

UNIVERZITET U NOVOM SADU
MEDICINSKI FAKULTET
Doktorske studije kliničke medicine



**UTICAJ KAUDALNOG BLOKA NA NIVO
PERIOPERATIVNOG STRESA KOD DECE
TOKOM UROLOŠKIH OPERACIJA**

DOKTORSKA
DISERTACIJA

Mentor:
Doc. dr Anna Uram Benka

Kandidat:
Ass.dr Marina Pandurov

Novi Sad,
2020.godine

**UNIVERZITET
U NOVOM
SADU
Medicinski fakultet**

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	Marina Pandurov
Mentor (titula, ime, prezime, zvanje): MN	Doc. dr Anna Uram-Benka, docent Medicinskog fakulteta u Novom Sadu
Naslov rada: NR	Uticaj kaudalnog bloka na nivo perioperativnog stresa kod dece tokom uroloških operacija
Jezik publikacije: JP	Srpski (latinica)
Jezik izvoda: JI	Srpski/Engleski
Zemlja publikovanja: ZP	Srbija
Uže geografsko područje: UGP	Vojvodina
Godina: GO	2020.
Izdavač: IZ	autorski reprint
Mesto i adresa: MA	21000 Novi Sad, Srbija, Hajduk Veljkova 3
Fizički opis rada: FO	broj poglavlja 9 / stranica 121 /tabela 4/ grafikona 18/ shema 2/ slika 5/ referenci 148/ priloga 3
Naučna oblast: NO	Medicina
Naučna disciplina: ND	Anesteziologija

Predmetna odrednica, ključne reči: PO	kaudalna anestezija; opšta anestezija; predškolska deca; urološke hirurške metode; postoperativni bol; perioperativni period; merenje bola
UDK	616.6-089.5-053.2
Čuva se: ČU	U biblioteci Medicinskog fakulteta u Novom Sadu, 21000 Novi Sad, Hajduk Veljkova 3.
Važna napomena: VN	Nema
Izvod: IZ	<p>Uvod: Hirurška inetrvenција aktivira odgovor organizma na stres, pokreću se neuroendokrine promene u organizmu, što rezultira neželjenom hemodinamskom nestabilnošću, promenama metabolizma, endokrinog i imunog sistema.</p> <p>Ciljevi: Cilj ovog istraživanja je bio da se utvrdi uticaj kaudalnog bloka na nivo perioperativnog stresa i njegova efikasnot u zbrinjavanju intra- i postoperativnog bola.</p> <p>Metode: Ovo prospektivno, randomizirano kliničko ispitivanje obuhvatalo je 80 dečaka, uzrasta 2-5godina, kojima su bile indikovane urološke operacije. Jedna grupa (n = 38) je primila opštu anesteziju, a druga (n = 38) opštu anesteziju sa kaudalnim blokom. Mereni su intraoperativno hemodinamski parametri u 8 merenja, ukupna potrošnja svih datih lekova i intenzitet bola u 3 navrata postoperativno. Uzorci krvi uzeti su pre uvoda u anesteziju i nakon buđenja pacijenta, i ispitivan je nivo glukoze, kortizola, leukocita, leukocitarne formule, pH i laktata.</p> <p>Rezultati: Deca koja su primila kaudalni blok imala su, postoperativno, značajno niži nivo glukoze u serumu (p <0,01), koncentracije kortizola (p <0,01), leukocita i neutrofila (p <0,01), laktata i acidoze, a takođe su imali i niže ocene bola u sve tri momenta merenja (p<0,01). Intraoperativno utvrđena je veća hemodinamska stabilnost i manja potrošnja analgetika perioperativno. Takođe, u toj grupi nije bilo komplikacija.</p>

	Zaključak: Kombinacija kaudalnog bloka sa opštom anestezijom je bezbedna metoda, koja dovodi do manjeg stresa, veće hemodinamske stabilnosti, nižih ocena bola i manje potrošnje lekova.
Datum prihvatanja teme od strane Senata: DP	08.09.2016.g.
Datum odbrane: DO	
Članovi komisije: (Naučni stepen/ime i prezime/fakultet) KO	Predsednik: _____ Član: _____ Član: _____ Član: _____ Član: _____

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	Marina Pandurov
Mentor: MN	Assist.Prof. Anna Uram-Benka, MD, PhD.
Title: TI	Effect of caudal block on perioperative stress level in children during urological operations
Language of text: LT	Serbian (latin)
Language of abstract: LA	Serbian/English
Country of publication: CP	Serbia
Locality of publication: LP	Vojvodina
Publication year: PY	2020.
Publisher: PU	Author reprint
Publication place: PP	21000 Novi Sad, Serbia; Hajduk Veljkova 3.
Physical description: PD	chapters 9/ pages 121/ tables 4/ figures 18/ shema 2/ pictures 5/ literature quotation 148/ supplements 3
Scientific field: SF	Medicine
Scientific discipline: SD	Anesthesiology

Subject, Key words: SKW	Anesthesia, Caudal; Anesthesia, General; Child, Preschool; Urologic Surgical Procedures; Pain, Postoperative; Intraoperative Period; Pain Measurement
UC	616.6-089.5-053.2
Holding data: HD	Library of Medical faculty of Novi Sad, 21000 Novi Sad, Hajduk Veljkova 3.
Note: N	None
Abstract: AB	<p>Background: Surgery generates a neuroendocrine stress response, resulting in undesirable haemodynamic instability, alterations in metabolic response and malfunctioning of the immune system.</p> <p>Objectives: The aim of this research was to determine the effectiveness of caudal blocks in intra- and postoperative pain management and in reducing the stress response in children during the same periods.</p> <p>Methods: This prospective, randomized clinical trial included 80 patients scheduled for elective urological operations. One group (n = 38) received general anaesthesia and the other (n = 38) received general anaesthesia with a caudal block. Haemodynamic parameters, drug consumption and pain intensity were measured. Blood samples for serum glucose, cortisol level, leukocytes, pH and lactate level were taken before anaesthesia induction and after awakening the patient.</p> <p>Results: Children who received a caudal block had, postoperatively, significantly lower serum glucose (p < 0.01), cortisol concentrations (p < 0.01), leukocytes (p<0,01), lower lactate level and acidosis, also pain scores were lower at all 3 measurements (p<0,01). Intraoperatively greater haemodynamic stability and lower drug consumption were noticed. Also, there</p>

	<p>were no side effects or complications identified in that group.</p> <p>Conclusions: The combination of caudal block with general anaesthesia is a safe method that leads to less stress, greater haemodynamic stability, lower pain scores and lower consumption of medication.</p>
Accepted on Senate on: AS	08.09.2016.
Defended: DE	
Thesis Defend Board: DB	<p>President: _____</p> <p>Member: _____</p> <p>Member: _____</p> <p>Member: _____</p> <p>Member: _____</p>

Reč autora:

Ogromno hvala mojoj mentorki, na inspiraciji i nesebičnoj pomoći, kao i podršci svim mojim idejama i razmišljanjima.

Veliku zahvalnost dugujem i prof. dr Biljani Drašković, bez čije bi otvorenosti za nove ideje put ka realizaciji ovog rada bio značajno teži.

Hvala prof. dr Zagorki Lozanov-Crvenković na velikoj stručnoj pomoći prilikom statističke obrade rezultata istraživanja.

Želim da se zahvalim svom osoblju Klinike za dečju hirurgiju na saradnji prilikom sakupljanja uzorka. Posebno se zahvaljujem anestezičarima i osoblju laboratorije IZZZDIOV i "Jugolab" čija mi je pomoć prilikom izvođenja laboratorijskih analiza veoma mnogo značila.

Veliko hvala Doc. dr Izabelli Fabri Galamboš, mom najbližem saradniku i prijatelju kao i mojoj prijateljici Tanji Šovanj, na svim korisnim savetima prilikom osmišljavanja, izvođenja i pisanja disertacije.

I ogromno hvala mojim roditeljima na bezrezervnoj ljubavi, razumevanju i podršci koju su mi pružili tokom celokupnog školovanja, i na svim životnim načelima kojima su me naučili, kao i mojim prijateljima, što su verovali u mene i bili mi podrška svo ovo vreme.

SADRŽAJ

1. UVOD	11
1.1 STRES	11
1.1.1. Biološki stres	11
1.1.2. Fiziologija neuroendokrinog odgovora organizma na stres	12
1.1.2.1. Stres i centralni nervni sistem	13
1.1.2.2. Stres i autonomni nervni sistem	15
1.1.2.3. Stres i endokrini sistem	15
1.1.2.4. Stres i imuni sistem	16
1.1.3. Kortizol	18
1.1.4. Krajnji efekti stresa na organizam	19
1.1.5. Aktivatori refleksnog odgovora na stres	21
1.1.6. Hirurška intervencija kao stres	22
1.1.7. Stres u dečjem uzrastu	24
1.1.8. Bol u dečjem uzrastu	25
1.2. KAUDALNI BLOK	26
1.2.1. Definicija	26
1.2.2. Istorijat	27
1.2.3. Mehanizam delovanja	28
1.2.4. Indikacije	28
1.2.5. Kontraindikacije	29
1.2.6. Izvođenje	30
1.2.6.1. Anatomija	30
1.2.6.2. Tehnika izvođenja	30
1.2.6.3. Orjentacija pomoću anatomskih tačaka	31
1.2.6.4. Orjentacija pomoću ultrazvuka	33
1.2.7. Lokalni anestetici	35
1.2.8. Aduvanti	37
1.2.9. Komplikacije	38
1.2.10. Prednosti pedijatrijskog nad adultnim epiduranim kaudalnim blokom	39

2. CILJEVI	41
3. RADNE HIPOTEZE	42
4. ISPITANICI I METODE	43
4.1. NAČIN ODABIRA, VELIČINA I KONSTRUKCIJA UZORKA	43
4.1.1. Kriterijumi za uključivanje u studiju.....	44
4.1.2. Kriterijumi za neuključivanje u studiju.....	44
4.1.3. Kriterijumi za isključivanje iz studije.....	45
4.2. METODOLOGIJA ISTRAŽIVANJA I PRAĆENI PARAMETRI	45
4.2.1. Ispitivane grupe bolesnika i program istraživanja.....	45
4.2.2. Prikupljanje i uzorkovanje materijala.....	48
4.3. STATISTIČKA OBRADA PODATAKA	50
5. REZULTATI	51
5.1. Demografski podaci ispitanika	52
5.1.1. Prosečna starost.....	53
5.1.2. Telesna težina.....	53
5.2. Osnovni podaci o hirurškim intevencijama i anesteziji	54
5.2.1. Vrsta i dužina operacije.....	54
5.2.2. Dužina trajanja opšte anestezije.....	55
5.2.3. Trajanje i izvođenje kaudalnog bloka.....	56
5.3. Intraoperativna potrošnja lekova i infuzija	57
5.4. Analiza kliničkog monitoring	59
5.4.1. Pulsna oksimetrija.....	60
5.4.2. Endekspiratorni ugljen-dioksid.....	61
5.4.3. Srčana frekvenca.....	61
5.4.4. Sistolni arterijski krvni pritisak.....	63
5.4.5. Dijastolni arterijski krvni pritisak.....	64
5.5. Analiza laboratorijskih parametara	65
5.5.1. Metabolički odgovor i acidobazna ravnoteža.....	65
5.5.1.1. Glikemija.....	65
5.5.1.2. Laktati.....	66
5.5.1.3. pH.....	68
5.5.2. Endokrini i inflamatorni odgovor.....	69
5.5.2.1. Leukociti.....	69
5.5.2.2. Neutrofili.....	71

5.5.2.3.	Monociti.....	72
5.5.2.4.	Kortizol.....	73
5.6.	Analiza postoperativnog bola.....	75
5.7.	Analiza komplikacija.....	77
6.	DISKUSIJA.....	78
6.1.	Osnovni podaci o ispitanicima, hirurškim intervencijama i primenjenim vrstama anestezije.....	79
6.2.	Karakteristike kaudalne anestezije.....	82
6.3.	Intraoperativna potrošnja lekova i infuzija.....	85
6.4.	Klinički monitoring.....	87
6.5.	Laboratorijski parametri.....	90
6.6.	Postoperativni bol i komplikacije.....	95
7.	ZAKLJUČAK.....	98
8.	LITERATURA.....	100
9.	SKRAĆENICE.....	115
10.	PRILOZI.....	116

1. UVOD

Savremena medicina je nezamisliva bez svakodnevnih, mnogobrojnih hirurških intervencija. Svakodnevno veliki broj pacijenata, a među njima i deca, trebaju pomoć u rešavanju zdravstvenih tegoba hirurškim putem i imaju koristi od znanja, veština i sofisticirane tehnologije koju pruža moderno hirurško lečenje. Perioperativni period je vreme neposredno pre, posle kao i za vreme operacije, i predstavlja vrlo snažan stimulus koji pokreće odgovor organizma na stres. Stoga je za uspešno hirurško lečenje neophodna i primena savremenih anestezioloških metoda i efikasne analgezije, s obzirom da stepen aktivacije perioperativnog stresnog odgovora, pa samim tim i stepen mortaliteta i morbiditeta zavisi kako od hirurške tehnike, tako i od vrste primenjene anestezije.

1.1. STRES

Izraz "stres", u današnjem značenju reči, prvi je upotrebio kanadsko-mađarski naučnik Hans Selie (Hans Seley) davne 1936. godine i definisao ga kao "nespecifičan odgovor tela na bilo koji zahtev za promenom" (1).

1.1.1. Biološki stres

Hans Selie osmislio je koncept biološkog stresa, pozajmljujući reč stres iz terminologije iz oblasti fizike, koja definiše stres kao interakciju između deformišuće sile i otpora na nju (1).

On je u brojnim eksperimentima primetio da su laboratorijske životinje, koje su bile podvrgnute raznim akutnim, štetnim fizičkim i emocionalnim nadražajima (blještava svetlost, buka, ekstremne temperature, neprestano uznemiravanje) ispoljavale iste patološke promene kao što su ulceracija želuca, atrofija limfoidnog tkiva i povećanje nadbubrežne žlezde. Kasnije

je dokazao da hronični stres može dovesti do toga da ove životinje razviju razne bolesti slične onima kod ljudi, kao što su srčani udar, moždani udar, bolest bubrega i reumatoidni artritis. Ono što je Selie pretpostavio, je da mnogi različiti negativni ucaji mogu prouzrokovati bolest, ne samo kod životinja, već i kod ljudi (2). U daljem radu daje opis "opšteg adaptacijskog sindroma"- misleći na reakciju organizma kao metabolički i neuroendokrini odgovor na stres, koji ima fazu alarma, rezistencije i fazu iscrpljivanja ili oporavka. Njegova istraživanja neuroendokrinih mehanizama i metaboličkog dešavanja tokom stresa, predstavljala su osnov za dalja proučavanja u ovoj oblasti (3,4).

Mehanizam odgovora organizma na stres je vrlo kompleksan, i danas još uvek nedovoljno razjašnjen, a posledica je različitog delovanja mnogobrojnih inflamatornih medijatora i promena u funkcionisanju hormonskih sistema u organizmu, uglavnom hormona hipotalamo–hipofizne osovine (5).

1.1.2 Fiziologija neuroendokrinog odgovora organizma na stres

S obzirom da stres predstavlja skup nepovoljnih uticaja i stimulusa koji oštećuju ili mogu naneti štetu organizmu, odgovor organizma na stres je sa druge strane koristan i nepohodan, jer povećava raspoloživost energenata i spremnost organizma, kako bi se očuvala funkcija vitalnih organa i sam život (6). Odgovor organizma na stres predstavlja fiziološku, usaglašenu i koordinisanu aktivnost organa i organskih sistema, izazvanu metaboličkim, endokrinim i hematološkim promenama u cilju uspostavljanja i održavanja unutrašnje ravnoteže organizma (7).

1.1.2.1. Stres i centralni nervni sistem

Centralni nervni sistem (CNS) ima glavnu ulogu u očuvanju unutrašnje ravnoteže i učestvuje u organizaciji odgovora na stres (8). U okviru CNS-a, centralni neurohemijski krug sadrži stimulatorne i inhibitorne puteve između jedara hipotalamusa, amigdala, hipokampus, nukleusa arkuatusa, jedara medule, locus ceruleusa, ponsa i dr. Dok periferne komponente stresnog sistema uključuju periferne izdanke hipotalamo-hipofizno-adrenalne osovine (HPA osovine), eferentni simpatičko–adrenomedularni sistem kao i komponente parasimpatičkog sistema (9).

Glavni efektori stres sistema su:

- kortikotropin-oslobađajući hormon (CRH)
- arginin vazopresin (AVP)
- propiomelanokortin - peptid izveden od strane alfa-melanocitnog stimulirajućeg hormona i beta endorfina
- glukokortikoidi (kortizol)
- kateholamini (norepinefrin i epinefrin) (10).

U celom sistemu za generisanje odgovora na stres, postoje mnogobrojni putevi regulacije istog, a CRH i kateholaminergički neuroni primaju stimulaciju i iz serotoninergičkih i iz holinergičkih sistema (11). Inhibicija, sa druge strane, dolazi od gama–amino-buterne kiseline i benzodiazepinskih i opioidnih neuronalnih sistema mozga, kao i od krajnjih produkata hipotalamo-hipofizno-adrenalne osovine – glukokortikoida (12). Vrlo kompleksna interakcija između stres sistema i centara u CNS je od vitalne važnosti za preživljavanje.

CRH kao glavni regulator na nivou HPA osovine, stimuliše sekreciju adrenokortikotropnog hormona (ACTH) iz prednjeg dela hipofize (13). AVP se iz paraventricularnog jedra izlučuje u portalni sistem hipofize i po redu važnosti predstavlja drugi modulator hipofizne sekrecije ACTH (14). Normalno ACTH, a samim tim i kortizol imaju svoj uobičajen dnevno–noćni ritam, tzv. cirkadijalni ritam lučenja (visoke koncentracije ujutru, a niske uveče). Međutim, tokom akutnog stresa, amplitude i sinhronizacija kretanja nivoa CRH i AVP rastu, te dolazi do aktivacije simpatičkog nervnog sistema. Ove promene dovode do povećanog oslobađanja ACTH iz hipofize. U zavisnosti od stresora, angiotenzin II, kao i različite komponente imunog sistema (citokini i lipidni medijatori inflamacije – tumor nekrosis faktor (TNF), interleukin 1 α (IL-1 α), interleukin 1 β (IL-1 β), interleukin 2 (IL-2), interleukin 6 (IL-6)) , se takođe izlučuju i potenciraju aktivnost HPA osovine (15).

Kora nadbubrežne žlezde je ciljno mesto delovanja ACTH, koji reguliše izlučivanje glukokortikoida i androgena od strane zone fasciculate i zone reticularis, i učestvuje u kontroli izlučivanja aldosterona od strane zone glomeruloze. Brojne informacije od strane hormona, citokina i neurona iz autonomnih nerava, koji dolaze do kore nadbubrežne žlezde mogu, takođe, učestvovati u regulaciji izlučivanja kortizola (16).

Kompleksna regulacija ACTH sekrecije u stresu je multidimenzionalna, a najveći uticaj na njegovo izlučivanje je pod uticajem mehanizma negativne povratne sprege. Kraća negativna povratna sprega funkcioniše tako što izlučeni ACTH smanjuje dalju sekreciju hipofize putem inhibicije neurosekretornih jedara hipotalamusa, dok sekretovani kortizol inhibiše dalje lučenje ACTH što predstavlja mehanizam delovanja duže negativne povratne sprege.

1.1.2.2. Stres i autonomni nervni sistem

Na stresore, veoma brzo reaguje i autonomni nervni sistem (ANS), koji obezbeđuje kontrolu širokog spektra kardiovaskularnih, respiratornih, gastrointestinalnih, bubrežnih, endokrinih, metaboličkih i drugih funkcija u cilju povećavanja energije i spremnosti organizma, koji su od vitalnog značaja.

Generalno, parasimpatički sistem može dvojno reagovati - potpomoći ili antagonizovati simpatičke funkcije - te time dovesti do smanjenja ili povećanja njegove aktivnosti (17). Simpatička inervacija perifernih organa potiče od eferentnih preganglijskih vlakana, čija su ćelijska tela smeštena u kičmenoj moždini. Preganglionski neuroni su pre svega holinergički, dok postganglionski neuroni uglavnom izlučuju noradrenalin. Simpatički sistem srži nadbubrežne žlezde obezbeđuje sav cirkulišući epinefrin i značajan deo norepinefrina.

Pored klasičnih neurotransmitera acetilholina i norepinefrina, za funkcionisanje autonomnog nervnog sistema uključeno je i nekoliko subpopulacija ciljno selektivnih i neurohemijski kodiranih neurona koji izlučuju različite neuropeptide i u nekim slučajevima adenozin trifosfat (ATP), azotni oksid i razne lipidne inflamatorne medijatore (9).

1.1.2.3. Stres i endokrini sistem

Tokom stresa, osovina rasta je inhibirana na raznim nivoima. Dugotrajna aktivacija HPA osivine sa povišenim nivoom glukokortikoida, dovodi do supresije izlučivanja hormona rasta (GH) inhibicije insulina sličnog faktora rasta - I (IGF-I) i drugih faktora rasta na ciljnim tkivima (18).

Funkcija štitaste žlezde je takođe inhibirana tokom stresa. Aktivacija HPA osivine je povezana sa smanjenom proizvodnjom tireoidno-stimulišućeg hormona (TSH), kao i

inhibicijom periferne konverzije relativno neaktivnog tiroksina u biološki aktivni trijodtironin. Ove promene mogu nastati usled povećanih koncentracija somatostatina i glukokortikoida posredstvom CRH. Somatostatin suprimira i TRH i TSH, dok glukokortikoidi inhibiraju aktivnost enzima 5-deiodinaze, koji tiroksin pretvara u trijodtironin. Tokom upalnog stresa, inflamatorni citokini, kao što su TNF-a, IL-1 i IL-6, takođe aktiviraju izlučivanje CRH i inhibiraju aktivnost 5-deiodinaze (19).

Reproduktivna osovina je inhibirana na svim nivoima i to različitim komponentama HPA osovine. CRH suprimira lučenje gonadotropin–oslobađajućeg hormona (GnRH) bilo direktno ili indirektno, preko povećanja sekrecije β -endorfina i glukokortikoida (20).

U stresu, oslobađanje glukogona je modulirano od strane nivoa glukoze u plazmi, koncentracije aminokiselina, ANS i CNS. Glukagon zajedno sa kateholaminima i kortizolom aktivira i stimuliše glikogenezu jetre. Izlučivanje koncentracije insulina u plazmi tokom stresa je dvofazno, a karakteriše ga inhibicija izlučivanja praćena normalnim izlučivanjem, zajedno sa pojavom fiziološke rezistencije na insulin (21).

1.1.2.4. Stres i imuni sistem

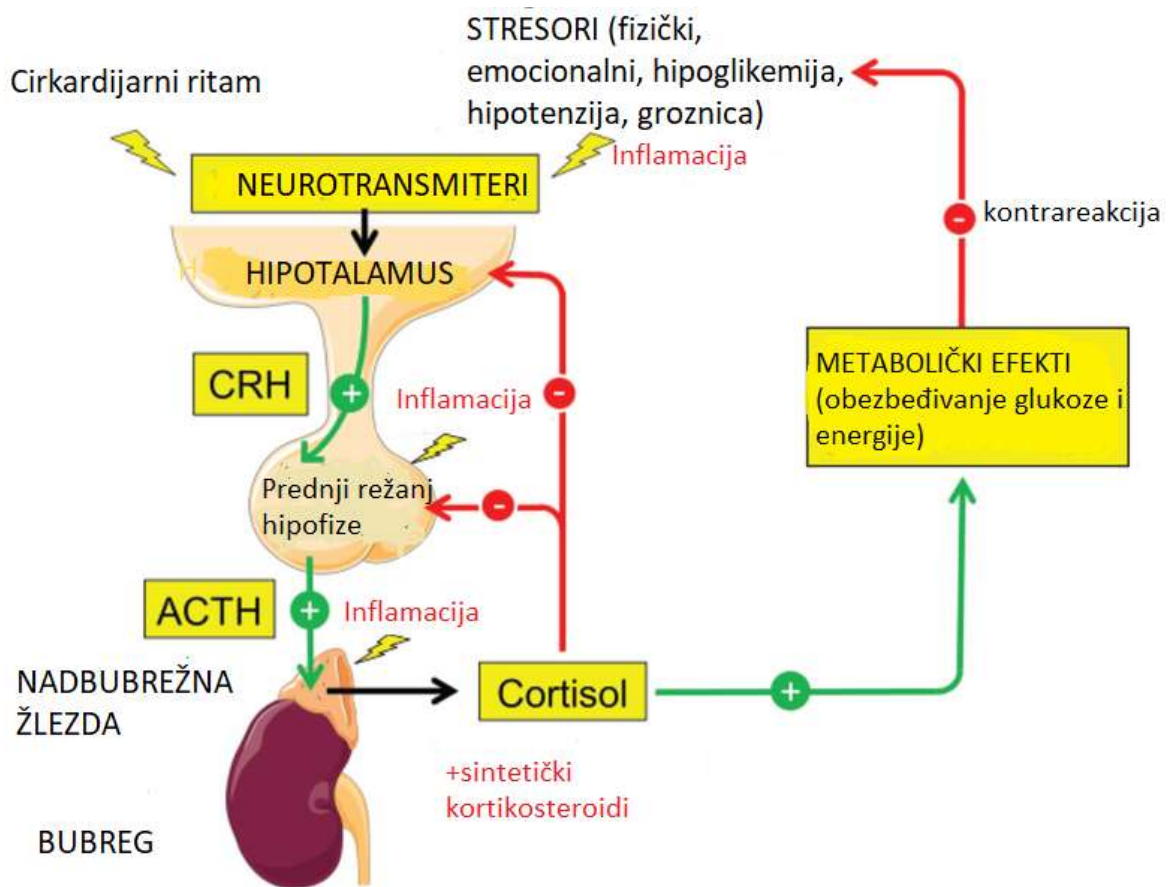
Inflamatorni citokini, na prvom mestu IL-6, dovode do stimulacije HPA osovine, te direktno stimulišu hipotalamičku sekreciju CRH. Aktivacija HPA osovine ima jake inhibitorne efekte na imuno/inflamatorni odgovor, s obzirom na to da gotovo sve komponente imunog odgovora inhibiraju glukokortikoidi (22).

Na ćelijskom nivou, glavni anti-inflamatorni i imunosupresivni efekti glukokortikoida uključuju: promene u kretanju i funkciji leukocita, smanjenje proizvodnje citokina i inflamatornih medijatora i inhibiciju njihovog delovanja na ciljna tkiva.

