Godinama se endotrahealna intubacija u toku opšte anestezija smatrala zlatnim standardom (16). Povećan intraabdominalni pritisak (IAP) ne povećava rizik od regurgitacije želudačnog sadržaja kao što to čini postavljanje bolesnika u Trendelenburgov položaj, a endotrahealni tubus sa cuff-om prevenira regurgitaciju i omogućuje primenu pozitivnog pritiska na kraju ekspirijuma (*positive end-expiratory pressure*–PEEP) (17). Regionalna anestezija za apendektomiju može se postići epiduralnom aplikacijom lokalnog anestetika, međutim ova metoda nije pogodna za decu mlađeg uzrasta, i najčešće se upotreblja u kombinaciji sa opštom anestezijom (16).

Preoperativna priprema se ne razlikuje mnogo od klasične pripreme, evaluacija zavisi prevashodno od udruženih oboljenja i zdravstvenog stanja deteta (18). Za elektivne operacije preporučuje se ASA (*American Society of Anesthesiology*) protokol o preoperativnom gladovanju. Premedikacija pre svega zavisi od fizičkog i emotivnog stanja deteta. Pri izboru lekova za premedikaciju preporučuju se benzodijazepini kratkog dejstva kao što su midazolam i lorazepam. Pojedini timovi u premedikaciji primenjuju antiholinergike kao prevenciju vagusom izazvanu stimulaciju tokom abdominalne insuflacije ili tokom manipulacije na visceralnim organima (16). Uvod u opštu anesteziju može biti intravenski i inhalatorni. Asistirana ventilacija preko maske mora biti oprezna da bi se izbegla distenzija želuca i tankog creva. Pre uvoda u anesteziju potrebno je obezbediti periferni intravenski put adekvatnih dimenzija (19). Pojedini autori preporučuju obezbeđivanje disajnog puta laringealnom maskom (LMA) kod elektivnih pacijenata jer je

u brojnim retro- i prospektivnim studijama utvrđeno da LMA tokom laparoskopije nije povezana sa većim rizikom od aspiracije, distenzije želuca i hipoventilacije (20). Totalna intravenska anestezija - TIVA ili balansirana anestezija uz primenu volatilnih kratkodelujućih anestetika i opioida obezbeđuju zadovoljavajuću dubinu anestezije i brzobuđenje (17). Laparoskopiska apendektomija je povezana sa manjim procentom postoperativnog bola u odnosu na otvorenu hiruršku tehniku (21), a multimodalni pristup lečenju se danas smatra najefikasnijom tehnikom (22).

### **1.3.1. Balansirana anestezija**

Balansirana anestezija podrazumeva primenu inhalacionih anestetika u kombinaciji sa opioidnim analgetikom i mišićnim relaksantom. Tokom laparoskopiske apendektomije kod dece se preporučuje primena slabo solubilnih inhalatornih lekova, kao što su sevofluran, izofluran, desfluran (17, 23).

#### **1.3.1.1. Sevofluran**

Sevofluran je inhalatorni anestetik relativno novije generacije koji se u velikoj meri upotrebljava u dečijem uzrastu. Po strukturi je metil-izopropil etar sa visokim sadržajem fluorida. Slabo je rastvorljiv u krvi i mastima i ma prijatan miris koji ne iritira gornje disajne puteve. Veoma je pogodan agens za uvod u anesteziju kod dece i nakon prekida primene omogućuje brzo buđenje. Sevofluran dovodi do blage depresije miokardne kontraktilnosti te je njegova primena praćena blagim padom sistemske vaskularne rezistencije i arterijskog pritiska. Obzirom da ne dovodi do porasta srčane frekvence, minutni volumen srca se obično slabije održava, a kod male dece može dovesti do produženja QT intervala (24).



U pojedinim kliničkim studijama kod odraslih je pokazano da sevofluran jače suprimira lokalni inflamatorni odgovor od propofola ali da te razlike nisu signifikantne kada su u pitanju opsežne abdominalne operacije. Nedostaju studije koje bi ukazale na eventualni benefit od upotrebe određenog anestetika u smanjenju inflamatornog odgovora kod dece.

Tokom laparoskopije narušava se ventilacija i hemodinamika bolesnika (25). Volatilni anestetici, poznati su kao kardioprotektivni i bronhodilatatorni agensi sa izraženim svojstvom sevoflurana za atenuaciju lipidne peroksidacije. Slobodni radikali, kao veoma reaktivni agensi, deluju za vreme anaerobnih uslova u toku ishemije tkiva i pokreću peroksidaciju masnih kiselina (26). Malondialdehid (MDA), razgradni produkt ovog procesa, može se koristiti kao biomarker sa signifikantnom reprezentativnošću. Brojne studije ukazuju da volatilni anestetici deluju protektivno ne samo na srce, već i na ostale organe i tkiva koji su izloženi ishemijskom inzultu. Tačan mehanizam dejstva u procesu inhibicije dejstva slobodnih radikala nije u potpunosti poznat. Smatra se da oni smanjuju intracelularne koncentracije kalcijuma pospešujući dostavljanje kranjih metabolita intersticijalne glikolize (glukoza, laktat i piruvat) skeletnim mišićima u kojima se metabolizam odvija u anaerobnim uslovima (27,28).

### **1.3.2. Intravenska anestezija**

Laparoskopija je metoda koja je povezana sa većom incidencom postoperativne mučnine i povraćanja, zbog pritiska IAP na gastrointestinalni trakt (GIT). Tokom ove hiruške metode ne preporučuje se upotreba azotnog oksidula ( $N_2O$ ) zbog emetskog dejstva i osobine da distendira šuplje prostore (19). Propofol je intravenski anestetik koji ima dokazano antiemetsko dejstvo te pojedini autori preporučuju da se anestezija za laparoskopiju u dečijem uzrastu sprovodi TIVA-om uz upotrebu propofola (16,29). Remifentanil je najčešće primenjenjivani analgetik ali se u zavisnosti od dužine procedure

moгу primeniti i drugi opiodi. Dobra mišićna relaksacija povećava rastegljivost abdomena i obezbeđuje nesmetanu insuflaciju gasa. Najčešće se upotrebljavaju nedepolarišući mišićni relaksanti kratkog dejstva (rokuronijum, mivakurijum, atrakurijum) (17).

### **1.3.2.1. Propofol**

Propofol je po strukturi izopropil fenol koji nije rastvorljiv u vodi. U komercijalnim preparatima se pakuje u obliku emulzije koja sadrži ulje soje, glicerol i lecitin iz jajaeta. Indukcija anestezije izazvana je najverovatnije pojačavanjem neurotransmitorne aktivnosti Gamaaminobuterne kiseline (GABA). Propofol je jedino dostupan kao agens za upotrebu u opštoj anesteziji i dubokoj sedaciji. Konjuguje se u jetri i njegovi metaboliti se izlučuju putem urina (30). Propofol je najčešći lek izbora tokom TIVA jer obezbeđuje brz i miran uvod u anesteziju, brzo buđenje bez agitacije i minimalne postoperativne komplikacije (31,32).

Glavni kardiovaskularni efekti propofola sastoje se u smanjenju arterijskog krvnog pritiska. Ovaj pad uzrokovan je padom sistemske vaskularne rezistence zbog simpatičke blokade vazokonstriktorne aktivnosti, zatim padom u preload-u i u srčanoj kontraktilnosti (30). Kod dece je zabeležen pad arterijske tenzije (TA) od oko 15% nakon uvodne doze propofola (29). Hipotenzija se najčešće povlači posle manipulacija kao što su laringoskopija i intubacija. Propofol značajno umanjuje normalne arterijske baroreflekse. Ponekad veliki pad u preload-u može izazvati vagusom posredovanu refleksnu bradikardiju (30). Upotreba TIVA sa propofolom tokom laproskopije se pokazala kao tehnika koja je povezana sa dobrom hemodinamskom stabilnošću bolesnika (33).

Oštećenja izazvana ishemijom i reperfuzijom su tema mnogih kliničkih istraživanja, međutim broj ovih istraživanja na deci je veoma mali i nereprezentativan. Propofol je dobro

rastvorljiva lipidna emulzija koja poseduje antioksidativna svojstva kada se posmatra in vivo i in vitro. Može se pretpostaviti da je efikasan i u prevenciji oštećenja koja nastaju usled reperfuzije i ishemije (34). Direktni efekti propofola nisu poznati, ali se smatra da on služi kao ekstracelularni skupljač aktivnih kiseoničnih radikala. Intralipidi imaju i direktno dejstvo na ćelijske membrane, dovode do strukturnih promena u njima i do pada količine reaktivnih kiseoničnih radikala (*reactive oxygen species* – ROS) u ekstracelularnom prostoru (35).

Propofol je diisopropylphenol i ima strukturu sličnu fenolnim antioksidansima kao što je endogeni alfa tokoferol (vitamin E) koji ima protektivnu ulogu tokom procedura lipidne peroksidacije koje pokreću stvaranje ROS (34).

### **1.3.3. Monitoring tokom anestezije**

Standardni monitoring podrazumeva praćenje elektrogardiograma (EKG), automatizovanog neinvazivnog merenja arterijskog pritiska, pulsne oksimetrije (SpO<sub>2</sub>), temperature, količine ugljendioksida u izdahnutom vazduhu (*end tidal CO<sub>2</sub>* - EtCO<sub>2</sub>) i respiratorni monitoring tokom mehaničke ventilacije pluća (19).

Standardni respiratorni monitoring za minimalno invazivne procedure se ne razlikuje značajno od monitoringa za konvencionalne procedure, ali monitoring CO<sub>2</sub> i plućne funkcije ima daleko veći značaj. Respiratorni monitoring obuhvata monitoring ventilacije i monitoring oksigenacije (17).

Kod bolesnika bez pridruženih bolesti i ranijih operacija, sa malim rizikom za nastanak kardiocirkulatornih komplikacija, dovoljna je primena 5 kanalnog EKG monitoringa i neinvazivno merenje arterijskog pritiska u sklopu hemodinamskog monitoringa (17).

Transezofagealna ehokardiografija je metoda izbora kod hemodinamski nestabilnih bolesnika (16,19).

Zbog povećanog rizika od aspiracije neophodno je postaviti gastričnu sondu detetu, a kod dugotrajnih intrevencija se preporučuje i praćenje satne diureze.

### **1.3.3.1. Količina CO<sub>2</sub> u izdahnutom vazduhu**

Monitoring ventilacije je od izuzetnog značaja u laparoskopskoj hirurgiji zbog neizvesne količine apsorbiranog CO<sub>2</sub>. Monitoring parcijalnog pritiska CO<sub>2</sub> u krvi je od posebnog značaja. Najčešća metoda za indirektni prikaz ovog parametra je kapnometrija. Razlika između vrednosti parcijalnog arterijskog pritiska (PaCO<sub>2</sub>) i pritiska CO<sub>2</sub> na kraju ekspirijuma (PetCO<sub>2</sub>), predstavlja procenat arteriovenskog domešavanja i konstantan je. U anesteziji i u stanju pneumoperitoneuma, kada se menja ventilaciono perfuzioni odnos, razlika između ova dva parametra se povećava te je kod dugotrajnih operacija kapnometrija neadekvatan pokazatelj i neophodno je raditi gasne analize u krvi (17).

Tokom laparoskopije EtCO<sub>2</sub> nije uvek pouzdan pokazatelj vrednosti CO<sub>2</sub> u arterijskoj krvi. Kod dece je ta razlika često pozitivna (0-5mmHg) i povećava se sa povećanjem ventilacije mrtvog prostora. Kod zdrave dece ova razlika može biti i negativna. Faktori koji mogu dovesti do razlika u vrednosti su upotreba mehaničke ventilacije, mesto uzorkovanja, volumen ekspiratornog gasa, protok svežeg gasa, vrsta disajnog sistema, respiratorna frekvenca. Tokom laparoskopije varira priliv CO<sub>2</sub>, ventilacija mrtvog prostora i pozicija deteta, te EtCO<sub>2</sub> monitoring može dati lažne vrednosti. I pored toga upotreba EtCO<sub>2</sub> je neophodna radi monitoringa prilikom intubacije i eventualne akcidentalne diskonekcije u disajnom putu tokom operativnog procesa. Otežan pristup glavi deteta tokom anestezije za

laparoskopiju može otežati klinički monitoring, a dobar pristup disajnom putu mora biti imperativ tokom svake laparoskopske procedure (19).

### **1.3.3.2. Pulsna oksimetrija**

Praćenje oksigenacije je od izuznog značaja zbog patofizioloških promena koje se dešavaju u toku pneumoperitoneuma i postavljanja bolesnika u adekvatan položaj za intervenciju u kome je povećan rizik od nastanka hipoksemije. Pulsna oksimetrija koja je najčešći vid kontrole oksigenacije može pokazati lažne vrednosti naročito u slučajevima methemoglobinemije, karboksihemoglobinemije i hipotermije koja često prati ovu vrstu hirurgije (17)

### **1.3.4. Patofiziološke promene tokom laparoskopije od značaja za anesteziju**

Patofiziološke promene tokom laparoskopske hirurgije su posledica povećanja intrabdominalnog pritiska, sistemske apsorpcije insufliranog gasa i pozicije bolesnika. Promene su najizraženije na kardiocirkulatornom i respiratornom sistemu, a indirektno mogu da se manifestuju i na ostalim organskim sistemima. Intenzitet promena može biti modifikovan položajem bolesnika i vrstom insufliranog gasa (17). Patofiziološke promene tokom laparoskopije kod dece se ne razlikuju bitno od adultne populacije. Anesteziju čini zahtevnijom adekvatno pozicioniranje malog bolesnika i kreiranje pneumoperitoneuma. Efekat ovih promena znatno zavisi od uzrasta deteta, funkcije miokarda i uticaja anestetičkih agenasa (16). CO<sub>2</sub> je najčešće upotrebljavani gas za insuflaciju, a za kreiranje pneumoperitoneuma u dečijem uzrastu potreban je u značajno manjoj količini u odnosu na odrasle (36).

#### **1.3.4.1. Hemodinamske promene**

Promene minutnog volumena srca (MVS), arterijskog, venskog i pritiska punjenja srca rezultat su kompleksne interakcije između promene intraabdominalnog pritiska, neuroendokrinog odgovora, pozicije pacijenta i anestezije. Kardiovaskularne (KVS) promene za vreme pneumoperitoneuma ne nastaju jedino zbog povećanja IAP već su uzrokovane i sistemskim efektom apsorbovanog CO<sub>2</sub> i vegetativnom reakcijom usled nadražaja peritoneuma (37). KVS efekte apsorbovanog CO<sub>2</sub> je teško predvideti zbog višestrukog delovanja na različite segmente cirkulacije i njenog regulatornog sistema. Direktnim delovanjem CO<sub>2</sub> ima negativan inotropni efekat na miokard i izaziva vazodilataciju. CO<sub>2</sub> indukovana stimulacija simpatičkog nervnog sistema stimuliše nadbubrežnu žlezdu na lučenje kateholamina i na taj način ubrzava srčani rad i povećava sistemsku vaskularnu rezistencu (SVR) i MVS (17,38).

Tokom pedijatrijskih laparoskopskih procedura dolazi do povećanja u plućnoj i sistemskoj vaskularnoj rezistenciji. Bradikardija koja je posledica povišenog intraabdominalnog pritiska se javlja znatno češće u dečijoj dobi u odnosu na odrasle. Deca imaju visok nivo vagusne aktivnosti tako da u slučaju peritonealne stimulacije insufliranim gasom ili tokom plasiranja troakara i laparoscopa može doći do razvoja bradikardije i asistole. Deca mahom imaju zdravo srce i dobro tolerišu varijacije u varijacijama volumskog opterećenja ali i kod njih povišen IAP i laparoskopija mogu rezultovati smanjenjem venskog priliva u srce i nastankom hipovolemije (39).

Deca sa srčanim oboljenjima, anemijom i hipovolemijom zahtevaju veliki oprez prilikom primene volumena tečnosti, pozicioniranja za intervenciju i određivanja visine insuflacionog pritiska. Preporučena visina insuflacionog pritiska je 6mmHg kod odojčadi i

12mmHg kod starije dece, jer ove vrednosti pritisaka imaju minimalan efekat na kardiovaskularni sistem dece (36).

#### **1.3.4.2.Respiratorne promene**

Povišen IAP utiče na respiratornu funkciju. Tokom laparoscopske hirurgije dolazi do relativnog smanjenja funkcionalnog rezidualnog kapaciteta (FRC) u odnosu na volumen zatvaranja malih disajnih puteva i posledičnog razvoja intrapulmonalnog šantovanja i hipoksemije. Kod dece, zbog horizontalno postavljenih rebara i dominantno dijafragmalnog disanja, redukcija u FRC (kao posledice povišenog IAP) uzrokuje kolaps alveola i bržu desaturaciju o odnosu na odrasle sa potrebom za vrednostima PEEP-a veoma blizu intraabdominalnom pritisku. Kod dece uzrasta od 8 -12 meseci tokom laparoskopije dolazi do porasta vršnog pritiska i otpora i do pada komplijanse nakon isuflacije pritiskom od 10 do 12mmHg (40), to u postoperativnom periodu može rezultovati promenom plućne funkcije. Nakon laparoscopskih operacija u donjem abdomenu respiratorne promene se u postoperativnom periodu praktično ni ne registruju te je respiratorni oporavak nakon laparoskopije ubedljivo brži u odnosu na laparotomiju (41).

Zbirni efekti uticaja pneumoperitoneuma na respiratornu funkciju su: smanjenje ekskuzije dijafragme i njeno cefaladno pomeranje; smanjenje torakane komplijanse i FRC; kolaps disajnih puteva malog dijametra i povišen vršni pritisak; i poremećaj ventilaciono perfuzionog odnosa. Tokom laparoskopije se mogu javiti problemi endobronhijalne intubacije, subkutani emfizem, pneumotoraks, pneumomedijastinum, masivna CO<sub>2</sub> embolizacija, bronhospazam, bronhijalna hipersekrecija i atelektaza (36). Razvoj respiratornih poremećaja značajno zavisi od uzrasta, telesne težine, preoperativne plućne funkcije, stepena Trendelenburgovog položaja, anestetičkih agenasa i tehnike ventilacije. Upotreba neuromišićnih relaksanata, endotrahealna intubacija i adekvatana mehanička

ventilacija sa primenom PEEP-a tokom opšte anestezije za laparoskopiju ublažava ili pak sprečava nastanak respiratornih poremećaja (16).

#### **1.3.4.3. Promene u perifernoj cirkulaciji**

Povećanje IAP pored uticaja na globalni hemodinamski status deluje i na mikro- i makrocirkulaciju abdominalnih organa. Povećan IAP dovodi do smanjenja u protoku krvi kroz organe. Dugotrajan prekid u perfuziji može rezultovati nastankom ishemije a reperfuzija može dodatno oštetiti funkciju tog organa. Brojne su studije koje se bave evaluacijom cirkulacije abdominalnih organa tokom laparoskopije. Tokom IAP većeg od 15mmHg smanjena je perfuzija splanhnične i pankreatične regije i dolazi do prekida protoka kroz gastričnu mukozu (42). Protok kroz renalnu arteriju prilikom laparoskopije je i dalje predmet debate, međutim brojne su studije koje govore da se tokom laparoskopije značajno smanjuje perfuzija bubrežnog parenhima i glomerularna filtracija. Oligurija je najčešći znak promene funkcije bubrega u toku laparoskopije (43). Povišen IAP smanjenjem bubrežne perfuzije aktivira renin angiotenzin aldosteron sistem što dalje doprinosi nastanku vazokonstrukcije bubrežnih krvnih sudova. U pojedinim studijama je pokazano da je tokom pneumoperitoneuma povišena serumska koncentracija kreatinina, a da do njene normalizacije dolazi tek dva sata po završetku operacije. Potrebna su dalja istraživanja kako bi se utvrdio tačan mehanizam nastanka promena u renalnoj cirkulaciji tokom laparoskopije. Jedan od važnih parametra koji može uticati na loš ishod je loš volumni status bolesnika. Pri porastu IAP od 10 do 15mmHg registruje se uticaj na protok splanhničke cirkulacije sa redukcijom protoka u želucu, jejunumu, kolonu, peritoneumu i jetri. Arteficiojno kreiranje intraabdominalne hipertenzije može uzrokovati oštećenje Kupferovih ćelija i hepatocita praćeno porastom aminotransferaza (44).



#### **1.3.4.4. Promene u acidobaznom statusu**

Mladi organizam dobro toleriše produženo dejstvo (>120 min) pneumoperitoneuma niskog pritiska, ali mogu se razviti signifikantne promene u hemodinamici, acidobaznoj ravnoteži i ukupnom volumenu krvi. Pneumoperitoneum kreiran ugljendioksidom dovodi do redukcije abdominalnog pH nivoa na nekoliko načina. Povišen intraabdominalni pritisak isuflacijom smanjenjem mezenterijalnog protoka dovodi do hipovolemije i hipoksemije abdominalnih tkiva i razvoja tkivne acidoze uzrokovane anaerobnim metabolizmom. Ponovno uspostavljanje cirkulacije nakon deflacije abdomena dodatno produbljuje acidozu reperfuzijom kiselih metabolita iz ishemičnih regija tkiva (45). Ugljendioksid je najčešće upotrebljavan insuflacioni gas u laparoskopiji. Jednom ubačen u trbuh on difunduje kroz zidove krvnih sudova peritoneuma i dovodi do porasta PaCO<sub>2</sub> i do posledičnog pada pH, što dodatno uzrokuje smanjenje protoka kroz visceralne krvne sudove (46). Tokom pneumoperitoneuma se povećava minutna ventilacija i plućni arterijski pritisak u cilju prevencije hiperkapnije i respiratorne acidoze. Peritoneum male dece je relativno većih dimenzija i bolje prokrvljen u odnosu na peritoneum odraslih osoba, što može rezultovati većom apsorpcijom ugljendioksida iz peritonealne šupljine a time do viših vrednosti PaCO<sub>2</sub> u krvi i povećanja respiratorne acidoze (45).

#### **1.3.4.5. Metaboličke promene**

Hirurške procedure su povezane sa značajnim stepenom metaboličkog i endokrinog stresa, koje se manifestuje razvojem hiperglikemije, povećanjem adrenokortikotropnog hormona, kortizola, prolaktina, antidiureznog hormona, hormona rasta, kateholamina, angiotenzina II, aldosterona, glukagona i laktata. Tokom hirurškog stresa smanjene su vrednosti insulina i testosterona (47). Perioperativna stres reakcija tokom laparoskopije se uprkos očekivanjima ne razlikuje bitno od onih kod laparotomije. Kreiranje

pneumoperitoneuma i porast IAP sa CO<sub>2</sub> apsorpcijom aktivira simpatički nervni sistem i stimuliše rad nadbubrežne žlezde na produkciju kateholamina (48). Redukcija bubrežnog protoka dovodi do oslobađanja renina. Kao i kod klasičnih laparotomija i tokom laparoskopije dolazi do porasta kortizola, adrenokortikotropnog hormona (ACTH), beta endorfina, interleukina – 6 (IL-6) i glikemije (49). Razlika između ove dve vrste hirurške intervencije je što nakon endoskopskih procedura dolazi do bržeg pada i noromalizacije hormona. Kreiranje pneumoperitoneuma i posledična distenzija abdomena sa redukcijom u splanhničkoj cirkulaciji takođe doprinose razvoju povećanog metaboličkog odgovara na stres tokom laparoskopske hirurgije (16). Kreiranje pneumoperitoneuma direktno je povezano sa povećanjem vrednosti kateholamina, ACTH, kortizola i vazopresina. Lučenje kateholamina dodatno pospešuje povišenje IAP i apsorpcija CO<sub>2</sub> (19).

#### **1.3.4.5.1. Glukoza**

Ugljeni hidrati u normalnim uslovima čine izvor 60-70% energije, dok se u fazi stresa samo jedna trećina energetske potrebe zadovoljava oksidacijom glukoze. Tokom reakcije stresa (trauma, hirurgija) smanjeno iskorištavanje i preuzimanje glukoze nastaje zbog inhibicije aktivnosti enzima piruvat dehidrogenaze i smanjenja vrednosti insulina; intenzivira se proces anaerobne glikolize; nagomilavaju se krajnji produkti piruvata koji se redukuju u laktate. U toku stresa glukoza u krvi raste jer kateholamini i kortizol olakšavaju glikoneogenezu i glikogenolizu, a smanjuju preuzimanje glukoze u mišićima i masnom tkivu.

Istraživanja koja su se bavila praćenjem i upoređivanjem vrednosti glukoze u krvi tokom laparoskopske apendektomije kod dece su pokazala da tokom laparoskopske hirurgije, u sklopu perioperativne reakcije na hirurški stres, vrednosti glukoze rastu, što

može biti dodatno povećano ukoliko bolesnici tokom operacije primaju rastvore dekstroze (50).

#### **1.3.4.5.2. Laktat**

Laktati se u najvećem procentu sintetišu u mišićnom tkivu. U normalnim uslovima klirens laktata je izuzetno brz, oni se eliminišu razgradnjom u jetri i izlučivanjem putem bubrega. Postoje u obliku D- i L-izomera, pri čemu je L oblik karakterističan za ljudski metabolizam. Laktat se u većim količinama nagomilava u toku anaerobnog metabolizma kao krajnji produkt glikolize i čini supstrat za denovo sintezu glukoze (51).

Rezultati skorašnjih studija su pokazali da vrednosti laktata rastu u sklopu laparoskopske hirurgije, što je verovatno posledica hemodinamske nestabilnosti u splahnhičkoj cirkulaciji praćene određenim stepenom ishemije iste (52).

#### **1.3.4.6. Imunološki odgovor tokom laparoskopije**

Brza inkorporacija laparoskopske hirurgije u brojne hirurške grane nije mogla biti praćena prospektivnim, randomiziranim upoređivanjem imunoloških promena tokom laparoskopije u odnosu na laparotomiju. Za očekivati je da se usled manjeg hirurškog reza tokom laparoskopije pokreće inflamatorni odgovor manjih razmera, međutim realnost je nešto drugačija.

Iako minimalno invazivna, laparoskopska hirurgija je povezana sa sistemskim inflamatornim odgovorom značajnih razmera. Trauma tkiva usled hirurške intervencije pokreće kompleksan inflamatorni odgovor vođen predominantno faktorima rasta i citokinima. Ove supstance aktiviraju hemotaksu imunokompetentnih ćelija i fibroblasta i time doprinose bržem zarastanju rane. Merenjem koncentracije citokina u serumu moguće

je adekvatno oceniti stepen oštećenja organizma od hirurške traume i regenerativne sposobnosti tkiva (15,53).

Ključni agensi u ovom mehanizmu su c-reaktivni protein (CRP), IL-6, faktor tumorske nekroze alfa (TNF $\alpha$ ), IL-1, IL-2 i IL-8. IL-6 je citokin koji se izlučuje u makrofazima i T ćelijama u sklopu odgovora na oštećenje ili infekciju tkiva (15). Snažno pokrenut imunološki odgovor tokom laparoskopije, značajno potpomognut kreiranjem pneumoperitoneuma i distenzijom abdomena, brže jenjava nakon laparoskopskih procedura. Kod laparokopskih operacija operativni rez i trauma tkiva su manji pa su i vrednosti broja leukocita, sedimentacije eritrocita i IL6 kao indikatora stresa u postoperativnom periodu značajno niži (54,55). Najverovatnije objašnjenje su niže vrednosti IL-6 nakon minimalno invazivnih procedura. Citokin IL-6 ima ključni značaj u pokretanju sistemskog inflamatornog odgovora u organizmu (56).

Značajna razlika između laparotomije i laparoskopije je u nivou imunosupresije koja se javlja nakon hirurške intervencije a koja ima poseban značaj kod bolesnika sa malignitetom. Kod bolesnika sa malignitetom u periodu posle hirurške intervencije može doći do ubrzanog rasta tumora i širenja metastaza. Nakon svake hirurške procedure javlja se prolazna faza tranzitorne imunosupresije čija veličina zavisi prevashodno od razmere oštećenja tkiva. Laparoskopija u odnosu na laparotomiju ima manje efekte na imunosupresiju nakon operacije što se ogleda u manjoj redukciji ukupnog broja T limfocita i aktiviranih limfocita (56).

#### **1.3.4.6.1. Interleukin 6**

Citokini su heterogena grupa proteina male molekulske mase koji se vezuju za receptore na površini ćelija aktivirajući mehanizme ćelijske proliferacije, diferencijacije, aktivacije,

inhibicije i apoptoze. Citokini imaju ulogu u zapaljenskim reakcijama i imunološkoj kontroli, a utiču i na rast, razvoj i obnavljanje ćelija (57). Jedan isti citokin može biti produkovan od strane različitih tipova ćelija. U nekim slučajevima se radi o produkciji potpuno identičnog molekula od strane različitih tipova ćelija, dok u drugim slučajevima (npr. IL-6) različiti tipovi ćelija proizvode različite izoforme određenog citokina koje se, manje ili više, razlikuju po molekularnim i funkcionalnim karakteristikama (58,59). Interleukin 6 je multifunkcionalan citokin koji reguliše imunološke reakcije, reakcije akutne faze zapaljenja i hematopoezu. Smatra se da ima centralnu ulogu u odbrambenim reakcijama domaćina. IL-6 ima značajnu ulogu u inflamatornim reakcijama i infekciji, u regulisanju metaboličkih, regenerativnih i neuroloških procesa. Monociti, makrofazi, trofoblast i ćelije kostne srži proizvode IL-6, ali najznačajnije količine ovog citokina dolaze iz T helper - 2 ćelija. IL-6 je protein izgrađen od 184 aminokiseline. Receptor za IL-6 je transmembranski glikoprotein. Posедуje ga veliki broj ćelija: T i B limfociti, neutrofilni i eozinofilni granulociti, monociti, megakariociti, nervne ćelije, hepatociti, osteoblasti, ćelije velikog broja epitela i adipociti (60,61). IL-6 se ne proizvodi u normalnim uslovima. Njegova je sekrecija indukovana virusnim infekcijama, različitim citokinima i lipopolisaharidima. Gen za humani IL-6 nalazi se na hromozomu 7p21 i danas mu je poznata genetska sekvenca (62).

Tokom klasične signalizacije, IL-6 stimuliše ciljne ćelije preko membranskog receptora za IL-6 koji putem ligandnog povezivanja uspostavlja kontakt sa signalnim receptornim proteinom gp130. Ćelije koje ne reaguju posebno na gp130, reaguju na komplekse IL-6 sa solubilnom formom IL-6 receptora. Generisanjem solubilne forme receptornog kompleksa IL-6 značajno se povećava broj ciljnih ćelija na kojima IL-6 ispoljava svoje dejstvo (trans-signalizacija). Smatra se da regenerativne i anti-inflamatorne aktivnosti IL-6 ispoljavaju svoje dejstvo putem klasične signalizacije, a da se u proinflamatornim reakcijama odigrava

process trans-signalizacije (63). Funkcionalna pleotropija i redundacija su karakteristika citokina, pre svega interleukina, interferona, faktora stimulacije kolonije i mnogih faktora rasta. Pleotropija je osobina citokina da pokazuju različite efekte na jedan tip ćelija u zavisnosti od uslova pod kojima deluju. Redundacija je sposobnost različitih citokina da imaju veoma slične, čak i iste efekte u zavisnosti od uslova pod kojima deluju. Pojedini citokini mogu uzajamno da pojačavaju sopstvene efekte i deluju sinergistički, dok je odnos drugih antagonistički (59). Citokini se proizvode u različitim ćelijama i često pokazuju preklapajuće aktivnosti pri regulaciji proliferacije i diferencijacije u zavisnosti od vrste i razvojnog stadijuma ćelije na koju deluju. Citokini IL-6, IL-1 i TNF $\alpha$  su povišeni su u većini ako ne i u svim stanjima inflamacije i stoga predstavljaju ciljne supstance u terapijskim intervencijama. Iako se ranije smatralo da je IL-6 prevashodno proinflamatorni citokin, danas je poznato i njegovo antiinflamatorno dejstvo (63). Uloga IL-6 ogleda se u indukciji diferencijacije T i B limfocita, u pospešivanju rasta ćelija mijeloma, plazmocitoma i hibridoma. Takođe ima ulogu u indukciji IL-2 i u ekspresiji receptora za IL-2 . Učestvuje u inhibiciji rasta mijeloidnih leukemijskih ćelija i u indukciji njihove diferencijacije u makrofage (64).

Danas se smatra da je IL-6 uključen u patogenezu različitih oboljenja. Merenje količine IL-6 u serumu i u različitim telesnim tečnostima daje tačniji podatak o ulozi i efektu IL-6 u pojedinim patološkim stanjima. Povišene vrednosti IL-6 u serumu se mogu naći i u inflamatornim stanjima neinfektivne etiologije poput opekotina, akutnog inflamatornog reumatoid artritisa, kod recipijenata nakon transplantacije bubrega, a neposredno pre odbacivanja transplantiranog organa (65).

Značajno je napomenuti da se IL6 i IL-10 nalaze među glavnim medijatorima patogeneze hirurškog stresa. Produkcija i aktivacija IL-6 od strane monocita, makrofaga i

endotelnih ćelija je jedna od prvih znakova hirurške traume i njihove vrednosti koreliraju sa opsegom oštećenja tkiva koje je učinjeno. Vrednosti IL-6 rastu 1-3 sata od početka hirurške intervencije i njihove povišene vrednosti se održavaju i do 2-3 dana postoperativno. TNF $\alpha$  takođe biva povišen u postoperativnom periodu, međutim njegov porast je više karakterističan za postoperativni razvoj infekcije, dok je IL-6 specifičniji za ocenu opsega traume tkiva (66). Deluje kao endogeni pirogen i aktivira sintezu proteina akutne faze zapaljenja, pre svega CRP u hepatocitima uz pomoć TNF $\alpha$ . Povišene vrednosti CRP-a u sklopu hirurške intervencije koreliraju sa vrednostima IL6 u serumu (67).