Tokom stresa, aktivirani ANS takođe deluje sistemski na imune organe i samim tim

indukuje sekreciju IL-6 u sistemsjoj cirkulaciji (23). IL-6, i pored svoje inherentne inflamatorne aktivnosti, igra glavnu ulogu u ukupnoj kontroli upalnog procesa, jer stimuliše sekreciju glukokortikoida, a inhibiše izlučivanje TNF-a i IL-1. Kateholamini tokom stresa, sa druge strane, inhibiraju IL-12, a stimulišu lučenje IL-10 preko beta-adrenergičkih receptora, tako da dovode do supresije urođenog i ćelijskog imuniteta i stimulacije humoralnog imuniteta (24).

Imunomodulacija kombinovanog efekta glukokortikoida i kateholamina na monocite, makrofage i dendritičke ćelije za rezultat ima inhibiciju urođenog imuniteta i citokina od strane T-pomagača 1 (Th-1), poput interferona α (IF α) i IL-12, a stimulaciju produkcije citokina od strane T-pomagača 2 (Th-2) poput IL-10 (25).



Slika 1. Fiziologija neuroendokrinog odgovora organizma na stres

1.1.3. Kortizol

Glukokortikoidi, a među njima najvažniji kortizol, su krajnji efektori HPA osovine. Ovi hormoni, steroidne strukture, su pleotrofni i ispoljavaju svoje efekte delujući na intraćelijske receptore koji su prisutni u celom organizmu. U krvnoj plazmi postoji protein kortikosteroidno-vezujući globulin (transkortin) i oko 80% cirkulišućeg kortizola se vezuje za njega, dok se preostalih 15% može vezati za albumine (26). Poluživot izlučenog kortizola je oko 90 minuta, a zatim se metaboliše u jetri.

U nedostatku liganda, neaktivirani glukokortikoidni receptor (GR) se nalazi prvenstveno u citoplazmi ćelija kao deo velikog multiproteinskog kompleksa koji se sastoji od receptorskog polipeptida, dva molekula hsp 90 („heat shock protein“) i nekoliko drugih proteina. Po vezivanju hormona, receptor se odvaja od hsp 90 i drugih proteina i translocira se u jezgro, gde se vezuje kao homodimer na elemente koji reaguju na glukokortikoide (GRE) smeštene u promotorskoj regiji ciljanih gena i reguliše ekspresiju gena. Ovi geni reaguju na glukokortikoide pozitivno ili negativno, zavisno od GRE sekvence i konteksta promotera.

Glukokortikoidi igraju važnu ulogu u regulaciji bazalne aktivnosti HPA osovine, kao i u okončavanju reakcije na stres negativnom povratnom spregom tako što deluju na više moždane centare, hipotalamusa, hipofize, hipokampusa (27). Negativna povratna sprega između glukokortikoida i CRH i ACTH služi za ograničavanje izloženosti organizma glukokortikoidima, čime se minimiziraju katabolički, lipogeni, antireproduktivni i imunosupresivni efekti ovih hormona (28).

Kortizol u plazmi se može meriti različitim tehnikama uključujući radioimunoanalizu, imunoradiometrijski test i tečnu hromatografiju visokih performansi (HPLC). Važno je znati koji postupak laboratorija tačno koristi i šta meri, jer laboratorije koriste različite normalne vrednosti i većina je dizajnirana prvenstveno za odrasle osobe, a ne za pedijatrijske pacijente.

Svi imuno-testovi imaju određeni stepen unakrsne reaktivnosti sa drugim steroidima, a većina imunoloških testova na kortizol, sem kortizola detektuje i kortizon, dok HPLC metoda sa sigurnošću razlikuje ova dva hormona (29).

1.1.4. Krajnji efekti stresa na organizam

Sistem stresa koordiniše adaptivni odgovor organizma na stresore i igra važnu ulogu u održavanju bazalne i stresne homeostaze. Aktivacija odgovora organizma na stres ima kako odbrambene, tako i regeneracijske karakteristike, a osnovna svrha mu je da prilagodi telo datim uslovima i poveća svoje šanse za preživljavanje.

U stresu dolazi do hipermetabolizma, hiperkatabolizma, povećane potrošnje kiseonika, promene u metabolizmu ugljenih hidrata, masti i proteina. Usled ovih promena tokom stresa dolazi do biohemijskih promena u krvi: hiperglikemije, hipertrigliceridemije, porasta azotnih materija, ketoacidoze, retencije natrijuma i vode, porasta cirkulatornog volumena (30).

Kateholamini i kortizol potenciraju glukoneogenezu i glikogenolizu, a smanjuju preuzimanja glukoze u mišićima i masnom tkivu, te je nivo glukoze direktno srazmeran nivou aktiviranog odgovora na stres. Takođe, tokom stresa pojačava se i lipoliza u adipocitima i serumskim lipoproteinima, te dolazi do pojačane produkcije ketonskih tela.

Ubrzani su procesi proteolize, povećana je potrošnja amino-kiselina i dolazi do negativnog bilansa azota. Jedino se u jetri povećava preuzimanje amino-kiselina, jer raste produkcija proteina akutne faze, s obzirom da dolazi do aktivacije imunološkog sistema i modulacije inflamacije, koagulacije i reparacionog procesa.

U uslovima stresa, dolazi do pojačanog lučenja antidiureznog hormona i aktivacije renin-angiotenzin-aldosteron osovine, posledično se povećava apsorpcija natrijuma i vode u

bubrežnim tubulima i gubitak kalijuma što za krajnji rezultat ima retenciju vode u cilju očuvanja efektivnog cirkulišućeg volumena (31).

U stresu, pod dejstvom kortizola dolazi do pojave leukocitoze, jer je povećano oslobađanje iz kosne srži, a sa druge strane inhibisan je njihov prolazak kroz zid kapilara. Imunomodulacija je neizostavni deo odgovora na stres, u okviru kojeg se pojačano se sintetizuju medijatori zapaljenja, kao što su limfokini, prostaglandini, interferoni, a inhibiše stvaranje bradikinina, koji je faktor aktivacije trombocita i serotonina.

Aktivacija HPA osovine dovodi do povećane koncentracije efektora – kateholamina u krvi, što za rezultat ima njihovo pojačano dejstvo na organizam. Hemodinamski efekti se javljaju kako zbog direktnog dejstva na adrenergičke receptore, tako i zbog olakšane sinteze β i α receptora i pojačanog efekta kateholamina na kardiovaskularni sistem u akutnom stresu.

Sve ove endokrine, metaboličke i biohemijske pojave, koje se javljaju u formi opšteg odgovora organizma na stres imaju za posledicu razvoj karakterističnih patofizioloških promena, i to u celom organizmu:

- Kardiovaskularne promene - povećanje srčanog minutnog volumena, tahikardija, hipertenzija, povećana kontraktilnost miokarda, povećana potreba za kiseonikom.
- Raspodela krvi - periferna i koronarna vazokonstrikcija i cerebralna vazodilatacija.
- Respiratorne promene – povećanje respiratornog minutnog volumena, tahipnea.
- Promene tečnosti i elektrolita – retencija natrijuma i vode.
- Koagulacija - hiperkoagulabilnost i fibrinoliza.
- Imunitet – imunosupresija, imunomodulacija, povećana sklonost ka infekcijama i tumorima.
- Metaboličke promene - hiperglikemija, ketoza, ketoacidoza, negativan bilans azota.
- Urinarni sistem - oligurija/anurija.

- Gastrointestinalni sistem – povećano lučenje želudačne kiseline, smanjen motilitet creva.

1.1.5. Aktivatori refleksnog odgovora na stres

Aktiviranje refleksnog odgovora na stres predstavlja složenu interakciju između aktivatora refleksnog odgovora na stres kao što su neki od primarnih stimulusa (hipotenzija, hipoksija, hiperkapnija, bol..) i mnogobrojnih supstanci HPA osovine, neuro-endokrinog i autonomnog nervnog sistema.

- Hipovolemija - smanjenje zapremine efektivne cirkulacije zbog bilo kojeg razloga (trauma, krvarenje, opekotina, tamponada, sepsa, neurogeni kolaps itd.) registruju baroreceptori lokalizovani u aorti, karotidi i bubrežnim arterijama i proporcionalno gubitku, direktno kroz centralni autonomni sistem aktiviraju HPA osovinu i indirektno putem simpatičkog nervnog sistema dovode do oslobađanja kateholamina i glukagona. Smanjenje bubrežnog protoka krvi zbog splahnjičke vazokonstrukcije stimuliše baroreceptore u jukstaglomerularnom aparatu bubrega te dolazi do aktiviranja renin-angiotenzin-aldosteronskog mehanizma, što rezultira porastom cirkulišućeg volumena, krvnog pritiska i smanjenjem izlučivanja urina.
- Hipoksija/hiperkapnija/promene u pH krvi - promene koncentracije kiseonika, ugljendioksida i jona vodonika u krvi iniciraju kardiovaskularne, plućne i neuroendokrine odgovore preko aktivacije perifernih hemoreceptora, aorte i karotidnih tela. Deveti i deseti kranijalni nervi prenose ove informacije do hipotalamusa i dolazi do aktivacije HPA osovine. Hipovolemija dodatno može pojačati hormonski refleksni odgovor na hipoksiju.

- Promene temperature registruje pre-optička regija hipotalamusa i indukuje neuroendokrini odgovor na stres, usled čega hormoni stresa povećavaju ili smanjuju proizvodnju toplote.
- Nivo glikemije – hipoglikemija značajno utiče na aktiviranje HPA osovine, te se preko simpatičko-adrenergičkih efekata osovine osiguravaju energetske potrebe osetljivim tkivima.
- Bol – osećaj jake boli dolazi do retikularnog i limbičkog sistema, talamusa i hipotalamusa koji regulišu autonomni i neuroendokrini odgovor, aktivirajući hipotalamo-hipofiznu-nadbubrežnu osovinu i pre nego što te informacije dođu do kore velikog mozga. Senzacija bola predstavlja snažan stimulus za oslobađanje CRH, ACTH, kateholamina i drugih hormona, ali uporedo se povećava i sekrecija endogenih opioida koji modifikuju senzaciju bola.
- Anksioznost/emocije/strah/napetost značajno smanjuju prag bola. Nadražaji dolaze do limbičkog sistema, najviše u regiji amigdale, hipokampusa i donjeg jezgra mozga, a zatim prenose signale na zadnji deo hipotalamusa i gde se stimuliše simpatičko-adrenergički i CRH-ACTH sistem (31).

1.1.6. Hirurška intervencija kao stres

Svaka hirurška intervencija predstavlja stres i sa sobom nosi određeni stepen straha, bola, neprijatnosti, destrukciju tkiva, tkivnu hipoksemiju, promenu pH krvi ali i niz metaboličkih, endokrinih i inflamatornih promena, čime se značajno može narušiti fiziološko funkcionisanje organizma (32).

Hirurške intervencije, u cilju lečenja, uzrokuju povredu tkiva, koja za posledicu ima srazmerno aktiviranje inflamatornih i odbrambenih sistema kao i veliki broj složenih

neuroendokrinih refleksa, koji mogu biti štetni. Opsežnost hirurške rane i količina aktiviranih inflamatornih medijatora, prostanglandina i citikina je direktno povezana sa jačinom aktivacije HPA osovine i neuroendokrinih refleksa (33).

Anestezija ne može uticati na stepen oštećenja tkiva, ali sa druge strane i te kako može uticati na napredak hirurškog lečenja, suprimirajući jak stresogeni odgovor i njegove štetne posledice po organizam (34). Primena raznih anestezioloških tehnika i metoda u perioperativnom periodu, može modifikovati stresni odgovor, i time smanjiti morbiditet i mortalitet bolesnika.

Sa druge strane, neadekvatnom titracijom lekova i stvaranjem „plitke“ anestezije može doći do pojave budnosti u anesteziji, osećaja bola, postoperativne amnezije, slabosti mišića i delirijuma koji rezultiraju aktiviranjem HPA osovine i jakom reakcijom odgovora na stres. Takođe, prilikom obezbeđivanja disajnog puta tokom opšte anestezije, stvara se različiti stepen mehaničke stimulacije gornjih disajnih puteva koji se prenosi devetim kranijalnim živcem a iz donjih disajnih puteva, preko vagusnog živca do hipotalamusa, te na taj način dolazi do aktivacije HPA osovine.

Opšta anestezija može da ograniči percepciju osećaja povrede tkiva, ali ne može u potpunosti da blokira štetene senzacije prema hipotalamusu čak ni prilikom „dubljih“ anestezija. Svi intravenski lekovi koji se daju tokom opšte anestezije kao i isparljivi anestetici u uobičajenim dozama, imaju mali uticaj na endokrine i metaboličke funkcije organizma.

Međutim, neuralna blokada regionalnom anestezijom sa lokalnim anestheticima ima direktan uticaj na endokrini i metabolički odgovor. Osnovni mehanizam neuronske blokade na stresni odgovor je potpuno sprečavanje prenosa nociceptivnih signala iz područja hirurške regije do centralnog nervnog sistema. Inhibitorni efekat neuralne blokade na endokrini i metabolički odgovor tokom operacija, ostvaruje se sprečavanjem prenosa impulsa kroz aferentne i eferentne puteve. Blokodom aferentnih puteva sprečava se izlučivanje hormona hipofize dok se blokodom

eferentnih puteva do kore nadbubrežne žlezde sprečava oslobađanje kortizola, renin angiotenzina i epinefrina (31).

1.1.7. Stres u dečjem uzrastu

Neodgovarajuće reakcije organizma na stresore u dečjem uzrastu imaju uticaja na brojne hormonalne, metaboličke, autoimune i psihičke poremećaje, što posledično može ugroziti rast i razvoj deteta (35). Razvoj i težina ovih posledica prvenstveno zavise od genetske predispozicije, izloženosti nepovoljnim faktorima životne sredine i uzrasta u kom je stresor delovao. S toga, prenatalni život, period novorođenčeta i odojčeta, detinjstvo i adolescencija, smatraju se vulnerabilnim periodom, koga karakteriše povećana osteljivost na stresore (36).

Mozak se tokom prenatalnog i ranog postnatalnog života brzo razvija i raste i karakteriše ga stvaranje velikog broja neuronskih veza. Ovakav razvoj, pa prema tome i plastičnost mozga, se usporavaju tokom kasnijeg detinjstva i puberteta. Hormonski status u ranom periodu života, ima organizacioni karakter sa efektima koji se protežu često i tokom celog života (37). Hormoni stres sistema, kao i polni steroidni hormoni imaju takve efekte, koji utiču na ponašanje i određene fiziološke funkcije tokom života (38). Izlaganje mozga u razvoju jakom i/ili dugotrajnijem stresu može rezultirati hiperaktivnošću/hiperreaktivnošću stres sistema, rezultirajući hiperfunkcijom amigdale, smanjenom aktivnošću hipokampusa i mezokortikolimbickog dopaminergičkog sistema, hiperaktivacijom HPA osovine, suzbijanjem rasta, reproduktivne, štitne i imune funkcije i promene percepcije boli. Ove promene mogu biti praćene abnormalnim ponašanjima u detinjstvu, adolescenciji i adultnom dobu, uključujući preterani strah ("inhibirani dečji sindrom") i bolesti zavisnosti, depresiju i postepeni razvoj komponenti metaboličkog sindroma, uključujući visceralnu gojaznost, insulinsku rezistenciju, hipertenziju i dr (27).

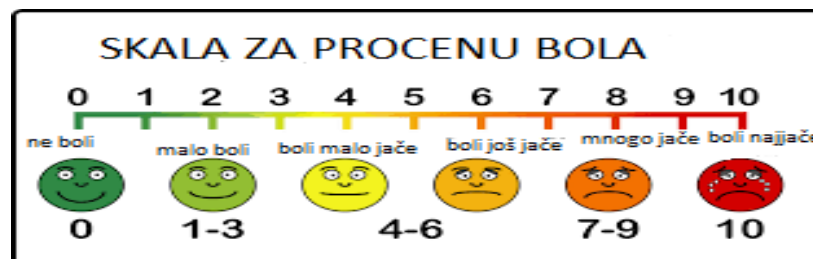
Kod dece, inhibitorni putevi za modulaciju bolnog nadražaja nisu dovoljno razvijeni, a takođe mnoga deca nemaju prethodna bolna iskustva, te mogu biti osetljivija na bol u poređenju sa odraslima (39). Stoga se smatra da u pedijatrijskom uzrastu i najmanja hirurška intervencija može dovesti do značajnih hormonalnih, endokrinoloških i metaboličkih promena u okviru reakcije organizma na stres, pa čak i kod zdravog deteta (40). I ako je kod mlađe dece teže procenjvati nivo bolnosti, postoje skale čime se bol može adekvatno proceniti, a s obzirom da bol predstavlja jedan od glavnih aktivatora stresa u pedijatrijskoj populaciji, tokom perioperativnog perioda, on se mora i adekvatno tretirati. Zbog toga, primenom različitih medikamenata i tehnika u perioperativnom periodu, treba težiti efikasnijoj redukciji bola, čime se postiže značajna modifikacija i smanjenje stresnog odgovora organizma (41). Sledstveno tome vodeću ulogu u modulaciji i supresiji stresnog odgovora na hiruršku traumu mogu imati analgetici i lokalni anestetici u sklopu regionalne anestezije (42).

1.1.8. Bol u dečjem uzrastu

Interanacionalna asocijacija za izučavanje bola (IASP) definisala je bol kao „neprijatno senzorno i emocionalno iskustvo povezano sa stvarnim ili potencijalnim oštećenjima tkiva“, a što predstavlja primarni aktivator stresnog odgovora. Deca mogu imati poteškoća u razumevanju, izražavanju i komunikaciji o njihovoj boli, a njihov nivo emocionalnog i kognitivnog razvoja može dramatično pogoršati situaciju (43). Akutni bol kod dece može imati negativne psihološke i fiziološke efekte sa dugoročnim posledicama, ako se ne zbrinjava na odgovarajući način. Plastičnost nervnog sistema u razvoju, zajedno sa nezrelim silaznim putevima za modulaciju bola, može predisponirati decu sa akutnim bolom, za razvoj hiperalgezije i hroničnog bola u većoj meri nego što je to slučaj sa odraslim pacijentima. Stoga je od najveće važnosti tačna procena i adekvatno zbrinjavanje bola, tako da se takvi potencijalni štetni efekti minimiziraju. Teško je tretirati modalitet koji nije jasno definisan; stoga je tačna procena bola od presudnog značaja za efikasno lečenje (44).

S obzirom da zbrinjavanje bola kod dece može biti vrlo složeno i izazovno, neophodno je da medicinsko osoblje bude upoznato sa skalama za procenu bola koje odgovaraju uzrastu, vešto u tumačenju znakova i simptoma i obučeno za izbor efikasnog i sigurnog plana za zbrinjavanje bola. Procena bola može biti posebno otežana kod dece koja nisu u stanju da komuniciraju kako zbog uzasta, tako i zbog usporenog razvoja ili postojanja komorbiditeta (45).

Postoje tri komponente procene boli kod dece: samoizveštavanje, bihevieralno posmatranje i fiziološke mere. Najpouzdaniji pokazatelj bola je kombinacija sve tri, poznatiji kao - multidimenzionalna procena bola. Postoje i mnoge skale za samoizražavanje bola kod dece: Wong-Baker skala lica, revidirana skala lica, analogno numerička, analogno vizuelna (VAS), adolescentska skala i dr., kao i mnoge skale za bihevieralno posmatranje i procenu fiziološkog statusa kao što su „FLACC“ skala i mnoge druge (46).



Slika 2. Skala lica Wanger-Baker za procenu bola

1.2. KAUDALNI BLOK

1.2.1. Definicija

Kaudalni blok je vrsta regionalne anestezije i predstavlja epiduralno ubrizgavanje lokalnog anestetika ili kombinaciju lokalnih anestetika i aduvanta kroz iglu ("single shot") ili katetera plasiranog u sakralni kanal (kontinuirana kaudalna anestezija). Dejstvom lokalnih anestetika u sakralnom kanalu, obezbeđuje se blokada aferentnih nervnih korenova, koja dovodi

do anestezije od pupka (dermatoma Th10) pa sve do kraja nožnih prstiju (47).

Kaudalni blok je najčešće korišćena tehnika regionalne anestezije u dečjem uzrastu (48). Razlozi za toliku popularnost ove regionalne tehnike uključuju ne samo opsežnu evidenciju o sigurnosti za decu, već i jednostavnost izvođenja bloka i brzinu učenja tehnike (49). Njena pogodnost je i u tome što se može primeniti u mnogim situacijama kada je opšta anestezija kontraindikovana, tehnički teška za izvođenje i povezana sa povećanim morbiditetom i mortalitetom (50).

Zbog specifičnosti dečjeg uzrasta, a pre svega nekooperabilnosti deteta, regionalna anestezija se kod dece uglavnom ne primenjuje samostalno već najčešće u kombinaciji sa nekim vidom opšte anestezije ili analgosedacije (49).

1.2.2. Istorijat

Kaudalna anestezija kod odraslih je prvi put opisana 1901.godine, a kod dece - dve decenije nakon toga (51). Urolog, Merdit F. Kampbel (Meredith F. Campell) je objavio prvi rad o kaudalnoj anesteziji 1933.godine nakon prezentacije na Kongresu Američkog udruženja regionalne anestezije. Njegov rad predstavlja prvu seriju od 83 slučaja kod kojih je izvedena kaudalna anestezija za cistoskopije (uglavnom kod dece čiji su roditelji odbili opštu anesteziju), sa detaljnim opisom tehnike izvođenja, stepena postignute anestezije i komplikacija i predstavlja prvu popularizaciju pedijatrijske regionalne anestezije (52).

Međutim, pravu popularnost kaudalna anestezija je stekla tek ranih 1960-tih (53). Usavršavanje lokalnih anestetika, materijala od kojih se prave kateteri, razvoj igala pedijatrijskih veličina, a najviše rastuća priznanja o pozitivnim uticajima regionalne anestezije, povećali su interesovanje za ovu tehniku kod dece (54).

1.2.3. Mehanizam delovanja

Dejstvom lokalnih anestetika u sakralnom kanalu ostvaruje se blokada neuralne transmisije (kondukcije) zadnjeg nervnog korena (aferentnih vlakana) što dovodi do prekida prenosa somatskih i visceralnih bolnih stimulusa, dok se blokiranjem prednjeg nervnog korena (eferentnih vlakana) prekida motorna i autonomna inervacija. Takvim mehanizmom dejstva neuroaksijalna blokada može obezbediti odlične uslove za operaciju (55).

Blokiranje autonomne inervacije uzrokuje razne efekte na kardiovaskularni, respiratorni, gastrointestinalni, urinarni i endokrini sistem koji su generalno proporcionalni nivou zahvaćenog dermatoma i nastale simpatektomije. U skladu sa tim, neuroaksijalna blokada može dovesti do različitog stepena hipotenzije, bradikardije, apnee, urinarne retencije i dr. (56). Sa druge strane, pokazalo se da regionalna blokada poboljšava nekoliko aspekata postoperativne respiratorne funkcije, kao i da dovodi do bolje splahnhične perfuzije i supresije neuroendokrinog odgovora na stress, te do bržeg oporavka (57). Takođe primenom regionalne anestezije, smanjuje se upotreba opioida, a time i pojava njihovih neželjenih dejstava. Prema tome, klinička iskustva pokazuju da se kombinacijom opšte i regionalne anestezije kod dece, skraćuje vreme buđenja, kao i vreme provedeno u sobi za postanestezijski nadzor. Takođe, redukovana je potreba za postoperativnom mehaničkom ventilacijom, dok se crevna funkcija ranije uspostavlja, te se tako u celini smanjuje perioperativni stres i omogućava brži oporavak dece (58).

1.2.4. Indikacije

Kaudalni epiduralni blok, svojim mehanizmom dejstva u sakralnom kanalu, obezbeđuje intraoperativnu i postoperativnu analgeziju za skoro sve hirurške intervencije ispod dermatoma Th10, tj. u donjem delu trbuha i donjim ekstremitetima.

U kaudalnoj anesteziji se mogu uraditi elektivne, anorektalne i genitourinarne operacije kod oba pola. Tu spadaju orhidopeksija, hipospadija, ingvinalna i umbilikalna hernija, hidrocela, cirkumcizija, operacije klitorisa i dr. Zatim ortopedske, vaskularne i plastičarske operacije ispod nivoa pupka, na donjim ekstremitetima, kukovima i trtičnoj regiji. Takođe, u kaudalnoj anesteziji se mogu raditi i hitne/odloženo hitne hirurške intervencije kao što su torzija testisa, operacija omfalokele, analne atrezije i inkarcerirana hernija (47,59).

1.2.5. Kontraindikacije

Iako kaudalna anestezija predstavlja relativno siguran vid regionalne anestezije, postoje situacije i stanja kada je ona apsolutno ili relativno kontraindikovana, a samim tim i opasna. U apsolutne kontraindikacije za kaudalni blok spadaju: odbijanje roditelja, postojanje lokalne infekcije i/ili kožnog oboljenja na mestu eventualne blokade, pilonidalna cista, poremećaj koagulacije, teška hipovolemija, povišen intrakranijalni pritisak, teška aortna/mitralna stenoza, alergija na lokalne anestetike, akutna oboljenja centralnog nervnog sistema (meningitis, poliomyelitis, demijelinizirajuće bolesti).

U relativne kontraindikacije spadaju postojanje sepse, postojanje neurološkog deficita, hipertrofična obstruktivna kardiomiopatija, teški deformiteti kičme, spina bifida okulta, meningomijelocela, agenezija sakruma. U tim slučajevima se mora dobro razmotriti “*cost-benefit*” odnos (47,60).

1.2.6. Izvođenje kaudalnog bloka

1.2.6.1. Anatomija

Kaudalni prostor je rezultat defekta uzrokovanog izostankom spajanja petog sakralnog vertebralnog luka. Ovo područje nepotpune fuzije formira sakralni otvor, tj. ulazak u kaudalni epiduralni prostor (kanal), koji je prekriven sakrokokcigealnim ligamentom. Orijentacione tačke oko sakralnog otvora su sakralni rogovi (rudimenti kaudalnih artikularnih nastavaka), zadnje gornje ilijačne bodlje i trtična kost. Sakralni kanal je maksimalne zapremine oko 30-35ml, u njemu se nalazi završni snop kičmenih živaca zvani konjski rep (*cauda equina*), venski splet, limfni sudovi i epiduralno masno tkivo. Na rođenju kičmena moždina se prostire do nivoa L3, dok sa godinu dana doseže do nivoa L1. Tvrda moždanica (*dura mater*) se najčešće završava u nivou II sakralnog pršljena nakon navršenih godinu dana, a na rođenju u nivou III pa čak IV sakralnog pršljena. Treba imati na umu da kod novorođenčadi i odojčadi kraj duralne vreće može biti na udaljenosti od samo nekoliko milimetara od mesta uboda, što povećava mogućnost ulaska u duralnu vrećicu u ovoj starosnoj grupi (61).

Sa oko 7 godina starosti, kaudalni prostor deteta počinje da postaje sve angulisaniji te ulazak igle može biti težak za ulaženje. Iako je kod adolescenata i odraslih moguće izvršiti kaudalni blok, formiranje presakralne masne podloge u pubertetu otežava izvođenja bloka (62).

1.2.6.2. Tehnika izvođenja

Kaudalna blokada je relativno laka za učenje i predstavlja najsigurniji prilaz epiduralnom prostoru u dečijem uzrastu. Takođe, u poređenju sa odraslima kod dece se lakše palpiraju orjentacione tačke sakralnog hijatusa, koji predstavlja ulaz u sakralni kanal (61). Prilikom izvođenja kaudalne anestezije neophodno je poštovati i pridržavati se svih principa

asepse i antiseptičke i obavezna je primena osnovnog monitoringa. Zbog specifičnosti dečjeg uzrasta, a pre svega nekooperabilnosti deteta, regionalna anestezija se kod dece uglavnom ne primenjuje samostalno, već najčešće u kombinaciji sa nekim vidom opšte anestezije ili analgosedacije (49).

Postoje brojne metode za potvrđivanje uspešnosti nastanka kaudalne anestezije. Najsigurnija je svakako direktna vizualizacija ubrizganog lokalnog anestetika u sakralni kanal pomoću ultrazvuka. Manje pouzdane metode su pad vrednosti perfuzionog indeksa na donjim ekstremitetima, “gubitak otpora” primenom pritiska na klip šprica fiziološkog rastvora ili vazduha, upotreba nervnog stimulatora i verifikacija dilatacije analnog sfinktera (63).

1.2.6.3. Orijentacija pomoću anatomskih tačaka

Dete se najpre postavi, ili u bočni položaj, ili u pronaciju sa rolnicom ispod prednjih ilijačnih grebena. Bočni položaj se češće koristi, jer se prilikom fleksije kičme, kraj duralne vreće pomera kranijalno, što povećava bezbednost (64). Nakon lokalizacije gornjih, zadnjih ilijačnih spina, palpiraju se oba sakralna roga. Rogovi sakralnog otvora najlakše se palpiraju kao dva koštana grebena, udaljena međusobno do 1cm, kada se prsti izvođača pomeraju u pravcu medijalno – lateralno. U slučaju da sakralni rogovi ne prominiraju, te se ne mogu sa sigurnošću palpirati, tada se palpira palcem intervertebralni prostor između četvrtog i petog lumbalnog pršljena i u medijalnoj liniji se spušta kaudalno sve do udubljenja, koje predstavlja sakralni otvor. Ova druga tehnika palpiranja predstavlja i sigurniju identifikaciju sakralnog otvora, s obzirom da kod prve tehnike može doći do zabune, te da se umesto sakralnog otvora palpira prostor između sakralne i kokcigealne kosti.

Nakon identifikacije odgovarajućeg mesta, najbolje je plasirati specijalno dizajnirane kaudalne igle sa kratkim nagibom i mandrenom, širine 22G (mada se mogu koristiti i druge

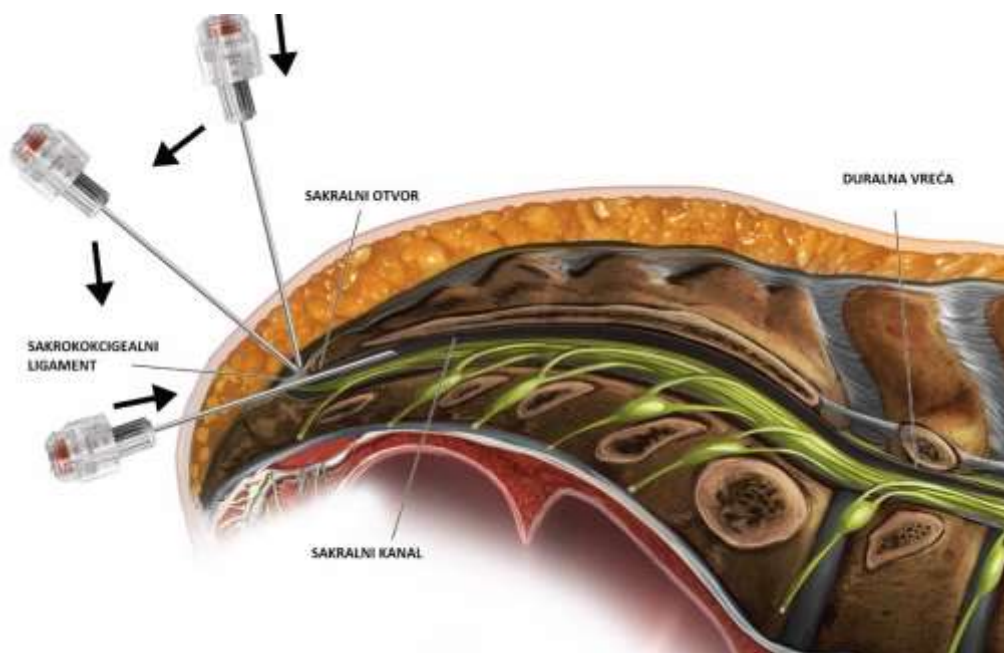
vrste igala i intravenskih kanila). Igle sa kraćim nagibom su sigurnije, jer se korišćenjem igala sa dužim nagibom poveća rizik za intravaskularno plasiranje. Upotrebom igala sa mandrenom izbegava se mogućnost prolaska dermalnog čepa iz igle u kaudalni prostor, te se tako sprečava širenje epidermalnih ćelija u spinalni kanal i eventualni razvoj epidermoidnog tumora. Otežano vađenje mandrena iz igle, najverovatnije nam ukazuje na penetraciju kosti ili drugih struktura iglom (65).

Punkcija epiduralnog prostora vrši se tako što se igla polako, inicijalno uvodi u kranijalnom pravcu pod uglom od 45-60 stepeni, sve dok se ne oseti probijanje sakrokokcigealnog ligamenta i gubitak otpora kao znak prodora u sakralni kanal. Tada se ugao igle u odnosu na kožu smanjuje na 30 stepeni zbog angulacije samog kaudalnog kanala, i nastavlja sa uvođenjem, svega još nekoliko milimetara, u kranijalnom pravcu, paralelno sa sakralnom kosti. Ne treba uvoditi iglu dublje od par milimetara, jer razmak između duralne kese i sakrokokcigealnog ligamenta može biti vrlo kratak, pogotovo u novorođenačkom periodu (66).

Procena tačne pozicije vrha igle može biti otežana. Mnogi kliničari aspiriraju iglu sa špricom, te u nedostatku aspirirane krvi dolaze do zaključka da vrh igle nije pozicioniran intravaskularno. Nažalost, većina vena nakon aplikacije negativnog pritiska kolabira, ne sadržeći u tom trenutku krv, dok se koštana srž ne može dobiti aspiracijom igala sa tako malim dijametrom, kakve se koriste prilikom kaudalne anestezije. Drugi pristup za isključivanje intravaskularne kanulacije, koji je u upotrebi, je opservacija eventualnog pasivnog isticanja krvi kroz iglu/kateter. Efektivni metod za identifikaciju intraosealnog plasiranja je pokušaj plasiranja katetera kroz iglu, koji u slučaju istog nailazi na otpor. Subarahnoidalna punkcija dovodi do momentalnog isticanja likvora kroz iglu u mlazu, bez potrebe za prethodnom aspiracijom pod negativnim pritiskom (47).

Nakon što smo sigurni da smo u epiduralnom prostoru, prvo se daje test doza lokalnog

anestetika. Ukoliko nema promena na EKG-u tokom inhalacione anestezije i promene krvnog pritiska tokom TIVA-e, može se polako nastaviti sa davanjem preostale količine lokalnog anestetika u periodu od 1-2 minuta. Intraosealna aplikacija medikamenata rezultuje vrlo brzim prelaskom u sistemsku cirkulaciju, slično kao intravensko davanje. Tokom davanja lokalnog anestetika, regija u visini vrha igle se sve vreme palpira, jer oticanje te regije ukazuje na subkutanu poziciju (47,54).



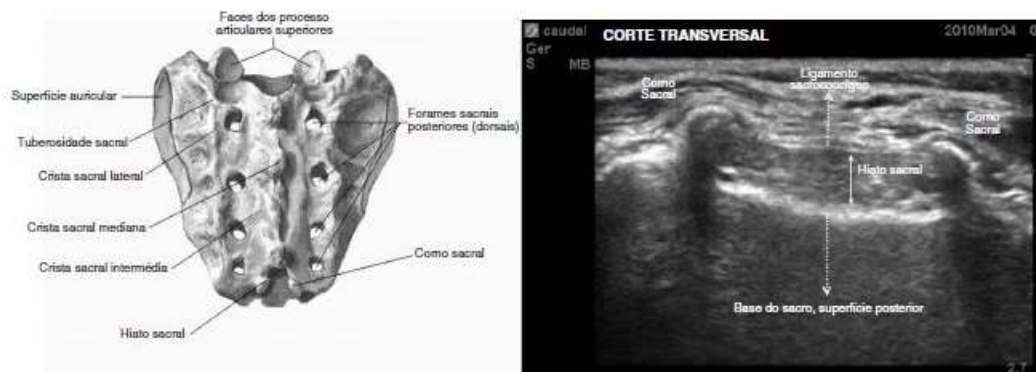
Slika 3. Izvođenje kaudalnog bloka

1.2.6.4 Orientacija pomoću ultrazvuka

Ultrazvučno vođenje omogućava vizuelnu obradu anatomskih struktura u realnom vremenu i nudi potencijal za usmeravanje epiduralnih igala, opservaciju širenja lokalnog anestetika i postavljanja katetera do željenog nivoa uz minimalan rizik od komplikacija (67). Literaturni podaci ukazuju da je stopa neuspešnog plasiranja igle u kaudalni epiduralni prostor veća od 25% čak i kod iskusnih anesteziologa (68). Stoga, ultrazvučno vođenje kaudalne epiduralne anestezije, može biti korisno kod pacijenata kod kojih se anatomski orijentiri ne

palpiraju sa sigurnošću, što se najčešće dešava kod gojaznih i edematoznih pacijenata, kao i kod pacijenata sa deformitetima kičme, ali i kod prevremeno rođene novorođenčadi nedovoljno jasne sakralne anatomije (69).

Ultrazvučna vizualizacija sakruma obično se vrši radi identifikacije sonoanatomskih struktura relevantnih za kaudalnu epiduralnu anesteziju, a s obzirom da su to površinske strukture, za tu svrhu se koristi linearna sonda visoke frekvencije (69). Nakon transferzalne sonografije i identifikacije sakralnih rogova, koje se vide kao dve hiperehogene strukture (“znak žabljih očiju”), sonda se rotira sagitalno u nivou sakralnog otvora.



Slika 4. Transfezalna sonografija sakruma- “znak žabljih očiju”

Longitudinalna, paramedijalna pozicija omogućava vizualizaciju hiperehogenog sakrokocigealnog ligamenta, sakruma i duralne vreće, kao i anehogeni sakralni kanal. Zatim se pod kontrolom oka, “in-plane” tehnikom uvodi igla i/ili kateter u kaudalni prostor do potrebne dubine i ubrizgava željena količina lokalnog anestetika (70).



Slika 5. Longitudinala sonografija sakruma

1.2.7. Lokalni anestetici

Lokalni anestetici uzrokuju nedepolarišući nervni blok, blokiranjem kondukcije impulsa. Mehanizam dejstva se ogleda u tome što oni otklanjaju kalcijumove jone sa natrijumovih kanala, što otvara put za vezivanje molekula lokalnih anestetika za receptore tih kanala. Blokada natrijumovih kanala vodi nakupljanju natrijuma intracelularno, što za posledicu ima smanjenje električne depolarizacije i nemogućnost stvaranja akcionog potencijala (71). Impuls koji stiže do blokiranog segmenta nerva je zaustavljen, jer je taj deo onemogućen za oslobađanje energije neophodne za nastavak propagacije impulsa (72).

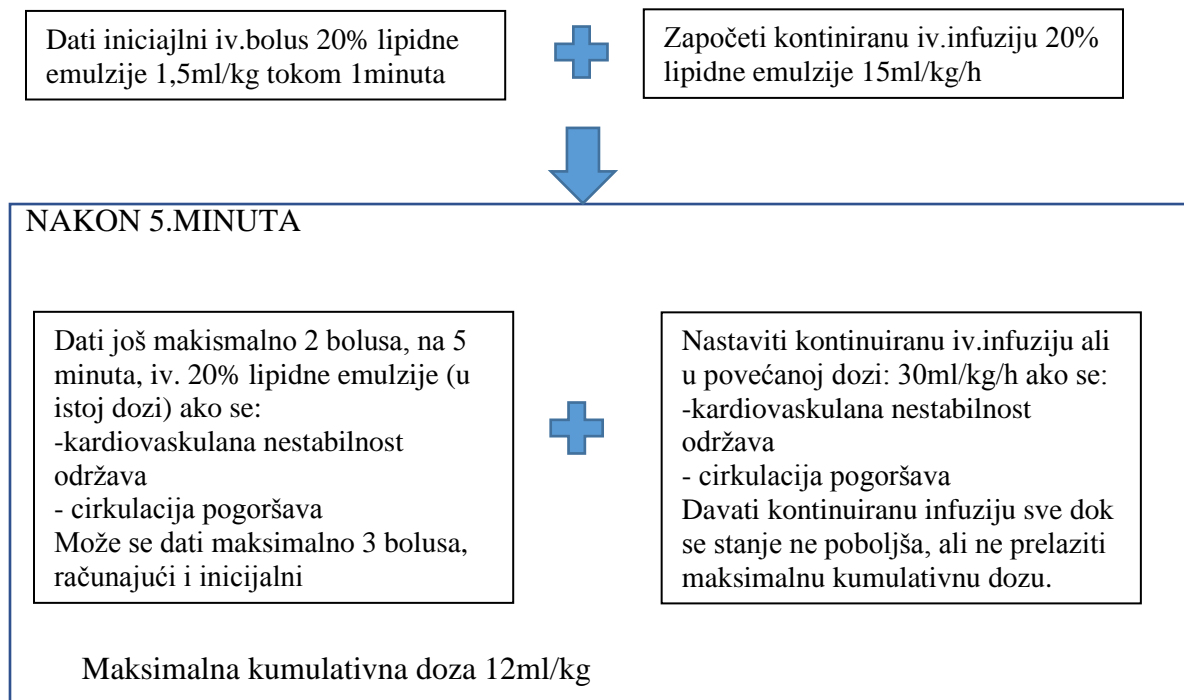
Doza leka, potrebna za postizanje epiduralnog bloka na datom nivou dermatoma, zavisi od volumena (a ne koncentracije) lokalnog anestetika, kao i od zapremine i kapaciteta epiduralnog prostora, koji se menja sa godinama starosti. Brojne studije su ispitivale doze lokalnih anestetika koji se koriste za kaudalnu anesteziju kod dece i predlagale različite formule za izračunavanje (73). Prema referentom udžbeniku, formula Takasakija i njegovih kolega pruža najbolje kliničke rezultate: zapremina (ml) = 0,05 ml/ kg/ dermatomima koje treba blokirati (47).

Danas, najčešće korišćeni lokalni anestetici za kaudalnu blokadu su levo/bupivakain 0,125-0,25% i ropivakain 0,1-0,375%, u zapremini od 0,5-1,5 ml/kg u zavisnosti od željenog nivoa dermatoma (74). Iako imaju najmanju toksičnost od svih lokalnih anestetika, postojeće smernice preporučuju da doze ne treba da prelaze 2 mg/ml za ropivakain i 2,5 mg/ml za bupivakain, a preporučene količine su 0,5 ml/kg kada su u pitanju sakralni dermatomi, 1,0 ml/kg kod lumbalnih dermatoma i 1,25 ml/kg kod donjih torakalnih dermatoma (75).

S obzirom da je velika većina pedijatrijskih pacijenata već u opštoj anesteziji ili analgosedaciji, prilikom izvođenja kaudalnog bloka rani simptomi nisu mogući za detekciju (76). Stoga su prvi znaci toksičnosti pojava epileptičnog napada, tahiaritmije ili kardiovaskularni kolaps. Tretman sistemske toksičnosti je simptomatski uz dodatak lečenja

lipidnim rastvorom (shema 1.). Mehanizam dejstva, koji stoji iza efikasnosti rastvora lipida, i dalje je u velikoj meri nepoznat, ali ga metafora „Lipidna sudopera“ prilično dobro opisuje (77). Kako su LA - lipofilni lekovi, može se pretpostaviti da će se slobodni nevezani LA, vezati lipidnim delom plazme i samim tim doći do izlučivanja i prestanka efekta (78).

ODMAH



Shema 1. Postupak u slučaju sistemske toksičnosti lokalnim anestheticima

Međutim, nedavno sprovedena studija kod prasića, pokazala je da je epinefrin u dozi od 3mcg/kg efikasniji od lipida, ako se lečenje započne pre nego što je došlo do kardiovaskularnog kolapsa (lečenje započeto kada se za 50% snizio krvni pritisak) (79).

Dva faktora doprinose većem riziku od nastanka toksičnosti, od lokalnih anestetika kod dece: promene koncentracije u plazmi glikoproteina alfa-1 kiseline (AGP) i nezrelost citohroma P450 (CIP) sistema. Oba faktora su starosno zavisna. Lokalni anestetici se vezuju za AGP, tako da niska koncentracija AGP-a rezultira većom koncentracijom slobodnih cirkulišućih frakcija lokalnih anestetika. CIP sistem sazreva u potpunosti tek tokom adolescencije (80). Bupivakain

se metaboliše podtipom CYP3A4 i dostiže maksimalni klirens u dobi od godinu dana, ali se ropivakain metabolizuje CYP1A2 i ne postiže maksimalni klirens pre 6-8. godine. Srećom, veći volumen distribucije kod dece u poređenju sa odraslima, ublažava rizik od toksičnosti kod dece. Veći volumen distribucije kod dece, smanjuje ukupnu koncentraciju lokalnih anestetika u plazmi nakon pojedinačne “single shot” injekcije. Kada se lokalni anestetici primenjuju kontinuirano, zbog pomenute nezrelosti metabolizma, ipak može doći do neželjene akumulacije (81).

1.2.8. Adjuvanti

Kroz istoriju, brojni agensi su se aplikovali u epiduralni prostor, u cilju pokušaja produžavanja analgezije i poboljšanja kvaliteta analgezije uz smanjenje doze lokalnih anestetika, za koje se verovalo da imaju manje neželjenih dejstava. Međutim, mnogi agensi nisu prošli nikakva neurotoksična ispitivanja, niti su proizvedeni i odobreni za neuroaksijalno davanje, kao što je, na primer, slučaj sa magnezijumom.

Epinefrin (0,5-1mcg/kg) produžava trajanje delovanja kaudalnog epiduralnog bupivakaina kod novorođenčadi i omogućava detekciju intravaskularno plasirane igle. Mnogi autori smatraju da epinefrin treba da bude sastavni deo test doze. Međutim, važno je shvatiti da davanje “test doze” neće pružiti nikakve rane znake upozorenja apsorpcije LA sa mesta ubrizgavanja. U studijama koje su ispitivale osetljivost i specifičnost testne doze prilikom intravaskularne injekcije LA sa epinefrinom, korišćene su različite karakteristike kao što su npr. povećanje broja otkucaja srca u minuti, porast krvnog pritiska i promene u T-talasnoj konfiguraciji na EKG-u (82). Nažalost, došli su do zaključka da klinički znaci intravaskularnog ubrizgavanja zavise od tehnike anestezije, a da vrednosti osetljivosti i specifičnosti nisu dovoljno ubedljive, te ne zaslužuju obaveznu upotrebu testne doze (83, 84).

Postoji dosta kontroverzi kada su u pitanju i alfa 2 agonisti, pogotovo klonidin. Nekoliko studija, uključujući i metaanalizu, došlo je do zaključka da klonidin (1-2 mcg/kg) značajno produžava analgeziju (2h), dok brojne studije uključujući RCT i duple slepe studije nisu došle do takvih rezultata. Klonidin, definitivno, treba izbegavati kod novorođenčadi, jer može dovesti do postoperativne apneje (81).

Morfin pruža odličnu, dugotrajnu analgeziju. Međutim, nuspojave su česte, kao što su mučnina, retencija urina, svrab i respiratorna depresija. Lipofilniji opioidi, kao što su fentanil, sufentanil, petidin, diamorfin ili tramadol, izazivaju neželjene efekte, ali ne produžuju trajanje analgezije na klinički relevantan način. Stoga je od nedavno primena kaudalnih opioda kontraverzna.

Dodavanje ketamina intrakaudalno, u poređenju sa čistim rastvorom bupivakaina, gotovo utrostručuje trajanje analgezije. Međutim, potencijalna neurotoksičnost, slična midazolamu ili neostigminu predstavlja problem, te se S-ketamin ne može preporučiti za kliničku upotrebu. Zapravo, pre nego što su bili dostupni podaci o životinjama koji pokazuju toksičnost, ketamin i S-ketamin su se primenjivali kaudalno kod pedijatrijskih pacijenta, bez vidljive kliničke toksičnosti. Međutim, sa današnjim saznanjima, autori ovog pregleda su uvereni da bi bilo protiv dobre kliničke prakse da se i dalje promoviše upotreba epiduralnog ketamina (47,77).

1.2.9. Komplikacije

Iako kaudalna anestezija spada u izuzetno bezbedne metode, ona sa sobom nosi rizik za razvoj ozbiljnih komplikacija, kako zbog neadekvatne tehnike, tako i zbog toksičnosti lokalnih anestetika i mogućeg razvoja pojačanog fiziološkog odgovora (85).

Komplikacije kaudalne anestezije mogu nastati kao posledica neadekvatne tehnike,

stoga je neophodan oprez i strogo poštovanje tehnike izvođenja prilikom svakog pojedinačnog davanja. U tu grupu komplikacija spadaju: punkcija dure i akcidentalni spinalni blok, intraosalno i intravaskularno ubrizgavanje lokalnog anestetika, infekcija, epiduralni apsces, epiduralni hematom, sindrom kaude ekvine, lomljenje igle i kidanje katetera, perforacija organa male karlice.

Kaudalna anestezija kod pojedinih pacijenata može izazvati jači fiziološki odgovor, te se može razviti hipotenzija, bradikardija, apnea, mučnina, povraćanje, poremećaj mikcije, glavobolja (86).

Potpuni ili delimični neuspeh kaudalne epiduralne anestezije najčešće se dešava kao posledica pogrešnog plasiranja igle u meko tkivo van kaudalnog kanala ili zbog „niskog otpora“ pogrešno identifikovanog kao „gubitak otpora“. Ovo se posebno odnosi na pokušaj epiduralne blokade kod pacijenata sa abnormalnostima kičme.

Karakteristika kaudalnih epiduralnih blokova je lateralnost bloka. Kada se kaudalni epiduralni blokovi izvode na pacijentima u bočnom položaju, 50% pacijenata ima anesteziju dva dermatoma viša sa strane na kojoj leže. Najčešće, međutim, potpuna lateralnost nastaje usled prisustva kompletne *plica mediana dorsalis*, koja posteriorni epiduralni prostor deli na polovine.

1.2.10. Prednosti pedijatrijskog nad adultnim epiduralnim kaudalnim blokom

Kada se deca upoređuju sa odraslima postoje značajne razlike u pogledu primene i izvođenja kaudalnog bloka. Kod dece su prisutni izraženiji anatomske odnosi, lakša je orijentacija i potrebno je kraće vreme za izvođenje blokade, a takođe i prolazak igle kroz sakrokokcigealni ligament se lakše oseti. Zatim, kod dece je bolja distribucija lokalnog anestetika nego kod odraslih, te se sa manjom količinom lokalnog anestetika postiže se

efikasnija anestezija i analgezija, jer je epiduralno masno tkivo želatinoznije strukture i propustljivije. Epiduralni kateter se lakše plasira kod dece, jer je uvlačenje katetera protiče bez većeg otpora (kod starije dece opstrukcija prilikom uvlačenja katetera dešava se češće, naročito u regiji L2-5). Kod neonatusa, a naročito kod odojčadi, moguće je epiduralnim kateterom dostići bilo koji nivo zahvaljujući relativno širokom epiduralnom prostoru (81).

Nezrelost simpatičkog nervnog sistema i manja sistemska vaskularna rezistenca kod dece, umanjuje cirkulatorne promene te se one javljaju izuzetno retko, pogotovo kod dece ispod 8 godina, pa čak i kod akcidentalnog spinalnog bloka (87,88). Objašnjenje za takvu pojavu predstavlja pojavu samo umerene vazodilatacije u donjoj polovini tela, koja je praćena vazokonstrikcijom u drugim delovima tela (89).

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

1. Utvrditi da li postoji razlika u stepenu odgovora organizma na hirurški stres tokom uroloških operacija kod dece, u opštoj anesteziji i u opštoj sa kaudalnom anestezijom.
2. Utvrditi koja od dve anesteziološke tehnike (opšta anestezija i opšta sa kaudalnom anestezijom), vrši bolju supresiju inflamatornog i kliničkog odgovora organizma na hirurški stres kod dece, tokom uroloških operacija.
3. Utvrditi u kojoj se od dve anesteziološke tehnike (opšta anestezija i opšta sa kaudalnom anestezijom), koristi manja količina lekova u perioperativnom periodu.
4. Utvrditi da li postoji razlika u stepenu bola i potrošnji analgetika nakon uroloških operacija, kod dece u opštoj anesteziji i u opštoj sa kaudalnom anestezijom.

3. HIPOTEZE ISTRAŽIVANJA

Ciljevi istraživanja su postavljeni na osnovu radnih hipoteza:

1. Kombinacija opšte intravenske anestezije sa regionalnom (kaudalnim blokom), kod dece obezbeđuje niži stepen stresnog odgovora na hiruršku stimulaciju u poređenju sa samo opštom anestezijom.
2. Kombinacija opšte intravenske anestezije sa regionalnom (kaudalnim blokom), kod dece vrši bolju supresiju inflamatornog i kliničkog odgovora u poređenju sa samo opštom anestezijom, tokom uroloških operacija.
3. Kombinacija opšte intravenske anestezije sa regionalnom (kaudalnim blokom), kod dece smanjuje utrošak lekova u perioperativnom periodu.
4. Kombinacija opšte intravenske anestezije sa regionalnom (kaudalnim blokom), kod dece uzrokuje manji stepen bola nakon uroloških operacija i manju potrošnju analgetika postoperativno.

4. ISPITANICI I METODE

4.1. NAČIN ODABIRA, VELIČINA I KONSTRUKCIJA UZORKA

Istraživanje predstavlja randomizovanu kontrolisanu kliničku studiju koja je sprovedena na Klinici za dečju hirurgiju, Instituta za zdravstvenu zaštitu dece i omladine Vojvodine u Novom Sadu, u periodu od 2016. do 2019.godine.