#### **1.3.4.6.2. Leukociti**

Leukociti, bela krvna zrnca se formiraju pretežno u kosnoj srži a delom u limfoidnom tkivu i glavni su cirkulišući elementi imunog sistema čoveka (68). Leukocitoza se može javiti kao reakcija na infekciju, inflamaciju, ili pak kao rezultat određenih fizioloških procesa. Tokom hirurških procedura, dolazi do traume tkiva te je aktivacija, sinteza i hemotaksa leukocita izuzetno pojačana. Glavni medijatori ovog procesa su različiti faktori rasta (GCSF-granulocyte colony-stimulating factor, GMCSF-granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, c-kit ligand), adhezioni molekuli (CD11b/CD18) i različiti citokini (IL1, IL-2, IL-3, IL-6, IL-8, TNF), koji u zavisnosti od jačine hirurškog stresa regulišu stvaranje, stopu otpuštanja, stepen migracije i fagocitoze u tkivima(69).

U toku laparoskopske intervencije pokreće se inflamatorni odgovor značajnih razmera koji je praćen povišenim vrednostima leukocita (69,70).

#### **1.3.4.7. Oksidativni stres tokom laparoskopije kod dece**

Oksidativni stres i antioksidativni kapacitet se nalaze u stalnoj ravnoteži u ćeliji. U određenim slučajevima (trauma, hirurgija) narušena je ravnoteža stvaranja oksidativnih

produkata i zaštitnih antioksidativnih agenasa čime je organizam izložen štetnom dejstvu oksidativnog stresa. U toku abdominalnih operacija oni nastaju usled ishemije, aktivacije leukocita i disfunkcije mitohondrija (81). U postoperativnom toku dolazi do pada vrednosti zaštitnih antioksidanasa pošto se oni mobilišu i troše u operisane delove tela (82). Pojava OS i njegova jačina zavise od vrste gasa sa kojim se kreira pneumoperitoneum, vlažnosti i temperature insuflacionog gasa, i veličine intraabdominalnog pritiska (83).

Povećan intraabdominalni pritisak uzrokovan pneumoperitoneumom tokom laparoskopskih procedura može rezultovati ishemijom u splahnhičnoj cirkulaciji (40). Nakon ispuštanja vazduha iz abdomena, intraabdominalni pritisak i splahnhična cirkulacija se normalizuju i dolazi do reperfuzije. Uticaj reperfuzije u dečijem uzrastu još nije dovoljno objašnjen (82). Glavni organi koji trpe u toku laparoskopije su jetra, creva i peritoneum.

Redoks status u organizmu je strogo regulisan i normalizuje se 24 sata po završetku operacije. Kim i saradnici u svojim istraživanjima ne nalaze signifikantne razlike u količini biomarkera kod dece operisane laparoskopski i otvorenom metodom što može ukazivati na činjenicu da deca efikasnije regulišu svoj redoks status u odnosu na odrasle osobe (81).

#### **1.3.7.1. Oksidativni stres**

Molekulski kiseonik u organizmu je slabo reaktivan. Razlozi za to su: visoka energija aktivacije, paramagnetičnost, triplet osnovno stanje i paralelni spinovi njegovih nesparenih elektrona. Zbog toga, kiseonik može da oksiduje samo one atome ili molekule koji imaju elektrone antiparalelnih spinova ("Paulijev princip"). Primena kiseonika u koncentracijama većim od onih koje se normalno nalaze u vazduhu izaziva jasne toksične efekte. Toksičnost kiseonika kod viših organizama predstavlja glavni problem u njegovoj terapijskoj upotrebi.



Najosetljivija tkiva na toksične efekte kiseonika su pluća i oči, ali poznato je da visoka koncentracija kiseonika uzrokuje i akutnu toksičnost centralnog nervnog sistema (71).

Kiseonik je jak oksidans koji pored oksidacije supstrata, pomoću reaktivnih kiseoničnih čestica, dovodi do neželjenih oksidacija drugih supstanci (72). Slobodni radikali su reaktivni molekuli sa neparnim brojem elektrona koji se neprestano produkuju u mitohondrijama, leukocitima pomoću Xantin oksidaze (73). Reč „slobodan“, naglašava njihovu reaktivnost sa drugim molekulima. Oni imaju značajnu biološku ulogu, učestvuju u redoks reakcijama i u odbrani organizma od bakterijskih infekcija. Međutim, tokom oksidativnog procesa dolazi do peroksidacije lipida ćelijskih membrana, inaktivacije pojedinih enzima putem oksidacije sulfhidrilnih grupa, stvaranja agregata proteina, depolimerizacije polisaharida i oštećenja nukleinskih kiselina što može značajno da naruši strukturu i funkciju zahvaćene ćelije i tkiva (73).

U ljudskom organizmu postoji kompleksni sistem enzimskih i neenzimskih antioksidanasa koji poništavaju štetne efekte slobodnih radikala. Sistem antioksidativne zaštite stvoren je tokom procesa evolucije u aerobnim uslovima kao odgovor na toksično delovanje kiseonika. Stepem oksidativnog stresa može se kvantifikovati na osnovu merenja količine njegovih biomarkera, tj. merenjem količine slobodnih radikala, zatim merenjem krajnjih produkata njihovog štetnog dejstva ili merenjem vrednosti pojedinačnih ili ukupnih antioksidanasa. Do danas još nije poznat biomarker koji bi bio reprezentativan za ocenu stepena celokupnog oksidativnog stresa (34).

U enzimske komponente primarne antioksidacione zaštite spadaju različiti enzimi. Superoksid-dizmutaza, katalaza, glutathion-peroksidaza, glutathion-S-transferaza, fosfolipid-hidroperoksid glutathion-peroksidaza, enzim glutathion-reduktaza. Pored enzimskih opisuju se i neenzimske komponente antioksidativne zaštite (vitamin A, E, C, Se itd) (74).

Merenje biomarkera u perifernoj krvi je jednostavno i može se više puta ponoviti, dok je merenje oksidativnog stresa lokalno u tkivima kompleksno i invazivno. Pokazano je da vrednosti glutacione peroksidaze u eritrocitima najbolje oslikavaju redoks status organizma u skeletnim mišićima, jetri i miokardu, a da redoks status u krvi zapravo daje najrealniju sliku o redoks statusu u miokardu (73).

#### **1.3.4.7.2. Stvaranje i mehanizam delovanja slobodnih radikala u organizmu**

Pri redukciji molekuskog kiseonika manjim brojem elektrona, u oko 2-3% slučajeva nastaju delimično redukovani, ali veoma toksični međuproizvodi nazvani reaktivne vrste kiseonika (slobodni radikali). To su molekuli, joni ili atomi koji imaju jedan ili više nesparenih elektrona. Superoksid-anjon radikal nastaje kada se molekulski kiseonik redukuje jednim elektronom. Redukcijom kiseonika sa dva elektrona nastaje vodonik peroksid. Zbog relativno slabe kovalentne veze, vodonik peroksid se lako razgrađuje i dovodi do stvaranja hidroksil radikala koji može da nastane i redukcijom molekuskog kiseonika sa tri elektrona (75).

Neke ROS mogu da nastanu ne samo redukcijom, već i dovodenjem energije molekuskom kiseoniku. Tako, na primer, nastaje singlet kiseonik, koji nema nesparenih elektrona i nije radikal, ali je izuzetno toksičan. Reaktivne vrste kiseonika u organizmu mogu da nastanu delovanjem različitih enzimskih i neenzimskih sistema smeštenih na ćelijskim membranama, u citoplazmi, plazma membrani i krvnim ćelijskim elementima. Najvećim delom nastaju u mitohondrijama. Neki tipovi ćelija intenzivno produkuju ROS, na primer inflamatorne ćelije i fagociti. Oštećenja u ćelijama izazvana ROS nastaju putem tri mehanizma: interakcija ROS sa biološkim strukturama pri čemu nastaju kovalentne modifikacije makromolekula prvenstveno proteina i nukleinskih kiselina; razaranja membranskih lipida u procesu lipidne peroksidacije; i putem formiranja neradikalnih

produkata koji specifično napadaju različite ciljeve u ćeliji (76). Pored neorganskih radikala u organizmu mogu da nastanu i organski radikali. To se događa u interakcij ROS sa biološkim makromolekulima. Osim slobodnih radikala kiseonika u organizmu se javljaju radikali ugljenika i sumpora i reaktivne vrste azota (71).

### **1.3.7.3. Oksidaciono oštećenje lipida**

Lipidi su heterogena grupa jedinjenja koja u organizmu imaju više značajnih uloga: važan su izvor energije, sastavni su deo membrana i nervnog tkiva, termički su i električni provodnici i mogu da deluju kao lokalni hormoni. U procesu oksidacije lipida bez oslobađanja energije, nezasićene masne kiseline podležu oksidativnom oštećenju. Peroksidacija lipida (LPO) je jedan od najviše proučavanih slobodno-radikalskih procesa (77).

Ćelijska membrana predstavlja mesto kontrole ćelijskog rasta, deobe, diferencijacije i smrti ćelije. Strukturno predstavlja tečno-kristalizirajući mozaični model lipida i proteina, pri čemu su proteini diskontinuirano uronjeni u lipidni dvosloj. Lipidnu komponentu čine: fosfolipidi, holesterol i glikolipidi. Arahidonska kiselina kao višestruko nezasićena masna kiselina predstavlja najvažniji supstrat za proces lipidne peroksidacije (76). Lipidnaeperoxidacija dovodi do narušavanja fizičko-hemijskih osobina lipida, povećane propustljivosti membrane i dovodi do oštećenja same ćelije.

Osim negativnih dejstava, proces lipidne peroksidacije reguliše jonski transport u mitohondrijama, kontroliše ćelijsku proliferaciju i inicijaciju odumiranja ćelije, kontroliše sintezu biološki aktivnih eikosanoida, učestvuje u maturaciji i transformaciji retikulocita, razgradnji membranskih struktura miokarda i skeletnihmišića u uslovima hipertrofije i vrši konvertovanje fiziološki aktivne forme citohroma P-450 u katalitički neaktivni citohrom P-

420 (78). Funkcionalne manifestacije u toku procesa peroksidacije lipida u biološkim membranama podrazumevaju poremećaj barijerne funkcije, slabljenje protein-lipid interakcije, povećanje katalitičke aktivnosti membranskih proteina i smanjenje termičke stabilnosti membranskih proteina. Mehanizmi peroksidacije masnih kiselina podrazumevaju procese neenzimske peroksidacije uz autooksidaciju (u prisustvu slobodnih radikala) i fotooksidaciju, i procese enzimske peroksidacije sa formiranjem eikosanoida (79).

#### **1.3.7.3.1. TBARS metoda**

Osetljiva metoda za merenje LPO, ključnog indikatora oksidativnog stresa je „*Thiobarbituric Acid Reactive Substances*“ (TBARS) metoda. Iako nedovoljno specifična da reaguje samo sa malondialdehidom (MDA) (markerom LPO) ova metoda je još uvek najprimenljivija zbog jednostavnosti, brzine izvođenja i cene koštanja. Specifičnost određivanja MDA omogućena je primenom drugih savremenijih tehnika. Ova metoda je primenjiva za čitav niz različitih uzoraka od bioloških (humanih) pa do tableta i hrane. Korišćenjem odvojene lipoproteinske frakcije iz bioloških uzoraka minimizirana je interferencija drugih jedinjenja da uzmu učešća u ovoj reakciji. Princip reakcije je da MDA reaguje sa dve molekula-Tiobarbiturne kiseline i gradi kompleks koji se može spektrofotometrijski meriti (532~nm) ili fluorometrijski (veća osetljivost) (80).

#### **1.3.7.4. Oksidaciono oštećenje proteina i DNK**

Pod oksidativnom modifikacijom proteina se podrazumeva kovalentna modifikacija koja je indukovana reaktivnim intermedijatima slobodnih radikala ili njihovim krajnjim produktima. Proteini su podložni oksidativnoj modifikaciji zbog sadržaja različitih amino kiselina. Proteini su kvantitativno gledano glavne komponente svih ćelijskih sistema.

Oksidativna modifikacija proteina je proces koji se snažno reperkutuje na funkcionalnu aktivnost proteina (78).

Oksidativna modifikacija proteina može biti izazvana produkcijom radikala od strane različitih agenasa i sistema: hemijski agensi, aktivisani fagociti ("oxidative burst"), gama radijacija u prisustvu kiseonika, lipidni peroksidi, mitohondrije, enzimi oksidoreduktaze (ksantin oksidaza, mijeloperoksidaza, P-450 enzimi), neki lekovi i njihovi metaboliti, sistem oksidaza mešovite funkcije, ksantin oksidazna reakcija, amino oksidazne reakcije, sistem sinteze prostaglandina (71).

Promene strukture nukleinskih kiselina dovode do genetskih grešaka-mutacija, kancerogeneze ili prerane smrti-apoptoze ćelija. To čini DNK molekul biološki najvažnijim ciljnim mestom za delovanje slobodnih radikala. Oksidativno oštećenje DNK dovodi do niza promena u strukturi dvospiralnog lanca. Smatra se da je delovanje ozona, gama-radijacije, unosa nezasićenih masnih kiselina podložnih peroksidaciji upravo na ovaj način mutageno (76).

#### **1.3.4.7.4. Uticaj vrste gasa za insuflaciju na fiziološke promene**

Prvi korak u laparoskopiji je kreiranje pneumoperitoneuma za distenziju abdominalne šupljine gasom koji omogućuje dobru vizualizaciju i upotrebu hirurških instrumenata tipičnih za ovu proceduru. Vrsta gasa za insuflaciju je važan činioc koji utiče na sigurnost laparoskopske procedure jer određuje karakter patofizioloških promena. Faktori koji utiču na izbor gasa za insuflaciju su rastvorljivost, difuzibilnost, zapaljivost i sistemski efekti. Gas koji je danas u najčešćoj primeni, CO<sub>2</sub>, ima visok koeficijent difuzije, veoma je solubiln i nije zapaljiv. Još jedna njegova dobra osobina je da zbog dobre difuzibilnosti brzo napušta prazne prostore u organizmu (17). Međutim, ugljen dioksid uzrokuje brojne

promene u ljudskom organizmu koje direktno utiču na funkciju kardiovaskularnog i respiratornog sistema. Stvara se acidoza koja može biti uzrok srčanih aritmija i narušavanja homeostaze celokupnog organizma (84). Bolesnici sa oštećenjem srčane i plućne funkcije mogu imati teškoće sa tolerisanjem ovih promena. Ugljen dioksid sistemski apsorbovan u toku laparoskopije direktno povećava intenzitet postoperativnog bola. U slučaju dugotrajnih operacija može doći do njegovog skladištenja u kosti u formi karbonata i rastvorenog u masno tkivo. Stoga, potrebno je razmotriti i efekat drugih gasova za insuflaciju tokom laparoskopije koji bi imali manje izražene štetne efekte na organske sisteme. U sistematičnom pregeledu Cochranove baze podataka, postoji podatak da azotni oksidul upotrebljen za kreiranje pneumoperitoneuma, izaziva manji postoperativni bol u odnosu na insuflaciju ugljen dioksidom. Kada se posmatra helijum, literaturni podaci pokazuju da on manje izaziva kardiorespiratorne promene u odnosu na ugljen dioksid, međutim ne postoji značajna razlika u ovim efektima kod bolesnika bez komorbiditeta. Potrebne su dalje studije da bi se dodatno ispitala bezbednost helijuma i azot oksidula tokom promene u laparoskopskoj hirurgiji kod dece (85).

## 2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

1. Da se utvrdi i uporedi stepen odgovora organizma na hirurški stres kod dece tokom operacije crvuljka u odnosu na vrstu primenjene hirurške tehnike (laparoskopija ili laparotomija).
2. Da se utvrdi koji od dva primenjena anestetika (propofol ili sevofluran) vrši bolju supresiju oksidativnog stresa kod dece tokom operacije crvuljka laparoskopski ili konvencionalno.
3. Da se utvrdi koji od dva primenjena anestetika, propofol ili sevofluran, vrše bolju supresiju inflamatornog odgovora organizma na hirurški stres kod dece tokom operacije crvuljka laparoskopski i konvencionalno.
4. Da se utvrdi koji od dva primenjena anestetika, propofol ili sevofluran, vrše bolju supresiju kliničkog odgovora na hirurški stres kod dece tokom operacije crvuljka laparoskopski i konvencionalno.

### **3. RADNE HIPOTEZE**

1. Laparoskopna apendektomija je povezana sa većim stepenom odgovora organizma na hirurški stres, ali homeostaza organizma nakon laparoskopne apendektomije se uspostavlja brže u odnosu na konvencionalnu apendektomiju.
2. Propofol je efikasniji od sevoflurana u sprečavanju nastanka oksidativnog stresa u laparoskopnoj apendektomiji kod dece
3. Sevofluran je anestetik koji vrši bolju supresiju inflamatornog odgovora od propofola kod laparoskopne apendektomije u dečijem uzrastu.
4. Propofol daje bolju hemodinamsku stabilnost od sevoflurana kod bolesnika tokom laparoskopne apendektomije u dečijem uzrastu.



## **4. MATERIJAL I METODOLOGIJA**

### **4.1. Uzorak**

Rad je randomizirano, prospektivno, kliničko istraživanje sprovedeno na Klinici za dečju hirurgiju Instituta za zdravstvenu zaštitu dece i omladine Vojvodine u Novom Sadu u periodu od 2013 i 2014 godine.

U studiju je uključeno 120 dece kod kojih je postavljena dijagnoza akutnog apendicitisa i indikovana apendektomija. U zavisnosti od vrste primenjene anestezije (opšta intravenska ili inhalatorna kombinovana sa venskim uvodom), deca kojoj je rađena laproskopska apendektomija su podeljena u dve grupe od po 40 ispitanika. Kontrolne grupu je činilo 40 dece kojoj je apendektomija vršena otvorenom hirurškom metodom, kod 20 u opštoj intravenskoj anesteziji i kod 20 u balansiranoj anesteziji.

Za navedeno istraživanje je dobijena saglasnost Etičkog komiteta Instituta za zdravstvenu zaštitu dece i omladine Vojvodine i Etičkog odbora Medicinskog fakulteta u Novom Sadu. Svi bolesnici uključeni u istraživanje su imali potpisani pristanak roditelja za učešće u studiji i za planiranu hiruršku intervenciju.

### **4.2. Istraživane grupe bolesnika**

I grupa (LP)- deca kojima je laparoskopski uklonjen crvuljak u totalnoj intravenskoj anesteziji propofolom (40 ispitanika).

II grupa (LS)- deca kojima je laparoskopski uklonjen crvuljak u opštoj balansiranoj anesteziji sevofluranom (40 ispitanika).

III grupa (OP), (kontrolna grupa –deca kojima je crvuljak odstranjen otvorenom hirurškom metodom u opštoj intravenskoj anesteziji propofolom (20 ispitanika).

IV grupa (OS), (kontrolna grupa) - bolesnici kojima je crvuljak odstranjen otvorenom hirurškom metodom u opštoj balansiranoj anesteziji sevofluranom (20 ispitanika).

*Kriterijumi za uključivanje u studiju:*

- Deca bez značajnih udruženih bolesti i redovne terapije, ASA statusa I i II
- Bez podatka o ranijim stečenim oboljenjima sa zaostalim sekvelama
- Bez urođenih anomalija i komplikacija tokom porođaja
- Uzrasta od 3 do 17 godina
- Prosečne telesne težine za uzrast (u odnosu na BMI)
- Deca sa akutnim apendicitisom čiji je intraoperativni nalaz ukazivao na flegmonozno izmenjenu upalu crvuljka

*Kriterijumi za ne uključivanje u studiju:*

- Deca sa akutnim oboljenjima ostalih organa
- Deca koja imaju hronična oboljenja (astma, dijabetes, srčana oboljenja, autoimuna i druga oboljenja)
- Deca koja redovno uzimaju određenu terapiju
- Deca sa telesnom težinom ispod i iznad proseka za uzrast
- Deca sa perforiranim apendicitisom

#### **4.3. Metodologija istraživanja i praćeni parametri**

Sva deca kod kojih je indikovana apandektomija i koja su uključena u istraživanje su pregledana od strane anesteziologa pre intervencije. Sva deca su pre hirurške intervencije primila infuziju kristaloidnog rastvora i ukoliko je to bilo moguće sproveden je uobičajeni režim gladovanja po ASA protokolu preoperativnog gladovanja.

Za premedikaciju je 30 minuta pre početka hirurške intervencije dat i.v. Midazolam 0,1mg/kg.

Pre uvoda u opštu anesteziju sprovedena je preoksigenacija preko maske za lice u trajanju od 3 minuta.

Uvod u anesteziju je bio intravenski kod svih bolesnika gupe I i III sa propofolom 2 to 2.5 mg/kg; fentanil 1µg/kg i rocuroniumom 0.6-1 mg/kg, uz oksigenaciju 100% kiseonikom. Disajni put je obezbeđen endotrahealnim tubusom sa cuff-om. Mehanička ventilacija bolesnika kontrolisana pritiskom ili volumenom, sa  $V_t$  6-8ml/kg i frekvencom koja je odgovarajuća za uzrast deteta i koja je održavala vrednosti izdahnutog  $CO_2$  ( $EtCO_2$ ) u referentnim granicama. Upotrebljen je anesteziološki aparati firme Datex Ohmeda, tipa Avance S/5 i monitor Dash 2000, GE.

Održavanje anestezije u I i III grupi ispitanika je sprovedeno sa kontinuiranom infuzijom propofola 8-10 mg/kg, bolusima rocuronijum bromida za održavanje relaksacije od 0,2mg/kg i bolusima fentanila.

Kod ispitanika II i IV grupe anestezija je održavana inhalacionim anestetikom sevofluranom (u koncentracijama koje su bile potrebne da bi se vrednosti MAC-a održale na optimalnom nivou za uzrast deteta) uz smešu Vazduh :  $O_2$  = 50:50 i relaksant rocuronium-bromid u dozi od 0,2 mg/kg i bolus dozama fentanila.

Na buđenju je data reverzija neuromuskularnog bloka i analgetici, ketorolak (Zodol) 0,5mg/kg na 6 - 8 sati. Svi bolesnici su u postoperativnom periodu dobili antimikrobnu terapiju.

U istraživanim grupama bolesnika je vršeno poređenje nivoa oksidativnog stresa, stepena inflamatornog i kliničkog odgovora organizma.

Analizirani parametri vezani za oksidativni stres su indeks lipidne peroksidacije određivan indirektno preko produkta reakcije lipidne peroksidacije sa tiobarbiturnom kiselinom (TBARS- Tiobarbituric Acid Reactive Substances), pomoću UV-VIS spektrofotometra Agilent Technologies Ser. 8453. Reakcija je rađena iz prethodno zamrznutog seruma na  $-20^{\circ}\text{C}$ . Koncentracija TBARS je izražena u nmol/mg. Analize su vršene u specijalizovanim laboratorijama Zavoda za farmaciju Medicinskog fakulteta Univerziteta u Novom Sadu.

Stepen inflamatornog odgovora na stres praćen je analizom IL-6 i broja leukocita u perifernoj krvi. Određivan je IL-6 Eliza metodom (proizvođač *eBioscience*® testovi Platinum ELISA, Human IL-6 High Sensitivity, *BMS213HS*) u laboratoriji Klinike za infektivne bolesti, Kliničkog centra Vojvodine u Novom Sadu iz prethodno zamrznutog seruma na  $-20^{\circ}\text{C}$ . Gasne analize krvi sa vrednostima gluze i krvna slika su rađene odmah, iz uzoraka pune krvi sa antikoagulansom etilendiamin tetrasirćetna kiselina (EDTA), i to glukoza na aparatu *Biosen*, a krvna slika na hematološkom brojaču sa 18 parametara *Micros ES 60, France*.

Od kliničkih parametara koji mogu ukazati na stres praćeni se neinvazivno meren arterijski krvni pritisak (TA), elektrokardiogram (EKG), puls-broj otkucaja u minuti (P), pulsna oksimetrija ( $\text{SpO}_2$ ) i kapnometrija ( $\text{EtCO}_2$ ).

#### **4.4. Uzimanje i uzorkovanje materijala**

Krv za analizu (0,5ml po uzorku) je uzimana iz već prethodno plasirane intravenske kanile u EDTA vacutainere. Uzorci krvi sa EDTA su centrifugirani a dobijena plazma je čuvana na -20°C u periodu kraćem od 3 meseca. Uzorkovanje je vršeno u tri vremena: 10 minuta po uvodu deteta u opštu anesteziju; u momentu ispuštanja vazduha iz trbušne duplje u I i II grupi, odnosno u momentu vađenja slepog creva iz trbušne duplje u III i IV grupi; i 12 časova nakon završetka operacije.

#### **4.5. Statistička obrada podataka**

Nakon obavljenog ispitivanja izvršena je sistematizacija i kategorizacija podataka i formirana je baza podataka za svaku ispitivanu osobu u programu EXCEL for Windows. Za statističku obradu podataka korišćen je programski paketi IBM SPSS 20 Statistics.

Deskriptivnom statistikom je određena prosečna vrednost  $\bar{X}$ , standardna devijacija (SD), minimalna (Min) i maksimalna (Max) vrednost, koeficijent asimetrije Skjunis, koeficijent zakrivljenosti Kurtozis, 95% interval poverenja (95% IP), frekvencija i procenat (N i %) u zavisnosti od varijabli. Za poređenje kontinuiranih varijabli korišćen je Studentov t-test nezavisnih uzoraka i neparametrijski Man-Vitnjev U test. Za utvrđivanje razlika između tri ispitivana vremena korišćen je t-test uparenih uzoraka i neparametrijski Wilcoxonov test ranga.

Jednofaktorska analiza varijanse (ANOVA) različitih grupa s naknadnim testovima se koristila za analizu razlika intervalnih promenljivih, a za kategoričke varijable Kruskal-Wallis test.

Za podatke čije su se vrednosti statistički značajno razlikovale u inicijalnom momentu merenja, analiza intervalnih promenljivih sprovedena je analizom kovarijanse (ANCOVA). Za utvrđivanje između kojih grupa su te razlike statistički značajne

koristio se Tukey, LSD Post Hoc test parova grupa. Za utvrđivanje razlika intervalnih promenljivih u toku ispitivanog vremena korišćena je jednofaktorska analiza varijanse sa ponovljenim merenjima i Fridmanov test za kategoričke varijable.

Analizirane su korelacije između parametara gasnih analiza i parametra stresa. Veze između dva parametra u okviru parametara gasnih analiza, a zatim i parametara stresa dobijene su Pirsonovom ili Spirmanovom korelacionom analizom u zavisnosti od vrste podataka.

Za testiranje hipoteza razlike učestalosti (distribucija) posmatranih parametara korišćen je  $\chi^2$  test. Statistički značajna razlika je definisana za p vrednost manju od 0,05. Podaci su predstavljeni tabelarno i grafički.

## 5. REZULTATI

### 5.1. Demografski podaci ispitanika

Uzorak je činilo 120 bolesnika obolelih od apendicitisa hospitalizovanih na Klinici za dečju hirurgiju IZZZDIOV koji su ispunjavali kriterijume za uključivanje u studiju. Prosečna starost bolesnika bila je  $11,8 \pm 3,17$  godina (raspon 7-17,5). Nije bilo razlike u uzrastu bolesnika po grupama ( $F=1,663$ ;  $p=0,179$ ). (Tabela 1.)

Tabela 1. Prosečna starost bolesnika

Starost	N	X	SD	Min	Max	F	p*
LP	40	11,98	3,16	7	17,5	1,663	0,179
LS	40	10,96	3,09	7	17,5		
OP	20	12,60	2,80	8	17,5		
OS	20	12,40	3,52	7	17,5		

\*ANOVA

Bolesnici su bili telesne težine (kg) prosečno  $45,53 \pm 15,99$ kg, u rasponu od 22 do 90kg. Nije bilo statistički značajne razlike između telesne težine bolesnika po ispitivanim grupama ( $F=1,517$ ;  $p=0,214$ ). (Tabela 2.)

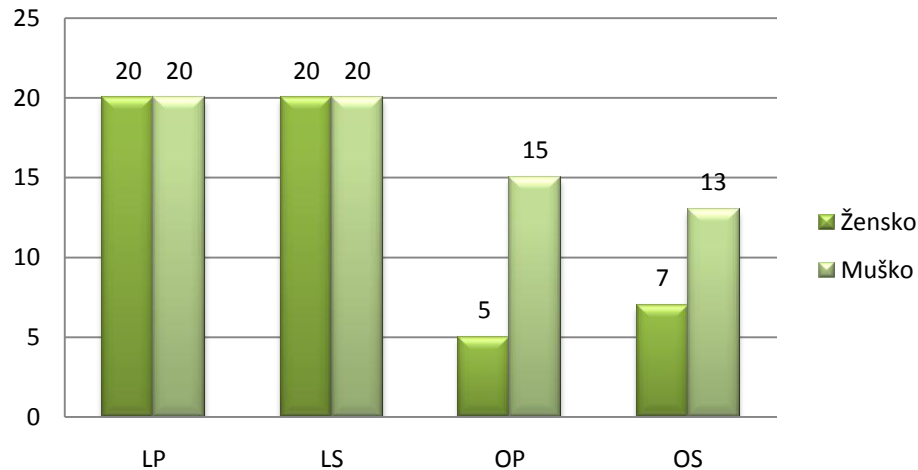
Tabela 2. Telesna težina ispitanika

Telesna težina	N	X	SD	Min	Max	F	p
LP	40	47,62	17,01	22,0	90,0	1,517	0,214
LS	40	41,43	11,88	23,0	80,0		
OP	20	45,65	16,61	23,0	74,0		
OS	20	49,42	19,54	22,0	90,0		

\*ANOVA

Distribucija po polu u svim grupama pokazuje veću zastupljenost muškog u odnosu na ženski pol, ukupno 68 (56,7%) bolesnika muškog i 52 (44,3%) ženskog pola, a razlika nije od statističke značajnosti ( $\chi^2=4,75$ ;  $p=0,19$ ). (Grafikon 1.)

Grafikon 1. Distribucija ispitanika po polu



## 5.2. Parametri anestezije za hirurške intervencije od značaja za istraživanje

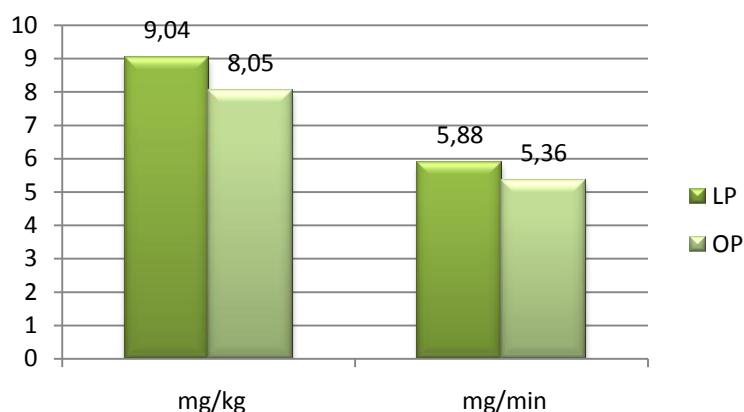
U svim ispitivanim grupama, uvod u anesteziju bio je intravenski propofolom. Jednofaktorskom analizom varijanse (ANOVA), nije nađena statistički značajna razlika u uvodnim dozama propofola među grupama (mg/kg). Svi bolesnici su primili prosečno  $2,44 \pm 0,27$ mg/kg, u rasponu od 1,4 do 3,2mg/kg ( $F=1,666$ ;  $p=0,178$ ).

Anestezija je u grupi LP i u grupi OP održavana propofolom, a prosečno su po kilogramu u toku anestezije bolesnici primili u grupi LP:  $9,04 \pm 3,13$ mg/kg, u grupi OP:  $8,05 \pm 3,37$ mg/kg, razlika je bila bez značajnosti (T-test nezavisnih uzoraka,  $t=1,122$ ;  $p=0,266$ ).

Posmatrano po minutima trajanja intervencije, bolesnici su primili profol u grupi LP  $5,89 \pm 2,87$ mg/min i u grupi OP  $5,36 \pm 2,83$ mg/min. Razlika je bila bez statističke značajnosti (T-test nezavisnih uzoraka,  $t=0,67$ ;  $p=0,505$ ). (Grafikon 2.)

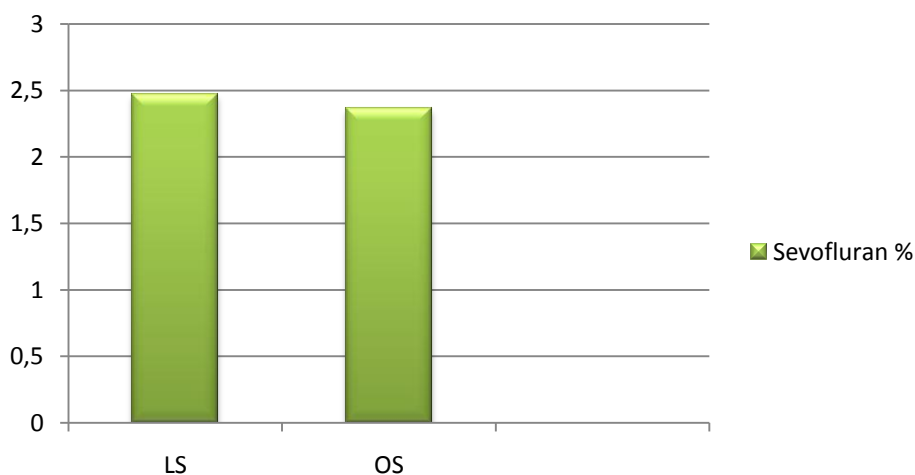


Grafikon 2. Doze propofola za održavanje anestezije



U grupama LS i OS, opšta anestezija je održavana sevofluranom. Vrednost sevoflurana u toku anestezije izražavana je u %, i dobijene vrednosti su bile u grupi LS  $2,47 \pm 0,19\%$ , a u grupi OS  $2,36 \pm 0,27\%$ . Razlika je bila bez statističke značajnosti (T-test nezavisnih uzoraka,  $t=1,635$ ,  $p=0,113$ ). (Grafikon 3.)

Grafikon 3. Doze sevoflurana % za održavanje anestezije



Izračunate su srednje vrednosti trajanja hirurške intervencije apendektomije klasičnom ili laparoskopskom metodom. Obzirom na činjenicu da dužine trajanja intervencija značajno odstupaju od normalne raspodele za poređenje između grupa korišćeni su neparametrijski testovi. Hirurška intervencija apendektomije trajala je nešto duže kod laparoskopskih apendektomija, a razlika između dužine trajanja operacija

crvuljka klasičnom ili laparoskopskom metodom nije bila statistički značajna ( $\chi^2=5,912$ ;  $p=0,116$ ). Prosečno trajanje hirurške intervencije u celokupnom uzorku iznosilo je  $72,21 \pm 18,12$  minuta, sa rasponom od 40 do 120 minuta. Statistička značajnost prikazana je Kruskal-Wallis-ovim testom. (Tabela 3.)