Prema razlikama u nivou kortizola između grupa sa i bez kaudalnog bloka dobijenih u prethodnim studijama, naša veličina uzorka je trebala biti minimalno 54 (90-92). Sa tim brojem uzorka, snaga naše studije bi bila 0,8, a vrednost 0,05 (Cohenov $d=0,75$), što bi ukazivalo na veličinu srednjeg efekta. Mi smo imali cilj da nasumično izaberemo više od 54 pacijenta, jer smo želeli snažnije rezultate, stoga smo ukupno analizirali 76 pacijenata, tako da je randomizacijom određeno da je moć studije veća od 0,8.

Ispitivanje je inicijalno obuhvatilo 80 dečaka, uzrasta od dve do pet godina, ali je u daljem istraživanju isključeno 4 pacijenta, te je istraživanjem obuhvaćeno ukupno 76 dečaka. Odabirom dece istog pola i navedenog uzrasta, izbegao se uticaj prepubertetskih hormonalnih promena na odgovor organizma na stres. Svi ispitanici bili su građe i telesne mase normalne za dati uzrast su pripadali grupi I prema ASA (American Society of Anesthesiologist) klasifikaciji - zdrav pacijent (bez organskih, fizioloških, biohemijskih ili psihijatrijskih bolesti), koji nema sistemske bolesti.

Dečaci su bili podvrgnuti elektivnim, kratkotrajnim urološkim operacijama u trajanju od 30-45 minuta, izvedene od strane 4 hirurga sličnih hirurških veština i godina iskustva. Tu su spadale: operacije nespuštenog testisa, preponske kile, hidrocele i cirkumcizije. Sve hirurške intervencije rađene su u prepodnevnom satima, od 08³⁰h do 12h, da bi se izbegao uticaj dnevnih varijacija hormona na odgovor organizma na stres.

Istraživanje je sprovedeno u skladu sa Helsinškom deklaracijom, nakon što 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.

4.1.1. Kriterijumi za uključivanje u studiju:

- Zdravi dečaci uzrasta 2 do 5 godina
- Dečaci kod kojih je indikovana elektivna, urološka operacija - operacije nespuštenog testisa, hidrokele, preponske kile i cirkumcizije.
- Dečaci bez komorbiditeta i hronične terapije, ASA I klasa
- Građe i telesne mase normalne za dati uzrast
- Bez alergija
- Bez urođenih anomalija i komplikacija tokom porođaja

4.1.2. Kriterijumi za neuključivanje u studiju:

- Ukoliko roditelji/staratelji odbiju pristanak
- Ukoliko se radi o hitnim operacijama
- Dečaci sa akutnim i/ili hroničnim oboljenjem
- Dečaci mlađi od 2 i stariji od 5 godine
- Dečaci sa telesnom težinom ispod i iznad proseka za svoj uzrast
- Dečaci sa deformitetom/oboljenjem kičme i nervnog sistema
- Ukoliko imaju alergije
- Postojanje pilonidalne ciste i/ili inflamacije u sakralnoj regiji

4.1.3. Kriterijumi za isključivanje iz studije:

- Operacije koje traju duže od 60 min
- Postojanje hipoglikemije
- Postojanje akutne infekcije i leukocitoze/leukopenije
- Neuspeli kaudalni blok, aspiracija krvi/likvora/kostne srži kadualnom iglom

4.2. METODOLOGIJA ISTRAŽIVANJA I PRAĆENI PARAMETRI

4.2.1. Ispitivane grupe bolesnika i program istraživanja

- Preoperativno - Ispitanici koji su ispunili sve propisane kriterijume za ulazak u ispitivanu studiju, odabrani su dan ranije, te su prema protokolu Klinike za dečju hirurgiju, dan pre operacije pregledani od strane anesteziologa i istog dana su prošli i psihološku pripremu za operaciju od strane kliničkog psihologa u prisustvu roditelja/staratelja. Takođe, za svako dete je dobijen pristanak roditelja/staratelja za učestvovanje u studiji. Sproveden je uobičajeni režim gladovanja po ASA protokolu preoperativnog gladovanja. Sva deca su u operacioni blok i sobu za preoperativnu medikaciju ulazila sa roditeljem/starateljem. Svi ispitanici su dobili intramuskularnu preoperativnu medikaciju midazolamom (0,1mg/kg - Dormicum® Rosche, 5mg/ml)) i atropinom (0,01mg/kg - Atropin®, Sopharma, 1 mg/mL), 30 minuta pre početka intervencije, prema protokolu Službe za anesteziju, Klinike za dečju hirurgiju, Instituta za zdravstvenu zaštitu dece i omladine Vojvodine. Nakon 20 minuta od premedikacije je svakom detetu bio obezbeđen intravenski put.
- Intraoperativno - Pre uvoda u opštu anesteziju sprovedena je preoksigenacija 100% kiseonikom, preko maske za lice u trajanju od 3 minuta. Praćen je osnovni monitoring: elektrokardiogram (EKG), srčana frekvenca (P), neinvazivno merenje arterijskog

krvnog pritiska (TA), transkutana saturacija hemoglobina kiseonikom (SpO₂) i izdahnuti (end-ekspiratorni) ugljen-dioksid (EtCO₂). Uvod u anesteziju je bio isti za sve ispitanike i sastojao se od intravenskog anestetika propofola (2-3 mg/kg - Propofol® 1%, Fresenius, 10mg/ml), mišićnog relaksanta rokuronijum-bromida (u dozi od 0,6-1 mg/kg - Esmeron®, Schering-Plough, 50mg/5ml) i opioidnog analgetika fentanila (u dozi od 1-1,5 µg/kg - Fentanyl-Janssen®, Janssen-Cilag, 50 µg/ml). Disajni put je obezbeđen plasiranjem supraglotičnog sredstva, I-gel maske (I-gel®, Intersurgical), odgovarajuće veličine za uzrast i težinu. Pacijenti iz obe grupe su intraoperativno dobijali jednaku količinu infuzije Hartmanovog rastvora (Hartmanov rastvor, Hemofarm, 500ml), po kilogramu telesne težine, prema protokolu Službe za anesteziju, Klinike za dečju hirurgiju. Rastvori glukoze nisu korišćeni, da ne bi interferirali sa nalazima glikemije.

- Postoperativno: nakon buđenja na stolu, pacijenti su još oko 30 minuta boravili u sobi za postanestezijski nadzor, nakon čega su vraćeni na Odeljenje urologije, Klinike za dečju hirurgiju.

Prostom randomizacijom, što predstavlja metodu nasumičnog razvrstavanja uzorka na eksperimentalnu i kontrolnu grupu, ispitanici su bili podeljeni u zavisnosti od primenjene vrste anestezije, u dve jednake grupe od po 38 dečaka: grupu “O”- kontrolnu grupu i grupu “K”- eksperimentalnu grupu. Cilj je bio da svaki ispitanik ima jednaku šansu da bude u jednoj od grupa i da se ispitanici razlikuju samo po tome da li se nad njima vrši ispitivani eksperiment ili ne. Kako bi se izbegla pristrasnost korišćena je jednostruko slepa tehnika - ispitanici nisu znali kojoj grupi pripadaju.

Grupa „O“- opšta

Grupu “O” su činili dečaci kod kojih je nakon uvoda u opštu anesteziju nastavljena opšta, totalna intravenska anestezija (TIVA), kontinuiranom infuzijom propofola (8-10mg/kg/h

- Propofol® 1%, Fresenius, 10mg/ml), a u slučaju potrebe tj. porasta pulsa i krvnog pritiska za 20% od bazalnih vrednosti davane su bolus doze fentanila 1mcg/kg (Fentanyl-Janssen®, Janssen-Cilag, 50 µg/ml), a takođe po potrebi su ponavljane bolus doze mišićnog relaksanta rokuronijum-bromida, u vidu pojedinačnih doza 0,15-0,2 mg/kg (Esmeron®, Schering-Plough, 50mg/5ml). Disajni put je održavan pomoću supraglotičnog sredstva, I-gel maske (I-gel®, Intersurgical), a kontrolisana ili asistirana ventilacija je bila smešom kiseonik/vazduh u odnosu 50:50%, sa tidalovim volumenom 6-8ml/kg i frekvencom koja je odgovarajuća za uzrast deteta i koja je održavala vrednosti SpO2 i EtCO2 u referentnim granicama. Na buđenju je data reverzija neuromuskularnog bloka (neostigmin (0,04mg/kg) + atropin (0,02mg/kg) - Neostigmin-metilsulfat®, COOPER S.A. 2.5mg/mL; Atropin®, Sopharma, 1 mg/mL) i sistemski analgetik Paracetamol (15mg/kg - Paracetamol®, Actavis, 10mg/ml).

Grupa „K“- kaudalna

Kod grupe “K” je nakon uvoda u opštu anesteziju, pacijent postavljen u bočni položaj i nakon orijentacije i pripreme polja, poštujući mere asepsa i antisepsa, davan je »single-shot« kaudalni blok. Nakon sterilnog čišćenja, pripreme i identifikacije mesta za kaudalni blok, izvršena je punkcija kaudalnom iglom (Perican® Paed 22, Braun). U slučajevima otežane i nesigurne anatomske orijentacije palpacijom, odgovarajući prostor indentifikovan je uz pomoć ultrazvuka (GE® Venue 40), te je u realnom vremenu pod kontrolom oka potvrđeno intrakaudalna pozicija igle, nakon čega se pristupalo davanju lokalnog anestetika u kaudalni prostor. Primjenjen je 0,25% Levobupivacain (Chirocaine® 5mg/ml, Abbott) 1ml/kg (2,5mg/kg), a maksimalna doza je bila 30ml (75mg). Nakon datog lokalnog anestetika, mesto punkcije je bilo zaštićeno sterilnom gazom, pacijent je postavljen u leđni položaj i nakon 15-20 minuta se pristupilo operaciji. Nakon datog bloka, anestezija je održavana kontinuiranom infuzijom propofola (8-10mg/kg/h- Propofol® 1%, Fresenius, 10mg/ml) a u slučaju potrebe tj.

porasta pulsa i krvnog pritiska za 20% od bazalnih vrednosti davane su bolus doze fentanila 1mcg/kg (Fentanyl-Janssen®, Janssen-Cilag, 50 µg/ml), a takođe po potrebi su ponavljane i bolus doze mišićnog relaksanta rokuronijum-bromida, u vidu pojedinačnih doza 0,15-0,2 mg/kg (Esmeron®, Schering-Plough, 50mg/5ml). Na buđenju je data reverzija neuromuskularnog bloka (neostigmin (0,04mg/kg)+atropin (0,02mg/kg) - Neostigmin-metilsulfat®, COOPER S.A. 2.5mg/mL; Atropin®, Sopharma, 1 mg/mL) i sistemski analgetik Paracetamol (15mg/kg - Paracetamol®, Actavis, 10mg/ml). I u ovoj grupi je disajni put održavan pomoću I-gel maske (I-gel®, Intersurgical), a kontrolisana ili asistirana ventilacija je bila smešom kiseonik/vazduh u odnosu 50:50% sa tidalovim volumenom 6-8ml/kg i frekvencom koja je odgovarajuća za uzrast deteta i koja je održavala vrednosti SpO2 i EtCO2 u referentnim granicama.

4.2.2. Prikupljanje i uzorkovanje materijala

Od kliničkih parametara koji mogu ukazati na stres, u obe grupe je sproveden obavezan kontinuiran, monitoring: elektrokardiogram, broj srčanih otkucaja u minuti, neinvazivno merenje krvnog pritiska, pulsna oksimetrija i kapnometrija. Kod obe grupe vrednosti vitalnih parametara su se beležile u kartu anestezije i u protokol istraživanja. U statističku obradu je ušlo 8 merenja, i to: inicijalne vrednosti pre uvoda, vrednosti neposredno nakon uvoda u anesteziju, vrednosti pre incizije, 5`, 15` i 25` nakon hirurškog reza, neposredno pre završetka hirurške intervencije i vrednosti na buđenju.

Stepen inflamatornog odgovora na stres praćen je brojem leukocita i odnosima u leukocitarnoj formuli, nivoom kortizola i laktata u perifernoj krvi. U obe grupe, 30 minuta nakon dobijanja premedikacije, plasirana je intravenska kanila, iz koje je uzimana krv (2ml), u dva navrata, za laboratorijske analize: nivo serumskog kortizola, kompletna krvna slika sa leukocitarnom formulom i gasne analize krvi. Za sve ove parametre, postojala su dva merenja:

pre uvoda u anesteziju i neposredno nakon buđenja. Prvo uzorkovanje je bilo odmah po plasiranju intravenske kanile, a pre uvoda u anesteziju. Drugi uzorak uziman je iz iste intravenske kanile, u neposrednoj fazi oporavka u sobi za buđenje, 15 minuta nakon završetka operacije. Nivo kortizola u serumu, nakon centrifugiranja, je određivan na aparatu TDX Abbott, metodom fluorescentne polarizacije imunoanalize u "JUGOLAB" laboratoriji. Ostale laboratorijske analize rađene su na Odeljenju laboratorijske dijagnostike, Instituta za zdravstvenu zaštitu dece i omladine Vojvodine u Novom Sadu. Gasne analize krvi sa vrednostima glukoze i kompletna krvna slika su rađene odmah, iz uzoraka pune krvi sa antikoagulansom etilendiamin tetrasirćetnom kiselinom (EDTA), i to gasne analize krvi sa vrednostima glukoze na aparatu *Biosen*, a kompletna krvna slika sa diferencijalnom slikom na hematološkom brojaču sa 18 parametara *Micros ES 60, France*.

Postoperativni bol je procenjivan u 3 navrata: prvo u sobi za postanestezijski nadzor 30 minuta nakon buđenja, zatim 2 sata posle, i 5 sati nakon buđenja i završetka operacije. Za merenje nivoa postoperativnog bola korišćena je VAS skala i skala lica (Wong-Baker). U slučaju postojanja bola tj. ako je na VAS skali i skali lica jačina bola bila 4, ili više od 4, ordiniran je Paracetamol iv. (15mg/kg - Paracetamol®, Actavis, 10mg/ml). U slučaju da u posmatranom periodu bol nije kupiran sa dve doze Paracetamola, pacijent bi u tom slučaju dobio intravenski Ketorolak (0,5mg/kg – Zodal®, La Roshe ltd.30mg/ml). Beleženo je vreme primene prve doze sistemskog analgetika postoperativno, ukupan broj doza kao i ukupna potrošnja sistemskih analgetika.

Beležena su vremena trajanja anestezija, operacija, vremena trajanja kaudalnog bloka (vreme kada je zbog pojave bola ordiniran prvi analgetik), korišćenje ultrazvuka i ukupna potrošnja svih medikamenata u perioperativnom periodu.

Takođe, tokom anestezije i u fazi oporavka sve do odlaska dece kući, praćena su eventualna neželjena dejstva i komplikacije primenjene anestezije.

Za potrebe istraživanja formirani su specifičan protokol i baza podataka, a svi podaci su naknadno statistički obrađivani odgovarajućim testovima i analizama.

4.3. STATISTIČKA OBRADA PODATAKA

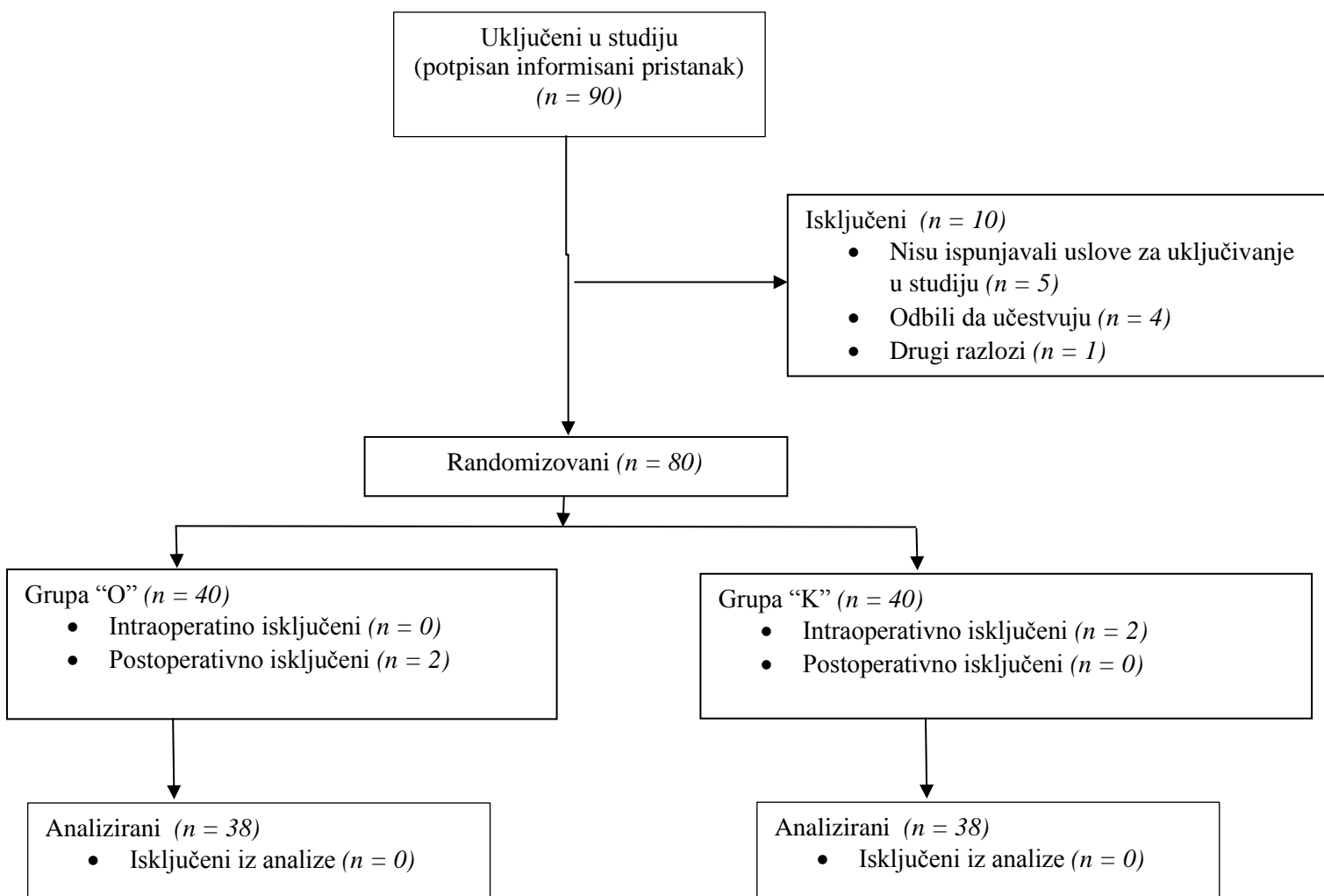
Prikupljeni podaci su kodirani i uneti u bazu podataka u Excel-u, posebno kreiranu za potrebe istraživanja. Prilikom statističke obrade podataka, računane su deskriptivne statistike: frekvencije, procenti, prosečna vrednost, medijana, standardna devijacija, minimum, maksimum. Podaci su predstavljeni pomoću tabela, a grafički pomoću stubičastih dijagrama, boks dijagrama i linijskih dijagrama. Slaganje raspodela promenljivih sa normalnom raspodelom je testirano Kolmogorov - Smirnovim testom.

U statističkoj analizi korišćene su parametarske i neparametarske metode: Studentov t-test, analiza varijanse sa ponovljenim merenjima, Man-Vitnijev test, Vilkoksonov test parova, Pirsonov hi-kvadrat test.

Za statsitičku obradu podataka su korišćeni Microsoft Excel 2010 i statistički paket Statistica 13 (StatSoft Inc., Tulsa, OK, USA), univerzitetska licenca za Univerzitet u Novom Sadu.

5. REZULTATI

Istraživanjem je inicijalno obuhvaćeno 90 pacijenata. Randomizacija je izvršena za 80 pacijenata, a nakon randomizacije kompletan protokol i analiza sprovedena je na 76 pacijenata, podeljenih u dve jednake grupe: grupu koja je dobila opštu anesteziju (O), N= 38 i grupu koja je uz opštu anesteziju dobila i kaudalni blok (K), N= 38 (shema 2).



Shema 2. Proces uključivanja, randomizacije i isključivanje pacijenata

Roditelji svih pacijenata, koju su ispunjavali kriterijume za uključivanje u studiju, potpisali su informisani pristanak u sklopu preanaestetičke vizite, ukupno 90 pacijenata. Na sam dan operacije kriterijume za uključivanje u studiju nije ispunjavalo ukupno 5 pacijenata. Neposredno preoperativno, kod svih pacijenata je, pre uvoda u opštu anesteziju, evidentirana vrednost glikemije. Zbog vrednosti glikemije niže od 3,5 mmol/l iz daljeg istraživanja je isključen jedan pacijent. Zbog razvoja akutne infekcije na dan operacije isključeno je ukupno 3 pacijenta (jedan je razvio respiratornu infekciju, drugi gastrointestinalnu, dok treći nije došao u bolnicu zbog bolesti). Kod jednog pacijenta je dobijen podatak da je konzumirao hranu neposredno pre dolaska u salu, i zbog toga je odložen sa operativnog programa tog dana. Zbog odsustva hirurga - operatera isključen je još jedan pacijent. Kod četiri pacijenta roditelji su se na dan operacije predomislili i odbili da njihovo dete učestvuje u studiji, stoga su ti pacijenti isključeni iz studije.

U intraoperativnom periodu iz daljeg istraživanja isključeno je ukupno 2 pacijenta. Prvi pacijent zbog razvoja crvenila u predelu sakralne regije dok je drugi isključen iz istraživanja zbog hirurških komplikacija i trajanja operacije duže od 60 minuta. U postoperativnom periodu iz daljeg istraživanja bilo je isključeno još 2 pacijenta iz tehničkih razloga jer je došlo do koagulacije uzorka i propadanja materijala za analizu.

10.1. Demografski podaci ispitanika

Uzorak je činilo 76 dečaka koji su bili podvrgnuti elektivnim, kratkotrajnim urološkim operacijama na Klinici za dečju hirurgiju Instituta za zdravstvenu zaštitu dece i omladine Vojvodine u Novom Sadu, u periodu od 2016-2019.godine, a koji su ispunjavali sve kriterijume za uključivanje u studiju.

10.1.1. Starost ispitanika

Prosečna starost bolesnika je bila 3.79 ± 1.02 godina (raspon od 2 do 5 godina). U grupi „O“ prosečna starost je iznosila 3.96 ± 0.95 , dok je u grupi „K“ ta vrednost iznosila 3.62 ± 1.07 . Studentovim t-testom je utvrđeno da ne postoje statistički značajne razlike u godinama ispitanika u posmatranim grupama ($t=1.47$, $p=0.146$). Struktura ispitivanih pacijenta u odnosu na uzrast je prikazana u tabeli 1.

Tabela 1. Struktura ispitivanih pacijenta u odnosu na uzrast

Grupa	Godine					p-vrednost
	X	Medijana	Minimum	Maximum	SD	
Kaudalna	3.62	3.00	2.00	5.00	1.07	0.146
Opšta	3.96	4.00	2.00	5.00	0.95	
Svi	3.79	4.00	2.00	5.00	1.02	

10.1.2. Telesna masa

Ispitanici su bili ujednačene telesne mase prosečno 17.49 ± 4.00 kg, u rasponu od 11 do 25 kg. Prosečna telesna masa u grupi „O“ je bila 18.11 ± 4.11 , dok je u grupi „K“ bila nešto niža i iznosila je 16.87 ± 3.85 . Studentovim t-testom je utvrđeno da ne postoje statistički značajne razlike u telesnoj masi ispitanika između dve grupe ($t=1.35$, $p=0.179$). Struktura ispitivanih pacijenata u odnosu na telesnu težinu je prikazana u tabeli 2.

Tabela 2. Struktura ispitivanih pacijenata u odnosu na telesnu težinu

Telesna masa (kg)						
Grupa	X	Medijana	Minimum	Maximum	SD	p- vrednost
Kaudalna	16.87	16.00	12.00	24.00	3.85	0.179
Opšta	18.11	17.50	11.00	25.00	4.11	
Svi	17.49	16.00	11.00	25.00	4.00	

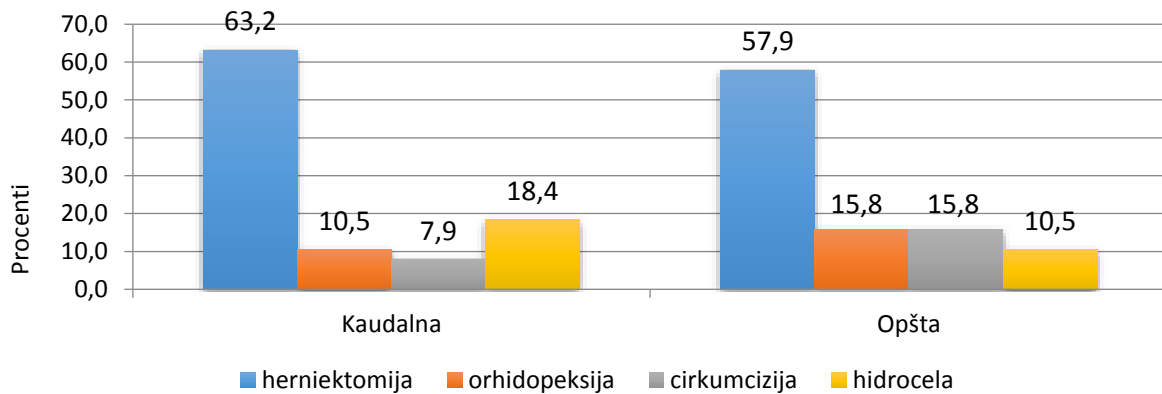
10.2. Osnovni podaci o hirurškim intevencijama i anesteziji

10.2.1. Vrsta i dužina operacije

Dečaci su bili podvrgnuti elektivnim, kratkotrajnim urološkim operacijama. Tu su spadale sleće operacije: operacije nespuštenog testisa (orhidopeksija), operacije preponske kile (herniektomija ingvinalis), cirkumcizije i operacije hidrocele. U obe grupe bilo je najviše ingvinalnih herniektomija (u „O“ grupi 22, a u „K“ grupi 24). Orhidopeksija (n=6) i cirkumcizija (n=6) je nešto više bilo u grupi „O“ u poređenju sa grupom „K“ (n=4/n=3), dok su operacije hidrocele bile brojnije u grupi „K“ (n=7), u poređenju sa grupom „O“ (n=4). Pirsonovim hi-kvadrat testom je potvrđeno da ne postoje statistički značajne razlike između grupa u odnosu na vrstu operacije ($\chi^2=2.305$, $p=0.5112$).

Jedan od kriterijuma za isključivanje iz studije je bilo i trajanje operacije duže od 60 minuta, što se u jednom slučaju i desilo. Prosečno trajanje hirurških intervencija u celokupnom uzorku iznosilo je 33.41 ± 7.58 minuta, sa rasponom od 20 do 45 minuta. U grupi „K“ prosečno trajanje svih hirurških intervencija je bilo 35.58 ± 6.97 (minimalno 25minuta i maksimalno 45 minuta), dok je u grupi „O“ prosečno trajanje svih hirurških intervencija bilo 29.24 ± 5.67 (u rasponu od 20 do 45 minuta). Man – Vitnjevim testom je utvrđeno da ne postoje statitički značajne razlike u trajanju operacije između ispitanike dve grupe ($z=1,22$, $p=0.08$). Distribucija ispitanika u odnosu na vrstu operacije prikazana je na grafikonu 1.

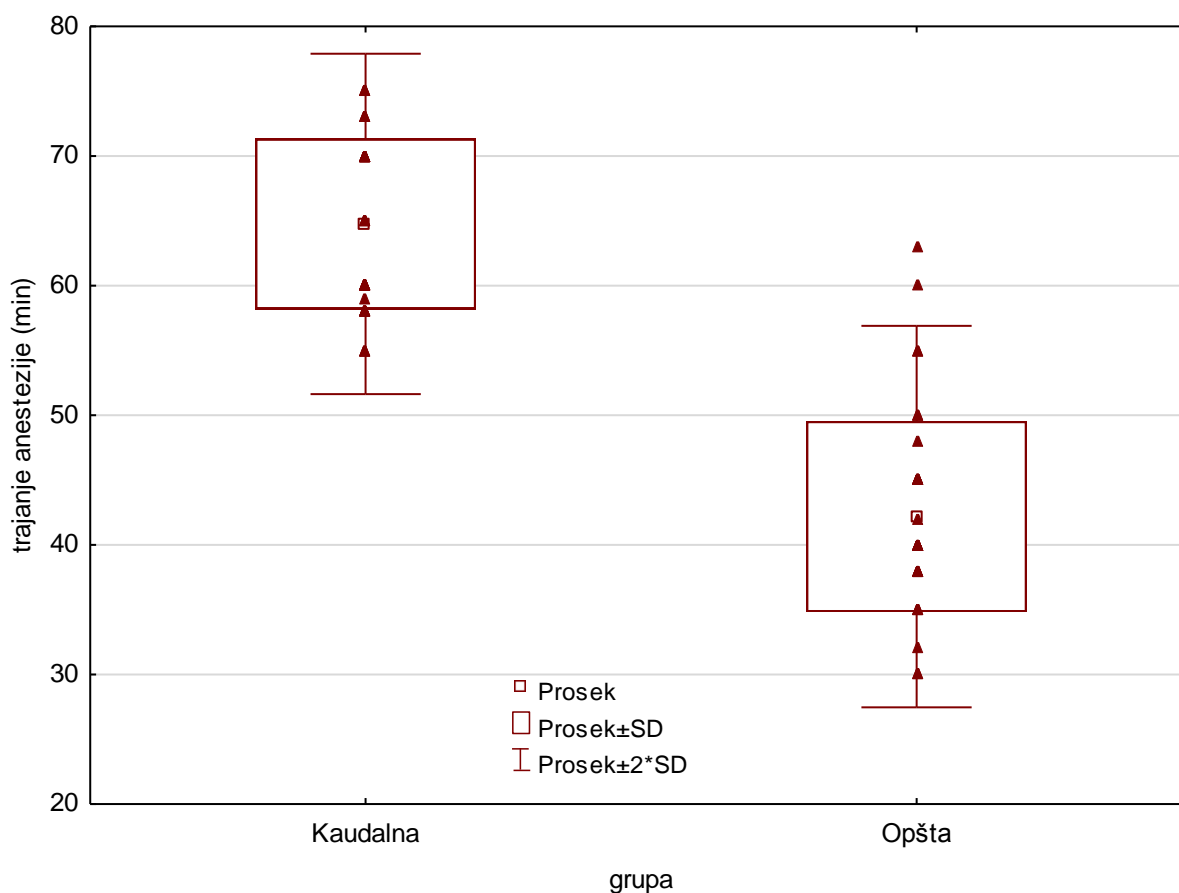
Grafikon 1. Distribucija ispitanika u odnosu na vrstu operacije



10.2.2. Dužina trajanja opšte anestezije

Premedikacija i uvod u anesteziju su bili isti za sve ispitanike. Kod obe grupe nakon uvoda u opštu anesteziju nastavljena je opšta, totalna intravenska anestezija (TIVA). Međutim, kod grupe „K“ je nakon uvoda pacijent postavljen u bočni položaj i nakon orijentacije i pripreme polja, poštujući mere asepsa i antiseptičke, primenjen je »single-shot« kaudalni blok. S obzirom na tu činjenicu, ukupno vreme provedeno u opštoj anesteziji u kaudalnoj grupi je duže (64.76 ± 6.57 min; u rasponu od 55 do 75 minuta) u poređenju sa opštom grupom (42.18 ± 7.36 minuta; u rasponu od 30 do 63 minuta). Man – Vitnijevim testom je utvrđeno da postoje i statistički značajne razlike u trajanju opšte anestezije između ispitanika dve grupe ($z=7.132$, $p=0.00000$). Dužina trajanja opšte anestezije po grupama prikazana je na grafikonu 2.

Grafikon 2. Dužina trajanja opšte anestezije (minuti) među grupama



10.2.3. Trajanje i izvođenje kaudalnog bloka

Dužina trajanja kaudalnog bloka je merena od trenutka davanja lokalnog anestetika u kaudalni prostor do momenta pojave bola. Prosečno trajanje kaudalne anestezije u celokupnom uzorku iznosilo je 263.68 ± 70.50 minuta, sa rasponom od 120 do 360 minuta, medijana 240 minuta. Izvođenje samog bloka je uglavnom bilo prilikom prve punkcije (84.2%). U 15.7% slučajeva je bilo više od jedne punkcije. U slučajevima kada je bila neophodna i 3. punkcija, primenjena je ultrazvučna vizualizacija (ukupno 7.89%).

10.3. Intraoperativna potrošnja lekova i infuzija

Uvod u anesteziju je bio isti za sve ispitanike i sastojao se od intravenskog anestetika propofola, mišićnog relaksanta rokuronijuma i opioidnog analgetika fentanila. U grupi „O“ prosečna doza fentanila je iznosila 1.32 ± 0.42 mcg/kg, propofola 2.63 ± 0.39 mg/kg i esmerona 0.61 ± 0.07 mg/kg, dok je u grupi „K“ prosečna potrošnja fentanila bila 1.04 ± 0.18 mcg/kg, propofola 2.30 ± 0.29 mg/kg i esmerona 0.58 ± 0.08 mg/kg. Utvrđena je statistički značajna razlika u količini fentanila i propofola za uvod, dok u količini rokuronijuma nije bilo statistički značajne razlike među grupama.

Kod obe grupe nakon uvoda u opštu anesteziju nastavljena je opšta, totalna intravenska anestezija (TIVA), kontinuiranom infuzijom propofola i po potrebi davane su bolus doze fentanila i mišićnog relaksanta rokuronijum-bromida, na kraju je po potrebi primenjena reverzija neuromuskularnog bloka (neostigmin u kombinaciji sa atropinom, u odnosu 2:1). Međutim, u grupi „K“ ispitanici su nakon uvoda dobili intrakaudalno 0,25% levobupivakain u cilju postizanja kaudalnog bloka. U grupi „O“ prosečna potrošnja propofola za održavanje anestezije je bila 9.02 ± 0.37 , fentanila 2.50 ± 0.56 mcg/kg, rokuronijuma 0.14 ± 0.18 mg/kg i za reverziju 0.028 ± 0.02 mg/kg, dok je u grupi „K“ prosečna potrošnja propofola bila 8.99 ± 0.4 , rokuronijuma 0.12 ± 0.1 mg/kg i neostigmina 0.029 ± 0.06 mg/kg, a za davanjem fentanila nije bilo potrebe. Nije bilo statistički značajne razlike u potrošnji propofola, rokuronijuma i neostigmina među grupama. S obzirom da su samo ispitanici u grupi „K“ intrakaudalno dobili 0,25% levobupivakain (2.44 ± 0.28 mg/kg tj. 0.97 ± 0.11 ml/kg) i nije bilo potrebe za ponavljanjem bolusa fentanila, statistička obrada intraoperativne potrošnje levobupivakaina i fentanila nije bila moguća, a razlika je očigledna. Ukupna potrošnja propofola i fentanila u grupi „O“ je bila statistički značajno veća u poređenju sa grupom „K“ (potrošnja fentanila prikazana je na grafikonu br 3.)

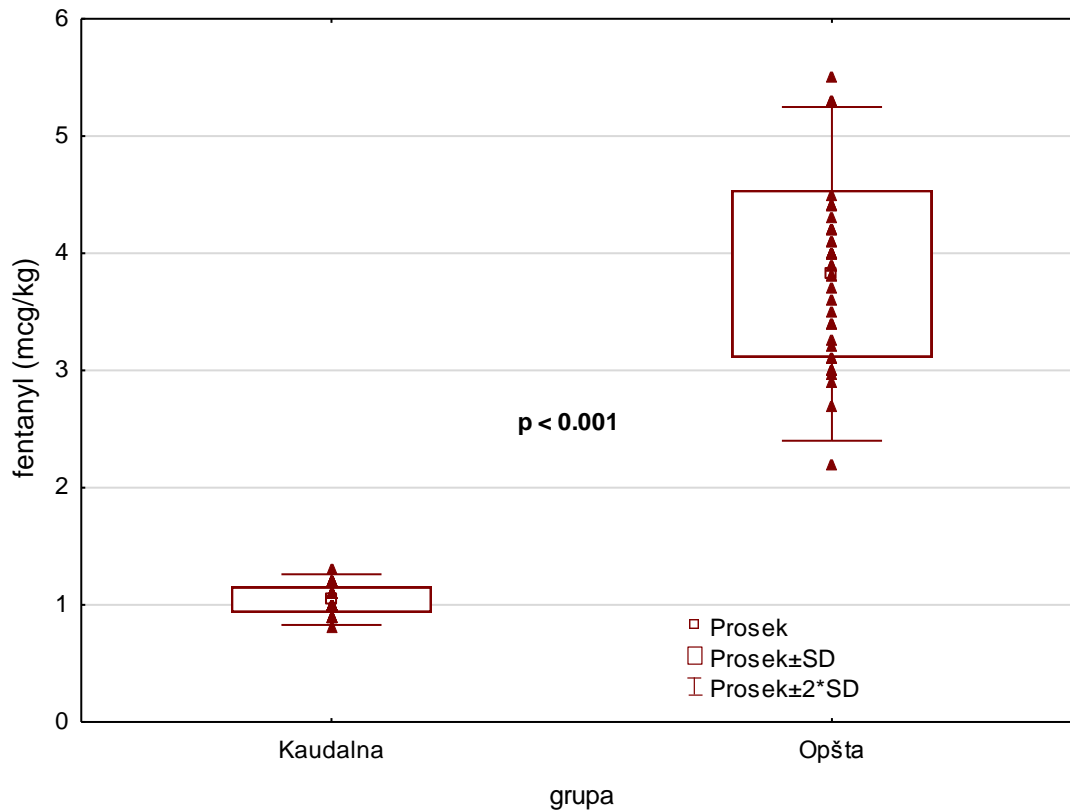
Takođe, svi ispitanici su tokom anestezije dobijali kontinuiranu infuziju Hartmanovog rastvora, bez statistički utvrđene značajne razlike. U grupi „O“ prosečna potrošnja Hartmanovog rastvora je iznosila 24.02 ± 3.65 ml/kg, dok je u grupi „K“ bila 23.86 ± 3.64 ml/kg.

Ukupna potrošnja svih lekova i infuzija po grupama, intraoperativno, zajedno sa statističkom obradom prikazana je u tabeli 3.

Tabela 3. Ukupna potrošnja lekova i infuzija po grupama, intraoperativno

Lekovi i infuzije	Kaudalna		Opšta		Z	p-vrednost
	X	SD	X	SD		
Fentanyl-uvod (mcg/kg)	1.045	0.108	1.320	0.424	3.27	0.001
Propofol-uvod (mg/kg)	2.300	0.290	2.673	0.397	4.27	0.000
Esmeron-uvod (mg/kg)	0.588	0.088	0.618	0.069	0.92	0.357
Levobupivakain (mg/kg)	2.442	0.288	/	/	/	/
Propofol-održavanje (mg/kg)	8.99	0.405	9.028	0.375	0.18	0.855
Propofol-ukupno (mg/kg)	11.29	0.49	11.7	0.53	3.46	0.0008
Fentanyl – održavanje (mcg/kg)	/	/	2.503	0.569	/	/
Fentanyl – ukupno (mcg/kg)	1.044	0.108	3.824	0.712	7.49	0.000
Rokuronijum (mg/kg)	0.117	0.106	0.142	0.179	1.22	0.224
Neostigmin (mg/kg)	0.029	0.063	0.028	0.024	1.49	0.137
Sol.Hartman (ml/kg)	23.868	3.647	24.026	3.650	0.15	0.884

Grafikon 3. Ukupna potrošnja fantanila po grupama (mcg/kg)



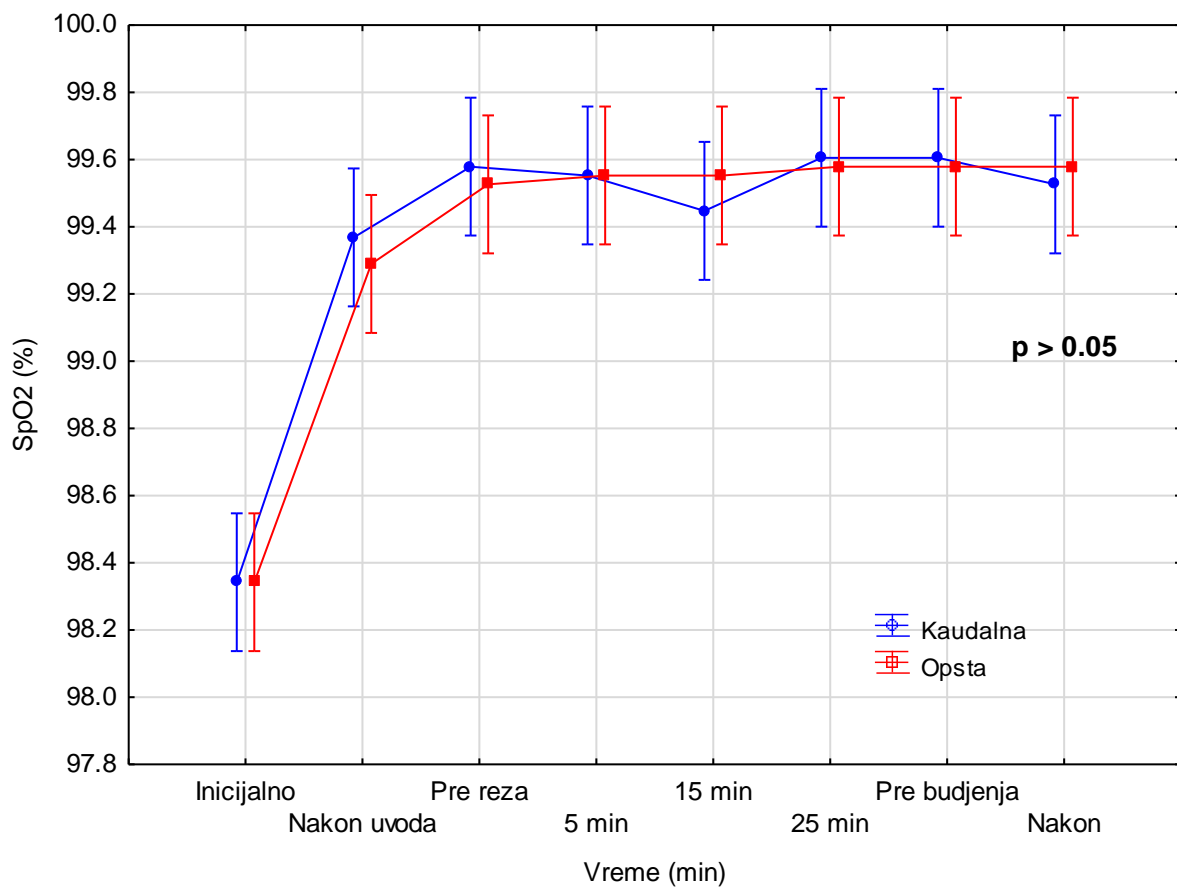
10.4. Analiza kliničkog monitoringa

Tokom anestezije korišćen je standardni, osnovni monitoring. Analizirane su izmerene vrednosti pulsne oksimetrije, pulsa i arterijskog krvnog pritiska u 8 vremenskih merenja i to: inicijalne vrednosti pre uvida, vrednosti neposredno nakon uvida, vrednosti pre incizije, 5', 15' i 25' nakon hiruškog reza, neposredno pre završetka hirurške intervencije i vrednosti na buđenju (vrednosti za end-ekspiratorni ugljen-dioksid merene su u 6 navrata, nakon obezbeđivanja disajnog puta - izostavljene su vrednosti pre uvida i na buđenju). S obzirom da su merenja vršena u nekoliko vremenskih intervala, za obe grupe, radi se o ponovljenim merenjima, to jest longitudinalnim podacima, pa se primenjuje analiza varijanse sa ponovljenim merenjima. Tako se ispituje zajedničko dejstvo dva faktora: grupe i vremena na pojedine promenljive. Takođe su ispitivane razlike između vrednosti pulsne oksimetrije, pulsa i arterijskog krvnog pritiska u momentima u kojima su merenja izvršena.

10.3.1. Pulsna oksimetrija (SpO₂)

Analizom varijanse sa ponovljenim merenjima primenjenom na promenljivu SpO₂, u odnosu na dva faktora: grupa i vreme, dobija se da ne postoji statistički značajna interakcija grupe i vremena ($F=0$, $p=0.992$). To znači da grupe nemaju statistički značajno različito ponašanje SpO₂ tokom vremena, i nije utvrđena statistički značajna razlika ni između grupa. Posmatranjem uticaja vremena na vrednosti SpO₂ primetili smo da je u svakoj posmatranoj grupi SpO₂ tokom vremena rastao i da su vrednosti SpO₂ u svim grupama tokom intervencija ostajale u granici referentnih vrednosti. Ponašanje je prikazano na grafikonu 4.

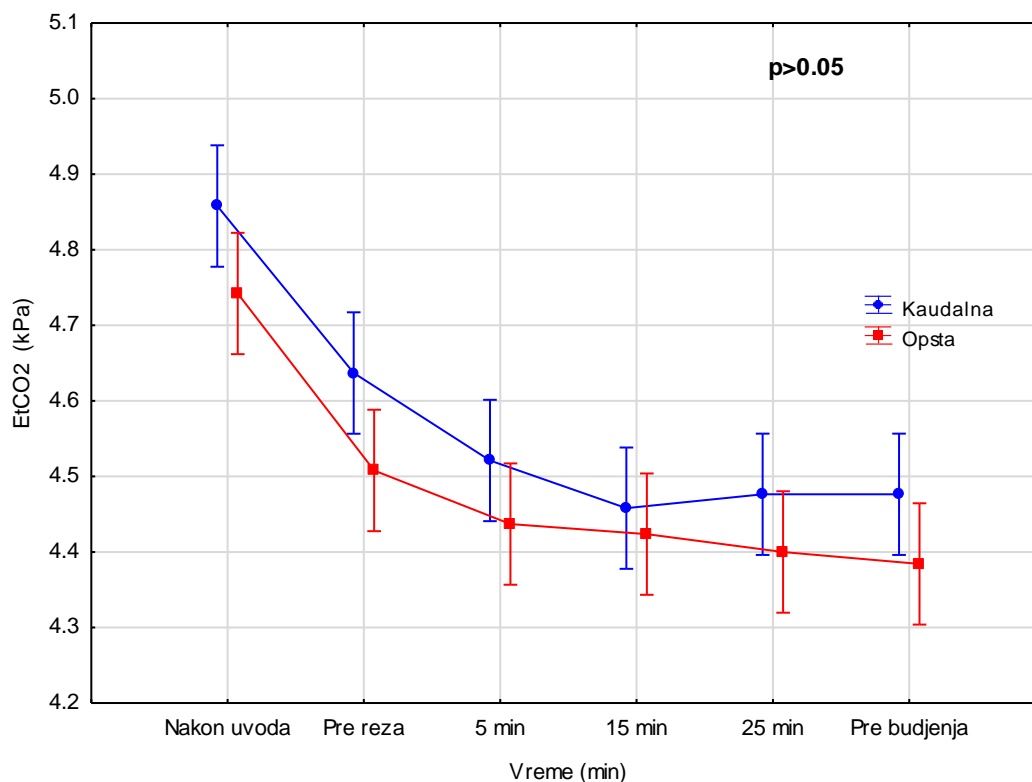
Grafikon 4. Poređenje vrednosti SpO₂ po posmatranim grupama prikazanih u vremenskim intervalima



10.3.2. End-ekspiratorni ugljen-dioksid (EtCO₂)

Analizom varijanse sa ponovljenim merenjima primenjenu na promenljivu EtCO₂, u odnosu na dva faktora: grupa i vreme, dobija se da interakcija grupe i vremena u obe grupe nije statistički značajna (F=0.3, p=0.895). To znači da grupe nemaju statistički značajno različito ponašanje EtCO₂ tokom vremena. Iako su prosečne vrednosti EtCO₂ bile nešto više u grupi „K“, nije utvrđena statistički značajna razlika ni između grupa. Posmatranjem uticaja vremena na vrednosti EtCO₂ primetili smo da su u svakoj posmatranoj grupi vrednosti EtCO₂ tokom vremena opadale, takođe i da su vrednosti EtCO₂ u svim grupama tokom intervencija ostajale u referentnim granicama. Ponašanje je prikazano na grafikonu 5.

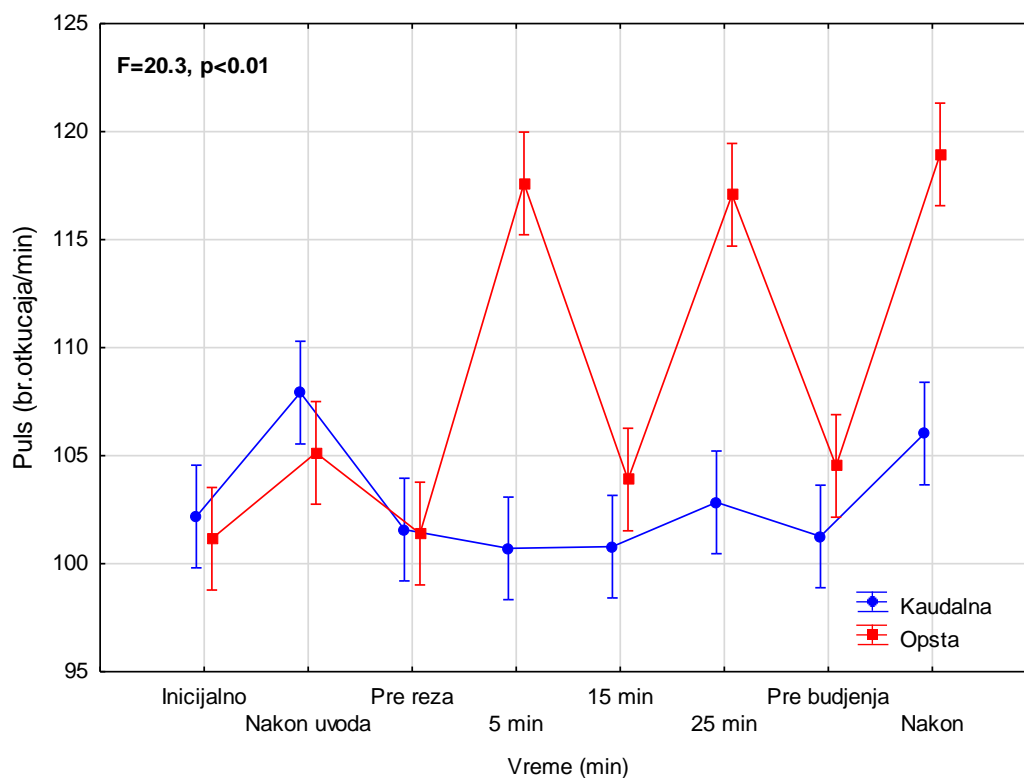
Grafikon 5. Poređenje vrednosti EtCO₂ po posmatranim grupama prikazanih u vremenskim intervalima



10.3.3. Srčana frekvencija

Analizom varijanse sa ponovljenim merenjima primenjena na promenljivu srčanu frekvencu, u odnosu na dva faktora: grupa i vreme, dobija se da je interakcija grupe i vremena statistički značajna ($F=20.3$, $p=0.00$). To znači da se grupe statistički značajno drugačije ponašaju tokom vremena, odnosno imaju statistički značajno različite vrednosti srčane frekvence tokom vremena. Na grafikonu 6. prikazano je kretanje prosečnih vrednosti srčane frekvence obe grupe, u posmatranim vremenskim intervalima, na kome se uočavaju veće promene srčane frekvence u grupi "O", dok je srčana frekvencija u grupi "K" bila ujednačenija. Poređenjem vrednosti srčane frekvence u svakom pojedinačnom merenju, Man-Vitnijevim testom, dobijene su statistički značajno više vrednosti srčane frekvence u grupi "O", nego u grupi "K" i to u 5-tom minutu ($z=6.84$, $p<0.01$), 25-tom minutu ($z=6.68$, $p<0.01$) i nakon buđenja iz anestezije ($z=6.97$, $p<0.01$).