Tabela 3. Dužina trajanja intervencija

	N	X	SD	Min	Max	$\chi^2^*$	p
1 LP	40	74,75	20,53	45	120	5,912	0,116
2 LS	40	74,75	15,97	60	120		
3 OP	20	69,25	16,80	45	105		
4 OS	20	65,00	17,16	40	105		
Ukupno	120	72,21	18,12	40	120		

\*Kruskal Wallis

Utvdili smo i srednje vrednosti vremena potrebne za hirurško odstranjenje crvuljka i uporedili ih među grupama. S obzirom na činjenicu da vremena značajno odstupaju od normalne raspodele za poređenje između grupa korišćeni su neparametrijski testovi (Kruskal Wallis). Sva vremena bila su slična bez obzira na metodu hirurške intervencije i među njima nije bilo statističke značajnosti ( $\chi^2=0,396$ ;  $p=0,941$ ). U celokupnom uzorku je bilo potrebno prosečno  $49,63 \pm 13,04$  minuta da se slepo crevo odstrani iz trbuha. (Tabela 4.)

Tabela 4. Vreme potrebno za odstranjenje slepog creva

	N	X	SD	Min	Max	$\chi^2^*$	p
1 LP	40	49,88	13,84	35	80	0,396	0,941
2 LS	40	49,95	12,11	35	80		
3 OP	20	49,95	13,22	34	80		
4 OS	20	48,20	13,87	25	80		
Ukupno	120	49,63	13,03	25	80		

\*Kruskal Wallis

U svim posmatranim hirurškim intervencijama, intraoperativni bol je bio kupiran fentanilom, iz grupe opioidnih analgetika. Posmatranjem količine ovog leka koju su deca tokom operacije primila (mcg/kg), primećeno je da su deca u grupi LS bila manje bolna i zahtevala manje analgezije od dece u grupi LP  $3,4 \pm 0,86$  vs.  $3,49 \pm 1,01$  ( $p= 0,964$ ); i da su deca u grupi OS iz istog razloga zahtevala manje analgetika od grupe OP,  $3,23 \pm 0,803$  vs.  $3,54 \pm 0,94$  ( $p=0,708$ ), ali razlike nisu bile statistički značajne. Jednofaktorskom analizom varijanse (ANOVA) nije pronađena statistički značajna razlika između doza fentanila u toku hirurških intervencija laparoskopija i otvorena hirurgija rađenim sa različitim anestheticima ( $F=0,501$ ;  $p=0,683$ ). (Tabela 5.) Uporedili smo jednofaktorskom analizom varijanse i količine fentanila koje su deca primila u odnosu na dužinu trajanje intervencije (mcg/min), ovom analizom takođe nije nađena statistički značajna razlika po grupama ( $F= 2,34$ ;  $p=0,77$ ).

Tabela 5. Doze fentanyla za održavanje anestezije

	N	X	SD	Min	Max	F	p*
1 LP	40	3,49	1,01	1,6	6,7	0,501	0,683
2 LS	40	3,40	0,86	1,4	5,4		
3 OP	20	3,54	0,93	2,5	5,3		
4 OS	20	3,23	0,80	1,6	4,7		
Ukupno	120	3,42	0,91	1,4	6,7		

\*ANOVA

### 5.3. Klinički monitoring

#### 5.3.1. Pulsna oksimetrija (SpO<sub>2</sub>)

Analizirane su izmerene vrednosti pulsne oksimetrije (SpO<sub>2</sub>), inicijalno (SpO<sub>2a</sub>) i u momentu vađenja slepog creva (SpO<sub>2b</sub>). Nakon provere uslova o normalnosti

raspodele i homogenosti varijansi, za poređenje vrednosti SpO<sub>2</sub> između grupa korišćeni su neparametrijski testovi. (Grafikon 4.)

Kruskal Wallis test pokazao je da se grupe ispitanika ne razlikuju statistički značajno po vrednostima SpO<sub>2</sub> u dva vremena ( SpO<sub>2</sub>a,  $\chi^2= 1,381$ ; p = 0,710 i SpO<sub>2</sub>b,  $\chi^2= 0,155$ ; p = 0,984) posmatrano u odnosu na anestetik i u odnosu na vrstu hirurške intervencije. (Tabela 6.)

Grafikon 4. Raspodele vrednosti SpO<sub>2</sub> po grupama

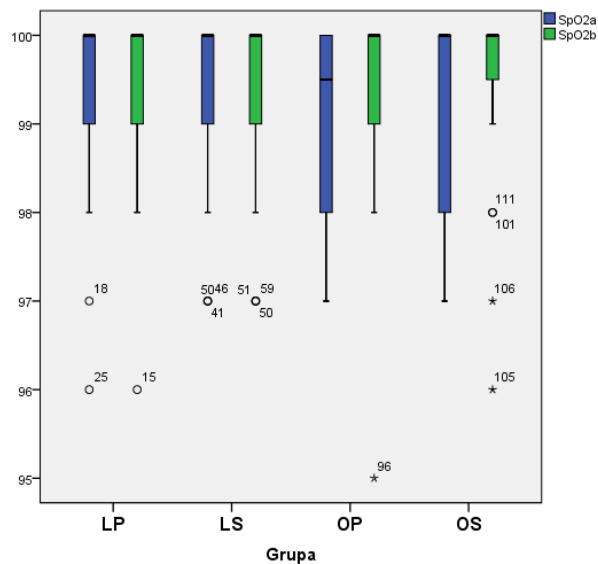


Tabela 6. Poređenje vrednosti SpO<sub>2</sub> po posmatranim grupama

		N	X	SD	Med	Min	Max	$\chi^2$	p*
SpO <sub>2</sub> a	LP	40	99,43	0,93	100	96	100	1,381	0,710
	LS	40	99,35	0,92	100	97	100		
	OP	20	99,15	0,98	99,5	97	100		
	OS	20	99,20	1,10	100	97	100		
SpO <sub>2</sub> b	LP	40	99,53	0,84	100	96	100	0,155	0,984
	LS	40	99,45	0,93	100	97	100		
	OP	20	99,45	1,19	100	95	100		
	OS	20	99,40	1,18	100	96	100		

\*Kruskal Wallis

Posmatranjem uticaja vremena na vrednosti SpO<sub>2</sub> primetili smo da je u svakoj posmatranoj grupi SpO<sub>2</sub> u posmatranom vremenskom intervalu porastao.

Statističkom analizom, u svim posmatranim grupama, Vilkoksonov test ranga pokazao je da porast SpO<sub>2</sub> u posmatranom vremenskom intervalu nije bio od statističke značajnosti i da su vrednosti SpO<sub>2</sub> u svim grupama tokom intervencija ostajale u granici referentnih vrednosti. (Tabela 7.)

Tabela 7. Promena SpO<sub>2</sub> u posmatranom vremenskom intervalu

SpO <sub>2</sub> a i SpO <sub>2</sub> b	Z	p*
LP	-0,780	0,435
LS	-0,711	0,477
OP	-1,300	0,194
OS	-0,844	0,399

\*Wilcoxon

### 5.3.2. Kapnometrija (EtCO<sub>2</sub>)

Analiza EtCO<sub>2</sub> u dva momenta merenjaja je nakon provere uslova o normalnosti i homogenosti raspodele urađena parametrijskim testovima.

Jednofaktorskom analizom varijanse (ANOVA) poredene su između različitih grupa pacijenata srednje vrednosti EtCO<sub>2</sub> izmerene u dva vremena posmatranja, inicijalno (EtCO<sub>2</sub>a) i u momentu vađenja apendiksa (EtCO<sub>2</sub>b).

Vrednosti EtCO<sub>2</sub> merene inicijalno (F= 0,518; p= 0,671) i u momentu vađenja slepog creva (F= 0,965; p= 0,412) nisu se statistički značajno razlikovale po grupama, bez obzira na vrstu hirurgije i na primenjeni anestetik. (Tabela 8.)

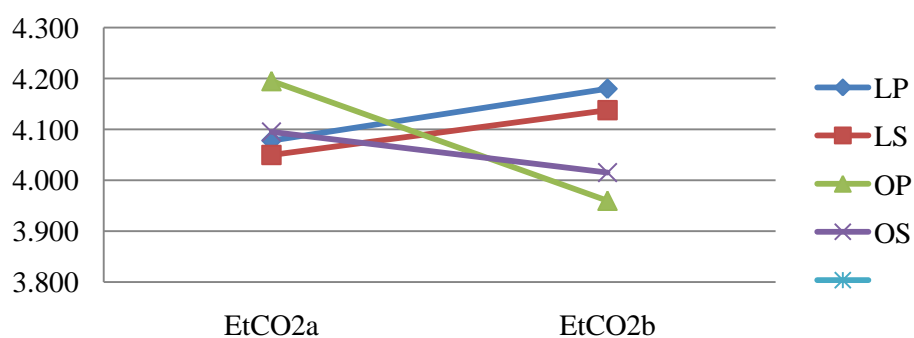
Tabela 8. Prođenje vrednosti EtCO<sub>2</sub> po grupama

		N	X	SD	Min	Max	F	p
EtCO <sub>2</sub> a	1 LP	40	4,07	0,33	3,5	4,8	0,518	0,671
	2 LS	40	4,05	0,46	3,2	5,5		
	3 OP	20	4,19	0,55	3,1	5,4		
	4 OS	20	4,09	0,38	3,4	4,8		
EtCO <sub>2</sub> b	1 LP	40	4,18	0,56	3,0	5,7	0,965	0,412
	2 LS	40	4,13	0,55	3,2	5,5		
	3 OP	20	3,96	0,57	3,3	5,6		
	4 OS	20	4,01	0,40	3,5	4,8		

\*ANOVA

Posmatranjem promene vrednosti EtCO<sub>2</sub>u posmatranom vremenskom intervalu, uočeno je da su vrednosti EtCO<sub>2</sub> u toku laparoskopskih procedura rasle, a da su u toku klasičnih apendektomija padale. (Grafikon 5.)

Grafikon 5. Promene vrednosti EtCO<sub>2</sub> tokom apendektomije



U nameri da se ispita statistička značajnost promene vrednosti EtCO<sub>2</sub> kroz vreme (da se utvrdi da li postoji statistički značajna promena vrednosti između EtCO<sub>2</sub>a i EtCO<sub>2</sub>b) u svakoj grupi poređene su vrednosti T-testom uparenih uzoraka. Ni u jednoj grupi nije nađena statistički značajna razlika u promeni ovog parametra, što je pokazalo

da se EtCO<sub>2</sub> nije menjao ni u odnosu na vrstu hirurške intervencije ni u odnosu na vrstu primenjenog anestetika. (Tabela 9.)

Tabela 9. Promena EtCO<sub>2</sub> u dva vremena merenja

EtCO <sub>2</sub> a – EtCO <sub>2</sub> b	X	SD	Interval 95% pouzdanosti		t	df	p*
			Donje	Gornje			
LP	-0,10	0,48	-0,25	0,05	-1,344	39	0,187
LS	-0,08	0,55	-0,26	0,08	-1,002	39	0,323
OP	0,24	0,58	-0,03	0,51	1,813	19	0,086
OS	0,08	0,56	-0,18	0,34	0,639	19	0,530

\*T test uparenih uzoraka

### 5.3.3. Sistolni arterijski pritisak

Nakon provere uslova o normalnosti raspodele i homogenosti varijanse sistolni pritisak posmatran u tri vremena merenja (Sistolni a, Sistolni b, Sistolni c) je analiziran kod svih bolesnika jednofaktorskom analizom varijanse (ANOVA). Posmatrane četiri grupe bolesnika imale su u inicijalnom momentu merenja vrednosti koje su bile bez statistički značajne razlike (F= 1,209; p= 0,310). U drugom momentu merenja nađena je razlika koja je statistički značajna (F= 4,131; p= 0,008). Naknadnim (Post hoc, Tukey LSD) analizama uvrđeno je da su vrednosti iz grupe LP značajno veće od vrednosti u grupi LS (p=0,007) dok se ostale grupe međusobno statistički ne razlikuju. Dobijeni rezultati pokazuju da na vrednosti sistolnog pritiska nije uticala vrsta hirurgije već su uticaj imali anestetici i to samo tokom laparoskopske hirurgije.

U trećem posmatranom vremenu nije bilo statistički značajne razlike u vrednostima sistolnog pritiska po grupama (F = 0,621; p= 0,603). (Tabela 10.)

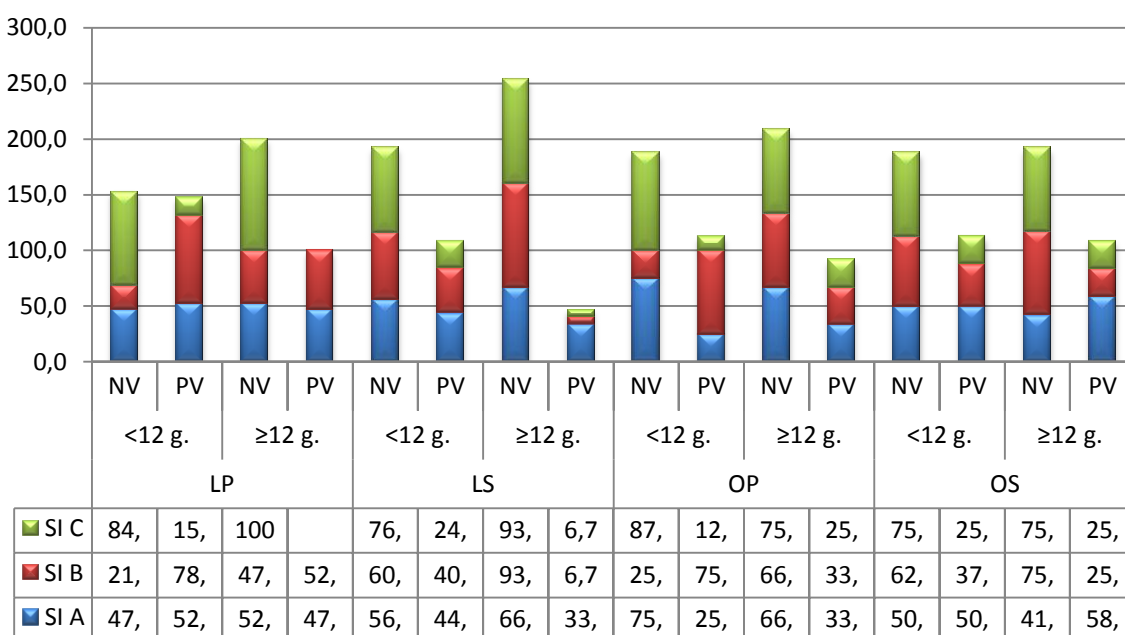
Tabela 10. Upoređivanje vrednosti sistolnog pritiska u posmatranom vremenskom intervalu

	Sistolni a	Sistolni b	Sistolni c
	p*	p*	p*
LP i LS	0,273	<b>0,007</b>	0,924
OP i OS	0,996	0,980	1,000
LP i OP	0,588	0,078	0,937
LS i OS	0,952	0,898	0,670

\*Post hoc, Tukey LSD

Bolesnici su po uzrastu podeljeni u dve grupe, a vrednosti njihovog sistolnog pritiska upoređivane sa referentnim vrednostima sistolnog pritiska za uzrast. (Grafikon 6.)

Grafikon 6. Sistolni pritisak (% ispitanika)



Posmatranjem promene vrednosti sistolnog pritiska kroz vreme u različitim grupama ispitanika, dobijen je podatak da se i kod laparoskopskih, i kod otvorenih metoda sistolni pritisak značajno menjao tokom vremena. (Tabela 11.)



Tabela 11. Promene vrednosti sistolnog pritiska u posmatranom vremenskom intervalu

		X	SD	Wiliks'		post hoc		
				lambda p*	Parcijalni Eta kvadrat	p (a-b)	p (a-c)	p (b-c)
LP	sistolni (a)	114,78	12,73	0,000	0,735	0,541	0,000	0,000
	sistolni (b)	117,50	8,64					
	sistolni (c)	103,98	7,04					
LS	sistolni (a)	109,13	14,40	0,000	0,711	1,000	0,000	0,029
	sistolni (b)	107,63	9,30					
	sistolni (c)	102,73	8,80					
OP	sistolni (a)	109,95	13,28	0,008	0,413	1,000	0,007	1,000
	sistolni (b)	108,55	25,37					
	sistolni (c)	105,40	9,29					
OS	sistolni (a)	111,15	15,87	0,008	0,416	1,000	0,047	0,051
	sistolni (b)	110,20	11,53					
	sistolni (c)	105,50	11,89					

\*Jednofaktorska analiza varijanse ponovljenih merenja

Kod laparoskopskih i kod otvorenih intervencija došlo je do statistički značajnog pada sistolnog pritiska u periodu od 12 sati posle intervencije u odnosu na inicijalne vrednosti, LP  $p=0,00$  i LS  $p=0,00$  i OP  $p=0,007$  i OS  $p=0,047$ . Promena sistolnog pritiska tokom operacije je bila statistički neznačajna kod laparoskopskih i otvorenih metoda. Nakon laparoskopskih intervencija došlo je do značajnijeg pada sistolnog pritiska u obe grupe (LP i LS) u periodu od 12 sati posle intervencije u odnosu na moment vađenja slepog creva (LP,  $p=0,00$  i LS,  $p=0,029$ ), dok je kod bolesnika operisanih otvorenom metodom sistolni pritisak u ovom periodu bio bez značajne promene. Veličina uticaja vremena izražena kroz Partial Eta Square za sistolni pritisak pokazuje veliki uticaj ( $>0,14$  za sve grupe), pri čemu je najveći za grupu LP.

#### 5.3.4. Dijastolni pritisak

Nakon provere uslova o normalnosti raspodele i homogenosti varijanse, jednofaktorskom analizom varijanse (ANOVA), analizirane su vrednosti dijastolnog

pritiska u tri vremena merenja (Dijastolni a, Dijastolni b, Dijastolni c). Nije bilo statistički značajne razlike u inicijalnim vrednostima dijastolnog pritiska po posmatranim grupama ( $F= 1,510$ ;  $p=0,216$ ).

U momentu vađenja apendiksa razlika dijastolnog pritiska je bila statistički značajna ( $F= 6,752$ ;  $p= 0,00$ ). Naknadnim analizama (Post hoc, Tukey LSD) je utvrđeno da je dijastolni pritisak bio viši u grupi LP u odnosu na grupu LS ( $p= 0,00$ ), što je pokazalo da vrsta hirurgije nija imala uticaja na vrednosti dijastolnog pritiska, i da je pritisak zavisio od vrste primenjenog anestetika. U periodu od 12h nakon hirurške intervencije, nije bilo statistički značajne razlike u posmatranim grupama ( $F= 2,816$ ;  $p= 0,042$ ). (Tabela 12.)

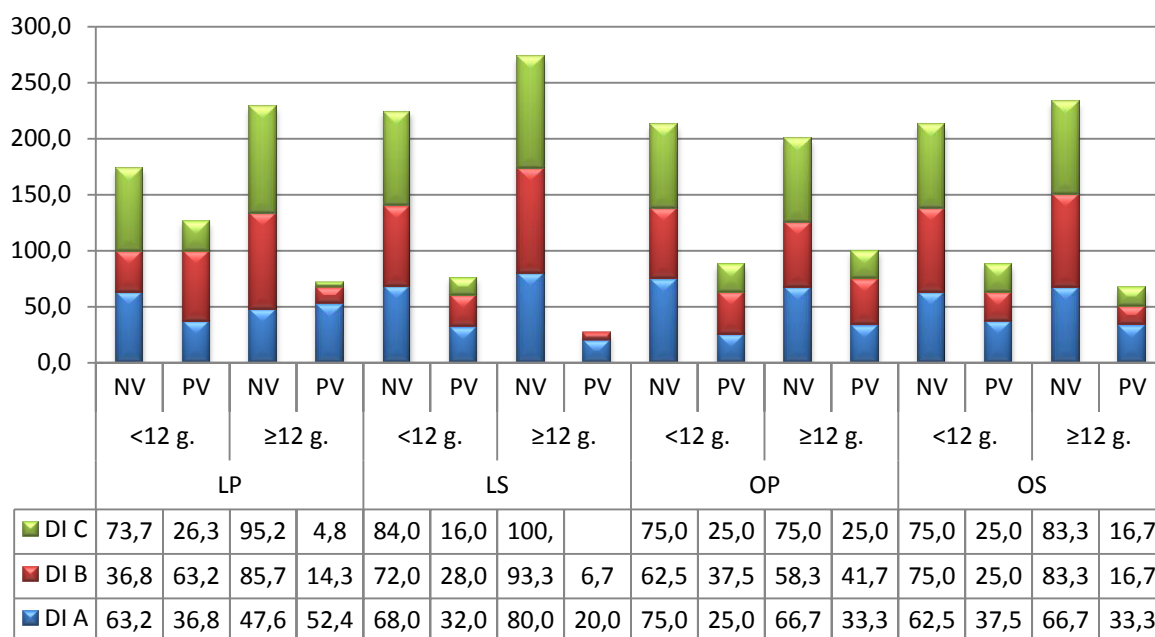
Tabela 12. Upoređivanje vrednosti diastolnog pritiska u posmatranom vremenskom intervalu

	Diastolni A	Diastolni B	Diastolni C
	p*	p*	p*
LP i LS	0,156	<b>0,000</b>	0,410
OP i OS	1,000	0,657	1,000
LP i OP	0,710	0,861	0,700
LS i OS	0,903	0,493	0,085

\*Post hoc, Tukey LSD

Analizirali smo i vrednosti dijastolnog pritiska u odnosu na granicu referentnih vrednosti za uzrast. (Grafikon 7.)

Grafikon 7. Dijastolni pritisak (% ispitanika)



U cilju da se ispituju promene vrednosti dijastolnog pritiska u posmatranom vremenskom intervalu, urađena je jednofaktorska analiza varijanse ponovljenih merenja. Analizom podataka uvrđeno je da se dijastolni pritisak statistički značajno menjao samo u postoperativnom periodu posle laparoskopske hirurgije. Zabeležen je statistički značajan pad vrednosti dijastolnog pritiska 12 časova nakon hirurške intervencije u odnosu na inicijalne vrednosti i u grupi LP,  $p=0,001$  i u grupi LS,  $p=0,009$ . U grupi LP dijastolni pritisak je statistički značajno pao i u periodu od momenta vađenja apendiksa do 12 časova posle hirurške intervencije  $p=0,00$ , dok u ostalim posmatranim grupama ovo nije bio slučaj. Veličina uticaja vremena izražena kroz Partial Eta Square za sistolni pritisak pokazuje veliki uticaj  $>0,14$  za grupe LP i LS. (Tabela 13.)

Tabela 13. Promene vrednosti diastolnog pritiska u posmatranom vremenskom intervalu

		X	SD	Wiliks'		post hoc		
				lambda p*	Parcijalni Eta kvadrat	p (a-b)	p (a-c)	p (b-c)
LP	dijastolni (a)	70,40	12,53	0,000	0,542	1,000	0,001	0,000
	dijastolni (b)	71,40	11,05					
	dijastolni (c)	63,78	8,65					
LS	dijastolni (a)	64,43	11,09	0,010	0,216	0,489	0,009	1,000
	dijastolni (b)	61,73	8,92					
	dijastolni (c)	60,48	9,28					
OP	dijastolni (a)	66,70	13,61	0,232	-	0,725	1,000	0,250
	dijastolni (b)	69,25	11,30					
	dijastolni (c)	66,60	10,98					
OS	dijastolni (a)	66,80	14,77	0,876	-	1,000	1,000	1,000
	dijastolni (b)	65,60	8,31					
	dijastolni (c)	66,70	10,06					

\*Jednofaktorska analiza varijanse ponovljenih merenja

### 5.3.5. Srednji arterijski pritisak (MAP)

Vrednosti srednjeg arterijskog pritiska su izračunate na osnovu vrednosti sistolnog i diastolnog arterijskog pritiska. Nakon provere uslova o normalnosti raspodele i homogenosti varijanse, jednofaktorskom analizom varijanse (ANOVA), analizirane su vrednosti MAP-a u tri vremena merenja (MAPa, MAPb, MAPc). Tokom inicijalnog merenja vrednosti MAP-a nisu se statistički značajno razlikovale među grupama ( $F= 1,617$ ;  $p= 0,189$ ).

U momentu vađenja apendiksa razlika je bila statistički značajna ( $F= 8,051$ ;  $p=0,000$ ). Dobijeno je da su vrednosti MAP-a bile statistički značajno niže tokom laparoskopije u grupi LS od grupe LP ( $p= 0,000$ ), a da u ostalim posmatranim grupama nije bilo značajne razlike. Rezultat je pokazao da na vrednosti MAP-a nije uticala vrsta hirurgije već samo vrsta primenjenog anestetika. Merenjem vrednosti 12 časova nakon

intervencije nije nađena statistički značajna razlika među različitim grupama ( $F= 2,361$ ;  $p= 0,075$ ). (Tabela 14.)

Posmatranjem promene MAP tokom posmatranog vremenskog intervala, primećeno je da je MAP tokom laparoskopije značajno porastao kod dece rađene propofolom, a da je pao kod dece rađene sevofluranom.

Tabela 14. Vrednosti srednjeg arterijskog pritiska u posmatranom vremenskom intervalu

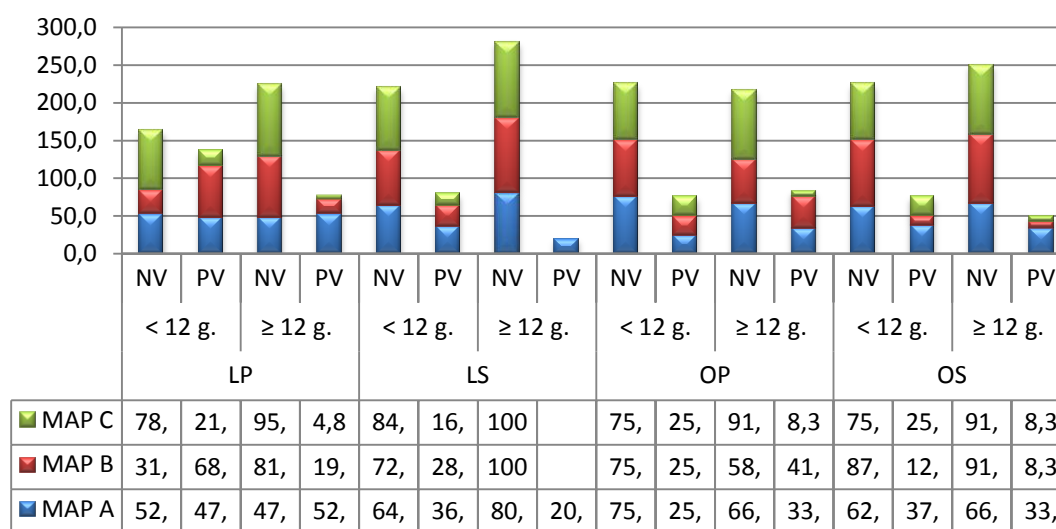
	MAP a	MAP b	MAP c
	p*	p*	p*
LP i LS	0,137	<b>0,000</b>	0,512
OP i OS	1,000	0,914	1,000
LP i OP	0,634	0,282	0,718
LS i OS	0,895	0,486	0,140

\*Post hoc, Tukey LSD

Analizirane su i vrednosti MAP u odnosu na granicu referentnih vrednosti.

(Grafikon 8.)

Grafikon 8. MAP (% ispitanika)



Posmatranjem promene MAP-a kroz vreme među različitim grupama je dobijen podatak da se MAP statistički značajno menjao samo tokom laparoskopskih intervencija.

Zabeležen je statistički značajan pad vrednosti MAP-a 12 časova nakon hirurške intervencije u odnosu na inicijalne vrednosti i u grupi LP  $p = 0,00$  i u grupi LS  $p=0,00$ .

U grupi LP MAP je statistički značajno pao i u periodu od momenta vađenja apendiksa do 12 časova posle hirurške intervencije  $p= 0,00$ , dok u stalim posmatranim grupama ovo nije bio slučaj. (Tabela 15.)

Tabela 15. Promene vrednosti srednjeg arterijskog pritiska u posmatranom vremenskom intervalu

		X	SD	Wiliks'		post hoc		
				lambda p*	Parcijalni Eta kvadrat	p (a-b)	p (a-c)	p (b-c)
LP	MAP(a)	85,13	11,31	0,000	0,724	1,000	0,000	0,000
	MAP(b)	86,75	9,34					
	MAP(c)	77,15	7,16					
LS	MAP(a)	79,28	11,16	0,000	0,445	0,747	0,000	0,201
	MAP(b)	77,00	7,83					
	MAP(c)	74,53	8,11					
OP	MAP(a)	81,20	12,45	0,210	-	1,000	0,582	0,820
	MAP(b)	82,35	11,39					
	MAP(c)	79,60	9,85					
OS	MAP(a)	81,60	14,54	0,507	-	1,000	1,000	1,000
	MAP(b)	80,50	7,49					
	MAP(c)	79,55	10,12					

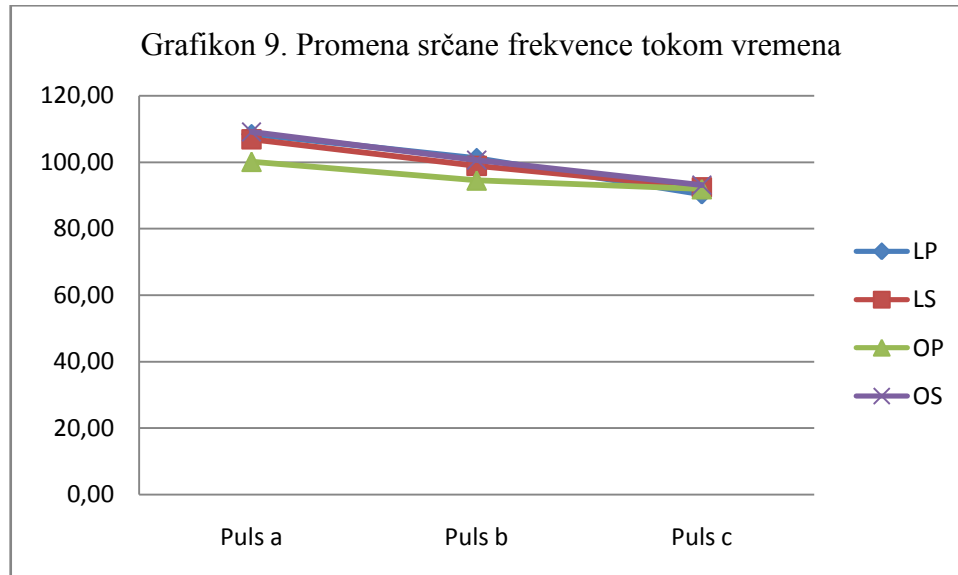
\*Jednofaktorska analiza varijanse ponovljenih merenja

### 5.3.6. Srčana frekvenca

Nakon provere uslova o normalnosti raspodele i homogenosti varijanse jednofaktorskom analizom varijanse (ANOVA) analizirane su vrednosti srčane frekvence u tri vremena merenja među ispitanicima u sve četiri grupe (Puls a, Puls b, Puls c). Proverom statističke značajnosti nije nađena statistički značajna razlika u vrednostima srčane frekvence izmerenog inicijalno ( $F= 1,336$ ;  $p= 0,266$ ), u momentu vađenja apendiksa ( $F = 1,092$ ;  $p = 0,355$ ) i 12 časova nakon hirurške intervencije

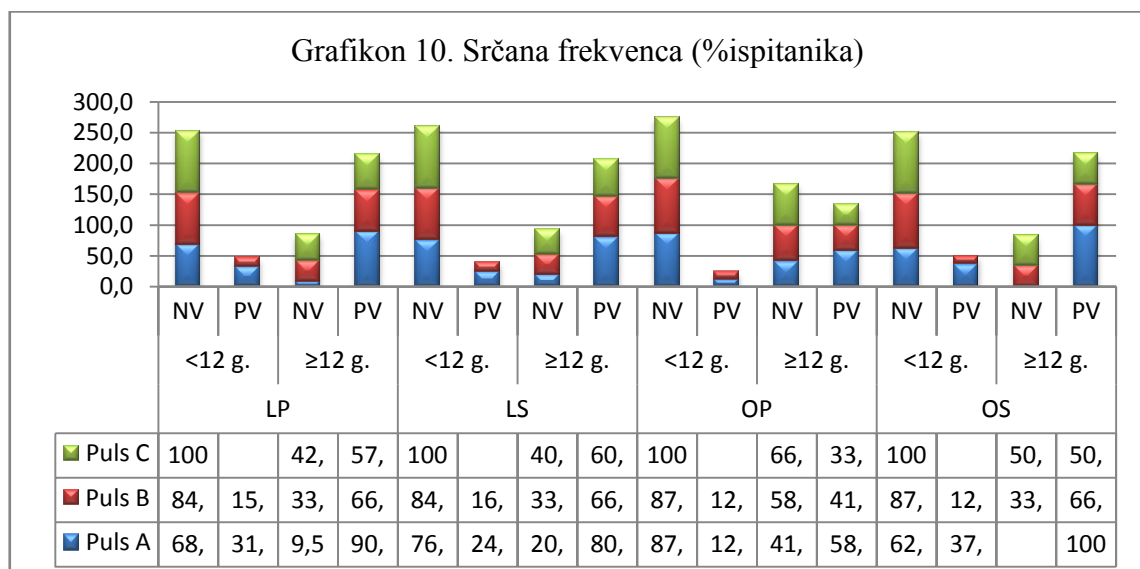
( $F=0,365$ ;  $p= 0,779$ ). Dobijen rezultat je značio da ni vrsta hirurgije ni vrsta primenjenog anestetika nije uticala na vrednosti srčane frekvence među ispitanicima.

(Grafikon 9.) Posmatranjem promene srčane frekvence kroz vreme uočeno je da je u svim grupama srčana frekvencija pada tokom posmatranog vremenskog intervala.



Analizirane su vrednosti srčane frekvence u odnosu na referentne vrednosti za uzrast.

(Grafikon 10.)



Jednofaktorskom analizom ponovljenih merenja utvrđeno je da se u svim posmatranim grupama puls statistički značajno menjao kroz vreme. U intraoperativnom

periodu, period između inicijalnog merenja i momenta vađenja apendiksa, došlo je do statistički značajnog pada pulsa u odnosu na inicijalne vrednosti u svim grupama, (LP,  $p= 0,006$ ; LS,  $p= 0,012$ ; OS,  $p= 0,003$ ) osim u grupi OP.

Tokom laparoskopskih procedura, puls je bio niži i u postoperativnom periodu, odnosno vrednosti pulsa bile su niže 12 časova nakon intervencije u odnosu na inicijalne vrednosti i u odnosu na moment vađenja crvuljka (LP,  $p= 0,00$ ; LS,  $p= 0,00$ ). Kod dece operisane klasično u grupi OS puls je bio niži 12 časova nakon intervencije u odnosu i na inicijalne  $p= 0,014$  i na vrednosti u momentu vađenja crvuljka  $p=0,00$ . U grupi OP jedino su se razlikovale inicijalno izmerene vrednosti od vrednosti 12 časova nakon intervencije  $p=0,023$ . (Tabela 16.)

Tabela 16. Promene vrednosti srčane frekvence u posmatranom vremenskom intervalu

				Wiliks'		post hoc		
		X	SD	lambda p*	Parcija lni Eta kvadrat	p (a-b)	p (a-c)	p (b-c)
LP	puls(a)	108,38	16,02	0,000	0,541	0,006	0,000	0,000
	puls(b)	101,20	15,32					
	puls(c)	90,35	9,81					
LS	puls(a)	106,85	18,53	0,000	0,534	0,012	0,000	0,004
	puls(b)	98,88	13,75					
	puls(c)	92,40	10,82					
OP	puls(a)	100,10	14,71	0,005	0,447	0,382	0,023	0,345
	puls(b)	94,50	13,89					
	puls(c)	91,90	11,43					
OS	puls(a)	109,10	14,98	0,000	0,640	0,003	0,000	0,014
	puls(b)	100,65	12,03					
	puls(c)	93,10	13,02					

\*Jednofaktorska analiza varijanse ponovljenih merenja

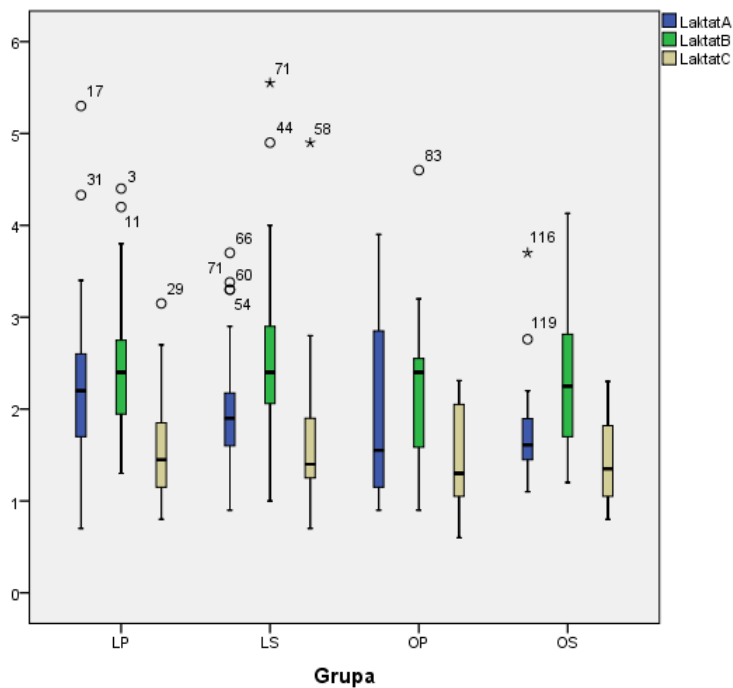


## 5.4. Metabolički odgovor i acidobazna ravnoteža

### 5.4.1. Laktat

Nakon provere uslova o normalnosti raspodele i homogenosti varijanse urađena je jednofaktorska analiza varijanse (ANOVA) vrednosti laktata u tri vremena merenja među ispitanicima u svim grupama. Analizom vrednosti dobijen je podatak da se vrednosti laktata nisu statistički značajno razlikovale po grupama u tri vremena merenja, Laktat a ( $F= 2,340$ ;  $p= 0,077$ ), Laktat b ( $F= 1,366$ ;  $p= 0,257$ ), Laktat c ( $F= 0,664$ ;  $p= 0,576$ ). (Grafikon 11.)

Grafikon 11. Raspodela vrednosti laktata po grupama



Posmatranjem promene vrednosti laktata tokom vremena urađena je jednofaktorska analiza varijanse ponovljenih merenja. Vrednosti laktata su se u sve četiri posmatrane grupe statistički značajno menjale tokom vremena. U sve četiri grupe laktati su rasli tokom operacije, odnosno u periodu od inicijalnog merenja do merenja u momentu vađenja slepog creva, međutim ovaj porast je bio statistički značajan samo u

grupi bolesnika koji su rađeni sevofluranom (LS i OS). U postoperativnom periodu, period od momenta vađenja apendiksa do 12 časova postoperativno, vrednosti laktata su statistički značajno pale. Iako su kod svih bolesnika laktati 12 časova nakon intervencije bili niži od inicijalnih vrednosti jedino je u grupi LP ova razlika bila statistički značajna. (Tabela 17.)

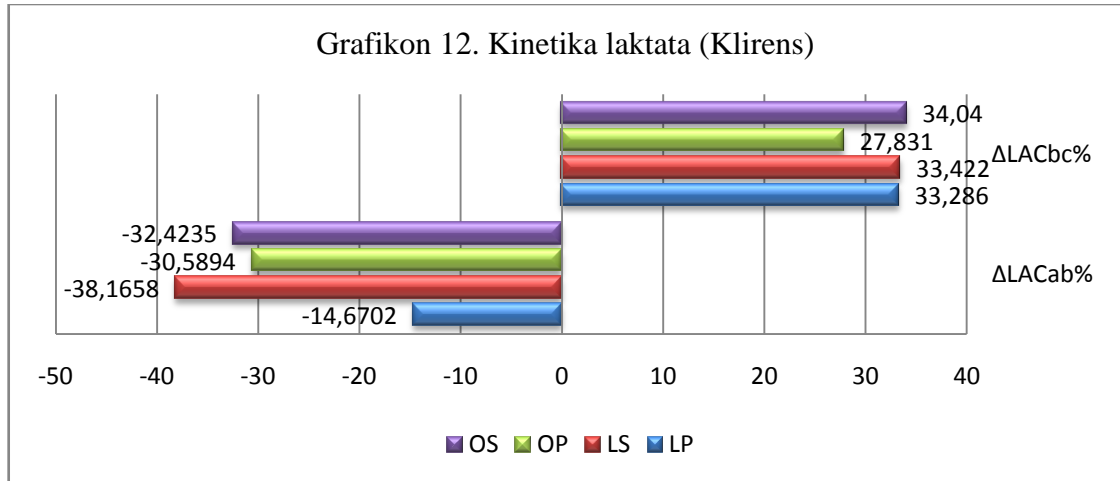
Tabela 17. Promena vrednosti laktata tokom vremena

		Mean	SD	Wiliks' lambda p*	Parcijalni Eta kvadrat	post hoc		
						p (a-b)	p (a-c)	p (b-c)
LP	laktat(a)	2,27	0,88	0,000	0,650	0,760	0,000	0,000
	laktat(b)	2,42	0,69					
	laktat(c)	1,54	0,55					
LS	laktat(a)	1,96	0,69	0,000	0,558	0,000	0,043	0,000
	laktat(b)	2,57	0,89					
	laktat(c)	1,62	0,71					
OP	laktat(a)	1,94	0,93	0,007	0,427	0,503	0,202	0,005
	laktat(b)	2,22	0,81					
	laktat(c)	1,46	0,54					
OS	laktat(a)	1,75	0,61	0,000	0,666	0,004	0,070	0,000
	laktat(b)	2,23	0,72					
	laktat(c)	1,41	0,46					

\*Jednofaktorska analiza ponovljenih merenja

Posmatranjem kinetike laktata izračunate su  $\Delta$  vrednosti. Kinetika laktata izražena je kao delta laktata ( $\Delta$ laktata).  $\Delta$ Laktata je izračunata kao razlika između vrednosti laktata inicijalno i u momentu vađenja apendiksa ( $\Delta$ Lac ab ) i kao razlika vrednosti laktata u momentu vađenja apendiksa i 12 sati nakon intervencije ( $\Delta$ Lac bc).  $\Delta$ Laktat je bio pozitivan u slučaju pada koncentracije laktata tokom vremena, a negativan u slučaju porasta koncentracije laktata tokom vremena. Veličina promene između dva uzorka izražena su u procentima i izračunata su na osnovu proporcije  $\Delta$ laktat/laktat, a dobijene vrednosti tih procenata su prikazane grafički kao srednje vrednosti procentualne promene. U toku prvog perioda posmatranja laktati su rasli više

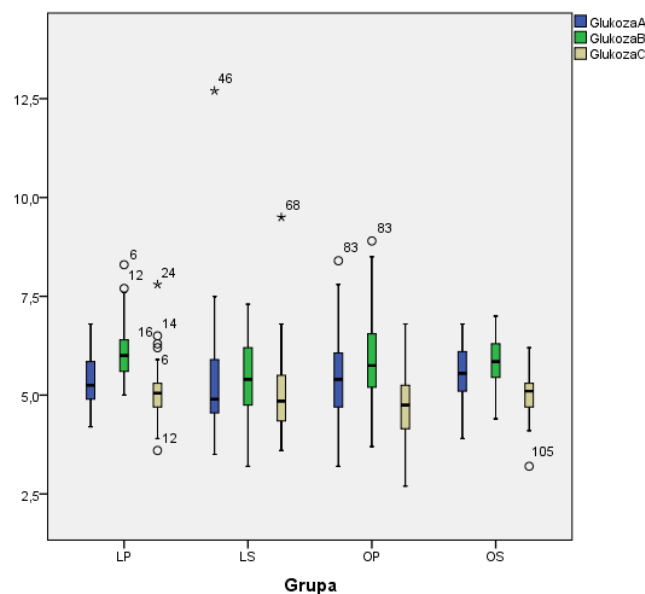
u grupi bolesnika koja su u toku anestezije dobijala sevofluran, da bi se laktati vratili u granicu referentnih vrednosti u drugom periodu posmatranja u svim posmatranim grupama.(Grafikon 12.)



#### 5.4.2. Glukoza

Nakon provere uslova o normalnosti raspodele i homogenosti varijanse jednofaktorskom analizom varijanse (ANOVA) analizirane su vrednosti glukoze u tri vremena merenja među ispitanicima u sve četiri grupe. (Grafikon 13.)

**Grafikon 13. Raspodela vrednosti glikemije**



Proverom statističke značajnosti ustanovljeno je da među ispitanicima nije bilo statistički značajne razlike u vrednostima glukoze ni ujednom od tri vremena merenja, inicijalno ( $F= 0,245$ ;  $p=0,865$ ); u momentu vađenja slepog creva ( $F= 2,550$ ;  $p= 0,059$ ); i 12 časova nakon hirurške intervencije ( $F= 1,055$ ;  $p= 0,371$ ). Na osnovu dobijenih podataka smo zaključili da na vrednosti glukoze nije uticala ni vrsta hirurškog zahvata ni vrsta primenjene anestezije. Posmatranjem promene vrednosti glukoze kroz vreme, urađena je jednofaktorska analiza varijanse ponovljenih merenja. Tokom posmatranog perioda, jedino je u grupi LS vrednost glukoze ostala je nepromenjena, dok je u ostalim grupama promena bila statistički značajna.

U grupama LP, OP i OS, su vrednosti glukoze u intraoperativnom periodu (period između inicijalnog merenja i momenta vađenja slepog creva) statistički značajno porasle, da bi u postoperativnom periodu (period između momenta vađenja crvuljka i 12 časova nakon intervencije) statistički značajno pale. U svim grupama je glukoza 12 časova posle itervencija bila niža nego inicijalno, međutim ova razlika je bila statistički značajna jedino kod klasičnih apendektomija (OP i OS). (Tabela 18.)

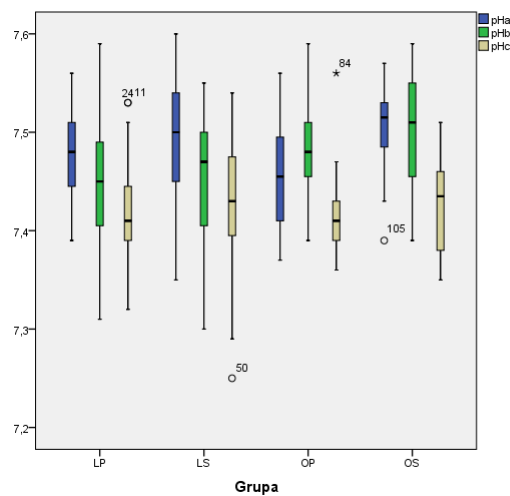
Tabela 18. Promene vrednosti glikemije u posmatranom vremenskom periodu

		Mean	SD	Wiliks'		post hoc		
				lambda p	Parcijal ni Eta kvadrat	p (a-b)	p (a-c)	p (b-c)
LP	glukoza (a)	5,39	0,61	0,000	0,538	0,000	0,254	0,000
	glukoza (b)	6,05	0,72					
	glukoza (c)	5,12	0,76					
LS	glukoza (a)	5,34	1,49	0,052	-	1,000	0,684	0,057
	glukoza (b)	5,51	0,99					
	glukoza (c)	5,04	1,08					
OP	glukoza (a)	5,57	1,32	0,000	0,713	0,003	0,003	0,000
	glukoza (b)	5,98	1,32					
	glukoza (c)	4,69	0,92					
OS	glukoza (a)	5,51	0,73	0,000	0,653	0,001	0,019	0,000
	glukoza (b)	5,91	0,61					
	glukoza (c)	4,97	0,66					

### 5.4.3. pH

Jednofaktorskom analizom varijanse (ANOVA) analizirane su vrednosti pH u tri vremena merenja u sve četiri grupe. Utvrđeno je da su bolesnici prilikom inicijalnog merenja imali statistički značajne razlike u vrednostima pH ( $F= 3,249$ ;  $p= 0,024$ ). (Grafikon 14.)

Grafikon 14. Raspodela vrednosti pH



S obzirom da se grupe bolesnika međusobno statistički značajno razlikuju u vrednostima pH u inicijalnom momentu merenja, radi poređenja razlika pH među grupama u momentu "b" i "c", urađena je jednofaktorska analiza kovarijance (ANCOVA) pri čemu su inicijalno izmerene vrednosti u analizu uvrštene kao kovarijat. Rezultati ANCOVA-e pokazuju da nakon statističkog uklanjanja uticaja inicijalno izmerenih vrednosti pH se među grupama pacijenata u momentu "b" statistički značajno razlikuje (b): ( $F= 5,171$ ;  $p=0,002$ ). Utvrđena je jaka veza između pH u momentu „b“ sa pH u momentu „a“ ( $F= 46,793$ ;  $p= 0,000$ , parcijalni Eta kvadrat= 0,289), dok pripadnost grupi utiče statistički značajno na izmerene vrednosti pH u momentu „b“. Po istom principu razlika u pH među grupama nije pronađena za momenat „c“ ( $F= 0,181$ ;  $p= 0,909$ ). Utvrđena je veza jakog intenziteta između pH u momentu „c“ sa pH u

momentu „a“ ( $F= 32,554$ ;  $p= 0,000$ , parcijalni Eta kvadrat=  $0,221$ ), dok pripadnost grupi ne utiče statistički značajno na izmerene vrednosti pH u momentu „c“. (Tabela 19.)

Tabela 19. Upoređivanje vrednosti pH jednofaktorskom analizom kovarijanse (ANCOVA)

		Izmerena X	SD	Procenjena X*	F	p
pH b	LP	7,45	0,06	7,456	5,171	0,002
	LS	7,45	0,06	7,446		
	OP	7,48	0,05	7,491		
	OS	7,505	0,06	7,486		
pH c	LP	7,42	0,05	7,425	0,181	0,909
	LS	7,43	0,06	7,424		
	OP	7,420	0,04	7,429		
	OS	7,43	0,05	7,418		

\*procenjena srednja vrednost nakon uklanjanja kovarijeteta

Naknadnom post hoc analizom vrednosti pH u momentu vađenja slepog creva po ispitivanim grupama, dobijen je podatak da su se vrednosti pH statistički značajno razlikovale između grupa rađenim različitim hirurškom metodom (LP i OP,  $p= 0,025$ ), (LS i OS,  $p= 0,006$ ), a da na vrednosti pH anestetici nisu imali uticaja (LP i LS,  $p= 0,54$ ; OP i OS,  $p=0,228$ ).

Jednofaktorskom analizom varijanse sa ponovljenim merenjima, utvrđen je statistički značajan pad vrednosti pH u svim grupama. Naknadnim (post-hoc) analizama utvrđeno je da statistički značajan pad pH u momentu vađenja slepog creva postoji samo u LS grupi, dok je u svim grupama zabeležen značajan pad pH 12 sati nakon intervencije u odnosu na momenat vađenja slepog creva, kao i 12 sati nakon intervencije u odnosu na početnu vrednost. Veličina uticaja vremena izražena kroz Partial Eta Square za pH pokazuje veliki uticaj ( $>0.14$  za sve grupe) pri čemu je najveći pad zabeležen u OS grupi. (Tabela 20.)

Tabela 20. Promena vrednosti pH tokom posmatranog perioda

		Mean	SD	Wiliks' lambda p*	Parcijal ni Eta kvadrat	post hoc		
						p (a-b)	p (a-c)	p (b-c)
LP	pHa	7,47	0,05	0,000	0,487	0,120	0,000	0,009
	pHb	7,45	0,06					
	pHc	7,42	0,05					
LS	pHa	7,49	0,06	0,000	0,566	0,000	0,000	0,002
	pHb	7,45	0,06					
	pHc	7,43	0,06					
OP	pHa	7,46	0,05	0,000	0,581	0,077	0,012	0,000
	pHb	7,48	0,05					
	pHc	7,42	0,04					
OS	pHa	7,50	0,04	0,000	0,833	1,000	0,000	0,000
	pHb	7,50	0,06					
	pHc	7,43	0,05					

\*Jednofaktorska analiza varijanse ponovljenih merenja

#### 5.4.4. Bazni ekses (BE)

Analizirane su vrednosti BE, i nakon provere homegenosti i normalnosti raspodele statistička značajnost pokazana je neparametrijskim testovima. Kruskal Wallis test je pokazao da nije bilo statistički značajne razlike u vrednostima BE po ispitivanim grupama. (Tabela 21.)

Tabela 21. Analiza vrednosti BE u tri vremena merenja

	<b>BEa</b>	<b>BEb</b>	<b>BEc</b>
$\chi^2$	5,021	3,007	5,477
df	3	3	3
p.	0,170	0,391	0,140

Kruskal Wallis Test

Vrednosti BE su u posmatranim grupama padale tokom posmatranog perioda.

U intraoperativnom periodu do statistički značajnijeg pada došlo je tokom anestezije propofolom prilikom laparotomije  $p=0,044$ .

U postoperativnom periodu do statistički značajnog pada BE došlo je u grupi LP  $p=0,019$  i grupi OP  $p=0,05$ . (Tabela 22.)

Tabela 22. Promena vrednosti BE tokom vremena

		X	SD	Min	Max	$\chi^2^*$	p <sup>*</sup>	p <sup>†</sup> (a-b)	p <sup>†</sup> (a-c)	p <sup>†</sup> (b-c)
	<b>BEa</b>	1,1	1,85	-0,8	5,9					
<b>LP</b>	<b>BEb</b>	0,82	2,32	-2,8	5,6	4,275	0,118	0,126	0,041	0,019
	<b>BEc</b>	-1,15	2,19	-6,3	2,4					
	<b>BEa</b>	0,11	2,52	-4,6	4,4					
<b>LS</b>	<b>BEb</b>	-0,6	2,23	-6,8	1,8	3,733	0,155	0,068	0,856	0,222
	<b>BEc</b>	0,05	1,29	-2,6	1,8					
	<b>BEa</b>	-1,26	2,87	-4,9	3,3					
<b>OP</b>	<b>BEb</b>	-1,41	2,9	-4,8	3,5	6,258	0,044	0,552	0,025	0,050
	<b>BEc</b>	-3,25	3,18	-6,9	2,1					
	<b>BEa</b>	0,65	3,05	-4,3	4,3					
<b>OS</b>	<b>BEb</b>	0,44	2,58	-4,6	3,7	1,064	0,587	0,043	0,433	0,695
	<b>BEc</b>	0,06	3,6	-7,1	6,6					

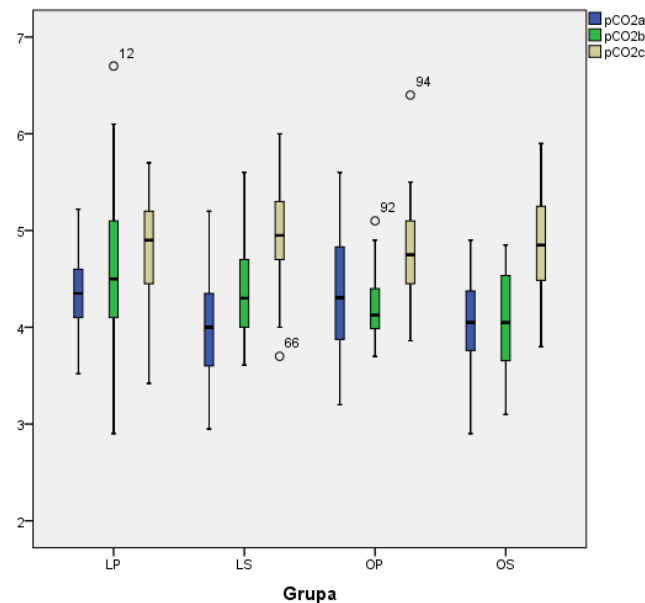
\*Friedman test; †Wilcoxon test



#### 5.4.5. Parcijalni pritisak ugljendioksida u gasnim analizama krvi (pCO<sub>2</sub>)

Jednofaktorska analiza varijanse (ANOVA) pokazala je da su bolesnici imali statistički različite vrednosti pCO<sub>2</sub> inicijalno „a” (F=5,580; p=0,001). (Grafikon 15.)

Grafikon 15. Raspodela vrednosti pCO<sub>2</sub>



Statistička analiza nastavljena je jednofaktorskom analizom kovarijanse (ANCOVA). Kao nezavisna varijabla u analizu je uključena grupa ispitanika, zavisnu varijablu činila je vrednost pCO<sub>2</sub> u momentu vađenja crvuljka, a vrednost pCO<sub>2</sub> inicijalno je u analizu uvrštena kao kovarijat. Rezultati jednofaktorske analize kovarijanse pokazuju da se posmatrane grupe pacijenata statistički značajno razlikuju u vrednostima pCO<sub>2</sub> u momentu ekstrakcije apendiksa (b): (F= 4,782; p=0,004). Utvrđena je jaka veza između pCO<sub>2</sub> u momentu „b” sa pCO<sub>2</sub> u momentu „a” (F= 28,321; p=0,000, parcijalni Eta kvadrat=0,198), dok pripadnost grupi utiče statistički značajno na izmerene vrednosti pCO<sub>2</sub> u momentu „b”. Po istom principu razlika u pCO<sub>2</sub> među grupama nije pronađena za momenat „c” (F=2,201; p=0,092). Utvrđena je veza umerenog intenziteta između pCO<sub>2</sub> u momentu „c” sa pCO<sub>2</sub> u momentu „a” (F=

7,452,  $p= 0,007$ , parcijalni Eta kvadrat= $0,061$ ), dok pripadnost grupi ne utiče statistički značajno na izmerene vrednosti  $pCO_2$  u momentu „c“. (Tabela 23.)

Tabela 23. ANCOVA vrednosti  $pCO_2$

		Izmerena X	SD	Procenjena X*	F	p
<b><math>pCO_2</math> b</b>	LP	4,62	0,71	4,520	4,782	0,004
	LS	4,39	0,53	4,501		
	OP	4,22	0,39	4,130		
	OS	4,06	0,54	4,129		
<b><math>pCO_2</math> c</b>	LP	4,79	0,50	4,742	2,201	0,092
	LS	4,97	0,47	5,023		
	OP	4,81	0,55	4,769		
	OS	4,88	0,54	4,916		

\*procenjena srednja vrednost nakon uklanjanja kovarijeteta

Naknadnom post hoc analizom utvrđeno je da su vrednosti  $pCO_2$  kod laparoskopskih procedura bile statistički značajno više u momentu vađenja slepog creva, LP i OP  $p= 0,019$ , LS i OS  $p=0,003$ , a da vrsta lekova nije uticala na ovaj rezultat, LP i LS,  $p= 0,967$ , OP i OS,  $p= 0,839$ .

Jednofaktorskom analizom varijanse ponovljenih merenja, utvrđen je statistički značajan porast vrednosti  $pCO_2$  kroz vreme u svim grupama. Naknadnim (post-hoc) analizama utvrđeno je da je vrednost  $pCO_2$  12 sati nakon intervencije bila veća u odnosu na inicijalne vrednosti, a statistička značajnost u ovom porastu pokazana je u grupama LP, LS i OS.

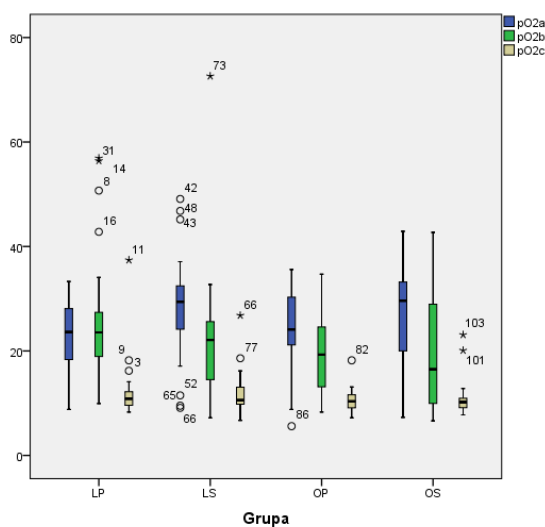
Tokom laparoskopskih intervencija vrednosti  $pCO_2$  su rasle, a tokom klasičnih apendektomija padale, pri čemu je statistički značajan porast pronađen samo u grupi LS. U grupama LS, OP, OS vrednosti  $pCO_2$  su statistički značajno porasle u periodu između momenta vađenja apendiksa i 12 sati posle intervencije. (Tabela 24.)

Tabela 24. Promene vrednosti pCO<sub>2</sub> u posmatranom periodu

		X	SD	Wiliks' lambda p	Parcijal ni Eta kvadrat	post hoc		
						p (a-b)	p (a-c)	p (b-c)
LP	pCO <sub>2</sub> a	4,39	0,39					
	pCO <sub>2</sub> b	4,62	0,71	0,000	0,404	0,157	0,000	0,431
	pCO <sub>2</sub> c	4,79	0,50					
LS	pCO <sub>2</sub> a	3,99	0,54					
	pCO <sub>2</sub> b	4,39	0,52	0,000	0,745	0,000	0,000	0,000
	pCO <sub>2</sub> c	4,97	0,47					
OP	pCO <sub>2</sub> a	4,38	0,68					
	pCO <sub>2</sub> b	4,22	0,39	0,001	0,535	0,564	0,073	0,001
	pCO <sub>2</sub> c	4,81	0,55					
OS	pCO <sub>2</sub> a	4,06	0,47					
	pCO <sub>2</sub> b	4,06	0,53	0,000	0,742	1,000	0,000	0,000
	pCO <sub>2</sub> c	4,88	0,54					

#### 5.4.6. Parcijalni pritisak kiseonika u gasnim analizama krvi (pO<sub>2</sub>)

Jednofaktorskom analizom varijanse (ANOVA) utvrđeno je da su se vrednosti pO<sub>2</sub> značajno razlikovale između grupa inicijalno (F= 3,519; p= 0,017). (Grafikon 16.)

Grafikon 16. Raspodela vrednosti pO<sub>2</sub>

Jednofaktorska analiza kovarijanse (ANCOVA) je pokazala da, nakon statističkog uklanjanja uticaja početnih vrednosti  $pO_2$  inicijalno, se posmatrane grupe pacijenata ne razlikuju statistički značajno u vrednostima  $pO_2$  u momentu vađenja apendiksa ( $F= 1,929$ ;  $p=0,129$ ) i 12 časova nakon intervencije ( $F=0,517$ ;  $p=0,671$ ). (Tabela 25.)

Tabela 25. ANCOVA  $pO_2$

		Izmerena X	SD	Procenjena X*	F	p
pO <sub>2</sub> b	LP	24,73	10,94	25,21	1,929	0,129
	LS	21,53	10,71	20,99		
	OP	19,25	7,38	19,53		
	OS	20,25	11,64	20,06		
pO <sub>2</sub> c	LP	11,72	4,67	11,82	0,517	0,671
	LS	11,74	3,48	11,64		
	OP	10,58	2,39	10,64		
	OS	11,09	3,87	11,05		

\*procenjena srednja vrednost nakon uklanjanja kovarijeteta

Jednofaktorskom analizom varijanse ponovljenih merenja, utvrđen je statistički značajan pad vrednosti  $pO_2$  kroz vreme u svim grupama. Naknadnim (post-hoc) analizama utvrđen je značajan pad 12 sati nakon intervencije u odnosu na inicijalne vrednosti i na momenat vađenja slepog creva, dok je pad u momentu vađenja slepog creva u odnosu na inicijalne vrednosti zabeležen samo kod LS grupe. (Tabela 26.)

Tabela 26. Promena vrednosti pO2 tokom posmatranog perioda

		Mean	SD	Wiliks' lambda p	Parcijal ni Eta kvadrat	post hoc		
						p (a-b)	p (a-c)	p (b-c)
	pO2a	22,84	6,73					
LP	pO2b	24,73	10,93	0,000	0,690	1,000	0,000	0,000
	pO2c	11,72	4,67					
	pO2a	28,40	8,65					
LS	pO2b	21,53	10,71	0,000	0,779	0,007	0,000	0,000
	pO2c	11,74	3,48					
	pO2a	23,85	8,32					
OP	pO2b	19,24	7,38	0,000	0,797	0,226	0,000	0,000
	pO2c	10,58	2,39					
	pO2a	26,49	9,19					
OS	pO2b	20,24	11,64	0,000	0,827	0,087	0,000	0,002
	pO2c	11,09	3,86					

#### 5.4.7. Saturacija krvi kiseonikom (SaO<sub>2</sub>)

Pratili smo vrednosti saturacije krvi kiseonikom iz gasnih analiza kapilarne krvi. Nakon analize normalnosti raspodele i homogenosti varijanse urađena je statistička analiza neparametrijskim (Kruskal Wallis) testovima. Dobijen rezultat je pokazao da se među posmatranim grupama vrednosti SaO<sub>2</sub> nisu statistički značajno razlikovale u inicijalnom momentu merenja (SaO<sub>2</sub> a,  $\chi^2 = 0,959$ ;  $p = 0,811$ ).

U momentu vađenja apendiksa vrednosti su se statistički značajno razlikovale (SaO<sub>2</sub> b,  $\chi^2 = 8,332$ ;  $p = 0,040$ ). Naknadnom analizom pomoću Mann-Whitney U testa dobijen je podatak da je statistički značajna razlika postojala jedino između dve vrste hirurških zahvata u toku anestezije propofolom (LP i OP,  $U = 219,500$ ;  $z = -2,935$ ;  $p = 0,003$ ). U trećem vremenu merenja, 12 sati nakon intervencije nađena je statistički značajna razlika među posmatranim grupama rađenim različitim anestetikom (SaO<sub>2</sub> c,

$\chi^2 = 13,807$ ;  $p=0,003$ ). Vrednosti SaO<sub>2</sub> su bile statistički značajno veće u grupi LS od vrednosti u grupi LP (LP i LS,  $U = 451,000$ ;  $z = -3,376$ ;  $p = 0,001$ ).

U analizi promene vrednosti SaO<sub>2</sub> tokom vremena rezultati Fridmanovog testa za SaO<sub>2</sub> pokazuju značajan pad SaO<sub>2</sub> kroz vreme u svim ispitivanim grupama (LP grupa:  $df=2$ ,  $\chi^2=59,507$ ,  $p=0,000$ ; LS grupa:  $df=2$ ,  $\chi^2=37,131$ ,  $p=0,000$ ; OP grupa:  $df=2$ ,  $\chi^2=23,260$ ,  $p=0,000$ ; OS grupa:  $df=2$ ,  $\chi^2=20,333$ ,  $p=0,000$ ).

Pregled medijana pokazao je opadanje SaO<sub>2</sub> u "b" vremenu u odnosu na "a" vreme koje ni u jednoj grupi nije statistički značajno (Vilkoksonov test ranga  $p > 0,05$  u svim grupama), dok je u svim grupama Vilkoksonov test ranga pokazao značajan pad SaO<sub>2</sub> u vremenu „c“ u odnosu na „b“ (LP grupa  $z = -5,501$ ,  $p = 0,000$ ; LS grupa:  $z = -4,722$ ,  $p = 0,000$ ; OP grupa:  $z = -3,744$ ,  $p = 0,000$ ; OS grupa:  $z = -3,609$ ,  $p = 0,000$ ). (Tabela 27.)