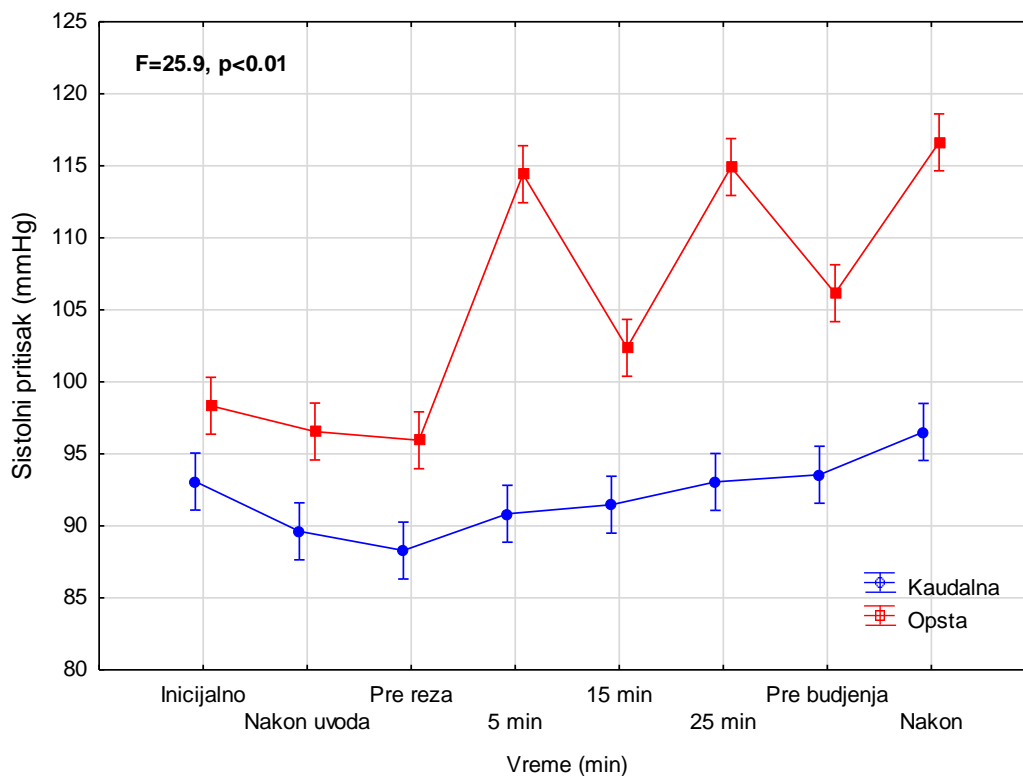
Grafikon 6. Kretanje prosečnih vrednosti srčane frekvence (pulsa) obe grupe, u posmatranim vremenskim intervalima



10.4.3. Sistolni arterijski krvni pritisak - SP

Analizom varijanse sa ponovljenim merenjima primenjena na promenljivu SP, u odnosu na dva faktora: grupa i vreme, dobija se da je interakcija grupe i vremena statistički značajna. ($F=25.9$, $p=0.00$). To znači da se grupe statistički značajno drugačije ponašaju tokom vremena, odnosno imaju statistički značajno različit SP tokom vremena. Na grafikonu 7. prikazano je kretanje prosečnih vrednosti SP obe grupe, u zadatim vremenskim intervalima, na kome se uočavaju veće promene SP u grupi "O", dok je SP u grupi "K" bio ujednačeniji. Poređenjem vrednosti SP u svakom pojedinačnom merenju, Man-Vitnijevim testom, dobijene su statistički značajno više vrednosti SP u grupi "O", nego u grupi "K" i to u svakom pojedinačnom merenju: inicijalno ($z=3.37$, $p<0.01$), nakon uvoda ($z=3.95$, $p<0.01$), pre incizije ($z=4.25$, $p<0.01$), 5-tom minutu ($z=7.44$, $p<0.01$), 15-tom minutu ($z=5.86$, $p<0.01$), 25-tom minutu ($z=7.49$, $p<0.01$), pre buđenja ($z=6.05$, $p<0.01$) i nakon buđenja iz anestezije ($z=7.29$, $p<0.01$).

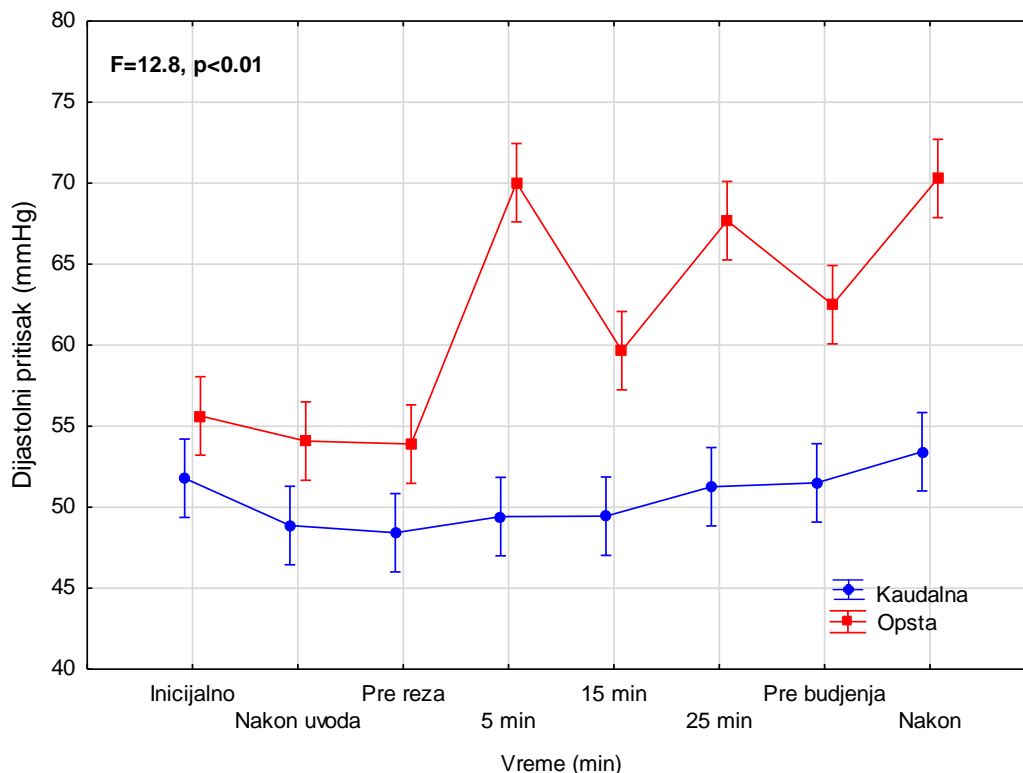
Grafikon 7. Kretanje prosečnih vrednosti SP obe grupe, u posmatranim vremenskim intervalima



10.3.4. Dijastolni arterijski krvni pritisak - DP

Analizom varijanse sa ponovljenim merenjima primenjenu na promenljivu DP, u odnosu na dva faktora: grupa i vreme, dobija se da je interakcija grupe i vremena statistički značajna, ($F=12.8$, $p=0.00$). To znači da se grupe statistički značajno drugačije ponašaju tokom vremena, odnosno da imaju statistički značajno različite vrednosti DP tokom vremena. Na grafikonu 8. prikazano je kretanje prosečnih vrednosti DP obe grupe, u posmatranim vremenskim intervalima, na kome se uočavaju veće promene DP u grupi "O", dok je puls u grupi "K" bio ujednačeniji. Poređenjem vrednosti DP u svakom pojedinačnom merenju, Man-Vitnijevim testom, dobijene su statistički značajno više vrednosti DP u grupi "O", nego u grupi "K" i to u svakom pojedinačnom merenju: inicijalno ($z=2.72$, $p<0.01$), nakon uvoda ($z=2.99$, $p<0.01$), pre incizije ($z=3.24$, $p<0.01$), 5-tom minutu ($z=6.96$, $p<0.01$), 15-tom minutu ($z=5.05$, $p<0.01$), 25-tom minutu ($z=6.55$, $p<0.01$), pre buđenja ($z=5.19$, $p<0.01$) i nakon buđenja iz anestezije ($z=6.77$, $p<0.01$). , u posmatranim vremenskim intervalima

Grafikon 8. Kretanje prosečnih vrednosti DP obe grupe, u posmatranim vremenskim intervalima



5.5. Analiza laboratorijskih parametara

Tokom studije praćeni su laboratorijski parametri inflamatornog i metabolićkog odgovora kao i acidobazne ravnoteže. Za sve ispitivane parametre postojala su dva merenja: pre uvoda u anesteziju i neposredno nakon buđenja. Prvo uzorkovanje je bilo odmah po plasiranju intravenske kanile, a pre uvoda u anesteziju. Drugi uzorak uziman je iz iste intravenske kanile, u neposrednoj fazi oporavka u sobi za buđenje, 15 minuta nakon završetka operacije.

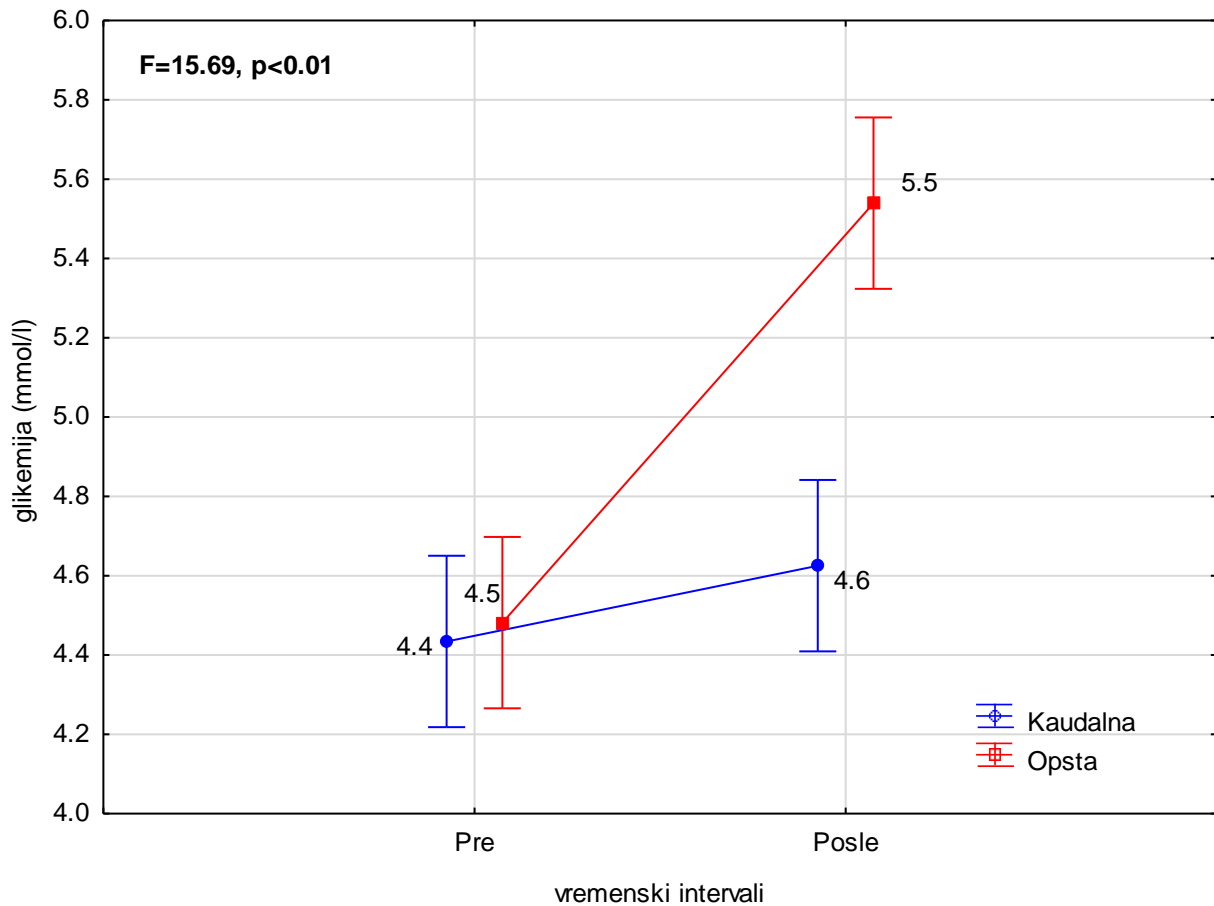
5.5.1. Metabolićki odgovor i acidobazna ravnoteža

5.5.1.1. Glikemija - ŠUK

Kada se posmatra nivo glikemije, u kaudalnoj grupi Vilkoksonovim testom parova dobijeno je da postoje statistićki znaćajne razlike u prosećnim vrednostima pre i posle operacije ($z=2.33$, $p=0.019$), kao i kod opšte grupe postoje statistićki znaćajne razlike u nivou glikemije, pre i posle operacije, ($z=5.24$, $p<0.01$), s time da je nivo glikemije u obe grupe viši nakon operacije. Kada se porede dve grupe, Man-Vitnijevim testom je dobijeno da se pre operacije nivo glikemije statistićki znaćajno ne razlikuje izmeću grupe „K“ i „O“, s time da je prosećna vrednost glikemije u grupi „K“ niža od prosećne vrednosti u grupi O ($p>0.05$). Posle operacije postoji statistićki znaćajna razlika izmeću vrednosti glikemije izmeću ove dve grupe, stim da je vrednost glikemije u grupi O viša ($z=4.89$, $p<0.01$).

Primenom analize varijanse za ponovljena merenja, na vrednosti glikemije kod dve grupe, merenih pre i posle operacije, dobijeno je da postoji statistićki znaćajna interakcija izmeću grupe i vremena, što znaći da se ponašanje nivoa glikemije kod ove dve grupe statistićki znaćajno razlikuje tokom vremena, ($F=15.69$, $p<0.01$). Porećenje srednjih vrednosti glikemije kod obe grupe, pre i posle operacije, prikazane su na grafikonu 9.

Grafikon 9. Prikaz srednjih vrednosti glikemije kod obe grupe u vremenskim intervalima (pre i posle operacije)



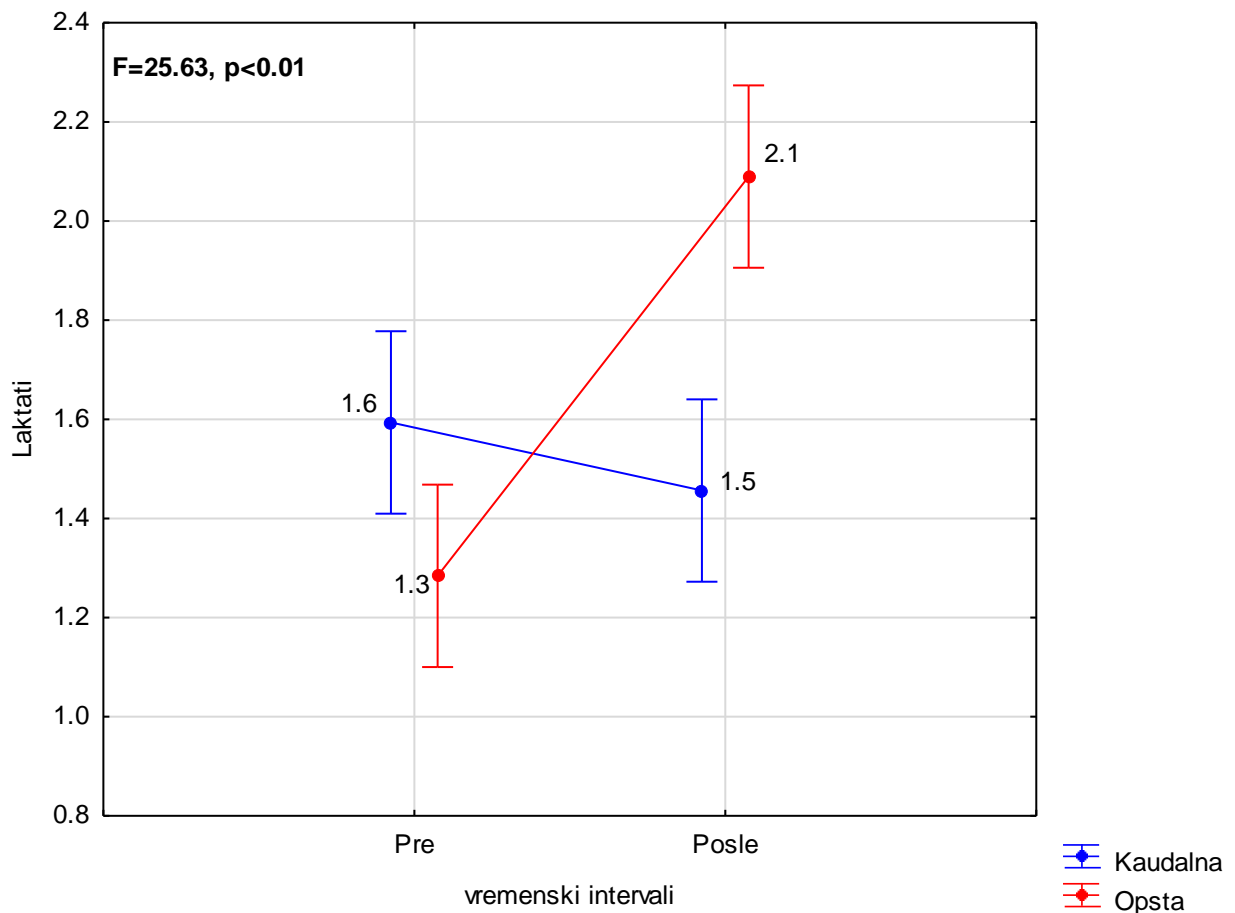
5.5.1.2.Laktati

U posmatranim intervalima određivan je i nivo laktata u krvi. Kada se posmatra nivo laktata, u kaudalnoj grupi Vilkoksonovim testom parova je dobijeno da ne postoje statistički značajne razlike u prosečnim vrednostima pre i posle operacije ($z=1.81$, $p=0.069$), dok kod opšte grupe postoje statistički značajne razlike u nivou laktata, pre i posle operacije, ($z=5.07$, $p<0.01$), s time da je nivo laktata u kaudalnoj grupi niži, a u opštoj grupi viši posle operacije. Kada se porede dve grupe, Man-Vitnijevim testom je dobijeno da se pre operacije nivo laktata statistički značajno razlikuje između grupe „K“ i „O“, ($z=3.27$, $p<0.01$), s time da je prosečna vrednost laktata u grupi „O“ niža od prosečne vrednosti u grupi „K“. Posle operacije takođe

postoji statistički značajna razlika između vrednosti laktata između ove dve grupe, s tim da je vrednost laktata u gupi „O“ viša ($z=3.41$, $p<0.01$).

Primenom analize varijanse za ponovljena merenja, na vrednosti laktata kod dve grupe, merenih pre i posle operacije, dobijeno je da postoji statistički značajna interakcija između grupe i vremena, što znači da se ponašanje nivoa laktata kod ove dve grupe statistički značajno razlikuje tokom vremena, ($F=25.63$, $p<0.01$). Poređenje prosečnih vrednosti laktata kod obe ispiivane grupe, pre i posle operacije, prikazane su na grafikonu 10.

Grafikon 10. Prikaz prosečnih vrednosti laktata kod obe grupe, pre i posle operacije

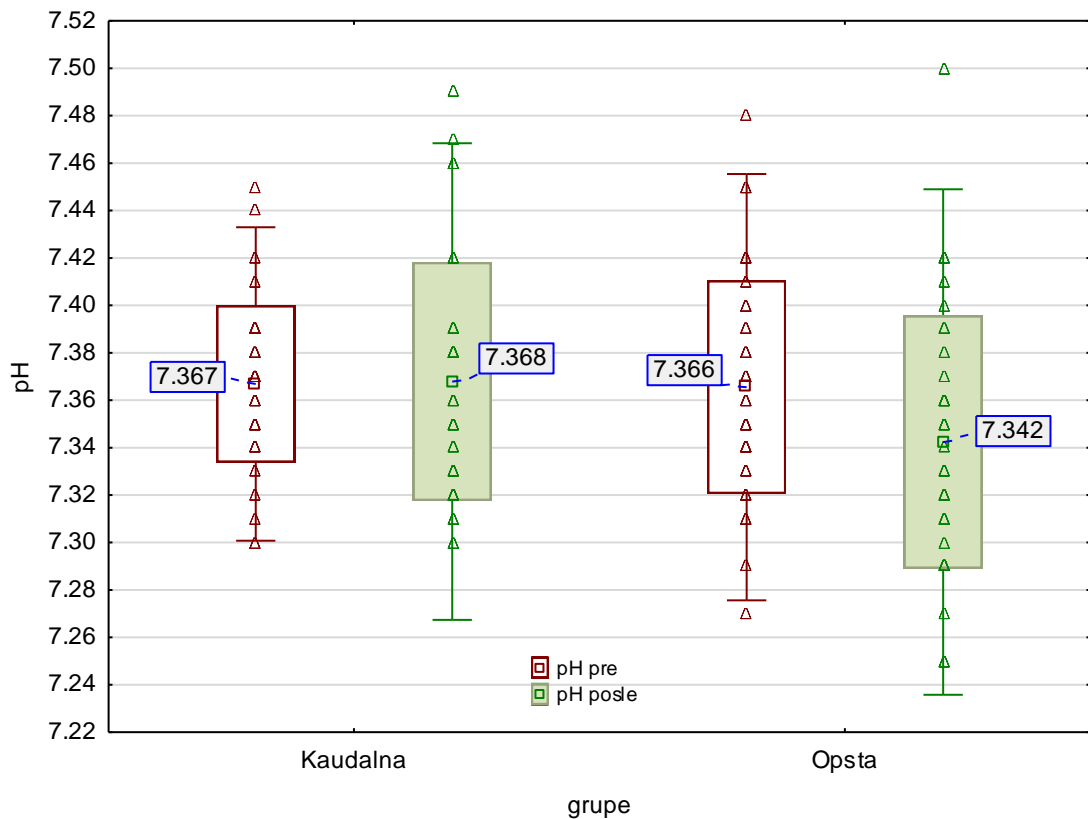


5.5.1.3. Acidobazna ravnoteža - pH

Kada se posmatra nivo pH, Vilkoksonovim testom parova je dobijeno da u kaudalnoj grupi ne postoje statistički značajne razlike u prosečnim vrednostima pre i posle operacije ($z=0,15$, $p=0.884$), dok kod opšte grupe postoje statistički značajne razlike u nivou pH, pre i posle operacije, ($z=2,92$, $p=0.045$), s time da je nivo pH u kaudalnoj grupi viši, a u opštoj grupi nešto niži posle operacije. Kada se porede dve grupe, Man-Vitnijevim testom je dobijeno da se pre operacije nivo pH statistički značajno ne razlikuje između grupe „K“ i „O“, ($z=0.49$, $p=0.625$), ali je prosečna vrednost pH u grupi O niža od prosečne vrednosti u grupi „K“. Posle operacije postoji statistički značajna razlika između vrednosti pH između ove dve grupe, s tim da je vrednost pH u grupi O niža ($z=1.99$, $p=0.455$).

Primenom analize varijanse za ponovljena merenja, na vrednosti pH kod dve grupe, merenih pre i posle operacije, dobijeno je da ne postoji statistički značajna interakcija između grupe i vremena, što znači da se ponašanje nivoa pH kod ove dve grupe statistički značajno ne razlikuje tokom vremena, ($F=3$, $p=107$). Raspodela vrednosti pH kod obe grupe, pre i posle operacije, prikazane su na grafikonu 11.

Grafikon 11. Raspodela vrednosti pH kod obe grupe, pre i posle operacije



5.5.2. Endokrini i inflamatorni odgovor

Tokom ispitivanja pratili smo parametre endokrinog i inflamatornog odgovora: kortizol, broj leukocita, neutrofila i monocita. Za sve ispitivane parametre postojala su dva merenja: pre uvoda u anesteziju i neposredno nakon buđenja.

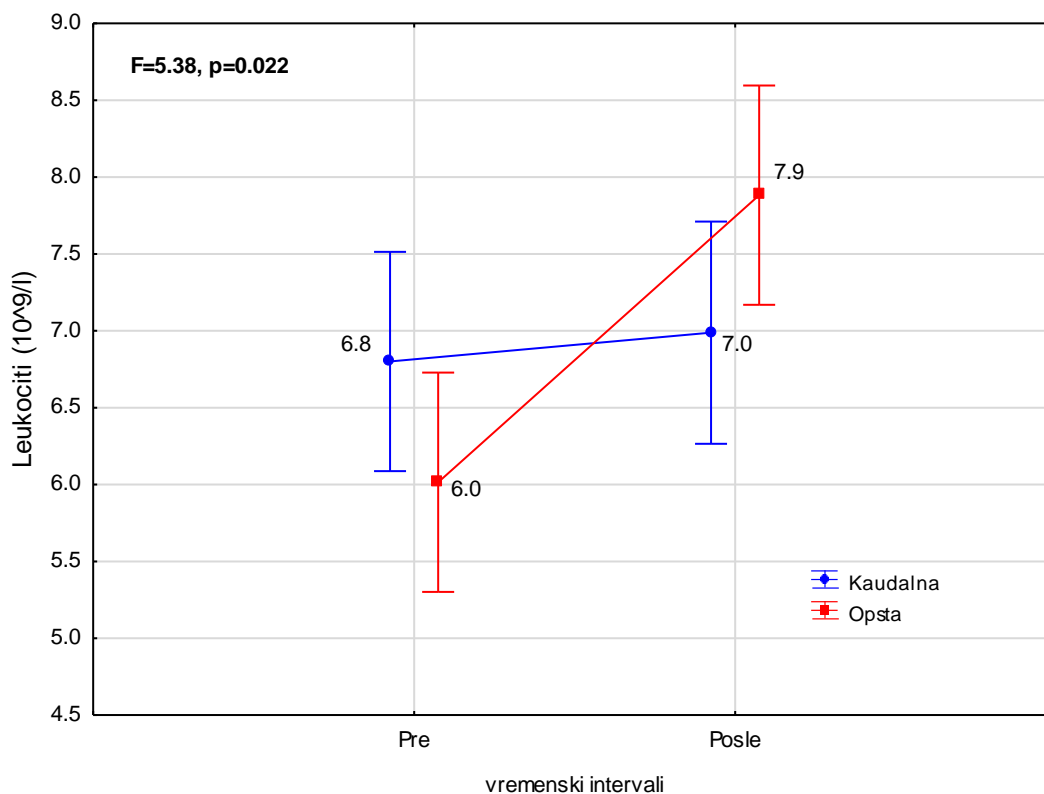
5.5.2.1. Leukociti

Kada se posmatra nivo leukocita, Vilkoksonovim testom parova je dobijeno da u kaudalnoj grupi ne postoje statistički značajne razlike u prosečnim vrednostima pre i posle operacije ($z=1.31$, $p=0.257$), dok kod opšte grupe postoje statistički značajne razlike u nivou leukocita, pre i posle operacije, ($z=5.30$, $p=0.009$), s time da je nivo leukocita u opštoj i u

kaudalnoj grupi viši posle operacije. Kada se porede dve grupe, Man-Vitnijevim testom je dobijeno da se pre operacije nivo leukocita statistički značajno ne razlikuje između grupe „K“ i O, ($z=1.1$, $p=0.269$), ali je zabeležena prosečna vrednost leukocita u grupi „K“ viša od prosečne vrednosti u grupi „O“. Nakon operacije takođe ne postoji statistički značajna razlika između vrednosti leukocita između ove dve grupe, s tim da je vrednost leukocita u grupi „O“ viša ($z=1.79$, $p=0.072$).

Primenom analize varijanse za ponovljena merenja, na vrednosti leukocita kod dve grupe, merenih pre i posle operacije, dobijeno je da postoji statistički značajna interakcija između grupe i vremena, što znači da se ponašanje nivoa leukocita kod ove dve grupe statistički značajno razlikuje tokom vremena, ($F=5.38$, $p=0.022$). Poređenje srednjih vrednosti leukocita kod obe grupe, pre i posle operacije, prikazane su na grafikonu 13.