Tabela 27. Promene vrednosti SaO<sub>2</sub> tokom posmatranog perioda

	X	SD	Min	Max	$\chi^2 \dagger$	$p \dagger$	$p^*$ (a-b)	$p^*$ (a-c)	$p^*$ (b-c)
LP	SaO <sub>2</sub> (a)	99,09	1,53	92,8	100,0	59,50	0,000	1,00	0,00
	SaO <sub>2</sub> (b)	99,14	1,05	95,0	100,0				
	SaO <sub>2</sub> (c)	94,58	2,18	91,0	99,7				
LS	SaO <sub>2</sub> (a)	99,30	1,39	93,9	100,0	37,13	0,000	0,024	0,00
	SaO <sub>2</sub> (b)	98,40	2,49	88,0	100,0				
	SaO <sub>2</sub> (c)	96,26	2,02	92,0	100,0				
OP	SaO <sub>2</sub> (a)	98,85	2,13	93,3	100,0	23,26	0,000	0,019	0,00
	SaO <sub>2</sub> (b)	97,55	2,27	93,0	100,0				
	SaO <sub>2</sub> (c)	94,99	2,36	90,0	99,0				
OS	SaO <sub>2</sub> (a)	99,06	1,99	91,5	100,0	20,33	0,000	0,021	0,00
	SaO <sub>2</sub> (b)	97,36	3,38	90,0	100,0				
	SaO <sub>2</sub> (c)	96,00	1,65	94,0	99,0				

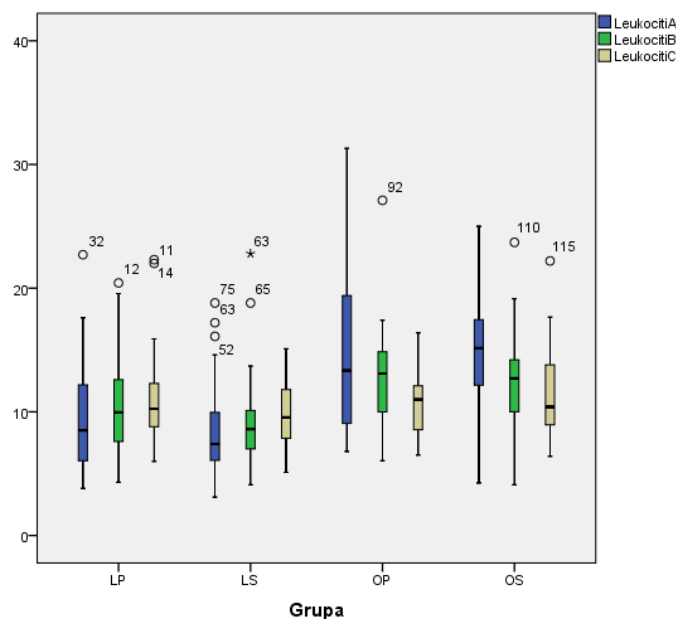
$\dagger$  Friedman test; \* Wilcoxon test

## 5.5. Parametri inflamatornog odgovora

### 5.5.1. Leukociti

Nakon provere uslova o normalnosti raspodele i homogenosti varijanse urađena je jednofaktorska analiza varijanse (ANOVA) vrednosti leukocita u tri vremena merenja (Leukociti a, Leukociti b i Leukociti c) među ispitanicima u svim grupama. Analizom vrednosti dobijen je podatak da su se vrednosti leukocita statistički značajno razlikovale po grupama već u inicijalnom momentu merenja (Leukociti a,  $F= 12,626$ ;  $p= 0,000$ ). (Grafikon 17.)

Grafikon17. Raspodela vrednosti leukocita po grupama



Imajući u vidu da su ciljevi istraživanja da se ispita uticaj vrste hirurgije i vrste upotrebljenog anestetika na kinetiku posmatranih parametara, poređenje razlika između grupa ispitanika u momentu “b” (ekstrakcija apendiksa) i momentu “c” (postoperativno) ima smisla samo za varijable u kojima su grupe, u inicijalnom momentu (“a”) bile homogene, tj. za one varijable gde nije postojala statistički značajna razlika u vrednostima varijabli pri ulasku na operaciju. Leukociti pokazuju statistički značajnu

razliku u vrednostima na početku operacije i razlike u momentu „b“ i „c“ praćene su jednofaktorskom analizom kovarijanse (ANCOVA) pri čemu su vrednosti zabeležene pre operacije u analizu uvrštene kao kovarijat. Rezultati jednofaktorske analize kovarijanse pokazuju da nakon statističkog uklanjanja uticaja početnih vrednosti leukocita pre operacije (Leu(a)), između posmatranih grupa pacijenata nema značajne razlike u leukocitozi u momentu ekstrakcije apendiksa (b):  $F=0,792$ ,  $p=0,501$ . Utvrđena je jaka veza između leukocitoze u momentu „b“ sa leukocitozom u momentu „a“ ( $F=94,541$ ,  $p=0,000$ , parcijali Eta kvadrat= 0,451), dok pripadnost grupi ne utiče statistički značajno na izmerene vrednosti leukocita u momentu „b“. Po istom principu, razlika u leukocitozi među grupama nije pronađena ni za momenat „c“ ( $F=0,969$ ,  $p=0,410$ ). Utvrđena je veza umerenog intenziteta između leukocitoze u momentu „c“ sa leukocitozom u momentu „a“ ( $F=9,365$ ,  $p=0,003$ , parcijali Eta kvadrat= 0,075), dok pripadnost grupi ne utiče statistički značajno na izmerene vrednosti leukocita u momentu „c“. (Tabela 27.)

Tabela 27. Upoređivanje vrednosti leukocita (ANCOVA)

		X	SD	X <sup>1</sup>	F	p
Leukociti b	LP	10.551	3.848	11.374	0,792	0,501
	LS	9.140	3.608	10.441		
	OP	12.935	4.531	10.976		
	OS	12.728	4.606	10.436		
Leukociti c	LP	11.060	3.524	11.331	0,969	0,410
	LS	9.886	2.639	10.315		
	OP	10.834	2.787	10.188		
	OS	11.758	4.111	11.002		

<sup>1</sup>Procenjena srednja vrednost nakon uklanjanja uticaja kovarijeteta

Jednofaktorska analiza varijanse ponovljenih merenja pokazala je da u grupama laparoskopske hirurgije ne postoji statistički značajna razlika u nivou leukocita na



početku, u toku i posle intervencije. U grupi OP zabeležen je statistički značajan pad leukocita 12 sati posle intervencije u odnosu na vrednosti u momentu vađenja slepog creva ( $p=0,026$ ). U grupi OS leukociti su statistički značajno pali u momentu vađenja apendiksa u odnosu na početne vrednosti ( $p=0,034$ ) i u periodu od početnog merenja do 12 sati nakon intervencije ( $p=0,033$ ). Veličina uticaja vremena izražena kroz Partial Eta Square za leukocite pokazuje veliki uticaj ( $>0.14$  za grupe LP, OP, OS), pri čemu je najveći pad zabeležen u grupi OS. (Tabela 28.)

Tabela 28. Promene vrednosti leukocita tokom vremena

		X	SD	Wiliks' lambda p	Parcijalni Eta kvadrat	post hoc		
						P (a-b)	P (a-c)	P (b-c)
LP	leukociti (a)	9,50	4,44	0,040	0,156	0,064	0,117	1,000
	leukociti (b)	10,55	3,84					
	leukociti (c)	11,06	3,52					
LS	leukociti (a)	8,65	3,90	0,234	-	0,989	0,260	0,583
	leukociti (b)	9,14	3,60					
	leukociti (c)	9,88	2,63					
OP	leukociti (a)	14,45	6,61	0,021	0,348	0,732	0,064	0,026
	leukociti (b)	12,93	4,53					
	leukociti (c)	10,83	2,78					
OS	leukociti (a)	15,04	5,10	0,025	0,335	0,034	0,033	0,866
	leukociti (b)	12,72	4,60					
	leukociti (c)	11,75	4,11					

<sup>1</sup>Jednofaktorska analiza ponovljenih merenja, sa Post hoc analizama

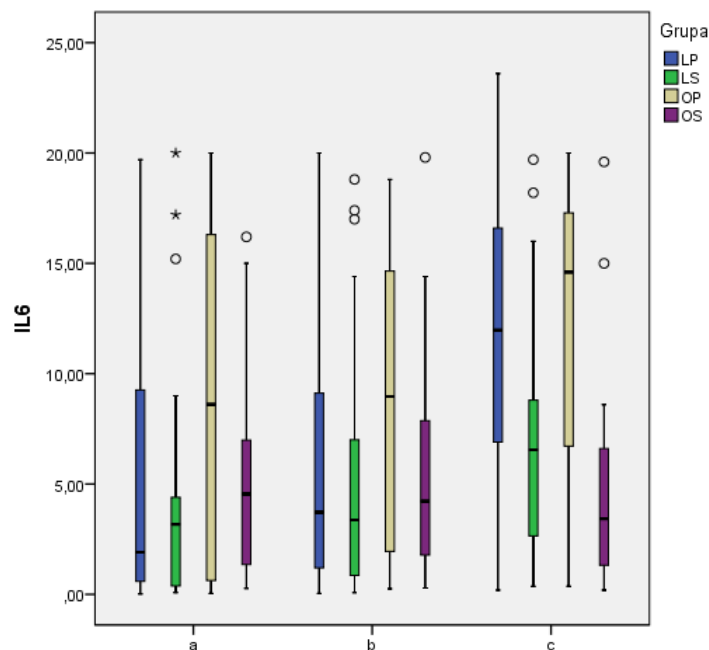
U gore navedenom rezultatu se vidi da su grupe bolesnika operisane klasično na početku intervencije imali srednje vrednosti leukocita čije su vrednosti bile iznad referentne granice, dok su bolesnici operisani laparoskopski imali srednje vrednosti leukocita u granicama referentnih vrednosti.

### 5.5.2. Interleukin-6

Zbog značajnog odstupanja vrednosti IL-6 od uslova neophodnih za obradu podataka parametrijskim tehnikama za poređenje među grupama korišćeni su neparametrijski testovi.

Kruskal Wallisov test pokazao je da ne postoji statistički značajna razlika u koncentracijama IL-6 u posmatranim grupama pacijenata u prva dva vremena merenja (IL-6 a,  $\chi^2=6,541$ ,  $df=3$ ,  $p=0,088$  i IL-6 b,  $\chi^2=6,536$ ,  $df=3$ ,  $p=0,088$ ), dok je 12 sati posle intervencije pokazano da postoji visoko statistički značajna razlika u koncentracijama IL-6 u posmatranim grupama (IL-6 c,  $\chi^2=25,418$ ,  $df=3$ ,  $p=0,00$ ). (Grafikon 18.)

Grafikon 18. Raspodela koncentracija IL-6 po grupama



Naknadnim analizama Man-Whitney U testom upoređene su grupe LP i LS, OP i OS, LP i OP, i LS i OS, da bi se utvrdio uticaj vrsta anestetika ili vrste hirurgije na dobijene rezultate. Navedenim testom su utvrđene statistički značajno manje koncentracije IL-6 12 sati posle intervencije kod pacijenata koji su dobijali sevofluran u

odnosu na propofol kako među pacijentima podvrgnutim laparoskopskom zahvatu (poređenje LP i LS grupe,  $U=454$   $z= -3,33$ ;  $p=0,001$ ) tako i među bolesnicima koji su podvrgnuti otvorenoj hirurgiji (poređenje OP i OS grupe,  $U=64,5$ ,  $z= -3,66$ ,  $p=0,00$ ). (Tabela 29.)

Tabela 29. Upoređivanje vrednosti IL-6 u tri vremena merenja po grupama

	IL-6 a			IL-6 b			IL-6 c		
	U	Z	p††	U	Z	p††	U	Z	p††
LP i LS	678	-1,174	0,24	712,5	-0,842	0,4	454	-3,33	<b>0,001</b>
OP i OS	164,5	-0,96	0,337	151	-1,326	0,185	64,5	-3,666	<b>0,00</b>
LP i OP	316,5	-1,309	0,19	289	-1,741	0,082	371	-,455	0,649
LS i OS	268	-2,07	0,058	319	-1,27	0,204	289	-1,741	0,082

††Man-Whitney U test

Rezultati Fridmanovog testa ukazuju na statistički značajne promene vrednosti IL6 tokom vremena u grupama rađenim laparoskopski ( LP,  $\chi^2=38,561$ ;  $p=0,00$  i LS,  $\chi^2=26,8$ ;  $p=0,00$ ), dok u grupama OP i OS nije bilo statističke značajnosti između vrednosti tri merenja (OP,  $\chi^2=3,063$ ;  $p=0,216$  i OS,  $\chi^2=2,1$ ;  $p=0,35$ ).

Wilcoxon-ov test ranga ukazuje na statistički značajno povećanje IL-6 u grupi LP, 12 sati nakon intervencije odnosu na inicijalne vrednosti ( $Z=-4,933$ ;  $p=0,000$ ) i porast IL-6 koji je bio statistički značajan i između momenta vađenja apendiksa i 12 sati posle intervencije ( $Z= -5,027$ ;  $p=0,000$ ). U grupi LS, IL6 se povećavao tokom vremena i bio je statistički različitih vrednosti između 12 sati nakon intervencije u odnosu na inicijalno merenje ( $Z=-4,093$ ;  $p= 0,000$ ) i u odnosu na momenat vađenja slepog creva ( $Z=-2,823$ ;  $p=0,005$ ). U grupi OP statistički značajan porast IL-6 je nađen jedino 12 sati nakon intervencije u odnosu na početne vrednosti ( $Z=-2,696$ ;  $p=0,007$ ). (Tabela 30.)

Tabela 30 . Promena vrednosti IL-6 tokom vremena

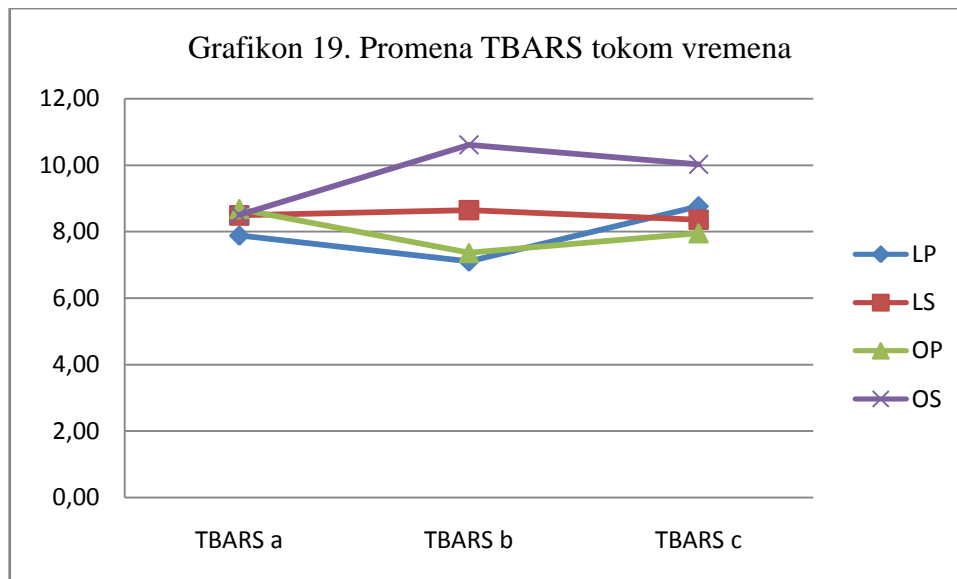
		X	SD	Min	Max	$\chi^2^*$	p*	p† (a-b)	p† (a-c)	p† (b-c)
LP	IL6A	5,682	6,138	0,02	19,70	38,56	0,000	0,163	0,000	0,000
	IL6B	5,891	5,973	0,04	20,00					
	IL6C	11,405	6,291	0,19	23,60					
LS	IL6A	3,643	4,589	0,08	20,00	26,80	0,000	0,004	0,000	0,005
	IL6B	4,620	5,038	0,08	18,80					
	IL6C	6,755	5,069	0,37	19,70					
OP	IL6A	8,857	7,634	0,04	20,00	3,06	0,216	0,614	0,007	0,086
	IL6B	9,033	6,482	0,26	18,80					
	IL6C	12,325	5,986	0,37	20,00					
OS	IL6A	5,396	4,728	0,27	16,20	2,10	0,350	0,185	0,502	0,478
	IL6B	6,016	5,439	0,29	19,80					
	IL6C	4,812	5,052	0,19	19,60					

\*Friedman test; †Wilcoxon test

## 5.6. Oksidativni stres - TBARS

Posmatranjem pokazatelja lipidne peroksidacije i oksidativnog stresa tokom apendektomije dobijene su vrednosti TBARS-a koje su statistički analizirane. Vrednosti su analizirane neparametrijskim testovima (Kruskal Wallis). Ni u jednom momentu merenja nije pronađena statistički značajna razlika među ispitivanim grupama: za inicijalno merenje (TBARS a,  $\chi^2=0,872$ ;  $p=0,832$ ); u momentu vađenja slepog creva (TBARS b,  $\chi^2= 3,654$ ;  $p=0,301$ ); i za momenat 12 sati posle intervencije (TBARS c,  $\chi^2= 0,377$ ;  $p=0,945$ ).

Naknadna analiza, Mann-Whitney U test za upoređivanje uticaja vrste hirurgije i vrste anestezije, takođe nije pokazala statistički značajne razlike između vrednosti TBARS u tri vremena posmatranja. (Grafikon 19.)



Vrednosti TBARS su u toku anestezije propofolom u grupi LP i OP bile niže u momentu vađenja apendiksa, dok su u toku anestezije sevofluranom u toku laparoskopije vrednosti ostale nepromenjene, a u toku otvorene hirurgije su vrednosti bile više.

U svim posmatranim grupama 12 sati nakon intervencije su vrednosti TBARS bile više u odnosu na inicijalne vrednosti.

Nakon posmatranja vrednosti TBARS u toku vremena urađena je statistička analiza pomoću neparametrijskog Fridmanovog testa.

Rezultati pokazuju da se koncentracije TBARS-a nisu statistički značajno promenile tokom vremena ni u jednoj posmatranoj grupi (LP grupa:  $df=2$ ,  $\chi^2=1,724$ ,  $p=0,422$ ; LS grupa:  $df=2$ ,  $\chi^2=1,043$ ,  $p=0,593$ ; OP grupa:  $df=2$ ,  $\chi^2=2,923$ ,  $p=0,232$ ; OS grupa:  $df=2$ ,  $\chi^2=0,5$ ,  $p=0,779$ ). (Tabela 31.)

Tabela 31. Promena TBARS tokom vremena

TBARS	X	SD	Min	Max	$\chi^2$ *	p*
LP	7,69	6,23	0,93	25,69	1,724	0,422
	7,62	6,09	1,23	28,14		
	8,84	6,27	2,26	23,34		
LS	8,95	6,91	0,99	28,52	1,043	0,593
	8,34	5,36	0,25	17,99		
	8,36	5,07	0,59	18,37		
OP	7,92	4,79	1,99	17,52	2,923	0,232
	6,87	4,59	1,49	17,02		
	8,18	5,49	1,55	17,25		
OS	9,44	5,39	2,39	17,65	0,500	0,779
	12,38	6,31	0,71	17,62		
	10,82	8,94	2,35	30,58		

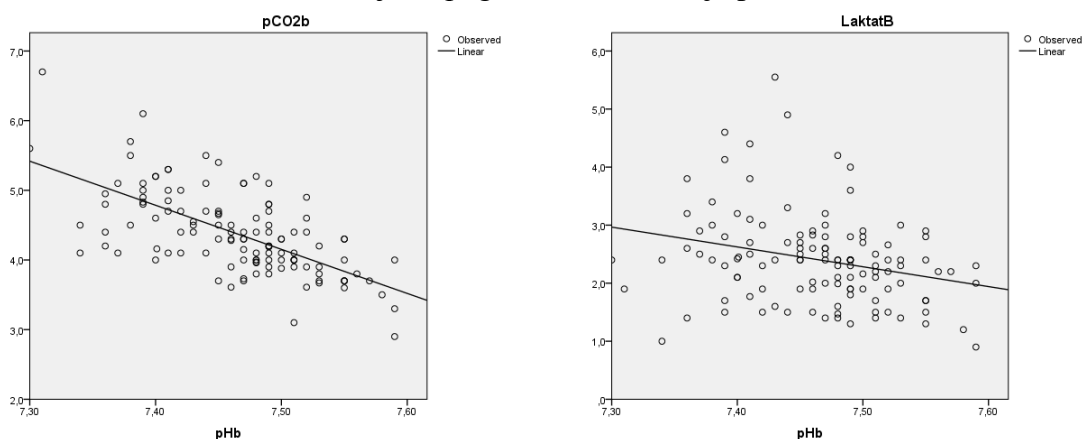
\*Friedman test

### 5.7. Međusobne korelacije pojedinih parametara - Gasne analize

Analizom međusobne korelacije parametara gasnih analiza je pokazana statistički značajna korelacija već u inicijalnom momentu merenja. Spearmanovom analizom je nađena jaka pozitivna korelacija pH sa vrednostima BE ( $r=0,532$ ;  $p=0,00$ ), i Pearsonom analizom jaka negativna korelacija pH sa vrednostima pCO<sub>2</sub> ( $r= -0,534$ ;  $p=0,00$ ) i slaba pozitivna korelacija na granici statističke značajnosti sa laktatima ( $r=0,174$ ;  $p=0,057$ ).

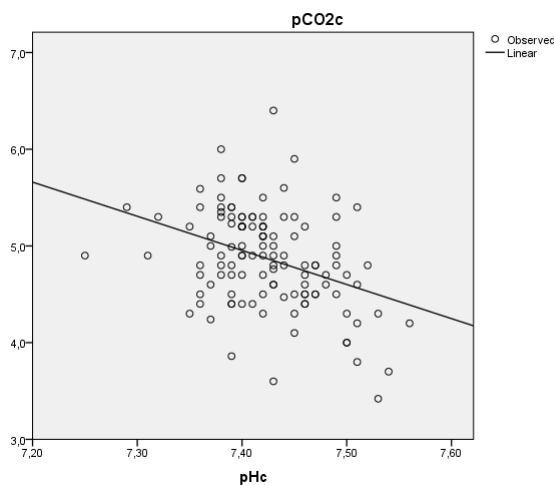
U momentu vađenja slepog creva Spearmanovom korelacijom je nađena jaka pozitivna korelacija između pH i BE ( $r=0,613$ ,  $p= 0,00$ ), a Pearsonovom korelacijom slaba negativna korelacija pH sa laktatom ( $r=-0,266$ ;  $p= 0,003$ ) i jaka negativna korelacija sa pCO<sub>2</sub> ( $r=-0,646$ ;  $p=0,00$ ). Laktat je slabo pozitivno korelirao i sa pCO<sub>2</sub> ( $r=0,275$ ;  $p=0,002$ ). (Grafikon 20.)

Grafikon 20. Momenat vađenja slepog creva – korelacije pH



U trećem momentu merenja Spearmanovom korelacijom pokazana je statistički značajna jaka pozitivna korelacija BE sa pH ( $r=0,555$ ;  $p=0,00$ ) i pCO2 ( $0,344$ ;  $p=0,001$ ). Pearsonovom lineranom korelacijom je pokazana statistički značajna jaka negativna korelacija pH sa pCO2 ( $r=-0,368$ ;  $p=0,00$ ). (Grafikon 21.)

Grafikon 21. Merenje 12h nakon intervencije – korelacija pH

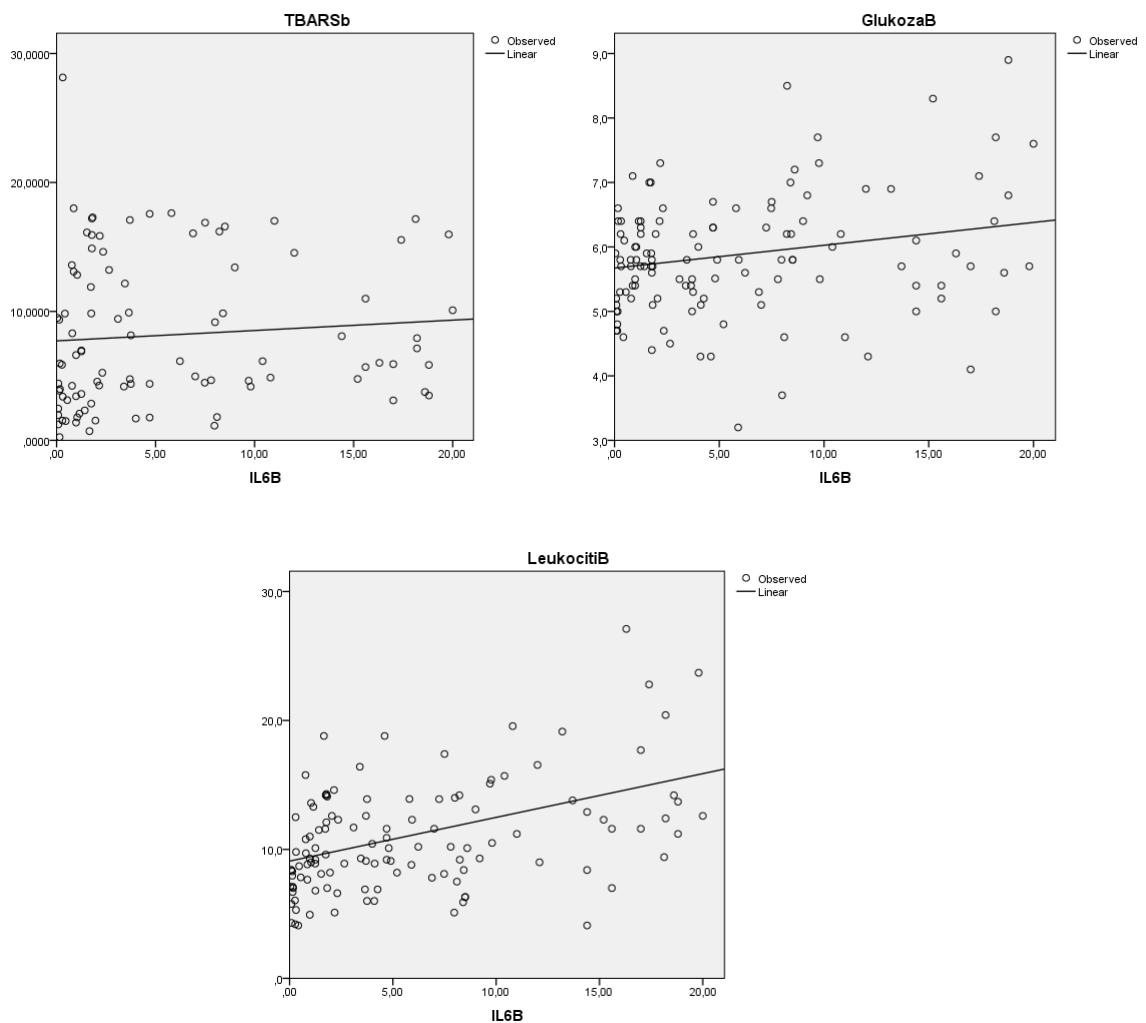


## 5.8. Međusobne korelacije parametara - stresa

U inicijalnom momentu merenja Spearmanovom korelacijom je pokazana statistički značajna jaka korelacija IL6 sa leukocitima ( $r=0,422$ ;  $p=0,00$ ) i slaba pozitivna korelacija sa glukozom ( $r=0,218$ ;  $p=0,17$ ), bez statističke značajnosti. Pearsonovom linearnom korelacijom nađena je statistički značajna slaba pozitivna korelacija glukoze sa laktatom ( $r=0,181$ ;  $p=0,047$ ), i leukocitima ( $r=0,206$ ;  $p=0,024$ ).

U momentu vađenja slepog creva, analizom korelacije vrednosti IL-6 Spearman-ovom korelacijom, utvrđeno je postojanje slabe pozitivne korelacije sa glukozom ( $r=0,196$ ;  $p=0,032$ ) i TBARS ( $r=0,233$ ;  $p=0,022$ ), i jaka pozitivna korelacija sa leukocitima ( $r=0,410$ ;  $p=0,00$ ). Nije postojala korelacija IL-6 sa laktatima ( $r=-0,024$ ;  $p=0,796$ ) i sa MAP ( $r=0,029$ ;  $p=0,752$ ). (Grafikon 22.)

Grafikon 22. Momenat vađenja slepog creva – korelacije IL6

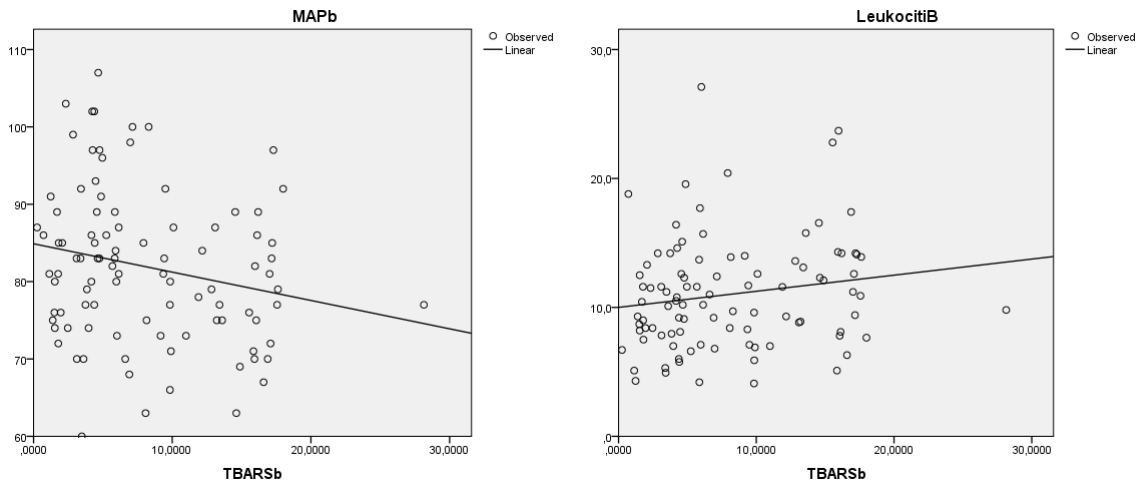


Spearman-ovom korelacijom dobijena je slaba pozitivna korelacija vrednosti TBARS sa ostalim parametrima sa leukocitima ( $r=0,195$ ;  $p=0,056$ ) i slaba negativna korelacija sa MAP ( $r=-0,174$ ;  $p=0,089$ ) na granici statističke značajnosti,



a nije dobijena korelacija sa laktatima ( $r=-0,049$ ;  $p=0,635$ ) i glukozom ( $r=0,037$ ;  $p=0,722$ ). (Grafikon 23.)

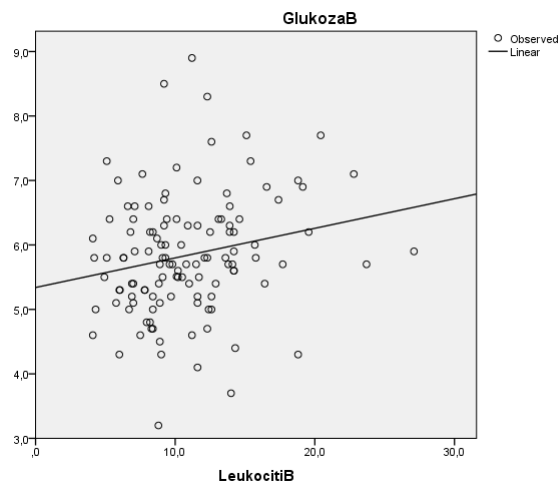
Grafikon 23. Momenat vađenja slepog creva – korelacije TBARS



Pearson-ovom linearnom korelacijom analizirane su korelacije vrednosti laktata u momentu vađenja slepog creva: nađena je statistički neznačajna slaba pozitivna korelacija sa glukozom ( $r= 0,159$ ;  $p=0,083$ ), slaba negativna korelacija sa MAP ( $r=-0,116$ ;  $p=0,206$ ), i nepostojanje korelacije sa vrednostima leukocita ( $r=-0,041$ ;  $p=0,657$ ).

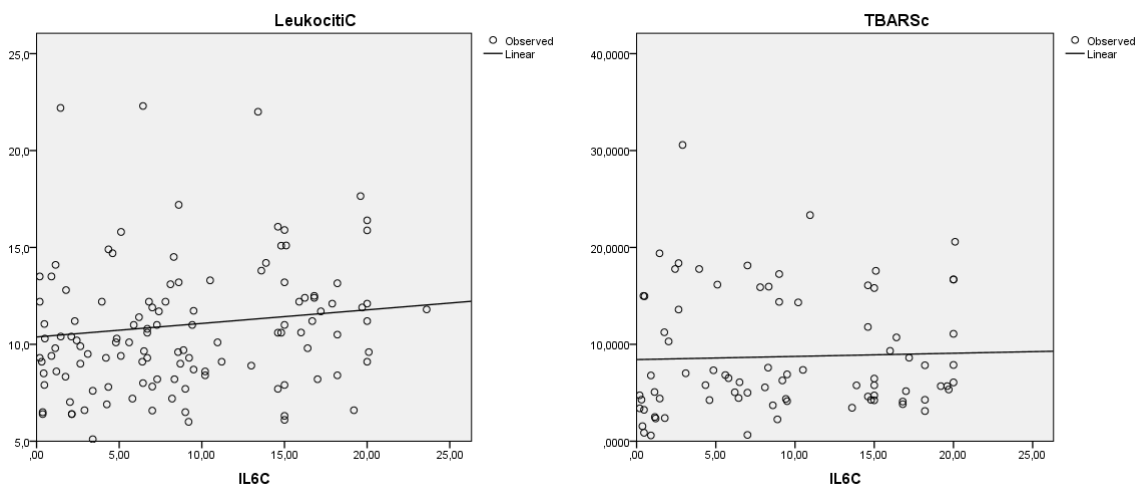
Pearson-ovom linearnom korelacijom analizirane su korelacije vrednosti MAP u momentu vađenja slepog creva: nije nađena korelacija sa vrednostima glukoze ( $r=0,081$ ;  $p=0,377$ ) i leukocitima ( $r=0,009$ ;  $p=0,925$ ). Korelacijom glukoze sa vrednostima leukocita, pomoću Pearson-ove linearne korelacije, dobijena je slaba pozitivna korelacija ( $r=0,208$ ;  $p=0,023$ ). (Grafikon 23.)

Grafikon 23. Momenat vađenja slepog creva – korelacija leukociti



Spearman-ovom korelacijom vrednosti IL-6 u momentu 12 sati posle hirurške intervencije, utvrđeno je postojanje slabe pozitivne korelacije sa leukocitima ( $r=0,224$ ;  $p=0,014$ ) i statistički neznačajna korelacija sa TBARS ( $r=0,158$ ;  $p=0,159$ ). Nije postojala korelacija IL-6 sa laktatima ( $r=0,016$ ;  $p=0,859$ ), sa MAP ( $r=0,004$ ;  $p=0,968$ ) i sa glukozom ( $r=-0,033$ ;  $p=0,723$ ). (Grafikon 24.)

Grafikon 24. Merenje 12 h nakon intervencije – korelacije IL-6



Analizom korelacije vrednosti TBARS sa ostalim parametrima (Spearman-ovom korelacijom) nije dobijena ni jedna statistički značajna korelacija. Slaba pozitivna

korelacija sa laktatima ( $r=0,113$ ;  $p=0,315$ ), slaba negativna korelacija sa MAP ( $r=-0,132$ ;  $p=0,239$ ) i glukozom ( $r=-0,113$ ;  $p=0,313$ ) nije bila statistički značajna, a korelacija sa leukocitima nije postojala ( $r=-0,065$ ;  $p=0,562$ ).

Analizom korelacije vrednosti laktata u momentu vađenja slepog creva (Pearson-ova linearna korelacija) izračunata je statistički neznačajna slaba negativna korelacija sa glukozom ( $r=-0,124$ ;  $p=0,176$ ), i nepostojanje korelacije sa vrednostima leukocita ( $r=-0,048$ ;  $p=0,602$ ) i sa MAP ( $r=0,075$ ;  $p=0,416$ ).

Analizom korelacije vrednosti MAP u momentu vađenja slepog creva (Pearson-ova linearna korelacija), nije nađena korelacija sa vrednostima glukoze ( $r=-0,049$ ;  $p=0,595$ ) i leukocitima ( $r=0,033$ ;  $p=0,719$ ).

Korelacijom glukoze sa vrednostima leukocita (Pearson-ova linearna korelacija) nije dobijena korelacija ( $r=0,064$ ;  $p=0,485$ ).

## 6. DISKUSIJA

Apendicitis je jedno od najčešćih hirurških oboljenja u dečjem uzrastu (1). Ovo oboljenje se najčešće javlja kod mladih i dece uzrasta 10 do 19 godina (85), a ređe kod dece mlađe od 4 godine, svega u 1 do 2 slučaja na 10.000 bolesnika (86). U studiji sprovedenoj na Klinici za dečju hirurgiju, oboleli od apendicitisa su bila deca uzrasta  $11,8 \pm 3,17$  godina.

Apendicitis je oboljenje koje se javlja znatno češće kod osoba muškog pola (40). Distribucija po polu u svim ispitivanim grupama sprovedenog istraživanja, pokazuje veću zastupljenost muškog u odnosu na ženski pol. Od 120 ispitanika, 68 (56,7%) su muškog i 52 (44,3%) ženskog pola ( $p > 0,05$ ).

Postoje dve metode hirurškog zbrinjavanja apendicitisa, laparoscopska i konvencionalna hirurška tehnika. Izbor hirurške tehnike zavisi od više faktora. U mnogim zdravstvenim centrima laparoskopija je postala tehnika izbora u zbrinjavanju apendicitisa (9).

Ne postoji idealna anesteziološka tehnika za operaciju apendiksa laparoscopskom ili otvorenom metodom, ali se godinama endotrahealna intubacija u toku opšte anestezije smatrala zlatnim standardom (16).

U istraživanju je propofol upotrebljen kao lek za uvod u anesteziju prosečno u dozi od  $2,44 \pm 0,27$  mg/kg. Uvodna doza propofola bila je uobičajena za pedijatrijski uzrast i bez statistički značajne razlike između posmatranih grupa (87).

Anestezija je u grupama LP i OP održavana intravenski propofolom. Slično radovima drugih autora, i u ovom istraživanju je propofol primenjen u kontinuiranoj infuziji preko infuzione pumpe (87). Početne doze bile su 10 mg/kg koje su se u toku hirurgije postepeno smanjivale. Laparoscopske operacije trajale su duže u odnosu na klasične apendektomije, što je najverovatniji razlog za veće doze propofola (mg/kg)

tokom laparoskopije,  $9,04 \pm 3,13\text{mg/kg}$  vs.  $8,05 \pm 3,37\text{mg/kg}$ , a razlika je bila bez statističke značajnosti. Posmatrano po minutima trajanja intervencije, situacija je bila slična, bolesnici u grupi LP su primili  $5,89 \pm 2,87\text{mg/min}$  i u grupi OP  $5,36 \pm 2,83\text{mg/min}$  propofola.

U grupama LS i OS, opšta anestezija je održavana sevofluranom. Vredosti sevoflurana u toku anestezije izražavane su u %, i dobijene vrednosti su bile bez statistički značajne razlike u grupama.

Laparoskopska apendektomija tehnički je zahtevnija hirurška metoda od otvorene hirurgije zbog čega je za njeno izvođenje potrebno više vremena (88). U našem istraživanju laparoskopske apendektomije su trajale duže od klasičnih apendektomija, LP  $74,75 \pm 20,53\text{min}$  i LS  $74,75 \pm 15,97\text{min}$  vs. OP  $69,25 \pm 16,80\text{min}$  i OS  $65,00 \pm 17,16\text{min}$ , međutim razlika između njih nije bila statistički značajna što je najverovatnije rezultat dugogodišnje primene laparoskopske tehnike u našoj ustanovi. Aziz i saradnici upoređivali su trajanje laparoskopske apendektomije sa trajanjem klasične apendektomije u dečjem uzrastu i dobili rezultate slične našim(14).

Takođe u studiji rađenoj na deci, apendektomije različitim vrstama hirurgije trajale su slično kao u našem istraživanju oko 70 minuta (89).

Laparoskopska apendektomija povezana je sa manjim procentom postoperativnog bola u odnosu na otvorenu hiruršku tehniku (21), a najefikasnijom tehnikom lečenja bola kod ove vrste hirurgije se smatra multimodalni pristup lečenju (22). Postoperativni bol posle apendektomije otvorenom metodom potiče od somatosenzornog bola na mestu incizije i od visceralno-peritonealnog bola zbog inflamacije tkiva. Nakon laparoskopije bol najverovatnije nastaje usled dejstva više faktora, rastezanja dijafragme, hemijske iritacije peritoneuma kiselinama nastalim od  $\text{CO}_2$ , ishemije creva, nakupljanja inflamatornih supstanci, aktivacije simpatičkog nervnog sistema (52).

Za intraoperativno kupiranje bola preporučuje se upotreba opioda kratkog dejstva (87), a u poslednje vreme se sve više ističe značaj kombinacije opšte anestezije sa transversus abdominal plain blokom (90). Za ovu vrstu hirurških zahvata se preporučuje upotreba fentanila i to najčešće u dozama od 3-5mcg/kg (91). U našem istraživanju u svim posmatranim hirurškim intervencijama, intraoperativni bol je bio kupiran fentanilom prosečno u dozi od  $3,42 \pm 0,91$ mcg/kg. U studiji Sfeza je pokazano da tokom laparoskopskih procedura pedijatrijski bolesnici prime veće doze opioda zbog duže operativne procedure (92). Upoređivanjem svih bolesnika koji su bili operisani laparoskopskom metodom sa onima operisanim klasičnom metodom, u našem istraživanju nije nađena statistički značajna razlika između intraoperativnih doza fentanila.

Pojedine studije su pokazale da anestetici aktiviraju nociceptivne neurone i mogu uticati na percepciju bola u ranom postoperativnom periodu. Inhalatorni anestetici, uključujući i sevofluran mogu izazvati hiperalgeziju i egzacerbaciju periferne i centralne senzitivizacije kao odgovor na hiruršku stimulaciju. Propofol ima suprotne efekte, vrši depresiju nociceptivne transmisije neurona, i na taj način značajno smanjuje potrebu za analgeticima u ranom postoperativnom periodu (93). U našem radu je svim bolesnicima bol u postoperativnom periodu bio kupiran ketorolakom, ali nije praćena količina ovog analgetika koju su deca primila u postoperativnom periodu.

Analizom rezultata nađeno je da su deca čija je anestezija održavana sevofluranom intraoperativno zahtevala manje analgezije u odnosu na decu koja su primila propofol tokom laparoskopske i tokom laparotomije, ali da ta razlika nije bila statistički značajna. Iako u literaturi ima navoda da sevofluran u subanestetičkim koncentracijama deluje blago analgetski, ovaj efekat pojedini autori osporavaju (94), te se smatra da sevofluran samostalno nije dovoljan za kupiranje intraoperativnog bola (95, 96).

## 6.1. Klinički monitoring

Standardni monitoring podrazumeva praćenje elektrogardiograma, automatizovanog neinvazivnog merenja arterijskog pritiska, pulsne oksimetrije, temperature, količine ugljendioksida u izdahnutom vazduhu i respiratorni monitoring tokom mehaničke ventilacije pluća (19).

Na osnovu srednjih vrednosti EtCO<sub>2</sub> uočili smo da je u momentu vađenja slepog creva EtCO<sub>2</sub> bio viši u grupama operisanim laparoskopski i da su bolesnici u ovim grupama tokom operacije vrednosti EtCO<sub>2</sub> rasle, što je verovatno bio rezultat arteficialno insufliranog CO<sub>2</sub> u abdomen tokom laparoskopije (17). Porast EtCO<sub>2</sub> kod ispitanika operisanim laparoskopski nije bio statistički značajan. Analizom podataka nismo našli statistički značajnu razliku u vrednostima EtCO<sub>2</sub> u odnosu na vrstu anestetika. Ovakav rezultat ukazuje da je merenje EtCO<sub>2</sub> manje specifična metoda, međutim kao što se i u literaturi navodi, monitoring EtCO<sub>2</sub> je ipak neophodan radi procene uspešnosti intubacije i intraoperativne detekcije akcidentalne diskonekcije u disajnom putu (19).

Statističkom obradom podataka je pokazano da se grupe ispitanika ne razlikuju statistički značajno po vrednostima SpO<sub>2</sub> u dva vremena merenja u odnosu na anestetik i u odnosu na vrstu hirurške intervencije. Najniža izmerena vrednost SpO<sub>2</sub> u momentu vađenja slepog creva bila je 95%, što se nije smatralo značajnom desaturacijom. U literaturi se opisuje mogućnost pada vrednosti SpO<sub>2</sub> u toku laparoskopskih procedura zbog kumulativnog dejstva brojnih faktora na respiraciju (97).

Posmatranjem uticaja vremena na vrednosti SpO<sub>2</sub>, primetili smo da je u svakoj posmatranoj grupi SpO<sub>2</sub> u posmatranom vremenskom intervalu porastao, ali statističkom analizom, nije nađena razlika u odnosu na vrstu hirurgije i primenjeni

anestetik. SpO<sub>2</sub> je tokom intervencija ostao u svim istraživanim grupama u granicama referentnih vrednosti.

Kardiovaskularne promene za vreme pneumoperitoneuma ne nastaju jedino zbog povećanja IAP, već su uzrokovane i sistemskim efektom apsorbovanog CO<sub>2</sub> i vegetativnom reakcijom usled nadražaja peritoneuma (37). Vrednosti arterijske tenzije zavise od vrste anestezije, vrste hirurške intervencije i stanja kardiovaskularnog sistema bolesnika (98).

Posmatrane četiri grupe bolesnika su u inicijalnom momentu merenja imale vrednosti MAP koje su bile bez statistički značajne razlike, međutim u toku intraoperativnog perioda došlo je do razlike u vrednostima MAP-a. Statistička značajnost dokazana je u razlici MAP-a među ispitanicima koji su operisani laparoskopski. Utvrđeno je da su deca čija je anestezija održavana propofolom imala više vrednosti MAP-a u odnosu na decu čija je anestezija održavana sevofluranom. U odnosu na uzrast bolesnika smo utvrdili da je u grupama ispitanika kod kojih je primenjivan propofol tokom anestezije bio veći procenat dece sa povišenim vrednostima arterijske tenzije, što je suprotno od rezultata Kanaya i Deng (99, 96), dok je u grupi dece kod koje je primenjena balansirana anestezija, arterijska tenzija bila u granici normalnih vrednosti ili pak niža.

U studiji Ibraheim i sar. se navodi da u odnosu na vrstu hirurškog zahvata u intraoperativnom periodu nema razlike u vrednostima MAP-a kod bolesnika operisanih klasično i laparoskopski što je slično našim rezultatima (52).

Tokom pedijatrijskih laparoskopskih procedura dolazi do povećanja u plućnoj i sistemskoj vaskularnoj rezistenciji što se manifestuje porastom arterijske tenzije iznad granice normalnih vrednosti. Iako smo zbog ovih patofizioloških fenomena i na osnovu literaturnih navoda (32) očekivali više vrednosti MAP kod dece operisane



laparoskopski, u našem istraživanju nije nađena značajnija razlika između vrednosti MAP na kraju operacije, u odnosu na vrstu hirurške intervencije. U slučaju intraabdominalnog pritiska koji je viši od preporučenog u toku laparoskopije, smanjuje se venski priliv u srce i razvija se hipovolemija (39). U sprovedenom ispitivanju vrednosti insuflacionog pritiska su bile u granici preporučenih vrednosti. Preporučena visina insuflacionog pritiska je 6mm kod odojčadi i 12mm kod starije dece, jer ove vrednosti pritiska imaju minimalan efekat na kardiovaskularni sistem dece (36).

U postoperativnom periodu u svim posmatranim grupama MAP je nastavio da pada, i u momentu 12 sati nakon hirurške intervencije su svi ispitanici dostigli približno slične vrednosti MAP-a bez statistički značajne razlike.

Slična situacija zapažena je i sa vrednostima dijastolnog i sistolnog pritiska, a podaci dobijeni analizom MAP su upoređivani sa rezultatima drugih autora. MAP je parametar koji je najbolji pokazatelj perfuzije organa (100).

Na osnovu navoda iz literature očekivali smo da su vrednosti srčane frekvence niže kod ispitanika kojima je anestezija održavana TIVA-om (101). Međutim, proverom statističke značajnosti nije nađena statistički značajna razlika u vrednostima srčane frekvence izmerenog inicijalno i u momentu vađenja apendiksa kod dece čija je anestezija održavana sevofluranom.

Vrednosti više od granice referentnih vrednosti imali su bolesnici stariji od 12 godina u momentu vađenja crvuljka bez obzira na vrstu hirurške intervencije i primenjenu anesteziju. To je u skladu sa navodima iz literature da se bradikardija koja je posledica povišenog intraabdominalnog pritiska javlja znatno češće u dečijoj dobi u odnosu na odrasle. Manja deca imaju visok nivo vagusne aktivnosti zbog čega u slučaju peritonealne stimulacije insufliranim gasom ili tokom plasiranja troakara i laparoscopa

može doći do razvoja bradikardije i asistole (39). Tokom posmatranih laparoskopskih procedura kod ispitanika nije zabeležena nijedna epizoda bradikardije.

Kod ispitanika u istraživanim grupama puls je tokom celokupnog posmatranog perioda postepeno padao, a u toku intaroperativnog perioda je ovaj pad bio statistički značajan u grupama kod kojih je primenjena balansirana anestezija i kod bolesnika operisanih laparoskopski čija je anestezija održavana TIVA-om. U postoperativnom periodu nakon prekida hirurške stimulacije srčana frekvenca ispitanika je nastavila trend pada. Bez razlike u svim posmatranim grupama ispitanici su dostigli vrednosti pulsa koje su bile u referentnim granicama. Povišene vrednosti pulsa u postoperativnom periodu mogu ukazati na postojanje značajnijeg bola, hemodinamske nestabilnosti ili acidoze značajnijih razmera, što kod naših ispitanika nije bio slučaj (102).

## **6.2. Metabolički odgovor i acidobazna ravnoteža**

Glukoza je najznačajniji metabolički supstrat u ljudskom organizmu. Tokom reakcija stresa (trauma, hirurgija) smanjeno preuzimanje i iskorištavanje glukoze nastaje zbog inhibicije aktivnosti enzima piruvat dehidrogenaze i smanjenog nivoa insulina. Intenzivira se proces anaerobne glikolize, nagomilavaju se krajnji produkti piruvata koji se redukuju u laktate. Glukoza u krvi raste u stresu jer kateholamini i kortizol olakšavaju glikoneogenezu i glikogenolizu, a smanjuju preuzimanje glukoze u mišićima i masnom tkivu.

U našem istraživanju vrednosti glukoze su tokom praćenja ostale nepromenjene jedino kod dece u grupi LS, dok je kod dece u ostalim grupama promena vrednosti glukoze u praćenom vremenu bila statistički značajna. Kod ispitanika u grupama LP, OP i OS vrednosti glukoze su u intraoperativnom periodu (period između inicijalnog

merjenja i momenta vađenja crvuljka) statistički značajno porasle. Istraživanja koja su se bavila praćenjem i upoređivanjem vrednosti glukoze u krvi tokom laparoskopske apendektomije kod dece su pokazala da vrednost glukoze značajno raste tokom laparoskopske hirurgije u sklopu perioperativne reakcije na hirurški stres (50).

Porast glukoze, kao odraz stresa tokom hirurških intervencija, mi smo zabeležili i u toku laparoskopske apendektomije što je u saglasnosti sa rezultatima studija drugih autora (47), mada u našem istraživanju razlika porasta glukoze između otvorenih i laparoskopskih intervencija nije bila statistički značajna.

Vrednosti glukoze su statistički značajno korelirale sa vrednostima leukocita i IL-6 u momentu vađenja slepog creva, pri čemu je pozitivna korelacija bila slabe veze ali izraženija u korelaciji sa vrednostima leukocita. Iz dobijenog rezultata se jasno vidi da su se sva tri parametra (glukoza, IL-6, leukociti) pokazala kao markeri stresa. Potvrdu naših rezultata nalazimo u radu Bozkurta i saradnika koji prate perioperativni stres kod dece tokom apendektomije različitim hiruškim metodama (47).

Više autora navodi da propofol perioperativno bolje kontroliše vrednosti glukoze u odnosu na sevofluran (103, 104).

Nasuprot navedenim studijama rezultati našeg istraživanja pokazuju da je sevofluran anestetik koji u perioperativnom periodu dobro kontroliše i ne dovodi do značajnijeg porasta vrednosti glukoze u toku laparoskopske hirurgije.

U postoperativnom periodu (period između momenta vađenja slepog creva i 12 časova nakon intervencije) zabeležene su statistički značajno smanjene vrednosti glukoze kod bolesnika svih posmatranih grupa osim kod bolesnika u grupi LS. Kod bolesnika iz grupe LS vrednosti glukoze se nisu menjale tokom celog posmatranog perioda.

U poređenju vrednosti glukoze u inicijalnom merenju i 12 sati posle operacije glukoza je bila niža kod bolesnika u svim ispitivanim grupama 12 sati posle operacije. Statistički značajan pad u vrednostima glukoze 12 sati posle operacije u odnosu na inicijalne vrednosti bila je kod dece apendektomirane klasičnom hiruškom metodom (OP i OS), a prosečne vrednosti ostale su na višim vrednostima kod laparoskopski operisane dece u odnosu na decu operisanu klasičnom metodom. U studiji drugih autora vrednosti glukoze merene 6 sati nakon laparoskopije u poređenju sa otvorenom hirurgijom, imale su niže vrednosti u poređenju sa klasičnom metodom operacije, što je suprotno našim rezultatima (105).

Laktati se u najvećem procentu sintetišu u mišićnom tkivu. U normalnim uslovima klirens laktata je izuzetno brz, eliminišu se razgradnjom u jetri i izlučivanjem putem bubrega. Laktat se u većim količinama nagomilava u toku anaerobnog metabolizma kao krajnji produkt glikolize i čini supstrat za de-novo sintezu glukoze (51). Najčešći uzrok hiperlaktatemije je verovatno hipoperfuzija mikrocirkulacije, mitohondrijalna disfunkcija i stanje hipermetabolizma (106). Kreiranje pneumoperitoneuma i posledična distenzija abdomena rezultuju u hipoperfuziji u splanhničkoj cirkulaciji i doprinose razvoju povećanog metaboličkog odgovara na stres (16). Redukcija u mezenteričnom krvotoku, već nakon jednog sata od nastanka ishemije, je direktno povezana sa porastom laktata (51).

U našem istraživanju, vrednosti laktata su se kod bolesnika sve četiri istraživane grupe statistički značajno menjale tokom celokupnog posmatranog vremenskog perioda. Kod svih ispitanika (u sve četiri grupe) laktati su rasli tokom operacije, i dostigli vrednosti  $>2\text{mmol/L}$ , međutim ovaj porast u momentu vađenja slepog creva bio je statistički značajan samo u grupi bolesnika kod kojih je u anesteziji primenjivan sevofluran (LS i OS), ( $LS''b'' 2,57\text{mmol/L}$  i  $OS''b'' 2,22\text{mmol/L}$ ).

Studije koje su do sada objavljene su pokazale da vrednosti laktata rastu u toku laparoskopske hirurgije. Porast laktata kod bolesnika operisanih laparoskopskim metodama je verovatno rezultat hemodinamske nestabilnosti u splahnhičkoj cirkulaciji praćene određenim stepenom ishemije iste (107). Porast laktata je najčešće evidentan već nakon prvog sata laparoskopske operacije (52).

U sprovedenom istraživanju nismo našli razliku između intenziteta porasta laktata u odnosu na hiruršku metodu. U sličnim studijama istraživanja laparoskopske apendektomije pedijatrijskih bolesnika stepen porasta laktata u toku laparoskopske apendektomije se nije razlikovao od stepena porasta laktata u toku apendektomije klasičnom hiruškom tehnikom (47).

Vrednosti laktata u opsegu od 2 do 4 mmol/l se u literaturi oznaćavaju kao intermedijaran porast (108) i povezuju sa većim stepenom traume organizma (109). Laktati i njihova veza sa prognozom i ishodom bolesti su najviše ispitivani kod bolesnika sa septičnim šokom, stanjem u kome dominira hipoperfuzija. Porast laktata  $>2\text{mmol/L}$  u stanjima hipoperfuzije je jasan prediktor mortaliteta i ne korelira znaćajno sa hipotenzijom (108). U našem istraživanju vrednosti laktata su imali slabu negativnu korelaciju sa vrednostima srednjeg arterijskog pritiska (MAP). Vrednost laktata je rasla sa padom MAP, ali povezanost laktata sa MAP nije bila statistički znaćajna u momentu vađenja slepog creva ( $r = -0,116$ ;  $p = 0,206$ ). Pad MAP-a, u momentu vađenja slepog creva, zabeležen je kod bolesnika kod kojih je u toku operacije anestezija održavana sevofluranom. Statistićki znaćajan porast laktata bio je evidentiran samo u grupi bolesnika kojima je anestezija održavana sevofluranom. Na osnovu dobijenih rezultata utvrđeno je da je hipoperfuzija uzrokovana nižim vrednostima arterijske tenzije u toku anestezije koja je bila održavana sevofluranom bila uzrok većeg porasta laktata.

Do sličnih rezultata su došli Carles i saradnici ispitujući uticaj različitih anestetika na metabolite glikolize u toku ishemije i reperfuzije (110).

U postoperativnom periodu (periodu od momenta vađenja apendiksa do 12 časova posle operacije) vrednosti laktata su u svim grupama statistički značajno pale. Potrebno je istaći da je statistički značajan pad laktata 12 sati nakon intervencije u odnosu na inicijalne vrednosti bio samo nakon laparoskopije, dok je kod klasične hiruške intervencije ovaj pad laktata bio statistički bez značaja. Razlog za statističku značajnost pada laktata 12 sati posle laparoskopije bi se mogao objasniti bržom rezulocijom metaboličkog stresa nakon laparoskopske hirurgije.

Studija sprovedena na pedijatrijskoj populaciji je pokazala da su visina vrednosti laktata i sporije vraćanje vrednosti laktata u referente granice (klirens laktata) povezani sa većim mortalitetom bolesnika od septičnog šoka. U navedenoj studiji ispitivan je procentualni pad laktata u periodu od 6 sati, pri čemu je pad <30% označen kao direktno povezan sa većim stepenom mortaliteta ispitanika (111). U našoj studiji ispitanici su imali postoperativni pad laktata >30%, ali je u grupi bolesnika koji su rađeni klasičnom hirurškom metodom i u toku anestezije primali propofol, pad laktata bio manji,  $OP \Delta LACbc\% = 27,83\%$ .

Mladi organizam dobro toleriše produženo dejstvo (>120 min) pneumoperitoneuma niskog pritiska, ali mogu se razviti signifikantne promene u hemodinamici, acidobaznoj ravnoteži i ukupnom volumenu krvi.

Utvrđeno je da su bolesnici prilikom inicijalnog merenja imali statistički značajne razlike u vrednostima pH, pri čemu su svi bolesnici bili u umerenoj alkalozii. Svi bolesnici su pre intervencije bili rehidrirani kristaloidnim rastvorima što je moglo doprineti promeni acidobaznoj ravnoteži organizma (112). Povraćanje je jedan od čestih znakova akutnog zapaljenja slepog creva, i anamnestički smo kod većine ispitanika

dobili podatak da su više puta povratili u sklopu razvoja bolesti. Povraćanjem se gube elektroliti iz gastrointestinalnog trakta, te se kod ovih stanja može razviti alkalozna (113). Nalaz nešto viših vrednosti pH na početku intervencije verovatno je bio uzrok većeg broja činioca. Međutim, u našem istraživanju nismo pratili simptome apendicitisa pre početka intervencije, pratili smo kinetiku pH od samog starta intervencije do kraja posmatranog perioda.

Tokom laparoskopske hirurgije dolazi do pada pH i postepeno do razvoja acidoze, međutim i dalje postoji debata oko patofiziološkog mehanizma koji u najvećoj meri doprinosi razvoju ovog poremećaja. Određena grupa autora smatra da je acidoza posledica transperitonealne apsorpcije CO<sub>2</sub> i njegovog nagomilavanja u krvi (respiratorna acidoza) (114).

Ugljendioksid difunduje kroz zidove krvnih sudova peritoneuma i dovodi do porasta PaCO<sub>2</sub> i do posledičnog pada pH što rezultuje u smanjenjenju protoka kroz visceralne krvne sudove (46). Sa druge strane povišen IAP redukuje cirkulaciju visceralnih organa, dovodi do njihove ishemije i nagomilavanja produkata anaerobnog metabolizma (laktati) (52). Ponovno uspostavljanje cirkulacije nakon deflacije abdomena, dodatno produbljuje acidozu reperfuzijom kiselih metabolita iz ishemičnih regija tkiva (115).

Analizom vrednosti pH u momentu vađenja crvuljka u ispitivanim grupama je dobijen podatak da su se vrednosti pH statistički značajno razlikovale između grupa bolesnika operisanim različitim hirurškom metodom, odnosno da su grupe rađene laparoskopski imale niže vrednosti pH u momentu vađenja crvuljka. Posmatranjem kinetike ovog parametra utvrdili smo da je pH intraoperativno statistički značajno pao tokom laparoskopije, a da ovo nije bio slučaj kod klasičnih apendektomija. U dobijenim rezultatima je nađena statistički značajna negativna korelacija vrednosti pH sa

laktatima i vrednostima  $p\text{CO}_2$  što ukazuje da je u našem istraživanju pad pH verovatno bio rezultat porasta oba ranije opisana patofiziološka mehanizma.

Vrsta primenjene anestezije nije uticala na promenu pH vrednosti tokom anestezije iako je poznato da je primena propofola u značajnijim količinama ponekad praćena nastankom metaboličke acidoze (116).

Statistički je pH značajno pao i u postoperativnom periodu kod svih bolesnika, a vrednosti su bile slične po grupama. Pad pH u neposrednom postoperativnom periodu mogao je biti uzrokovan metaboličkom acidozom zbog viših vrednosti laktata (117).

Ispitanici su imali vrednosti  $p\text{CO}_2$  u granici referentnih vrednosti na početku intervencije. U periodu od inicijalnog merenja do momenta vađenja apendiksa vrednosti  $p\text{CO}_2$  su u grupi ispitanika operisanih laparoskopski statistički značajno porasle i bile više od vrednosti  $p\text{CO}_2$  kod dece operisane klasično kod kojih je  $p\text{CO}_2$  intraoperativno imao trend pada. Sve promene vrednosti  $p\text{CO}_2$  tokom intraoperativnog perioda desile su se unutar granice referentnih vrednosti što je verovatno bio rezultat adekvatnog prilagođavanja mehaničke ventilacije pluća tokom anestezije. Ovakav rezultat je čest nalaz tokom laparoskopije (118),  $p\text{CO}_2$  se u istraživanju pokazao kao specifičniji marker u odnosu na  $\text{EtCO}_2$  što je bilo u skladu sa podacima iz literature (17).

Peritoneum male dece je relativno većih dimenzija i bolje prokrvljen u odnosu na peritoneum odraslih osoba što može rezultovati većom apsorpcijom ugljendioksida iz peritonealne šupljine dovodeći do viših vrednosti  $p\text{CO}_2$  u krvi i povećanja respiratorne acidoze tokom laparoskopske hirurgije (45).

U postoperativnom periodu je kod svih ispitanika  $p\text{CO}_2$  bio viši 12 sati nakon intervencije u odnosu na inicijalne vrednosti. To je verovatno bio rezultat nagomilavanja  $\text{CO}_2$  usled nešto plićeg disanja kod bolesnika u postoperativnom



periodu zbog bola (119). Porast  $p\text{CO}_2$  je bio statistički značajan u postoperativnom periodu, ali srednje vrednosti  $p\text{CO}_2$  su i dalje ostale u granici referentne vrednosti bez značajnije razlike u odnosu na vrstu hirurgije ili vrstu primenjene anestezije.

Tokom inicijalnog merenja su svi bolesnici imali nešto više vrednosti  $p\text{O}_2$  jer su pre uzorkovanja preoksigenirani. U daljem toku očekivali smo veći pad  $p\text{O}_2$  kod dece operisane laparoskopski jer povišen IAP utiče i na respiratornu funkciju dovodeći do relativnog smanjenja FRC u odnosu na volumen zatvaranja malih disajnih puteva i posledičnog razvoja intrapulmonalnog šantovanja i hipoksemije. Kod dece, zbog horizontalno postavljenih rebara i dominantno dijafragmalnog disanja, redukcija u funkcionalnom rezidualnom kapacitetu (kao posledice povišenog IAP) uzrokuje kolaps alveola i bržu desaturaciju u odnosu na odrasle (41). Rezultati su pokazali da je u intraoperativnom periodu  $p\text{O}_2$  padao u svim ispitivanim grupama bez obzira na vrstu primenjene anestezije i hirurške intervencije.

Razvoj respiratornih poremećaja značajno zavisi od uzrasta, telesne težine, preoperativne plućne funkcije, stepena Trendelenburgovog položaja, anestetičkih agenasa i tehnike ventilacije (120).

Svi posmatrani ispitanici imali su zdrava pluća, što je bio kriterijum za randomizaciju, te dobijen rezultat pokazuje da su deca sa zdravim plućima adekvatno kompenzovala sve promene u disanju koje su se dešavale tokom laparoskopije. Verovatno je ovom rezultatu doprinela i činjenica da upotreba neuromišićnih relaksanata, endotrahealna intubacija i adekvatana mehanička ventilacija sa primenom PEEP-a tokom opšte anestezije za laparoskopiju ublažava ili pak sprečava nastanak respiratornih poremećaja (16).

Nešto drugačije rezultate dobili smo posmatranjem SaO<sub>2</sub> gde su vrednosti SaO<sub>2</sub> u momentu vađenja apendiksa bile nešto niže kod dece operisane klasično, ali su i dalje bile u granici prihvatljivih vrednosti.

U postoperativnom periodu vrednosti pO<sub>2</sub> i SaO<sub>2</sub> bile su značajno niže u odnosu na inicijalne vrednosti kod svih ispitanika, što je verovatno bio rezultat umerene hipoventilacije u postoperativnom periodu. Nismo zapazili razliku u odnosu na vrstu primenjene hirurške intervencije, iako smo u literaturi našli podatak da se nakon laparoskopskih operacija na donjem abdomenu respiratorne promene u postoperativnom periodu praktično ni ne registruju, te je respiratorni oporavak nakon laparoskopije ubedljivo brži u odnosu na laparotomiju (41).

U našem istraživanju najniže vrednosti pO<sub>2</sub> i SaO<sub>2</sub> dostigli su bolesnici čija je anestezija bila održavana TIVA-om. SaO<sub>2</sub> je u grupama LP  $94,58 \pm 2,17\%$  i OP  $94,99 \pm 2,36\%$  bila niska, dok je kod dece kod koje je primenjena balansirana anestezija SaO<sub>2</sub> bila viša i u granici prihvatljivih vrednosti, LS  $96,26 \pm 2,02\%$  i OS  $96,00 \pm 1,64\%$ .

Ovaj rezultat je verovatno posledica brojnih činioca, ali je značajno naglasiti da sevofluran ima bronhodilatatorno dejstvo, te zbog ovog efekta izaziva manje postoperativne atelektaze i posledične hipoksemije (121).

U istraživanju su bolesnici kojima je anestezija održavana balansiranom anestezijom zahtevali manje analgetika, jer su bili manje bolni, što je moglo da se odrazi i na postoperativni period. Bol je jedan od uzroka smanjenih ekskurzija dijafragme i hipoventilacije u postoperativnom periodu, što može dovesti do postoperativne hipoksije i hiperkapnije (122).

### 6.3. Inflamatorni odgovor

Leukociti su glavni cirkulišući elementi imunog sistema čoveka. Leukocitoza se može javiti kao reakcija na infekciju, inflamaciju, traumu tkiva ili pak kao rezultat određenih fizioloških procesa. Jedan od glavnih pokazatelja postojanja inflamatornog oboljenja apendiksa su povišene vrednosti leukocita (123).

U našem istraživanju apendektomirane dece pratili smo vrednosti leukocita neposredno pred hirušku intervenciju i našli smo da su deca koja su bila operisana klasičnom hiruškom metodom na samom početku operacije imala vrednosti leukocita veće od dece koja su bila operisana laparoskopski. Moguće da je razlika u leukocitozi kod dece pre operacije klasičnom i laparoskopskom metodom rezultat dužine trajanja bolesti pre operacije (124). Svi bolesnici obe istraživane grupe su bili pre operacije hospitalizovani i dobro rehidrirani kristaloidima, ali vreme od pojave prvih simptoma i znakova bolesti do hospitalizacije nije praćeno.