Grafikon 13. Prikaz srednjih vrednosti leukocita kod obe grupe, pre i posle operacije

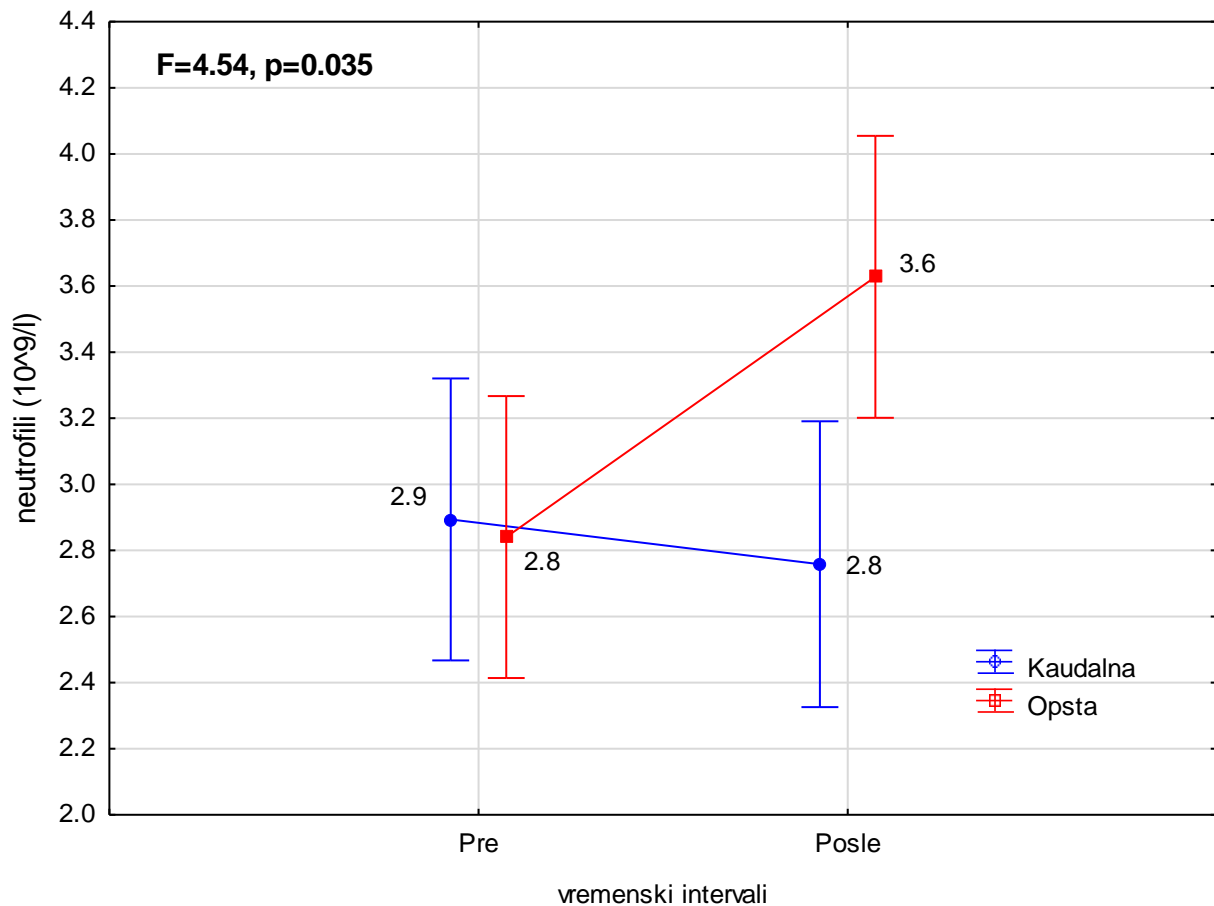


5.5.3. Neutrofilni granulociti - neutrofilni

Kada se posmatra nivo neutrofila, Vilkoksonovim testom parova je dobijeno da u kaudalnoj grupi ne postoje statistički značajne razlike u prosečnim vrednostima pre i posle operacije ($z=0.72$, $p=0.469$), dok kod opšte grupe postoje statistički značajne razlike u nivou neutrofila, pre i posle operacije, ($z=4.00$, $p<0.01$), nivo neutrofila u kaudalnoj grupi je niži, a u opštoj grupi viši posle operacije. Kada se porede dve grupe, Man-Vitnijevim testom je dobijeno da se pre operacije nivo neutrofila statistički značajno ne razlikuje između grupe „K“ i „O“, ($z=0.301$, $p=0.763$), ali je prosečna vrednost neutrofila u grupi „K“ viša od prosečne vrednosti u grupi „O“. Posle operacije postoji statistički značajna razlika između vrednosti neutrofila između ove dve grupe, ali je prosečna vrednost neutrofila u grupi „O“ viša ($z=2.74$, $p<0.01$).

Primenom analize varijanse za ponovljena merenja, na vrednosti neutrofila kod dve grupe, merenih pre i posle operacije, dobijeno je da postoji statistički značajna interakcija između grupe i vremena, što znači da se ponašanje nivoa neutrofila kod ove dve grupe statistički značajno razlikuje tokom vremena, ($F=4.54$, $p=0.035$). Poređenje srednjih vrednosti neutrofila kod obe grupe, pre i posle operacije, prikazane su na grafikonu 14.

Grafikon 14. Prikaz srednjih vrednosti neutrofila kod obe grupe, pre i posle operacije



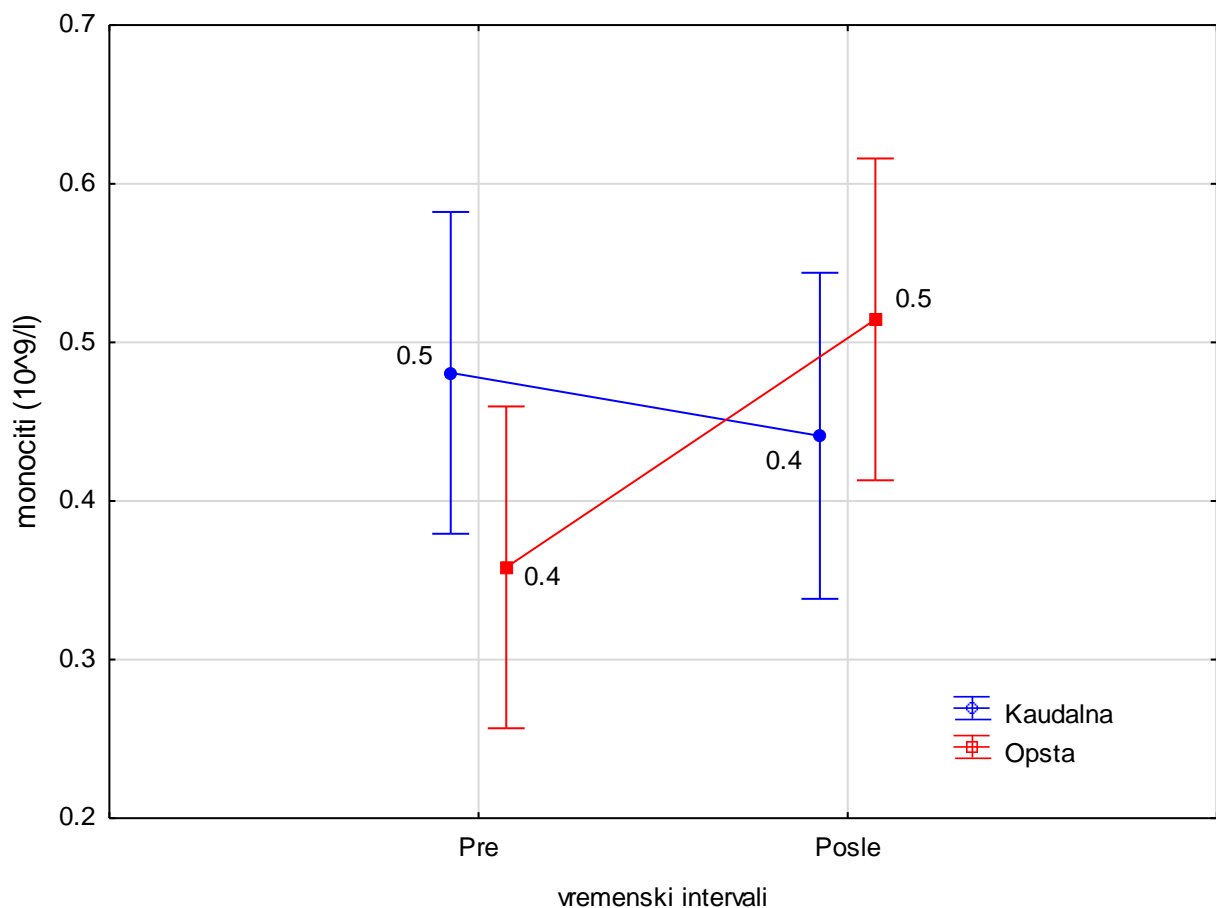
5.5.4. Monocitni granulociti - monociti

Kada se posmatra nivo monocita, Vilkoksonovim testom parova je dobijeno da u kaudalnoj grupi ne postoje statistički značajne razlike u prosečnim vrednostima pre i posle operacije ($z=0.102, p=0.918$), dok kod opšte grupe postoje statistički značajne razlike u nivou monocita, pre i posle operacije, ($z=3.36, p<0.01$), s time da je nivo monocita u kaudalnoj grupi niži, a u opštoj grupi viši posle operacije. Kada se porede dve grupe, Man-Vitnijevim testom je dobijeno da se pre operacije nivo monocita statistički značajno ne razlikuje između grupe „K“ i „O“, ($z=1.31, p=0.191$), s time da je prosečna vrednost monocita u grupi „K“ viša od prosečne vrednosti u grupi „O“. Posle operacije takođe ne postoji statistički značajna razlika između vrednosti monocita između ove dve

grupe, a vrednost monocita u grupi „O“ viša ($z=0.64$, $p=0.521$).

Primenom analize varijanse za ponovljena merenja, na vrednosti monocita kod dve grupe, merenih pre i posle operacije, dobijeno je da ne postoji statistički značajna interakcija između grupe i vremena, što znači da se ponašanje nivoa monocita kod ove dve grupe statistički značajno ne razlikuje tokom vremena ($F=3.62$, $p=0.059$). Poređenje srednjih vrednosti neutrofila kod obe grupe, pre i posle operacije, prikazane su na grafikonu 15.

Grafikon 15. Prikaz srednjih vrednosti monocita kod obe grupe, pre i posle operacije



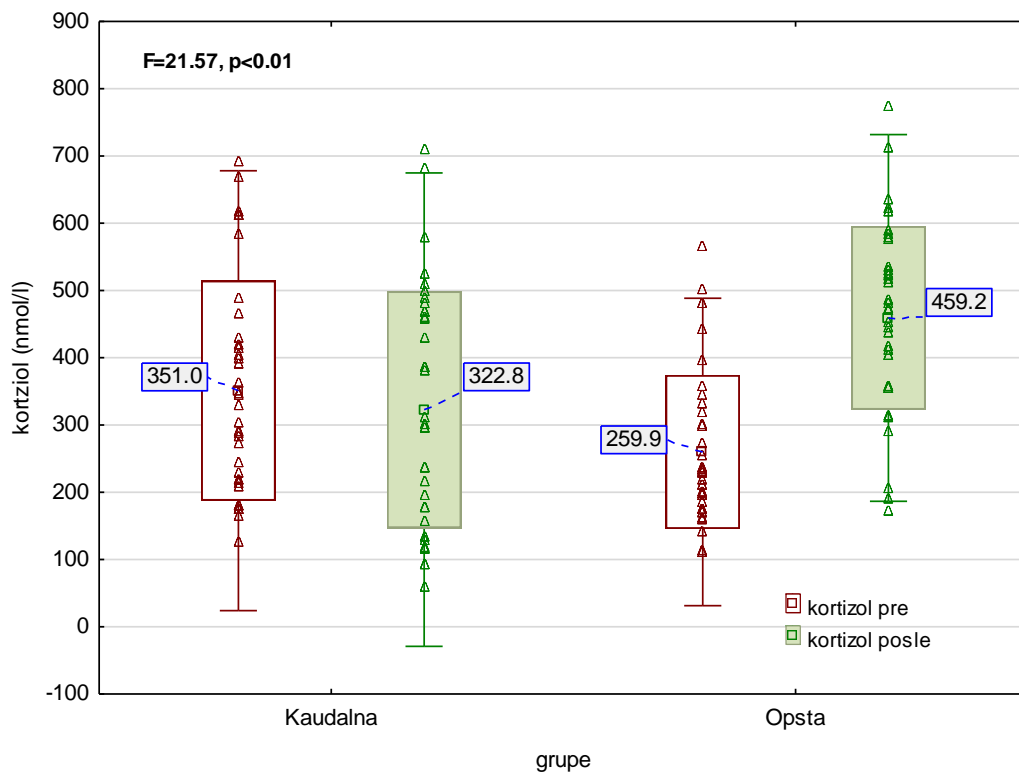
5.6.4. Kortizol

Kada se posmatra nivo kortizola, Vilkoksonovim testom parova je dobijeno da u kaudalnoj grupi ne postoje statistički značajne razlike u prosečnim vrednostima pre i posle operacije ($z=0.841$, $p=0.400$), dok kod opšte grupe postoje statistički značajne razlike u nivou kortizola, pre i posle

operacije, ($z=4.84$, $p<0.01$), s time da je nivo kortizola u kaudalnoj grupi niži, a u opštoj grupi viši posle operacije. Kada se porede dve grupe, Man-Vitnijevim testom je dobijeno da se pre operacije nivo kortizola statistički značajno razlikuje između grupe „K“ i „O“, ($z=2.56$, $p=0.0104$), s time da je prosečna vrednost kortizola u grupi K viša (351mmol/l) od prosečne vrednosti u gupi „O“ (259.9mmol/l). Posle operacije takođe postoji statistički značajna razlika između vrednosti kortizola između ove dve grupe, s tim da je vrednost kortizola u grupi „O“ viša (459.2mmol/l) nego u grupi „K“ (322.8nmol/l) ($z=3.43$, $p<0.01$).

Primenom analize varijanse za ponovljena merenja, na vrednosti kortizola kod dve grupe, merenih pre i posle operacije, dobijeno je da postoji statistički značajna interakcija između grupe i vremena, što znači da se ponašanje nivoa kortizola kod ove dve grupe statistički značajno razlikuje tokom vremena, ($F=21.57$, $p<0.01$). Raspodela vrednosti kortizola kod obe grupe, pre i posle operacije, prikazane su na grafikonu 16.

Grafikon 16. Prikaz raspodele vrednosti kortizola kod obe grupe, pre i posle operacije

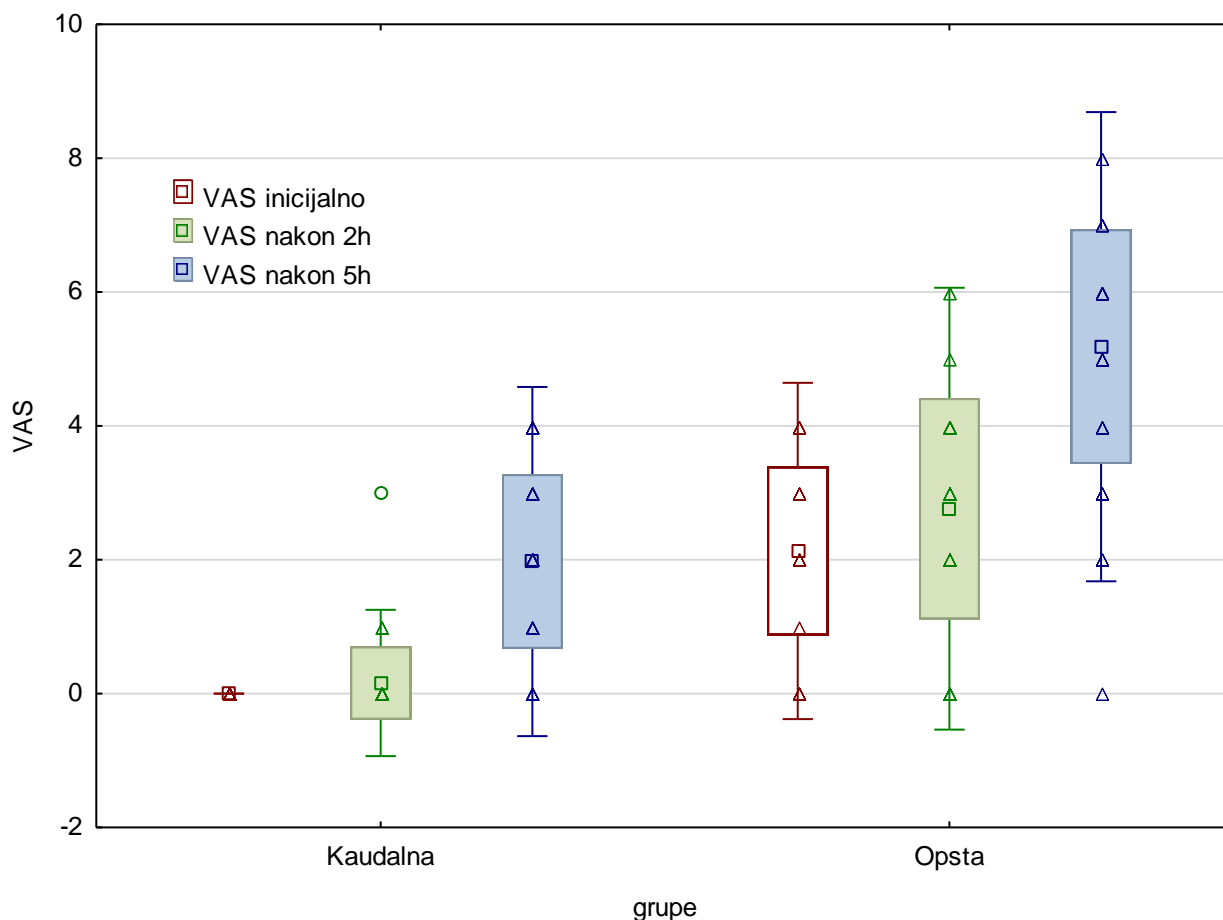


5.7. Analiza postoperativnog bola

Postoperativni bol je ispitivan u 3 navrata: prvo u sobi za postanestezijski nadzor 30 minuta nakon buđenja, zatim 2 sata posle i 5 sati nakon buđenja i završetka operacije. Za merenje nivoa postoperativnog bola korišćena je VAS skala i skala lica (Wong-Baker). Svi pacijenti u grupi „K“ su dobili kaudalni blok preoperativno, a svi pacijenti u grupi „O“ su intraoperativno dobijali boluse fentanila, a na kraju operacije Paracetamol 15mg/kg iv. U slučaju postojanja bola, u ispitivanim vremenskim intervalima, tj. ako je na VAS skali i skali lica jačina bola bila 4, ili više od 4, ordiniran je Paracetamol iv. U slučaju da u posmatranom periodu bol nije kupiran sa dve doze Paracetamola, pacijent bi u tom slučaju dobijao intravenski Ketorolak.

U grupi K inicijalno kod svih pacijenata vrednosti su bile 0, u drugom merenju nakon 2h prosečna vrednost je iznosila 0.16 ± 0.55 , a nakon 5h je bila 1.97 ± 1.33 . U grupi „O“ inicijalna zabeležena prosečna vrednost je iznosila 2.13 ± 1.26 , nakon 2h 2.76 ± 1.65 i u trećem merenju 5.18 ± 1.75 . U sva tri momenta merenja skalama bola, pronađene su statistički značajno više vrednosti u grupi „O“ u poređenju sa grupom „K“: inicijalno ($z=6.11$, $p<0.01$), nakon 2 časa ($z=5.84$, $p<0.01$) i nakon 5 časova ($z=6.33$, $p<0.01$). Distribucija pacijenata na osnovu vrednosti na skali bola (VAS/skala lica) po grupama, prikazana je na grafikonu 17.

Grafikon 17. Distribucija pacijenata po grupama, na osnovu vrednosti na skali bola (VAS/skala lica)



U skladu sa navedenim nalazima u grupi „O“, postoperativno utvrđena je statistički značajno veća prosečna potrošnja paracetamola ($35.52 \pm 8.11 \text{ mg/kg}$), u poređenju sa grupom „K“ ($13.02 \pm 7.93 \text{ mg/kg}$). Takođe, u grupi „O“ prosečna potrošnja ketorolaka je iznosila 0.47 ± 0.5 , dok u grupi „K“ nije bilo potrebe za 3.dozom analgetika, odnosno za ketorolakom (tabela 4.).

Tabela 4. Potrošnja analgetika u postoperativnom periodu

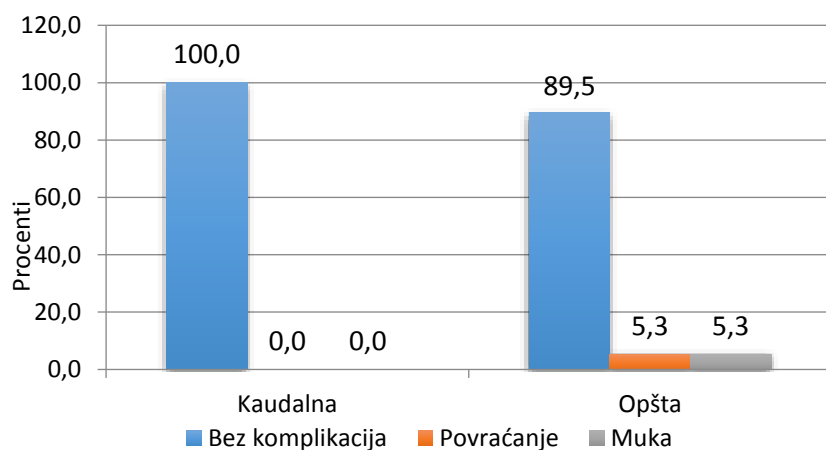
Analgetici u postoperativnom periodu	Kaudalna grupa		Opšta grupa		Z	p- vrednost
	X	SD	X	SD		
Paracetamol (br.doza)	0.578	0.551	2.421	0.500	7.38	0.000
Paracetamol (mg/kg)	13.026	7.930	35.526	8.119	6.98	0.000
Ketorolak (br.doza)	/	/	0.473	0.506	/	/
Ketorolak (mg/kg)	/	/	0.250	0.323	/	/

5.6. Analiza komplikacija

Tokom anestezije i u postoperativnom periodu su praćene u beležene komplikacije anestezije. Od komplikacija javile su se mučnina (u 5,3%) i povraćanje (u 5,3%) i to samo u grupi „O“.

Pirsonovim hi-kvadrat testom je dobijeno da ne postoje statistički značajne razlike među grupama u odnosu na komplikacije ($\chi^2 = 4.22$, $p=0.121$). Komplikacije koje su se javile u postoperativnom periodu, među grupama, prikazane su na grafikonu 18.

Grafikon 18. Postoperativne komplikacije između grupa



5. DISKUSIJA

Hirurška intervencija predstavlja specifičnu stresnu situaciju kako za dete, tako i za roditelje. No, tokom poslednjih nekoliko decenija beleži se značajno smanjenje perioperativnog morbiditeta i mortaliteta, zahvaljujući boljem poznavanju i razumevanju patofiziologije, boljoj optimizaciji stanja pacijenata, upotrebi novijih i sigurnijih lekova, razvoju kontinuiranog monitoringa i savremenom tretmanu u jedinicima hirurške intenzivne terapije. Sve navedeno, primenjuje se u cilju obezbeđivanja sigurnog i pozitivnog ishoda operacije, koji predstavlja ključni faktor u razvoju moderne anestezije i hirurgije. Najznačajniji pomak u razvoju veće bezbednosti tokom anestezije poslednjih godina, uzrokovan je boljim razumevanjem niza fizioloških promena povezanih sa odgovorom organizma na stres, koji nastaje kao posledica anestezije i hirurške intervencije (31).

U svetu se rutinski primenjuju različite anesteziološke tehnike, kako bi se bol i stres, kao i njihove posledice, sveli na minimum. Urološke operacije se kod dece mogu izvesti u opštoj anesteziji i/ili regionalnoj anesteziji, a najčešće korišćena tehnika regionalne anestezije u pedijatrijskom uzrastu je kaudalni blok (93). Skoro jedna četvrtina svih anestezija izvedenih u dečjem uzrastu uključuju regionalnu anesteziju (50). Od svih vrsta regionalne anestezije koji se primenjuju kod dece, najčešći su „single shot“ kaudalni blokovi (34-40%). Kada se kaudalni blok posmatra u odnosu na centralne, neuroaksijalne blokove, njegov udeo se kreće od 80% u evropskim centrima, do čak 97% u Americi (50, 94).

Usled veoma malog broja prospektivnih, randomiziranih kontrolisanih studija teško je nedvosmisleno i iskustveno favorizovati regionalnu anesteziju u odnosu na opštu anesteziju ili u odnosu na primenu sistemskih analgetika u dečjem uzrastu (58). Uzimajući ovu činjenicu u obzir, sa sigurnošću možemo potvrditi da je postojala potreba da se sprovede istraživanje koje bi ustanovilo da li postoji klinički i ekonomski značajna razlika u efektima opšte anestezije sa kaudalnim blokom u poređenju sa efektima izazvanim samo opštom anestezijom.

Istražujući ovu problematiku u savremenoj literaturi, uočena je i potreba za egzaktnim određivanjem nivoa stresa kod dece koja su primila opštu anesteziju, kao i kod one dece kojima je data kombinacija opšte i kaudalne anestezije.

6.1. Osnovni podaci o ispitanicima, hirurškim intervencijama i primenjenim vrstama anestezije

Sprovedeno istraživanje je bilo prospektivno, randomizirano, kontrolisano i kliničko. Istraživanjem je obuhvaćeno 80 dečaka, kod kojih su bile indikovane urološke intervencije, a koji su slučajnim uzorkom podeljeni u dve jednake grupe. U prvoj grupi dečaka primenjena je samo opšta anestezija, dok je kod druge, uz opštu anesteziju, primenjen i kaudalni blok.

S obzirom da smo želeli da izbegnemo uticaj polnih prepubertetskih i pubertetskih hormonskih promena kao i uticaj hormonalnih poremećaja koji se javljaju prilikom akutnih i hroničnih oboljenja usled odgovora organizma na stres, u ovo istraživanje su bili uključeni samo zdravi dečaci uzrasta od 2 do 5 godina. Prema literaturnim podacima dobijenim iz dve najveće multicentrične studije, koje su ispitivale učestalost i morbiditet regionalne anestezije kod pedijatrijskih pacijenata, najčešće se izvode kaudalni blokovi kod dece u uzrastu od 12 meseci do 3 godine (50, 94). Prosečna starost ispitivanih pacijenata u našem istraživanju je iznosila 3.79 ± 1.02 godina i nije bilo statistički značajne razlike u godinama među ispitanicima obeju grupa. Ovaj podatak se uklapa u literaturne podatke i rezultate koje su dobili Ekofi (Ecoffey) i Polaner. Takođe, nije bilo ni značajne razlike u telesnoj masi naših ispitanika. Dečaci su imali prosečnu telesnu težinu 17.49 ± 4.00 kg, i to u rasponu od 11 do 25 kg. Stoga su grupe bile u potpunosti komparabilne, jer su svi ispitivani pacijenti bili muškog pola, ujednačene starosne strukture i telesne mase, bez komorbiditeta. Neposredno pre operacije kod jednog pacijenta je utvrđena hipoglikemija, kod 3 pacijenta se razvila akutna infekcija, a kod jednog dečaka se intraoperativno pojavilo crvenilo u sakralnoj regiji, tako da su ti pacijenti isključeni iz daljeg

ispitivanja. Slični su razlozi za isključivanje iz istraživanja kod studija koje su ispitivale kaudalnu anesteziju, a pojava hipotermije je bila dodatni razlog za isključivanje iz istraživanja (90-92). Naime, Gaitini je sa saradnicima ispitivao uticaj kaudalne anestezije na nivo perioperativnog stresa, prateći nivo noradrenalina i adrenalina kod dece kojima je rađena ingvinalna herniorafija, a iz studije je isključeno nekoliko dece kod koje se tokom operacije razvila hipotermija, jer ima značajan uticaj na nivo hormona (92).