Veću leukocitozu kod operacije klasičnom hiruškom metodom zapazili su švedski autori analizom vrednosti leukocita u toku dečijih apendektomija. Laparoskopna apendektomija, u analizom obuhvaćenim studijama, je možda indikovana kod kliničkih lakših apendicitisa, ali sa stanovišta komplikacija, u cilju izbegavanja perforacije apendiksa prihvaćena je nešto viša stopa negativnih apendektomija (125). Najteža komplikacija akutnog apendicitisa je perforacija sa razvojem purulentnog peritonitisa, koji može progredirati u sepsu i multiorgansku disfunkciju. Posebno je teška dijagnostika akutnog apendicitisa kod male dece preverbalnog uzrasta te ova deca često dolaze na operaciju u već odmaklom stadijumu apendicitisa (126).

Tokom hirurških procedura dolazi do traume tkiva te je aktivacija, sinteza i hemotaksa leukocita izuzetno pojačana, a glavni medijatori ovog procesa su faktori

rasta, adhezioni molekuli i citokini, koji u zavisnosti od jačine hirurškog stresa regulišu stvaranje, stopu otpuštanja, stepen migracije i fagocitoze u tkivima (68). Već smo ranije napomenuli da se i u toku laparoskopske intervencije pokreće inflamatorni odgovor značajnih razmera, koji je praćen povišenim vrednostima leukocita (69).

Analizom vrednosti leukocita kod naših ispitanika nismo primetili statistički značaje razlike u vrednostima leukocita u momentu vađenja crvljka ni 12 sati posle intervencije. Svi ispitanici su nakon hirurške intervencije primili antimikrobnu terapiju, što je takođe moglo doprineti padu vrednosti leukocita.

Praćenjem kinetike leukocita uočili smo da su kod bolesnika u sve četiri ispitivane grupe u momentu vađenja apendiksa leukociti dostigli granicu referentne vrednosti. Analizom ispitanika u grupama operisanim klasičnom hirurškom metodom zabeležen je statistički značajni pad leukocita kod dece vođene balansiranom anestezijom sevofluranom. Pad leukocita kod dece kod kojih je anestezija održavana propofolom nije bio statistički značajan. Sevofluran se pokazao kao anestetik koji je doprineo značajnijem padu leukocita tokom laparotomije.

Tokom laparoskopskih intervencija se broj leukocita nije značajnije menjao, zabeležen je blag porast ali u granicama referentnih vrednosti. Uočili smo da je kod bolesnika koji su dobijali sevofluran, ovaj porast bio manji, međutim nije bilo statistički značajne razlike između dve vrste anestezije kod ove grupe ispitanika.

Slične rezultate je objavio Hammouda sa saradnicima. Oni su pratili vrednosti leukocita tokom anestezije koja je održavana propofolom i sevofluranom, i uočili da je tokom anestezije propofolom porast leukocita bio statistički značajno izraženiji. Sevofluran je tokom anestezije bio anestetik koji je bolje kontrolisao kinetiku leukocita (127).

U literaturi se nailazi na podatak da je porast broja leukocita manje izražen na kraju laparoscopske intervencije u odnosu na otvorenu hirurgiju. Sista i sar. su uporedili broj leukocita kod bolesnika kojima je rađena laparoscopska i klasična holecistektomija, i dobili statistički manji porast leukocita nakon laparoscopske hirurgije (128). Međutim, Simon je pratio vrednosti leukocita kod dece apendektomirane laparoscopski i klasičnom hiruškom metodom i nije našao statistički značajne razlike između vrednosti i dinamike kretanja leukocita na kraju hirurške intervencije (15).

Ni u našem istraživanju nije nađena statistički značajna razlika u broju leukocita u momentu vađenja crvuljka u odnosu na vrstu primenjene hirurgije.

U postoperativnom periodu leukociti su i dalje ostali u granicama referentnih vrednosti, pri čemu su u grupama bolesnika operisanih laparoscopski nastavili tendenciju porasta, a u grupama operisane klasično nastavili tendenciju pada. Kod bolesnika u grupi OP zabeležen je statistički značajan pad broja leukocita 12 sati posle intervencije u odnosu na vrednosti u momentu vađenja crvuljka ( $p=0,026$ ). Kod bolesnika u grupi OS leukociti su statistički značajno pali u momentu vađenja apendiksa u odnosu na početne vrednosti ( $p=0,034$ ) i u periodu od početnog merenja do 12 sati nakon intervencije ( $p=0,033$ ). U našem istraživanju vrsta anestezije nija imala uticaja na vrednosti broja leukocita 12 sati posle intervencije, a uticaj hirurgije na leukocite je bio bez statističke značajnosti.

Imunomodulatorni efekat anestetika je još uvek nedovoljno ispitan, i brojne su studije koje prezentuju različite rezultate. Palle Toft u svom revijalnom članku navodi da se imunosupresivni efekti anestetika i ne mogu uporediti sa intezitetom imunosupresije koja nastaje zbog samog hirurškog stresa, te da je u postoperativnom periodu zapravo opsežnost hirurškog zahvata ta koja ispoljava najznačanije efekte u imunomodulaciji (129).

Schneemilch i saradnici ističu da je imunopresivni efekat hirurškog stresa i opšte anestezije izraženiji kod bolesnika koji već imaju imunološke poremećaje, a da je kod imunokompetentnih bolesnika efekat značajno manji (130).

Shimizu i saradnici su uporedili perioperativni oksidativni stres i postoperativni razvoj infekcije operativne rane, našli su da je tokom anestezije održavane sevofluranom oksidativni stres bio veći, a da je procenat postoperativnih infekcija bio manji. Dobijeni rezultati potvrđuju da je posle sevoflurana manja imunosupresija (131, 132).

Trauma tkiva usled hirurške intervencije pokreće kompleksan inflamatorni odgovor vođen predominantno faktorima rasta i citokinima. Faktori rasta i citokini aktiviraju hemotaksu imunokompetentnih ćelija i fibroblasta i time doprinose bržem zarastanju rane. Merenjem koncentracije citokina u serumu moguće je proceniti stepen oštećenja organizma od hirurške traume i regenerativnu sposobnost tkiva (15, 53).

Interleukin 6 (IL-6) je multifunkcionalan citokin koji reguliše imunološke reakcije, reakcije SIRS-a i hematopoezu (62). U sprovedenom istraživanju je praćena vrednost IL-6 u zadatim vremenskim intervalima: u momentu nakon uvođenja u anesteziju, u momentu vađenja slepog creva i 12 sati posle operacije.

Svi bolesnici su imali akutno oboljenje slepog creva, stanje praćeno porastom markera zapaljenja, te su u inicijalnom merenju vrednosti IL-6 bile iznad gornje granice referentnih vrednosti (133). Nije postojalo statistički značajno odstupanje vrednosti IL-6 u inicijalnom momentu merenja ( $p=0,088$ ) među bolesnicima ispitivanih grupa. Kako produkcija i aktivacija IL-6 korelira sa opsegom oštećenja tkiva (66), dobijeni rezultati su ukazivali da je oblik akutnog apendicitisa bio približno iste težine kod svih ispitanika. Vrednosti IL-6 u inicijalnom merenju u grupi ispitanika sa LP bili su  $5,68 \pm 6,13$  pg/mL, u LS  $3,64 \pm 4,58$  pg/mL, a u OP  $8,85 \pm 7,63$  pg/mL i OS  $5,39 \pm 4,72$

pg/mL. Slične rezultate prikazuju Mc Honey i saradnici, vrednost IL-6 na početku intervencije kod otvorene hirurgije 6,4 (0,4-28) pg/mL i 4,8 (0,4-13,7) pg/mL kod laparoskopske hirurgije (134).

Od početka hirurške intervencije do momenta vađenja apendiksa vrednosti IL-6 su se povećale, ali porast vrednosti nije bio statistički značajan. Poređenjem vrednosti IL-6 u momentu vađenja apendiksa između ispitivanih grupa bolesnika nije zabeležena statistički značajna razlika,  $p=0,088$ . Poznato je da vrednosti IL-6 rastu 1-3 sata od početka hirurške intervencije i da se povišene vrednosti mogu održavati 2-3 dana postoperativno (66). Srednja vrednost dužine trajanja apendektomije u našem istraživanju je bila 72 minuta što je dovoljan period za intraoperativni porast IL-6.

Posmatranjem kinetike IL-6 u različitim grupama bolesnika u sprovedenom istraživanju uočeno je da je IL-6 značajnije više rastao kod bolesnika koji su bili operisani otvorenom hiruškom metodom. Dobijeni rezultati su u skladu sa nalazima Fretland i saradnika koji su pratili koncentracije IL-6 u kratkim vremenskim intervalima tokom celokupnog hiruškog procesa i našli da je koncentracija IL-6 bila niža kod bolesnika operisanih laparoskopski (135). Potvrdu da se vrednosti IL-6 intenzivnije povećavaju kod otvorene hirurgije navode i drugi istraživači. Sekhon i saradnici su pratili vrednosti IL-6 kod dece operisane laparoskopski na početku hirurške intervencije, 4 sata i 24 sata posle intervecije i našli su da IL-6 intenzivnije raste kod dece koja su bila operisana klasičnom hiruškom metodom (136). Nasuprot citiranim istraživanjima Bozkurt, nije zapazio značajnije razlike mereći vrednosti IL-6 tokom laparoskopije i klasične hirurgije kod dece nije zapazio značajne razlike (47).

Analizom podataka preduzetog istraživanja nađeno je da se tokom intervecije kinetika IL-6 razlikovala u istraživanim grupama sa različitim anestetima (propofol vs sevofluran). Deca kod kojih je korišćen propofol su imala veći porast IL-6 tokom

apendektomije bez obzira na vrstu hirurgije. Iako nije bilo statistički značajne razlike u kinetici IL-6 tokom dve vrste anestezije, dobijen rezultat je bio u skladu sa hipotezom studije postavljenom na osnovu literaturnih novoda da je sevofluran anestetik čija je primena povezana sa manjim stepenom aktivacije inflamatornog odgovora u toku opsežnih abdominalnih operacija kod odraslih bolesnika (25). Wakabayashi i saradnici su kod bolesnika tokom ezofagotomija pratili vrednosti više citokina i uočili da je grupa bolesnika kojoj je anestezija bila održavana propofolom imala značajno veći porast IL-6 od grupe bolesnika kod kojih je primenjen sevofluran (137). Slične rezultate uočila je i grupa autora na čelu sa Hammoudom prateći kod odraslih bolesnika sa torakalnom hirurzijom vrednosti IL-6 tokom operacije i drugog postoperativnog dana (127).

U našem istraživanju bolesnici su imali statistički značajne razlike u koncentracijama IL-6 12 sati postoperativno,  $p=0,000$ . Bolesnici kojima je anestezija održavana balansiranom anestezijom sevofluranom su imali statistički značajno manje koncentracije IL-6 u momentu 12 sati nakon intervencije u odnosu na ispitanike kod kojih je anestezija održavana propofolom bez obzira na vrstu hiruške intervencije.

Posmatrajući kinetiku IL-6 od momenta vađenja crvuljka do 12 sati postoperativno, uočeno je da je do većeg porasta IL-6 došlo kod ispitanika u grupama koje su bile operisane laparoskopski (LP,  $p=0,000$  i LS,  $p=0,005$ ), a da je kod ispitanika u grupi kojoj je anestezija održavana propofolom u momentu 12 sati nakon intervencije koncentracija IL-6 bila statistički značajno viša u odnosu na ispitanike koji su dobijali sevofluran. Kod ispitanika koji su operisani klasičnom hiruškom metodom takođe je zabeležen manji porast IL-6 nakon anestezije sevofluranom, ali bez statistički značajne razlike (OP,  $p=0,086$  i OS,  $p=0,478$ ). Porast IL-6 u obe grupe bolesnika operisanih laparoskopski je najverovatnije bio uzrokovan vrstom hirurške intervencije a ne vrstom primenjene anestezije. Orosz i sar. su kod bolesnika sa minimalnom



invazivnom hirurškom procedurom pratili kinetiku IL6 tokom anestezije sevofluranom i nisu našli statistički značajan porast IL-6 24 sata postoperativno (138).

Inflamatorni odgovor 24 sata nakon laparoskopije je značajno manji u odnosu na otvorenu hiruršku metodu, a snažno pokrenut imunološki odgovor tokom laparoskopije, značajno potpomognut kreiranjem pneumoperitoneuma i distenzijom abdomena, brže jenjava nakon laparoskopskih procedura (139). Razlog za to je mali operativni rez i manja trauma tkiva kod laparokopskih operacija, te su vrednosti broja leukocita, sedimentacije eritocita i IL-6, kao indikatora stresa, značajno niži u postoperativnom periodu u odnosu na iste nalaze kod klasične apendektomije (54, 55, 140). Smatra se da je važan uzrok ovome i razlika u nivou imunosupresije nakon laparoskopije i klasične apendektomije. Ovo je od posebnog značaja za bolesnike sa malignitetom jer kod njih može doći do ubrzanog rasta tumora i širenja metastaza u postoperativnom periodu. Posle svake hirurške procedure javlja se prelazna faza tranzitorne imunosupresije, a njena veličina zavisi prvenstveno od razmere oštećenja tkiva. Laparoskopija ima manje efekte na imunosupresivne parametre, što se manifestuje manjom redukcijom ukupnog broja T limfocita i aktiviranih limfocita (56, 141).

Rezultati studija u dečijoj hirurgiji se razlikuju. McHoney i saradnici su pratili vrednosti IL-6 i drugih citokina u toku i posle laparoskopske Nissenove fundoplikacije, našli su da su koncentracije IL-6 značajno porasle kod dece operisane klasično i laparoskopski (134). Do sličnih rezultata su došli Simon i saradnici, nakon laparoskopske i klasične apendektomije kod pedijatrijskih bolesnika nisu zabeležili značaje razlike između koncentracija IL-6 u postoperativnom periodu (15). U studiji Lia i saradnika nisu nađene značaje razlike u koncentracijama IL-6, 24 časova posle apendektomije laparoskopskom ili otvorenom hirurgijom, međutim nađeno je da je porast IL-6 bio manji nakon laparskopije (67).

Analizom korelacije IL-6 sa ostalim pokazateljima stresa koji su u sprovedenoj studiji praćeni, zapažene su značajne korelacije tokom čitavog posmatranog perioda, pri čemu je statistička značajnost pokazana u korelaciji sa vrednostima leukocita.

#### **6.4. Oksidativni stres**

Oksidativni stres nastaje kada se naruši ravnoteža između stvaranja reaktivnih oblika kiseonika (ROS) i antioksidativne sposobnosti organizma. ROS se u organizmu u najvećem broju stvaraju u mitohondrijama (142).

Istraživanjem je obuhvaćeno 120 dece sa akutnim apendicitisom operisanim laparoskopski ili otvorenom klasičnom hiruškom metodom. Prepostavili smo da su svi ispitanici, zbog same prirode bolesti, imali povišene parametre oksidativnog stresa na početku operacije (143). ROS nastaju prilikom dejstva egzogenih i endogenih faktora, a inflamacija apendiksa je važan endogeni faktor, dok je hiruška trauma egzogeni faktor ROS-a (144). Biološki markeri oksidativnog oštećenja i antioksidativne zaštite se mogu meriti u perifernoj krvi (jednostavno i mogu se više puta ponoviti) i lokalno u tkivima (merenje je kompleksno i invazivno) (145). U preduzetom istraživanju vrednosti oksidativnog stresa su merene biomarkerima iz periferne venske krvi što se i najčešće radi u istraživanjima ovakvog tipa na odraslima i deci (47).

U našem istraživanju oksidativni stres procenjen je merenjem vrednosti malon dialdehida dokazanog TBARS (*Thiobarbituric Acid Reactive Substances*) metodom. Malon dialdehid (MDA) je aldehid niske molekularne težine koji nastaje tokom oštećenja polinezasićenih masnih kiselina dejstvom slobodnih radikala, a merenjem njegove koncentracije utvrđuje se razmera oksidacionog oštećenja (146).

Svim bolesnicima određene su inicijalne vrednosti TBARS 10 minuta nakon intubacije. Svi bolesnici su imali uvod u anesteziju istim lekovima, a pre intubacije su

primili bolus fentanila od mcg/kg u cilju atenuacije stresa od predstojeće intubacije. U studiji S. Kurosawa pokazano je da intubacija sama posebi povećava oksidativni stres ukoliko se izvodi bez fentanila (147). Svi ispitanici su primili fentanil te je smatrano da su vrednosti oksidativnog stresa 10 minuta po intubaciji bile slične bazalnim vrednostima.

U inicijalnom momentu merenja vrednosti TBARS su bile povišene ali bez statistički značajne razlike među bolesnicima ispitivanih grupa što je ukazivalo da su svi bolesnici imali značajan oksidativni stres na početku intervencije usled apendicitisa (148). Apendicitis je stanje inflamacije usled infekcije, a poznato je da je oksidativni stres izraženiji tokom ovog procesa (149).

U istraživanju smo pratili promenu vrednosti TBARS-a u cilju procene jačine oksidativnog stresa koji se javlja tokom apendektomije, i u cilju procene koji anestetik jače atenuira ovaj stres. Pneumoperitoneum povećava vrednosti intraabdominalnog pritiska što rezultuje značajnim smanjenjem hepatičke, splahnhičke i renalne cirkulacije i nastankom oksidativnog stresa (36, 150). Nunes je sa saradnicima uočio da ovom oksidativnom stresu još dodatno doprinosi i prekomerna dubina anestezije, obrazlažući da se tokom duboke opšte anestezije smanjuju barorefleksi i odbrambeni mehanizmi autonomnog nervnog sistema koji bi štitili organizam od hipoperfuzije i posledičnog porasta oksidativnog stresa (151).

Vreme drugog meranja TBARS-a je vršeno u momentu vađenja crvuljka zbog pretpostavke da je kod bolesnika operisanih laparoskopski povišen intraabdominalni pritisak već doveo do smanjenja splahnhičke cirkulacije i povećao oksidativni stres. Međutim, analizom podataka uočili smo da su vrednosti TBARS-a u toku laparoskopije bile čak i niže u odnosu na inicijalne vrednosti, ali da ova razlika nije bila statistički

značajna. U odnosu na primenjeni anestetik vrednosti TBARS-a su u toku anestezije propofolom u grupi LP i OP bile niže u momentu vađenja apendiksa. U toku anestezije sevofluranom kod laparoskopije apendektomije vrednosti TBARS-a su ostale nepromenjene, a kod otvorene hirurgije su vrednosti bile više. Statističkom analizom nije pronađena značajna razlika vrednosti TBARS-a u posmatranom vremenskom intervalu među bolesnicima ispitivanih grupa, a na slične rezultate nailazi se u studijama dostupnim u literaturi (47).

Dumaresq sa saradnicima prati vrednosti TBARS kod dece tokom kardiopulmonalnog bajpasa uz anesteziju održavanu propofolom i sevofluranom i nalazi na rezultate slične našim, vrednosti TBARS tokom anestezije propofolom su niže, ali razlika u vrednostima nije statistički značajna (152).

Propofol je jedan od najčešće upotrebljivanih intravenskih anestetika za uvod i održavanje anestezije u dečjem uzrastu. Njegova fenolna struktura je slična  $\alpha$  tokoferolu i slično ostalim polifenolima u spoju sa reaktivnim hemijskim molekulima ispoljava antioksidativna svojstva (153). Smatra se da propofol ima ulogu sakupljača reaktivnih molekula (154). Tsai je sa saradnicima našao da propofol značajno smanjuje produkciju degradacionih produkata malondialdehida koji nastaju kao nusprodukt lipidne hidroksiperoksidacije arahidonske kiseline (155). Propofol ima mogućnost inhibicije procesa lipidne peroksidacije. Kontinuirana infuzija propofola tokom laparoskopije značajno smanjuje lipidnu peroksidaciju (10:1), u odnosu na bolesnike anestezirane izofluranom kod odraslih bolesnika (156). Noviji model dejstva propofola podrazumeva stimulaciju hem-oksidaze-1 i time ispoljava snažan antioksidativni i antiinflamatorni efekat (144).

Inhalatorni anestetici su mali lipofilni molekuli koji prolaze ćelijske membrane i vrše depresiju mitohondrijalnog disanja na nivou oksidativne fosforilacije. Uprkos

njihovoj efikasnosti i bezbednosti postoji zabrinutost u vezi njihove moguće genotoksičnosti i efekta na ćelijsku redoks ravnotežu u toku anestezije. Pojedini autori ukazuju na sposobnost sevoflurana da indukuje lipidnu peroksidaciju tokom anestezije (157), dok drugi to opovrgavaju navodeći da su koncentracije slobodnih radikala značajno povišene posle anestezije sa sevofluranom u minimalno invazivnim hirurškim procedurama (138, 158). U našem istraživanju sevofluran nije značajno menjao parametre oksidativnog stresa u toku i posle laparoskopske hirurgije.

Registrovan je porast vrednosti TBARS-a kod dece operisane klasičnom hiruškom metodom 12 sati nakon operacije. Porast vrednosti TRABS-a 12 sati nakon operacije je bio veći kod dece sa balansiranom anestezijom sevofluranom u odnosu na decu kod koje je anestezija održavana TIVA-om, ali bez statistički značajne razlike u vrednostima.

Glantzounis nalazi da je u postoperativnom periodu oksidativni stres izraženiji a antioksidativni kapacitet manji nakon laparoskopije u poređenju sa klasičnom hirurgijom (159).

Davarc i sar. daju prednost klasičnoj hirurgiji navodeći da je oštećenje pluća posle laparoskopije sa CO<sub>2</sub> u značajnoj meri izazvano oksidativnim stresom (118).

Posmatrajući kinetiku TBARS-a od inicijalnog merenja do 12 sati posle intervencije, uočili smo da statistički značajne promene nije bilo ni u jednoj od posmatranih grupa bolesnika, što govori da na vrednosti tokom hirurgije nije uticala vrsta primenjenog anestetika, i da laparoskopska hirurija ne dovodi do značajnijeg porasta markera oksidativnog stresa u periodu od 12 sati posle operacije.

Porast TBARS 12 sati posle operacije je među našim ispitinacima najverovatnije bio uzrokovan padom vrednosti zaštitnih antioksidanasa, zbog njihove povećane mobilizacije i potrošnje u operisanim delovima tela (81).

## 7. ZAKLJUČCI

U istraživanju smo želeli da utvrdimo koja vrsta anestezije (balansirana ili TIVA) bolje održavaju homeostazu organizma tokom pedijatrijske laparoskopske apendektomije.

*Analizom demografskih pokazatelja i parametre anestezije, našli smo:*

1. Apendicitis je oboljenje koje se češće javlja kod dece muškog pola.
2. Laparoskopska apendektomija je intervencija za čije izvođenje je potrebno isto vremena kao i za laparotomiju.

*Analizom kliničkih parametara, možemo zaključiti:*

3. Laparoskopija je procedura koja je povezana sa porastom EtCO<sub>2</sub> tokom hirurške intervencije.
4. Tokom laparoskopskih procedura u dečjem uzrastu, vrednosti srednjeg arterijskog pritiska se ne razlikuju značajno od vrednosti srednjeg arterijskog pritiska tokom laparotomije.
5. Sevofluran je anestetik čija je upotreba tokom laparoskopskih procedura u dečjem uzrastu povezana sa manjim porastom ili pak padom srednjeg arterijskog pritiska u toku hirurške intervencije.
6. Deca mlađeg uzrasta imaju niže vrednosti srčane frekvence tokom laparoskopske apendektomije, što ukazuje na jače izražen efekat vagusne aktivnosti kod ove kategorije obolelih, dok vrsta anestezije nema uticaja na ovaj parametar.

*Analizom parametara metaboličkog odgovora i acidobazne ravnoteže, zaključili smo:*

7. Tokom laparoskopske apendektomije u anesteziji održavanoj propofolom dolazi do intraoperativnog porasta vrednosti glukoze, što nije slučaj kada se anestezija održava

sevofluranom.

8. Tokom apendektomije u dečjem uzrastu dolazi do intermedijernog porasta laktata, pri čemu je ovaj porast najizraženiji tokom balansirane anestezije.

9. Tokom laparoskopske apendektomije u dečjem uzrastu dolazi do značajnijeg pada pH, što je rezultat porasta metaboličkih i respiratornih parametara koji doprinose nastanku acidoze.

10. Anestetici tokom laparoskopske apendektomije kod dece ne utiču značajnije na acidobazni status organizma.

11. Posle apendektomije deca čija je anestezija održavana sevofluranom imaju bolju respiratornu funkciju u odnosu na decu čija je opšta anestezija održavana propofolom.

*Analizom parametara inflamacije, zaključili smo:*

12. Sevofluran je anestetik koji za vreme laparoskopske apendektomije u dečjem uzrastu ne dovodi do značajnijeg porasta vrednosti leukocita i IL-6.

*Analizom parametara oksidativnog stresa zaključili smo:*

13. Propofol je anestetik koji u dečjem uzrastu bolje kontroliše parametre oksidativnog stresa tokom apendektomije u odnosu na sevofluran, međutim razlika u efektu ova dva anestetika je bez statističke značajnosti.

U istraživanju je na osnovu analiziranih parametara zaključeno da su obe vrste anestezije (TIVA i balansirana anestezija) tokom sprovođenja laparoskopske apendektomije u dečjem uzrastu bile efikasne u održavanju homeostaze organizma, međutim upotreba sevoflurana tokom anestezije za ove procedure je bila povezana sa boljom intraoperativnom kontrolom većine posmatranih parametara.

## 8. LITERATURA

1. Humes DJ, Simpson J. Acute appendicitis. *Bmj*. 2006;333(7567):530-4.
2. Bundy DG, Byerley JS, Liles EA, Perrin EM, Katznelson J, Rice HE. Does this child have appendicitis? *JAMA*. 2007;298(4):438–51.
3. Livingston EH, Woodward WA, Sarosi GA, Haley RW. Disconnect Between Incidence of Nonperforated and Perforated Appendicitis. *Ann Surg*. 2007;245(6):886–92.
4. Bachar I, Perry ZH, Dukhno L, Mizrahi S, Kirshtein B. Diagnostic value of laparoscopy, abdominal computed tomography, and ultrasonography in acute appendicitis. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2013;23(12):982–9.
5. Rossi P, Covarelli P, Mosci F, Bisacci R, Sensi B, Moggi L. Ultrasonography in the management of acute appendicitis. *Surg Endosc*. 1996;10(6):619–21.
6. Ingraham AM, Cohen ME, Bilimoria KY, Ko CY, Hall BL, Russell TR, et al. Effect of delay to operation on outcomes in adults with acute appendicitis. *Arch Surg Chic Ill 1960*. 2010;145(9):886–92.
7. Yardeni D, Hirschl RB, Drongowski RA, Teitelbaum DH, Geiger JD, Coran AG. Delayed versus immediate surgery in acute appendicitis: do we need to operate during the night? *J Pediatr Surg*. 2004;39(3):464–9.
8. Svensson JF, Patkova B, Almström M, Eaton S, Wester T. Outcome after introduction of laparoscopic appendectomy in children: A cohort study. *J Pediatr Surg*, 2015: 10 .
9. Aarabi S, Sidhwa F, Riehle KJ, Chen Q, Mooney DP. Pediatric appendicitis in New England: epidemiology and outcomes. *J Pediatr Surg*. 2011;46(6):1106–14.
10. Stylianos S, Nichols L, Ventura N, Malvezzi L, Knight C, Burnweit C. The “all-in-one” appendectomy: quick, scarless, and less costly. *J Pediatr Surg*. 2011;46(12):2336–41.
11. Liu S-I, Siewert B, Raptopoulos V, Hodin RA. Factors associated with conversion to laparotomy in patients undergoing laparoscopic appendectomy. *J Am Coll Surg*. 2002;194(3):298–305.
12. Velanovich V. Laparoscopic vs open surgery: a preliminary comparison of quality-of-life outcomes. *Surg Endosc*. 2000;14(1):16–21.
13. Paya K, Fakhari M, Rauhofer U, Felberbauer FX, Rebhandl W, Horcher E. Open versus laparoscopic appendectomy in children: a comparison of complications. *JSL S J Soc Laparoendosc Surg Soc Laparoendosc Surg*. 2000 ;4(2):121–4.



14. Aziz O, Athanasiou T, Tekkis PP, Purkayastha S, Haddow J, Malinovski V, et al. Laparoscopic versus open appendectomy in children: a meta-analysis. *Ann Surg.* 2006;243(1):17–27.
15. Simon P, Burkhardt U, Sack U, Kaisers UX, Muensterer OJ. Inflammatory response is no different in children randomized to laparoscopic or open appendectomy. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2009;19 Suppl 1:S71–6.
16. Hammer G, Hall S, Davis PJ. Anesthesia for general abdominal, thoracic, urologic and bariatric surgery. In: Motoyama EK, Davis PJ, editors. *Smith's Anesthesia for Infants and Children.* 7th ed. Mosby Elsevier. 2006; 685–722.
17. Komarčević M, Kosanović R. Anestezija za laparoscopske operacije. In: Cvijanović R, editor. *Tehnike laparoscopskih operacija u abdominalnoj hirurgiji.* Novi Sad: Medicinski fakultet Novi Sad. 2013; 25–48.
18. Lasersohn L. Anaesthetic considerations for paediatric laparoscopy. *South Afr J Surg Suid-Afr Tydskr Vir Chir.* 2011;49(1):22–6.
19. Veyckemans F. Anesthesia for laparoscopic procedures. In: Bissonnette B, Anderson B, Bösenberg A, Engelhardt T, Mason L, Tobias J, editors. *Pediatric Anesthesia: basic principles, state of the art, future.* PMPH-USA.2011;968–80.
20. Aydogmus MT, Turk HSY, Oba S, Unsal O, Sınıkoglu SN. Can supreme™ laryngeal mask airway be an alternative to endotracheal intubation in laparoscopic surgery? *Braz J Anesthesiol Engl Ed.* 2014;64(1):66–70.
21. Kim HO, Yoo CH, Lee SR, Son BH, Park YL, Shin JH, et al. Pain after laparoscopic appendectomy: a comparison of transumbilical single-port and conventional laparoscopic surgery. *J Korean Surg Soc.* 2012;82(3):172–8.
22. Manworren RCB. Multimodal pain management and the future of a personalized medicine approach to pain. *AORN J.* 2015;101(3):308–14.
23. Lönnqvist P-A, Lerman J. CHAPTER 27 - General Abdominal and Urologic Surgery. In: Coté CJ, Lerman J, Todres D, editors. *A Practice of Anesthesia for Infants and Children (Fourth Edition).* Philadelphia: W.B. Saunders. 2009 ; 583–94.
24. Butterworth J, Mackey D, Wasnick J, editors. CHAPTER 8 - Inhalation Anesthetics. In: Morgan and Mikhail's *Clinical Anesthesiology*, 5th edition. 5 edition. New York: McGraw-Hill Education / Medical. 2013;153–74.
25. Wedgewood J, Doyle E. Anaesthesia and laparoscopic surgery in children. *Paediatr Anaesth.* 2001;11(4):391–9.
26. Gong J-S, Yao Y-T, Fang N-X, Li L-H. Sevoflurane postconditioning attenuates reperfusion-induced ventricular arrhythmias in isolated rat hearts exposed to ischemia/reperfusion injury. *Mol Biol Rep.* 2012;39(6):6417–25.

27. Türkan H, Aydın A, Sayal A, Karahalil B. The effect of sevoflurane and desflurane on markers of oxidative status in erythrocyte. *Toxicol Ind Health*. 2011;27(2):181–6.
28. Bedirli N, Ofluoglu E, Kerem M, Utebey G, Alper M, Yilmazer D, et al. Hepatic energy metabolism and the differential protective effects of sevoflurane and isoflurane anesthesia in a rat hepatic ischemia-reperfusion injury model. *Anesth Analg*. 2008;106(3):830–7.
29. Coté CJ, Lerman J, Ward RM, Lugo RA, Goudsouzian N. CHAPTER 6 - Pharmacokinetics and Pharmacology of Drugs Used in Children. In: Coté CJ, Lerman J, Todres D, editors. *A Practice of Anesthesia for Infants and Children (Fourth Edition)*. Philadelphia: W.B. Saunders. 2009; 89–146.
30. Butterworth J, Mackey D, Wasnick J, editors. CHAPTER 9 - Intravenous Anesthetics. In: Morgan and Mikhail's *Clinical Anesthesiology*, 5th edition. 5 edition. New York: McGraw-Hill Education / Medical. 2013;175–88.
31. Uezono S, Goto T, Terui K, Ichinose F, Ishguro Y, Nakata Y, et al. Emergence agitation after sevoflurane versus propofol in pediatric patients. *Anesth Analg*. 2000;91(3):563–6.
32. Samhan Y, Radwan K, Youssef M, Ebied R, Zeidan M, El Bendary O, et al. Hemodynamic changes and stress response during BIS-guided TCI anesthesia with propofol-fentanyl in laparoscopic versus open cholecystectomy. *Egypt J Anaesth*. 2016 ;32(1):45–53.
33. Di Iorio C, Cafiero T, Di Minno RM. The effects of pneumoperitoneum and head-up position on heart rate variability and QT interval dispersion during laparoscopic cholecystectomy. *Minerva Anesthesiol*. 2010;76(11):882–9.
34. Budić I, Pavlović D, Cvetković T, Djordjević N, Simić D, Milojević I, et al. The effects of different anesthesia techniques on free radical production after tourniquet-induced ischemia-reperfusion injury at children's age. *Vojnosanit Pregl*. 2010;67(8):659–64.
35. Ballester M, Llorens J, Garcia-de-la-Asuncion J, Perez-Griera J, Tebar E, Martinez-Leon J, et al. Myocardial oxidative stress protection by sevoflurane vs. propofol: a randomised controlled study in patients undergoing off-pump coronary artery bypass graft surgery. *Eur J Anaesthesiol*. 2011;28(12):874–81.
36. Gupta R, Singh S. Challenges in paediatric laparoscopic surgeries. *Indian J Anaesth*. 2009;53(5):560–6.
37. Rademaker BM, Odoom JA, de Wit LT, Kalkman CJ, ten Brink SA, Ringers J. Haemodynamic effects of pneumoperitoneum for laparoscopic surgery: a comparison of CO<sub>2</sub> with N<sub>2</sub>O insufflation. *Eur J Anaesthesiol*. 1994;11(4):301–6.
38. Dorsay DA, Greene FL, Baysinger CL. Hemodynamic changes during laparoscopic cholecystectomy monitored with transesophageal echocardiography. *Surg Endosc*. 1995;9(2):128–33.

39. Bozkurt P, Kaya G, Yeker Y, Tunali Y, Altıntaş F. The cardiorespiratory effects of laparoscopic procedures in infants. *Anaesthesia*. 1999;54(9):831–4.
40. Ahmed A. Laparoscopic surgery in children--anaesthetic considerations. *JPMA J Pak Med Assoc*. 2006;56(2):75–9.
41. Johnson D, Litwin D, Osachoff J, McIntosh D, Bersheid B, Church D, et al. Postoperative respiratory function after laparoscopic cholecystectomy. *Surg Laparosc Endosc*. 1992;2(3):221–6.
42. Yavuz Y, Rønning K, Lyng O, Mårvik R, Grønbech JE. Effect of increased intraabdominal pressure on cardiac output and tissue blood flow assessed by color-labeled microspheres in the pig. *Surg Endosc*. 2001;15(2):149–55.
43. Nguyen NT, Perez RV, Fleming N, Rivers R, Wolfe BM. Effect of prolonged pneumoperitoneum on intraoperative urine output during laparoscopic gastric bypass. *J Am Coll Surg*. 2002;195(4):476–83.
44. Veekash G, Wei LX, Su M. Carbon dioxide pneumoperitoneum, physiologic changes and anesthetic concerns. *Ambul Surg*. 2010;16:41–6.
45. Sümpelmann R, Schuerholz T, Marx G, Härtel D, Hecker H, Ure BM, et al. Haemodynamic, acid-base and blood volume changes during prolonged low pressure pneumoperitoneum in rabbits. *Br J Anaesth*. 2006;96(5):563–8.
46. Grabowski JE, Talamini MA. Physiological Effects of Pneumoperitoneum. *J Gastrointest Surg*. 2008;13(5):1009–16.
47. Bozkurt P, Kaya G, Altintas F, Yeker Y, Hacibekiroglu M, Emir H, et al. Systemic stress response during operations for acute abdominal pain performed via laparoscopy or laparotomy in children. *Anaesthesia*. 2000;55(1):5–9.
48. Koivusalo AM, Kellokumpu I, Scheinin M, Tikkanen I, Halme L, Lindgren L. Randomized comparison of the neuroendocrine response to laparoscopic cholecystectomy using either conventional or abdominal wall lift techniques. *Br J Surg*. 1996;83(11):1532–6.
49. Hirvonen EA, Nuutinen LS, Vuolteenaho O. Hormonal responses and cardiac filling pressures in head-up or head-down position and pneumoperitoneum in patients undergoing operative laparoscopy. *Br J Anaesth*. 1997;78(2):128–33.
50. Dave N, Khan M a. H, Halbe AR, Kadam PP, Oak SN, Parelkar SV. A study of blood glucose in paediatric laparoscopy. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2007;51(10):1350–3.
51. Andersen LW, Mackenhauer J, Roberts JC, Berg KM, Cocchi MN, Donnino MW. Etiology and therapeutic approach to elevated lactate levels. *Mayo Clin Proc*. 2013;88(10):1127–40.
52. Ibraheim OA, Samarkandi AH, Alshehry H, Faden A, Farouk EO. Lactate and acid base changes during laparoscopic cholecystectomy. *Middle East J Anaesthesiol*. 2006;18(4):757–68.

53. Almagor M, Mintz A, Sibirsky O, Durst A. Preoperative and postoperative levels of interleukin-6 in patients with acute appendicitis: comparison between open and laparoscopic appendectomy. *Surg Endosc.* 2005;19(3):331–3.
54. Mealy K, Gallagher H, Barry M, Lennon F, Traynor O, Hyland J. Physiological and metabolic responses to open and laparoscopic cholecystectomy. *Br J Surg.* 1992;79(10):1061–4.
55. Donald RA, Perry EG, Wittert GA, Chapman M, Livesey JH, Ellis MJ, et al. The plasma ACTH, AVP, CRH and catecholamine responses to conventional and laparoscopic cholecystectomy. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1993;38(6):609–15.
56. Crozier T, editor. Anaesthesia for laparoscopic surgery. In: *Anaesthesia for minimally invasive surgery.* Cambridge University Press. 2004; 55–74.
57. Krüttgen A, Rose-John S. Interleukin-6 in sepsis and capillary leakage syndrome. *J Interferon Cytokine Res Off J Int Soc Interferon Cytokine Res.* 2012;32(2):60–5.
58. Kwak JY, Kwak FM, Ainbinder SW, Ruiz AM, Beer AE. Elevated peripheral blood natural killer cells are effectively downregulated by immunoglobulin G infusion in women with recurrent spontaneous abortions. *Am J Reprod Immunol N Y N 1989.* 1996;35(4):363–9.
59. Raghupathy R. Th1-type immunity is incompatible with successful pregnancy. *Immunol Today.* 1997;18(10):478–82.
60. Taga T, Hibi M, Murakami M, Saito M, Yawata H, Narazaki M, et al. Interleukin-6 Receptor and Signals. In: Kishimoto T, editor. *Chemical Immunology and Allergy.* Basel: KARGER. 1992;181–204.
61. Kishimoto T, Hibi M, Murakami M, Narazaki M, Saito M, Taga T. The molecular biology of interleukin 6 and its receptor. *Ciba Found Symp.* 1992;167:5–16;
62. Døllner H, Vatten L, Austgulen R. Early diagnostic markers for neonatal sepsis: comparing C-reactive protein, interleukin-6, soluble tumour necrosis factor receptors and soluble adhesion molecules. *J Clin Epidemiol.* 2001;54(12):1251–7.
63. Scheller J, Chalaris A, Schmidt-Arras D, Rose-John S. The pro- and anti-inflammatory properties of the cytokine interleukin-6. *Biochim Biophys Acta BBA - Mol Cell Res.* 2011;1813(5):878–88.
64. Barnes TC, Anderson ME, Moots RJ. The many faces of interleukin-6: the role of IL-6 in inflammation, vasculopathy, and fibrosis in systemic sclerosis. *Int J Rheumatol.* 2011;2011:721608.
65. Du B, Pan J, Chen D, Li Y. Serum procalcitonin and interleukin-6 levels may help to differentiate systemic inflammatory response of infectious and non-infectious origin. *Chin Med J (Engl).* 2003;116(4):538–42.
66. Hao W, Chan IHY, Liu X, Tang PMY, Tam PKH, Wong KKY. Early post-operative interleukin-6 and tumor necrosis factor- $\alpha$  levels after single-port laparoscopic varicocelectomy in children. *Pediatr Surg Int.* 2012;28(3):281–6.

67. Li P, Xu Q, Ji Z, Gao Y, Zhang X, Duan Y, et al. Comparison of surgical stress between laparoscopic and open appendectomy in children. *J Pediatr Surg.* 2005;40(8):1279–83.
68. Guyton A, Hall J, editors. CHAPTER 33 - Resistance of the body to infection: I. leucocytes, granulocytes, the monocyte-macrophage system, and inflammation. In: *Textbook of medical physiology.* 11th ed. Elsevier Saunders. 2006;429–38.
69. Aminsharifi A, Salehipoor M, Arasteh H. Systemic immunologic and inflammatory response after laparoscopic versus open nephrectomy: a prospective cohort trial. *J Endourol Endourol Soc.* 2012;26(9):1231–6.
70. Cotran R, Kumar V, Collins T, Robbins S, editors. CHAPTER. In: *Robbins Pathologic Basis of Disease.* 6th ed. Philadelphia, PA: W.B. Saunders Company. 1999;644–96.
71. Žikić R, Štajn A, Ognjanović B, Marković S. Biološka uloga reaktivnih vrsta kiseonika i azota. In: Đorđević V, Pavlović D, editors. *Biohemijski markeri oksidativnog stresa u eksperimentalnoj i kliničkoj medicini-zbornik radova.* Niš: Univerzitet u Nišu, Medicinski Fakultet. 2006; 5–12.
72. Marić D, Brkić S. Uticaj vitaminsko mineralne suplementacije na antioksidantni kapacitet i kvalitet života žena sa sindromom hroničnog umora : doktorska disertacija. Novi Sad: Medicinski Fakultet. 2011:155-169.
73. Arsalani-Zadeh R, Ullah S, Khan S, MacFie J. Oxidative stress in laparoscopic versus open abdominal surgery: a systematic review. *J Surg Res.* 2011;169(1):e59–68.
74. Irshad M, Chaudhuri PS. Oxidant-antioxidant system: role and significance in human body. *Indian J Exp Biol.* 2002;40(11):1233–9.
75. Halliwell B. *Free Radicals and Other Reactive Species in Disease.* eLS. 2001;1–7.
76. Lobo V, Patil A, Phatak A, Chandra N. Free radicals, antioxidants and functional foods: Impact on human health. *Pharmacogn Rev.* 2010;4(8):118–26.
77. Đukić M. Lipidna peroksidacija indukovana slobodnim radikalima. In: Đukić M, editor. *Oksidativni stres - kliničko-dijagnostički značaj.* Mono i Manjana. 2008; 3–20.
78. Đukić M. Oksidativna modifikacija proteina i DNK. In: Đukić M, editor. *Oksidativni stres - kliničko-dijagnostički značaj.* Mono i Manjana. 2008; 21–38.
79. Cvetković T. Peroksidacija lipida. In: Đorđević V, Pavlović D, editors. *Biohemijski markeri oksidativnog stresa u eksperimentalnoj i kliničkoj medicini-zbornik radova.* Niš: Univerzitet u Nišu, Medicinski Fakultet. 2006; 23–7.
80. Rael LT, Thomas GW, Craun ML, Curtis CG, Bar-Or R, Bar-Or D. Lipid peroxidation and the thiobarbituric acid assay: standardization of the assay when using saturated and unsaturated fatty acids. *J Biochem Mol Biol.* 2004 30;37(6):749–52.

81. Kim K, Park E-Y, Lee K-H, Park J-D, Kim Y-D, Hong Y-C. Differential oxidative stress response in young children and the elderly following exposure to PM(2.5). *Environ Health Prev Med.* 2009;14(1):60–6.
82. Baysal Z, Togrul T, Aksoy N, Cengiz M, Celik H, Boleken ME, et al. Evaluation of total oxidative and antioxidative status in pediatric patients undergoing laparoscopic surgery. *J Pediatr Surg.* 2009;44(7):1367–70.
83. Sammour T, Mittal A, Loveday BPT, Kahokehr A, Phillips ARJ, Windsor JA, et al. Systematic review of oxidative stress associated with pneumoperitoneum. *Br J Surg.* 2009;96(8):836–50.
84. Steffey EP, Johnson BH, Eger EI. Nitrous oxide intensifies the pulmonary arterial pressure response to venous injection of carbon dioxide in the dog. *Anesthesiology.* 1980;52(1):52–5.
85. Cheng Y, Lu J, Xiong X, Wu S, Lin Y, Wu T, et al. Gases for establishing pneumoperitoneum during laparoscopic abdominal surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;1:CD009569.
86. Rothrock SG, Pagane J. Acute appendicitis in children: emergency department diagnosis and management. *Ann Emerg Med.* 2000;36(1):39–51.
87. Gerges FJ, Kanazi GE, Jabbour-khoury SI. Anesthesia for laparoscopy: a review. *J Clin Anesth.* 2006;18(1):67–78.
88. Li X, Zhang J, Sang L, Zhang W, Chu Z, Li X, et al. Laparoscopic versus conventional appendectomy--a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Gastroenterol.* 2010;10:129.
89. Fall M, Gueye D, Wellé IB, Lo FB, Sagna A, Diop M, et al. Laparoscopic Appendectomy in Children: Preliminary Study in Pediatric Hospital Albert Royer, Dakar. *Gastroenterol Res Pract.* 2015;2015:878372.
90. Cho S, Kim Y-J, Kim D-Y, Chung S-S. Postoperative analgesic effects of ultrasound-guided transversus abdominis plane block for open appendectomy. *J Korean Surg Soc.* 2013;85(3):128–33.
91. Tobias JD. Anaesthesia for minimally invasive surgery in children. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2002;16(1):115–30.
92. Sfez M. Laparoscopic surgery in pediatrics: the point of view of the anesthetist. *Cah Anesth.* 1993;41(3):237–44.
93. Hasani A, Gecaj-Gashi A, Llullaku S, Jashari H. Postoperative analgesia in children after propofol versus sevoflurane anesthesia. *Pain Med Malden Mass.* 2013;14(3):442–6.
94. Duarte R, McNeill A, Drummond G, Tiplady B. Comparison of the sedative, cognitive, and analgesic effects of nitrous oxide, sevoflurane, and ethanol. *Br J Anaesth.* 2008;100(2):203–10.

95. Grover S, Wilkinson DJ. Sevoflurane and analgesia. *Br J Anaesth.* 2007;98(5):691–2.
96. Deng X, Zhu T. Clinical comparison of propofol-remifentanyl TCI with sevoflurane induction/maintenance anesthesia in laparoscopic cholecystectomy. *Pak J Med Sci.* 2014;30(5):1017–21.
97. Fouzas S, Priftis KN, Anthracopoulos MB. Pulse Oximetry in Pediatric Practice. *Pediatrics.* 2011;128(4):740–52.
98. Shimonov M, Ezri T, Blecher M, Cherniak A, Azamfirei L. Hemodynamic effects of sevoflurane versus propofol anesthesia for laparoscopic radiofrequency ablation of liver tumors. *South Afr J Anaesth Analg.* 2006;12(4):149–52.
99. Kanaya N, Hirata N, Kurosawa S, Nakayama M, Namiki A. Differential Effects of Propofol and Sevoflurane on Heart Rate Variability. *J Am Soc Anesthesiol.* 2003;98(1):34–40.
100. Ha TN, van Renen RG, Ludbrook GL, Wormald P-J. The effect of blood pressure and cardiac output on the quality of the surgical field and middle cerebral artery blood flow during endoscopic sinus surgery. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2016;6(S1):1-213.
101. Shah A, Adaroja RN. Comparison of Haemodynamic Changes with Propofol and Sevoflurane Anaesthesia During Laparoscopic Surgery. *National journal of medical research.* 2011;1(2):76–9.
102. Hollenberg SM, Dellinger RP. Noncardiac surgery: postoperative arrhythmias. *Crit Care Med.* 2000;28(10 Suppl):N145–50.
103. Darvas K, Pinkola K, Borsodi M, Tarjányi M, Winternitz T, Horányi J. General anaesthesia for laparoscopic adrenalectomy. *Med Sci Monit.* 2000;6(3):560–3.
104. L. Chen, L. Yu, Y. Fan, Manyande A. A comparison between total intravenous anaesthesia using propofol plus remifentanyl and volatile induction/ maintenance of anaesthesia using sevoflurane in children undergoing flexible fiberoptic bronchoscopy. *Anaesth Intensive Care.* 2013;41(6):742–9.
105. Harjai M, Kumar A. Comparison of Systemic Stress Response in Open Surgery Versus Laparoscopic Surgery in Children. *J Od Pediatr Surg Spec.* 2009;3(1):26–31.
106. Casserly B, Phillips GS, Schorr C, Dellinger RP, Townsend SR, Osborn TM, et al. Lactate measurements in sepsis-induced tissue hypoperfusion: results from the Surviving Sepsis Campaign database. *Crit Care Med.* 2015;43(3):567–73.
107. Correa-Martín L, Castellanos G, García-Lindo M, Díaz-Güemes I, Sánchez-Margallo FM. Tonometry as a predictor of inadequate splanchnic perfusion in an intra-abdominal hypertension animal model. *J Surg Res.* 2013;184(2):1028–34.
108. Reddy A, Lam S, Bauer S, Guzman J. Lactic acidosis: Clinical implications and management strategies. *Cleve Clin J Med.* 2015;85(9):615–24.

109. Ramanathan R, Parrish DW, Hartwich JE, Haynes JH. Utility of admission serum lactate in pediatric trauma. *J Pediatr Surg.* 2015;50(4):598–603.
110. Carles M, Dellamonica J, Roux J, Lena D, Levraut J, Pittet JF, et al. Sevoflurane but not propofol increases interstitial glycolysis metabolites availability during tourniquet-induced ischaemia–reperfusion. *Br J Anaesth.* 2008;100(1):29–35.
111. Munde A, Kumar N, Beri RS, Puliyeel JM. Lactate clearance as a marker of mortality in Pediatric Intensive Care Unit. *Indian Pediatr.* 2014;51(7):565–7.
112. Li H, Sun S-R, Yap JQ, Chen J-H, Qian Q. 0.9% saline is neither normal nor physiological. *J Zhejiang Univ Sci B.* 2016;17(3):181–7.
113. van Balkom CAMK, de Beer SA, van Wijk MP, Plötz FB. Gastric volvulus in children. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2015;159:A8641.
114. Fransson BA, Grubb TL, Perez TE, Flores K, Gay JM. Cardiorespiratory Changes and Pain Response of Lift Laparoscopy Compared to capnoperitoneum Laparoscopy in Dogs. *Vet Surg.* 2015;44 Suppl 1:7-14.
115. Lausada N, Stringa P, Cabanne A, Ramisch D, Machuca M, Galvao F, et al. [Impact of ischemia-reperfusion injury on long survival rate in intestinal transplantation in rats]. *Acta Gastroenterol Latinoam.* 2011;41(2):129–36.
116. Rosenfeld-Yehoshua N, Klin B, Berkovitch M, Abu-Kishk I. Propofol Use in Israeli PICUs. *Pediatr Crit Care Med J Soc Crit Care Med World Fed Pediatr Intensive Crit Care Soc.* 2016;17(3):e117–20.
117. Kwak HJ, Jo YY, Lee KC, Kim YB, Shinn HK, Kim JY. Acid–base alterations during laparoscopic abdominal surgery: a comparison with laparotomy. *Br J Anaesth.* 2010; 105(4):442-7.
118. Davarci I, Karcioglu M, Tuzcu K, Inanoglu K, Yetim TD, Motor S, et al. Evidence for Negative Effects of Elevated Intra-Abdominal Pressure on Pulmonary Mechanics and Oxidative Stress. *Sci World J.* 2015;2015:612642.
119. Bordoni B, Marelli F, Bordoni G. A review of analgesic and emotive breathing: a multidisciplinary approach. *J Multidiscip Healthc.* 2016;9:97-102.
120. Bajwa SJS, Kulshrestha A. Anaesthesia for laparoscopic surgery: General vs regional anaesthesia. *J Minimal Access Surg.* 2016;12(1):4–9.
121. Davison R, Cottle D. The effects of anaesthesia on respiratory function. *Anaesth Tutor Week 205.* 2010;1–8.
122. Piper AJ, Yee BJ. Hypoventilation Syndromes. *Compr Physiol.* 2014 ;4(4):1639-76.
123. Lukáš K. Ordinary disease - appendicitis. *Vnitřní Lékařství.* 2015;61(7-8):703–10.



124. Guraya SY, Al-Tuwaijri TA, Khairy GA, Murshid KR. Validity of leukocyte count to predict the severity of acute appendicitis. *Saudi Med J.* 2005;26(12):1945-7.
125. Njere I, Sudakharan N, Nash R, Okoye B. The Incidence Of Negative Appendectomy Among Teenage Girls. *J Pediatr Surg Spec.* 2014;8(1):8–12.
126. Sheikh MA LT. Acute appendicitis in children; correlation of clinical data with histopathological findings. *21.* 2014;1:027–32.
127. Hammouda SA, Abd Rabbih AA, AlGanady AA, Ghoneim TA, Elsayy MM, Youssif SA. Immunomodulatory effect of propofol versus sevoflurane in patients undergoing thoracic surgery using one lung ventilation technique. *Egypt J Chest Dis Tuberc.* 2013;62(4):731–43.
128. Sista F, Schietroma M, Santis G, Mattei A, Cecilia E, Piccione F, et al. Systemic inflammation and immune response after laparotomy vs. laparoscopy in patients with acute cholecystitis, complicated by peritonitis. *World J Gastrointest Surg.* 2013;5(4):73.
129. Toft P, Tønnesen E. The systemic inflammatory response to anaesthesia and surgery. *Curr Anaesth Crit Care.* 2008;19(5–6):349–53.
130. Schneemilch CE, Schilling T, Bank U. Effects of general anaesthesia on inflammation. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2004;18(3):493–507.
131. Shimizu K, Hirose M, Mikami S, Takamura K, Goi T, Yamaguchi A, et al. Effect of anaesthesia maintained with sevoflurane and propofol on surgical site infection after elective open gastrointestinal surgery. *J Hosp Infect.* 2010;74(2):129–36.
132. Pirbudak Cocelli L, Ugur MG, Karadasli H. Comparison of effects of low-flow sevoflurane and desflurane anesthesia on neutrophil and T-cell populations. *Curr Ther Res Clin Exp.* 2012;73(1-2):41–51.
133. Vaziri M, Ehsanipour F, Pazouki A, Tamannaie Z, Taghavi R, Pishgahroudsari M, et al. Evaluation of procalcitonin as a biomarker of diagnosis, severity and postoperative complications in adult patients with acute appendicitis. *Med J Islam Repub Iran.* 2014;28:50.
134. McHoney M, Eaton S, Wade A, Klein NJ, Stefanutti G, Booth C, et al. Inflammatory response in children after laparoscopic vs open Nissen fundoplication: randomized controlled trial. *J Pediatr Surg.* 2005;40(6):908–14.
135. Fretland AA, Sokolov A, Postriganova N, Kazaryan AM, Pischke SE, Nilsson PH, et al. Inflammatory Response After Laparoscopic Versus Open Resection of Colorectal Liver Metastases : Data From the Oslo-CoMet Trial. *Medicine (Baltimore).* 2015 94(42):e1786.
136. Sekhon V, Menon P, Arora S, Rao KLN. Nephrectomy in children: Comparison of stress response to laparoscopic and open methods. *J Indian Assoc Pediatr Surg.* 2013;18(2):53–7.

137. Wakabayashi S, Yamaguchi K, Kumakura S, Murakami T, Someya A, Kajiyama Y, et al. Effects of anesthesia with sevoflurane and propofol on the cytokine/chemokine production at the airway epithelium during esophagectomy. *Int J Mol Med*. 2014;34:137–44.
138. Orosz JEB, Braz MG, Golim MA, Barreira MAA, Fecchio D, Braz LG, et al. Cytokine Profile in Patients Undergoing Minimally Invasive Surgery with Balanced Anesthesia. *Inflammation*. 2012;35(6):1807–13.
139. Lingohr P, Dohmen J, Matthaei H, Konieczny N, Hoffmann J, Bölke E, et al. Cytokine expression in the visceral adipose tissue after laparoscopic and conventional surgery in a rodent model. *Eur J Med Res*. 2016;21(1):1–6.
140. Watt DG, Horgan PG, McMillan DC. Routine clinical markers of the magnitude of the systemic inflammatory response after elective operation: a systematic review. *Surgery*. 2015;157(2):362–80.
141. Simforoosh N, Zare S, Basiri A, Tabibi A, Samzadeh M, Soltani MH. Pediatric kidney transplant with laparoscopic donor nephrectomy. *Exp Clin Transplant Off J Middle East Soc Organ Transplant*. 2014;12(5):391–5.
142. Brand MD. Mitochondrial generation of superoxide and hydrogen peroxide as the source of mitochondrial redox signaling. *Free Radic Biol Med*. 2016;
143. Köksal H, Kurban S, Dođru O. Total oxidant status, total antioxidant status, and paraoxonase activity in acute appendicitis. *Ulus Travma Ve Acil Cerrahi Derg Turk J Trauma Emerg Surg TJTES*. 2015;21(2):139–42.
144. Li Volti G, Basile F, Murabito P, Galvano F, Di Giacomo C, Gazzolo D, et al. Antioxidant properties of anesthetics: the biochemist, the surgeon and the anesthetist. *Clin Ter*. 2008;159(6):463–9.
145. Yiannakopoulou EC, Nikiteas N, Perrea D, Tsigris C. Effect of laparoscopic surgery on oxidative stress response: systematic review. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. 2013;23(2):101–8.
146. Antus B. Oxidative Stress Markers in Sputum. *Oxid Med Cell Longev*. 2016;2016:29:304-34.
147. Kurosawa S, Kato M. Anesthetics, immune cells, and immune responses. *J Anesth*. 2008;22(3):263–77.
148. Aktimur R, Gokakin AK, Devenci K, Atabey M, Topcu O. Oxidative stress markers in laparoscopic vs. open appendectomy for acute appendicitis: A double-blind randomized study. *J Minim Access Surg*. 2016;12(2):143-7.
149. Petronilho F, Florentino D, Danielski LG, Vieira LC, Martins MM, Vieira A, et al. Alpha-Lipoic Acid Attenuates Oxidative Damage in Organs After Sepsis. *Inflammation*. 2016;39(1):357–65.

150. Sare M, Hamamci D, Yilmaz I, Birincioglu M, Menten BB, Ozmen M, et al. Effects of carbon dioxide pneumoperitoneum on free radical formation in lung and liver tissues. *Surg Endosc.* 2002;16(1):188–92.
151. Nunes RR, Nora FS, Dumaresq DMH, Cavalcante RMA, Costa AA, Carneiro LMM, et al. Influence of Total Intravenous Anesthesia, Entropy and Laparoscopy on Oxidative Stress. *Braz J Anesthesiol.* 2012;62(4):484–501.
152. Dumaresq DMH, Vasconcelos RC de, Guimarães SB, Cavalcante SL, Garcia JHP, Vasconcelos Aulo RL de. Metabolic and oxidative effects of sevoflurane and propofol in children undergoing surgery for congenital heart disease. *Acta Cir Bras.* 2011;26:66–71.
153. Braz MG, Braz LG, Freire CMM, Lucio LMC, Braz JRC, Tang G, et al. Isoflurane and Propofol Contribute to Increasing the Antioxidant Status of Patients During Minor Elective Surgery : A Randomized Clinical Study. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(31):e1266.
154. Murphy PG, Davies MJ, Columb MO, Stratford N. Effect of propofol and thiopentone on free radical mediated oxidative stress of the erythrocyte. *Br J Anaesth.* 1996;76(4):536–43.
155. Tsai Y-F, Lin C-C, Lee W-C, Yu H-P. Propofol attenuates ischemic reperfusion-induced formation of lipid peroxides in liver transplant recipients. *Transplant Proc.* 2012;44(2):376–9.
156. Manataki AD, Tselepis AD, Glantzounis GK, Arnaoutoglou HM, Tsimoyiannis EC, Stavropoulos NE. Lipid peroxidation and the use of emulsified propofol in laparoscopic surgery. *Surg Endosc.* 2001;15(9):950–3.
157. Erbas M, Demiraran Y, Ak Yildirim H, Sezen G, Iskender A, Karagoz I, et al. Comparison of effects on the oxidant/antioxidant system of sevoflurane, desflurane and propofol infusion during general anesthesia. *Braz J Anesthesiol Engl Ed.* 2015;65(1):68–72.
158. Koksall GM, Sayilgan C, Aydin S, Uzun H, Oz H. The effects of sevoflurane and desflurane on lipid peroxidation during laparoscopic cholecystectomy. *Eur J Anaesthesiol.* 2004;21(3):217–20.
159. Glantzounis GK, Tsimaris I, Tselepis AD, Thomas C, Galaris DA, Tsimoyiannis EC. Alterations in plasma oxidative stress markers after laparoscopic operations of the upper and lower abdomen. *Angiology.* 2005;56(4):459–65.

## 9. SKRAĆENICE

CO<sub>2</sub> – ugljendioksid

IAP – intraabdominalni pritisak

PEEP – positive endexpiratory pressure

ASA – American society of anesthesiology

TIVA – totalna intravenska anestezija

GIT – gastrointestinalni trakt

N<sub>2</sub>O – azotni oksidul

GABA – gamaaminobuterna kiselina

TA – arterijska tenzija

ROS – reactive oxygen species

EKG – elektrokardiogram

SpO<sub>2</sub> – kiseonička saturacija/pulsna oksimetrija

EtCO<sub>2</sub> – količina ugljendioksida u izdahnutom vazduhu

PaCO<sub>2</sub> – parcijalni pritisak CO<sub>2</sub> u krvi

MVS – minutni volumen srca

KVS – kardiovasularni sistem

SVR – sistemska vaskularna rezistenca

FRC – funkcionalni rezidualni kapacitet

ACTH – adrenokortikotropni hormon

IL-6 – interleukin 6

CRP – C reaktivni protein

TNF – tumor nekroza faktor

LPO – lipidna peroksidacija

TBARS – tiobarbiturna kiselina

MDA - malondialdehid

## 10. PRILOZI

INSTITUT ZA ZDRAVSTVENU ZAŠTITU

DECE I OMLADINE VOJVODINE

NOVI SAD

### INFORMISANI PRISTANAK ZA SPROVOĐENJE ISTRAŽIVANJA I KORIŠĆENJE MEDICINSKIH PODATAKA O PACIJENTU

Poštovani,

U Institutu za zdravstvenu zaštitu dece i omladine Vojvodine, na Klinici za dečju hirurgiju, sprovodi se istraživanje pod temom *“Procena stepena stresa kod dece nakon laparoskopske apendektomije u različitim vrstama anestezije”*.

Prilikom prijema u bolnicu, dobili ste informaciju da će Vaše dete biti operisano i objašnjena vam je hirurška procedura, tok bolničkog lečenja Vašeg deteta, potrebe za daljim kontrolama i eventualna neželjena dejstva. Operacija će se sprovesti u opštoj anesteziji. Biće primenjeni anestetici koji su u širokoj i svakodnevnoj upotrebi u dečijem uzrastu. Ovo istraživanje bi trebalo da pomogne da se unapredi hirurško lečenje dece s upalom slepog creva, u smislu odabira najbezbednijeg anestetika koji se upotrebljava tokom anestezije u ovim procedurama. Da bi sve informacije bile prikupljene i da bi se došlo do zaključaka koji se odnose na gore navedeno, potrebni su podaci iz medicinske dokumentacije Vašeg deteta i uzorci krvi za analizu dobijeni tokom same hirurške procedure i prvog dana nakon operacije.

Za vreme operacije i 12 sati nakon hirurške procedure bi smo iz periferne vene Vašeg deteta iz već unapred plasirane intravenske kanile, pod sterilnim uslovima uzeli malu količinu krvi (samo do 0,5ml), iz koje bi smo uradili testiranje (analize). Ovo nije bolna metoda i nikako ne može da naškodi Vašem detetu. Vaše dete neće imati psihološke posledice niti doživeti prekomeran stres prilikom ove procedure. Tim analizama bi smo utvrdili u kakvoj se zdravstvenoj kondiciji nalazi Vaše dete i koliko je operacija uticala na Vaše dete. Ukoliko bi nalazi odstupali od očekivanih ili ukazivali na neko moguće obolenje odmah bi smo Vas o tome obavestili, kako bi ste na vreme započeli lečenje Vašeg deteta.

Učešće Vašeg deteta u ovoj studiji je dobrovoljno i nije obavezujuće. U svakom momentu Vi i Vaše dete možete odustati od učešća. Vaša odluka neće imati nikakav uticaj na lečenje Vašeg deteta.

Za učestvovanje u studiji nećete dobiti materijalnu nadoknadu.

Garantujemo Vam da će podaci i uzorci koji se prikupe o Vašem detetu biti tajni i da će se iskoristiti samo u ovom istraživanju u naučne svrhe i to bez otkrivanja Vašeg identiteta i identiteta Vašeg deteta. Lične podatke nećemo nigde objavljivati, diskretnost Vam je zagarantovana.

Ispitivanje sprovodi dr Izabella Fabri, specijalizant Anesteziologije i reanimatologije, sa intenzivnom terapijom, zaposlena na Klinici za dečju hirurgiju u Novom Sadu.

Unapred Vam se zahvaljujemo na razumevanju i Vašoj saglasnosti za učešće u istraživanju. Za sva dodatna pitanja i informacije koje želite da saznate, stojimo Vam na raspolaganju.

Roditelj:

Istraživač,  
dr Izabella Fabri

**PROTOKOL ISTRAŽIVANJA**

<b>Ime i prezime:</b>		
<b>Matični broj:</b>	<b>Datum:</b>	<b>Vreme početka operacije:</b>
<b>Pol:</b> <b>M</b> <b>Ž</b>	<b>Telesna masa:</b>	<b>Datum rođenja:</b>
<b>Radna dijagnoza:</b>		
<b>Alergije:</b>		
<b>Prateća oboljenja:</b>		

<b>Vrsta anestezije:</b>		
<input type="checkbox"/> <b>Opšta intravenska (Propofol)</b>	<input type="checkbox"/> <b>Opšta balansirana (Sevofluran)</b>	
<b>Hirurška metoda:</b>		
<input type="checkbox"/> <b>Laparoskopska apendektomija</b>	<input type="checkbox"/> <b>Apendektomija                    otvorenom   hirurškom metodom</b>	

**Protokol anestezije:**

<b>Premedikacija:</b> Midazolam _____mg i.v.  _____	<b>Uvod u anesteziju:</b> Propofol____mg Fentanyl____mcg Esmeron____mg Sukcinil holin____mg
<b>Održavanje anestezije:</b> Kont. Propofol____mg Sevofluran____MAC ____Vol% Esmeron____mg Fentanyl____mcg Infuzije: _____ml	<b>Reverzija:</b> Neostigmin____mg Atropin____mg
<b>Analgezija:</b> Zodol____mg	<b>Komplikacije:</b>
<b>Zapažanja:</b>	



## Vitalni parametri

	Inicijalno	10min po uvodu u anesteziju	U vađenja creva	momentu slepog	12 časova nakon operacije
Puls (Br/min)					
Art. tenzija (mmHg)					
SpO2 (%)					
EtCO2 (kPa)					
<b>Laboratorijski parametri:</b>					
Leukociti					
Eritrociti					
Hemoglobin					
Hematokrit					
Trombociti					
<b>Gasne analize:</b>					
Glikemija					
pH					
PaO2					
PaCO2					
BE					
SaO2%					
Laktati					
Na					
K					
Ca					
<b>Parametri oksidativnog stresa i imunološkog odgovora:</b>					
TBARS					
IL-6					

Redni broj bolesnika:			
LP	LS	OP	OS

**Oznake :**

**LP** Laparoscopska apendektomija u opštoj intravenskoj anesteziji propofolom

**LS** Laparoscopska apendektomija u opštoj balansiranoj anesteziji sevofluranom

**OP** Apendektomija otvorenom hirurškom metodom u opštoj intravenskoj anesteziji propofolom

**OS** Apendektomija otvorenom hirurškom metodomu opštoj balansiranoj anesteziji sevofluranom