Grupe su bile komparabilne i u odnosu na vrstu hirurške intervencije i nisu se statistički razlikovale. U obe ispitivane grupe rađene su sledeće hirurške intervencije: operacije nespuštenog testisa (orhidopeksija), operacije preponske kile (herniektomija ingvinalis), cirkumcizije i operacije hidrocele. U obema grupama, ingvinalna herniektomija je bila najzastupljenija, u grupi „O“ je bilo 22 (57,9%), a u grupi „K“ je bilo 24 (63,2%). Ova vrsta operacija se najčešće sreće i u stručnim radovima, u okviru kojih su autori proučavali kaudalne blokove (95).

Prosečno trajanje hirurških intervencija u celokupnom uzorku iznosilo je 33.41 ± 7.58 minuta, sa rasponom od 20 do 45 minuta. Prosečno trajanje operacije u grupi „O“ je bilo duže u poređenju sa prosečnim trajanjem u grupi „K“, ali ta razlika nije bila statistički značajna, stoga su grupe bile komparabilne u i odnosu na dužinu trajanja hirurške intervencije. Kod jednog pacijenta operacija je neplanirano trajala duže od 60 minuta, stoga je pomenuti pacijent bio isključen iz daljeg istraživanja. Dužina operacija se uklapa u literaturne podatke (95).

Kod grupe „K“, pacijenti su nakon uvoda u opštu anesteziju dobijali „single-shot“ kaudalni blok. Zbog toga je i ukupno vreme provedeno u opštoj anesteziji u grupi „K“ bilo i statistički duže (64.76 ± 6.57 minuta; u rasponu od 55 do 75 minuta) u poređenju sa grupom „O“ (42.18 ± 7.36 minuta; u rasponu od 30 do 63 minuta).

Navedene urološke operacije kod dece se mogu izvesti u opštoj i/ili regionalnoj anesteziji, a sam izbor anestizološke tehnike zavisi od više faktora. U mnogim zdravstvenim

centrima regionalna anestezija u kombinaciji sa opštom anestezijom/analgesijom je postala standardna tehnika izbora u zbrinjavanju uroloških operacija. Naime, deca u navedenom uzrastu su generalno nekooperabilna i uplašena. Zbog straha od bola i od odvajanja od roditelja uglavnom ne saraduju, te je identifikacija anatomskih/ultrazvučnih orijentacionih tačaka kao i samo plasiranje igle i izvođenje bloka otežano i praktično onemogućeno. Zbog svega navedenog, regionalni blokovi se kod dece u ovom uzrastu najčešće izvode u opštoj anesteziji ili dubokoj analgesiji, kada je omogućeno mirovanje deteta (96). Međutim, sa druge strane, opšta anestezija suzbija fiziološke „alarme“: nema bola u slučaju intraneuralne injekcije, a konvulzije izostaju nakon intravaskularnog ubrizgavanja (97). Iako su u stručnoj javnosti prisutne mnoge kontroverze vezane za bezbednost regionalne anestezije kod dece – a koja su već u opštoj anesteziji - kao i za davanje tzv. „duple anestezije“, malo je stvarnih dokaza koji bi potvrdili da je to zaista rizično (98). Prema preporukama donesenim konsenzusima od strane vodećih nacionalnih udruženja za regionalnu anesteziju, većina regionalnih tehnika može biti primenjena u opštoj anesteziji ili dubokoj sedaciji kako bi se na taj način postigla maksimalna bezbednost i smanjila incidenca morbiditeta i mortaliteta (50).

U ovom istraživanju, pre kaudalnog bloka, deca su uvedena u opštu intravensku anesteziju (TIVA). Kako bi se smanjio preoperativni strah, neizvesnost i anksioznost, koji se ubrajaju u faktore koji aktiviraju hormonalni odgovor na stres (99), svako dete (kao i deca koja su učestvovala u studiji) je dan pre operacije, prošlo psihološku pripremu, koja predstavlja svakodnevnu praksu Klinike za dečju hirurgiju. Svrha preoperativne psihološke pripreme je da pacijenta i njegove roditelje/staratelje detaljno upozna sa svim koracima perioperativnog perioda i na taj način smanji neizvesnost, a samim tim i anksioznost. Utvrđeno je da informisanje deteta o iskustvima koji slede, a u skladu sa uzrastom svakog deteta i prilagođavanjem njegovim potrebama i specifičnostima, ima mnogobrojne pozitivne efekte. Dokazano je da dobra preoperativna psihološka priprema: smanjuje broj dana potrebnih za

oporavak, kao i broj bolničkih dana, smanjuje incidencu posttraumatskog stresnog poremećaja i potrošnju lekova, a poboljšava saradnju sa medicinskim osobljem i celokupno psihofizičko funkcionisanje i oporavak pacijenata (100).

Na sam dan operacije, boraveći u sobi za premedikaciju sa roditeljima, svi ispitanici su bili premedicirani midazolamom u cilju sedacije, jer samo plasiranje intravenske kanile može predstavljati traumatično iskustvo i za odrasle pacijente, a pogotovo za decu i može aktivirati odgovor organizma na stres. Iz tog razloga je svim pacijentima plasirana intravenska kanila, trideset minuta nakon premedikacije, kada su pacijenti bili sedirani.

6.2. Karakteristike kaudalne anestezije

Prosečno trajanje kaudalne anestezije u celokupnom uzorku iznosilo je 263.68 ± 70.50 minuta ($4,39 \pm 1,17$ sati), sa rasponom od 120 do 360 minuta (2-6h). U ovom istraživanju, kao i u sličnim studijama, trajanje kaudalnog bloka definisano je vremenom kada se bol počeo javljati tj. kada se dete prvi put požalilo na bol, i kada je postoperativno ordiniran prvi analgetik. Trajanje kaudalnog bloka u našem istraživanju u skladu je sa dostupnim literaturnim podacima, u kojima je kaudalni blok najčešće trajao 3,6 - 4,8h (101).

Prema podacima iz literature, izvođenje kaudalne anestezije je relativno jednostavno i lako se uči, mnogo lakše nego izvođenje lumbalne epiduralne ili čak spinalne anestezije kod odraslih (102). Orijentacione tačke se mogu pouzdano identifikovati čak i kod novorođenčadi i odojčadi, što doprinosi sigurnom izvođenju tehnike u svim starosnim grupama (81).

U studiji koja je istraživala krivulju učenja, specijalizanti koji nisu imali ranija iskustva u pedijatrijskoj anesteziji ili u izvođenju kaudalnih blokova, imali su stopu uspešnosti izvođenja od oko 80%. Stope uspeha ovih neobučanih specijalizanata su bile niže, ali uporedive sa stopom uspešnosti iskusnih pedijatrijskih anesteziologa (95, 102). U našoj studiji, izvođenje kaudalnog epiduralnog bloka je bilo uspešno u 100% slučajeva, i to uglavnom prilikom prve punkcije

(84.2%), dok je 7,91% slučajeva uspelo iz druge punkcije. Ovako visoka stopa uspešnosti u našem istraživanju se može objasniti činjenicom da kaudalni blok nisu izvodili neiskusni specijalizanti, već pedijatrijski anesteziolozi. Takođe, doprinoseći faktor ovako visokoj stopi uspešnosti, predstavlja upotreba ultrazvučne dijagnostike. Naime, u slučajevima kada je bila neophodna i 3. punkcija, primenili smo ultrazvučno navođenje (ukupno 7.89%) i time smanjili rizik za pojavu eventualnih komplikacija.

Poslednjih godina, sve veću popularnost stiče ultrazvučna vizualizacija prilikom izvođenja kako regionalne anestezije tako i kaudalne anestezije. Ultrazvuk se može koristiti kao pomoćno sredstvo u kaudalnim blokovima, jer pruža sliku u realnom vremenu, pod kontrolom oka možemo plasirati iglu i verifikovati njen položaj u epiduralnom prostoru i pratiti samo širenje anestetika. Takođe, intravaskularne i intratekalne injekcije mogu se izbeći ultrazvučnom vizualizacijom (103). Ultrazvuk je siguran, bez radijacionog zračenja, jednostavan za izvođenje i može biti od velike koristi kod pacijenata sa anomalijama kičmenog stuba (104).

Izvođenje regionalnog bloka može dovesti do različitih komplikacija, od kojih bi većina mogla biti izbegnuta savladavanjem pravilne tehnike, korišćenjem odgovarajuće opreme kao i primenom osnovnih pravila bezbednosti. Studija velikih razmera pokazala je da je odabir neodgovarajuće opreme doveo do razvoja preventabilnih neuroloških komplikacija (105). Iz ove studije jasna je preporuka da je potrebno koristiti igle proporcionalne uzrastu i težini deteta, s obzirom da trauma tkiva opada sa dijametrom igle i nije preporučljivo koristiti istu opremu kod dece kao i kod odraslih (81). Danas je na tržištu dostupan veliki broj pedijatrijskih epiduralnih kaudalnih igala različitih vrsta i veličina, uključujući igle sa i bez mandrena, sa tupim ili oštrim vrhom, sa ili bez priključne linije za ubrizgavanje, širine u rasponu od 22 do 25 G (106). Pretpostavlja se da korišćenje igala bez mandrena može povećati rizik za nastanak epidermoidnih tumora nakon punkcije, jer epidermalno tkivo na taj način može ući u kičmeni

prostor (107). No ipak, učestalost stečenih epidermoidnih tumora je toliko mala, da su sporadični izveštaji o pojedinačnim slučajevima jedini izvor dostupnih podataka (108, 109). Studija iz 2008. godine sugerira da je ćelijski transport bilo kojim vrstama kaudalnih igala, ograničen samo na ćelije epitela bez jedra (110). Ako se ovome doda i vrlo mali rizik od slučajne punkcije tvrde moždanice tokom kaudalne anestezije u poređenju sa epiduralnom anestezijom u ostalim nivoima, rizik od razvoja epidermoidnih tumora nakon kaudalne anestezije je izuzetno nizak.

U svakom slučaju, u našem istraživanju, što je i u skladu sa preporukom i praksom većine centara, koristili smo hipodermne, epiduralne igle sa mandrenom i zaobljenim vrhom odgovarajuće veličine za uzrast i težinu ispitanika, što predstavlja odgovarajuću i humanu strategiju izbegavanja širenja epidermalnog tkiva.

Danas su levobupivakain 0,125-0,25% i ropivakain 0,1-0,375%, najčešće korišćeni lokalni anestetici za kaudalnu blokadu u pedijatrijskoj populaciji, jer imaju najmanju toksičnost od svih lokalnih anestetika. Lokalni anestetici se upotrebljavaju u zapremini od 0,5-1,5 ml/kg u zavisnosti od željenog nivoa dermatoma (74, 85). Da bi se obezbedio adekvatan nivo analgezije tokom kaudalne blokade i da bi se izbegli neželjeni efekti, neophodno je izračunati odgovarajuću količinu lokalnog anestetika. U savremenoj stručnoj literaturi se raspravlja o brojnim razlozima koji utiču na neželjeno kranijalno širenje lokalnih anestetika. Oni uključuju telesnu težinu, visinu, uzrast i brzinu ubrizgavanja anestetika. U pedijatrijskoj regionalnoj anesteziji, formule na osnovu telesne težine imaju dugu tradiciju, ali za izračunavanje doze lokalnog anestetika treba više podataka od same težine pacijenta. Takođe, treba uzeti u obzir i željeni nivo dermatoma, imajući na umu poznatu činjenicu da se zapremina epiduralnog prostora kontinuirano povećava u kranijalnom smeru. Novija studija došla je do zaključka da srednje količine potrebne da se zahvate dermatomi na nivoima L1/T10/T6 iznose od 1.30/1.57/1.78 ml/kg (111). Dakle, opravdane su preporuke prema postojećim smernicama

utvrđenim prema formuli koju je uveo E. Armitaž (Armitage) davne 1979.godine (112), sa kojom se sa 0,5 ml/kg dostizanje sakralnog dela, sa 1 ml/kg lumbalnog dela, a sa 1.25 ml/kg dostizanje dermatoma srednjeg toraksa (75).

U našem istraživanju za postizanje kaudalnog bloka koristili smo 0,25% levobupivakain, zbog vrlo malog rizika za razvoj toksičnosti i to prosečno u dozi od 2.44 ± 0.288 mg/kg tj. u zapremini od 0.976 ± 0.115 ml/kg, što je u skladu sa postojećim smernicama za postizanje Th10 dermatoma, koji je neophodan za bezbedno izvođenje spomenutih uroloških operacija (75).

6.3. Intraoperativna potrošnja lekova i infuzija

Uvod u anesteziju je bio isti za sve ispitanike i sastojao se od intravenskog anestetika propofola (2-3 mg/kg), mišićnog relaksanta rokuronijuma (0,6-1mg/kg) i opioidnog analgetika fentanila (1-2mcg/kg). Utvrđena je statistički značajno veća količina fentanila i propofola za uvod u grupi „O“, dok u količini rokuronijuma nije bilo statistički značajne razlike među grupama. Svi ispitanici, iz obe grupe, dobili su doze fentanila i propofola u preporučenom opsegu, stim da je u grupi “O” prosečna uvodna doza fentanila bila 1.32 ± 0.42 mcg/kg, dok je u grupi “K” bila 1.04 ± 0.18 mcg/kg, a prosečna uvodna doza propofola 2.63 ± 0.39 mg/kg u grupi “O” i 2.30 ± 0.29 mg/kg u grupi “K”. Jedno od mogućih objašnjenja, te nenamerno proizvedene razlike, može biti da je uvod u grupi “O” bio izveden sa malo većim dozama (za 0.28 mcg/kg fentanila i za 0.33 mg/kg propofola), kako bi se nadoknadilo što ispitanici nisu dobijali dodatnu analgeziju - kaudalnu anesteziju. U daljem istraživanju smo došli do zaključka da je i pored navedene razlike bolja analgezija postignuta u grupi “K”.

Održavanje anestezije kod ispitanika u obema grupama obavljano je kontinuiranom infuzijom propofola, a po potrebi ponavljane su bolus doze fentanila i mišićnog relaksanta rokuronijum-bromida. Na kraju anestezije je po potrebi primenjivana reverzija

neuromuskularnog bloka (neostigmin u kombinaciji sa atropinom, u odnosu 2:1). Nije bilo statistički značajne razlike u potrošnji propofola za održavanje anestezije, ali je u grupi "O" zabeležena statistički značajno veća ukupna potrošnja propofola. Ovaj podatak ukazuje na činjenicu da se primenom kaudalnog boka smanjuje potreba za anestheticima i analgeticima čime se smanjuje i rizik od nastanka neželjenih dejstava pojedinih lekova. Opšta anestezija može biti održavana intravenskim anestheticima, inhalatornim anestheticima ili kombinacijom navedenih lekova. U našem istraživanju koristili smo intravenski anestetik - propofol, i za uvod i za održavanje. Naime, inhalatorni anestetici mogu izazvati hiperalgeziju i egzacerbaciju periferne i centralne senzitivacije, kao odgovor na hiruršku intervenciju. U pojedinim studijama je dokazano da propofol ima suprotne efekte: vrši supresiju nociceptivne transmisije neurona i na taj način može značajno smanjiti potrebu za analgeticima u neposrednom postoperativnom periodu (113).

Pored propofola, za održavanje anestezije, nije bilo ni utvrđene statistički značajne razlike u potrošnji rokuronijuma i neostigmina. Naime, jedan od faktora stimulacije stresnog odgovora predstavlja i „plitka“ anestezija, koja rezultira aktiviranjem HPA osovine i jakom reakcijom odgovora na stres. U našem istraživanju svi pacijenti, bez obzira kojoj su grupi pripadali, nisu se razlikovali po količini anestetika, mišićnog relaksanta i reverzije neuromuskularnog bloka koje su dobili. Takođe su dobili preporučene doze koje su neophodne za održavanje adekvatne dubine anestezije i mišićne relaksacije (114).

Smanjenje cirkulišućeg volumena predstavlja jedan od primarnih faktora stimulacije stresnog odgovora. U cilju održavanja adekvatnog intravaskularnog volumena, svi ispitanici su primali kontinuiranu infuziju Hartmanovog rastvora intraoperativno, ordiniranu u skladu sa telesnom masom, satima preoperativnog gladovanja i gubicima u „trećem prostoru“ izazvanim vrstom operacije, prema preporukama savremene literature (115). Među grupama nije bilo utvrđene statistički značajne razlike u količini dobijene infuzije.

6.4. Klinički monitoring

Tokom anestezije korišćen je standardni, osnovni monitoring, koji podrazumeva praćenje elektrokardiograma, automatizovano neinvazivno merenje arterijskog pritiska, pulsne oksimetrije, količine ugljendioksida u izdahnutom vazduhu i respiratornog monitoringa tokom mehaničke ventilacije pluća (116). Analizirane su izmerene vrednosti pulsne oksimetrije, pulsa i arterijskog krvnog pritiska u osam vremenskih intervala i to: inicijalne vrednosti pre uvoda, vrednosti neposredno nakon uvoda, vrednosti pre incizije, 5', 15' i 25' nakon hirušskog reza, neposredno pre završetka hirurške intervencije i vrednosti prilikom buđenja iz opšte anestezije (vrednosti za end-ekspiratorni ugljen-dioksid merene su u 6 navrata, nakon obezbeđivanja disajnog puta - izostavljene su vrednosti pre uvoda i prilikom buđenja).

Statističkom obradom podataka je pokazano da se ispitanici nisu značajno razlikovali po vrednostima SpO₂ u svim navedenim merenjima u odnosu na grupu tj. vrstu anestezije koju su dobili. Posmatranjem uticaja vremena na vrednosti SpO₂, primećeno je da je u svakoj grupi SpO₂ u posmatranom vremenskom intervalu porastao, ali bez statističke značajnosti. Ovaj porast vrednosti SpO₂, tokom vremena, može se objasniti preoksigenacijom 100% kiseonikom i korišćenjem smeše gasova (O₂:vazduh=50:50%) u kojoj ima značajno više kiseonika nego u sobnom vazduhu, kao i adekvatnom kontrolisanom mehaničkom ventilacijom i anestezijom. S obzirom na to da hipoksija predstavlja jedan od najjačih primarnih stimulusa aktivacije odgovora organizma na stres, značajano je da u našem istraživanju ni kod jednog pacijenta, ni u jednom momentu nije došlo do razvoja hipoksije, a SpO₂ je tokom intervencije, u svim ispitivanim vremenskim intervalima bio u granicama referentnih vrednosti.

Analizom dobijenih podataka nismo utvrdili ni statistički značajnu razliku u vrednostima EtCO₂ u odnosu na grupu ispitanika, tj. vrstu anestezije. Merenje EtCO₂ je manje specifična metoda, međutim kao što se i u literaturi navodi, monitoring EtCO₂ je neophodan radi procene adekvatne ventilacije (116). Posmatranjem uticaja vremena na vrednosti EtCO₂

primetili smo da su u svakoj posmatranoj grupi vrednosti EtCO₂ tokom vremena opadale, što se može objasniti činjenicom da se prilikom obezbeđivanja disajnog puta jedan određeni kratkotrajni period pacijent ne ventilira, te dolazi do akcidentalnog nakupljanja CO₂. U daljem toku dolazi do pada EtCO₂, i to prilikom postavljanja pacijenta na mehaničku ventilaciju i obezbeđivanjem adekvatnog minutnog volumena. Hiperkapnija predstavlja jedan od primarnih stimulusa aktivacije odgovora organizma na stres, a važno je istaći da u našem istraživanju, ni kod jednog pacijenta ni u jednom momentu nije došlo do hiperkapnije. Takođe, zabeležene vrednosti EtCO₂ tokom intervencije, bile su u svim ispitivanim grupama u granicama referentnih vrednosti.

Hemodinamske promene izazvane kaudalnom anestezijom još uvek nisu u potpunosti razjašnjene. Jedno od vladajućih objašnjenja je da se kod dece, tokom kaudalne anestezije, arterijski krvni pritisak održava zbog nižeg bazalnog simpatičkog tonusa prisutnog u dečjem uzastu (117, 118). Ovaj koncept je osporio Paien sa saradnicima, koji je utvrdio da kaudalna anestezija indukuje pomeranje krvi u deinervisanim donjim ekstremitetima (područja obuhvaćenim kaudalno blokadom), koje je praćeno refleksnom vazokonstrikcijom u preostalim, inervisanim, delovima tela (119). U jednoj skorašnjoj studiji detaljno su proučavani hemodinamski efekti kaudalne anestezije transezofagealnim doplerom. Zaključak te studije je da kaudalna anestezija ne utiče niti na promenu pulsa, niti na promenu medijalnog arterijskog pritiska. Međutim, utvrđen je značajan pad srčane ejskione frakcije kao i protoka kroz aortu, koji su bili povezani sa padom vaskularne rezistencije donje polovine tela. Ovi rezultati definitivno sugerišu da kaudalna anestezija rezultira simpatičkom blokadom koja uzrokuje arterijsku vazodilataciju donje polovine tela (120). Spram toga, sasvim je očekivano da u savremenoj, stručnoj literaturi ima sve više radova koji su za detekovanje vazodilatacije nakon simpatetomije koristili porast perfuzionog indeksa (PI) na donjim ekstremitetima uz upotrebu unapređenog pulsno oksimetra (121). Povećanje PI pruža bržu i egzaktniju potvrdu

simpatektomije usled epiduralne anestezije, nego promene temperature kože i arterijskog pritiska (122, 123).

U našem istraživanju, proverom statističke značajnosti prosečnih vrednosti srčane frekvence, uočeno je da su se ispitaničke grupe međusobno značajno drugačije ponašale tokom vremena. Naime, utvrđene su veće promene srčane frekvence kod isputanika u grupi "O" i pojava granične tahikardije (u 5.minutu nakon reza, 25. minutu nakon reza i posle buđenja), dok je srčana frekvencija kod ispitanika u grupi "K" bila u većoj meri ujednačena i kretao se u granicama referentnih vrednosti. Poređenjem vrednosti srčane frekvence u svakom pojedinačnom merenju, dobijene su više vrednosti u grupi "O", dok su statistički značajno veće vrednosti srčane frekvence bile u 5.minutu nakon reza, 25. minutu nakon reza i posle buđenja. Slično ponašanje utvrđeno je i nakon statističke obrade vrednosti sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska. Poređenjem vrednosti SP-a i DP-a u svakom pojedinačnom merenju, dobijene su statistički značajno veće vrednosti i SP -a i DP-a kod ispitanika u grupi "O", u poređenju sa ispitanicima iz grupe "K", i to prilikom svih osam merenja. Pojava granične hipertenzije uočena je u 5. minutu nakon reza, 25. minutu nakon reza i posle buđenja u grupi "O", dok su pacijenti u grupi "K" bili sve vreme normotenzivni. Takođe, utvrđeno je i da je arterijski pritisak ispitanika u obema grupama značajno varirao tokom vremenskih intervala merenja: u grupi "O" uočene su veće promene SP-a i DP-a, dok je u grupi "K" i SP i DP bio stabilniji.

Istražujući podatke iz literature, došli smo do sličnih rezultata: da kaudalni blok dat preoperativno smanjuje hemodinamske promene tokom hirurške intrevencije. U jednoj studiji, koja je na 70 pacijenata upoređivala uticaj kaudalnog bloka datog pre operacije i uticaj posle operacije na hemodinamske promene, utvrđeno je da promene sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska, kao i pulsa, u grupi koja je preoperativno dobila kaudalni blok, nisu bile od statističkog značaja (124). U drugoj, sličnoj studiji su, takođe, potvrdili da dodavanje kaudalnog bloka opštoj anesteziji značajno smanjuje aktivaciju stresogenog neurohormonalnog odgovora kod

dece, tokom ilioinguinalne herniorafije i dovodi do veće hemodinamske stabilnosti (125). Ovakvi podaci potvrđuju naše rezultate koji ukazuju na to da kaudalna blokada dodata opštoj anesteziji - blokirajući eferentne nervne puteve kičmene moždine - u manjoj meri aktivira simpatički autonomni nervni sistem, te dovodi do veće hemodinamske stabilnosti, nego prilikom davanja samo opšte anestezije.

6.5. Laboratorijski parametri

Glukoza predstavlja jedan od najvažnijih metaboličkih supstrata u našem organizmu. U odgovoru organizma na stres dolazi do smanjenog preuzimanja i iskorištavanja glukoze i to zbog inhibicije aktivnosti enzima piruvat dehidrogenaze i smanjenog nivoa insulina. S obzirom na to da hirurška intervencija predstavlja jedan od aktivatora stresogenog odgovora, pod uticajem kateholamina i kortizola dolazi do pojave hiperglikemije u perioperativnom periodu (126).

Istraživanje Nakamure i Takasakija je pokazalo da je porast glikemije usled hirurškog stresa sprečen primenom kaudalne analgezije. U toj studiji, postoperativna srednja vrednost glikemije u kaudalnoj grupi bila je niža u poređenju sa kontrolnom grupom (127).

U našem istraživanju utvrdili smo da su svi pacijenti, uključeni u istraživanje, bili normoglikemični, kako preoperativno, tako i postoperativno, ali su se nivoi glikemije kod ispitanika u obema grupama statistički značajno razlikovale tokom vremena. Poređenjem grupa, utvrđeno je da se nivo glikemije nije značajno statistički razlikovao među ispitanicima u obema grupama, dok je posle operacije uočena statistički značajna razlika. Zabeležene vrednosti glikemije u grupi "O" bile su više, što je najverovatnije posledica jačeg odgovora na stres koji se javio kod ispitanika u ovoj grupi. Istražujući literaturne podatke došli smo do sličnih podataka. Volf je sa saradnicima došao do zaključka da je epiduralna analgezija u većoj

meri suzbila perioperativno povećanje epinefrina, glukoze i ACTH, i to efikasnije od opšte anestezije sa opioidnim analgeticima (92).

Referentne granice niže koncentracije glukoze, izazvane kaudalnom anestezijom, verovatno su uzrokovane supresijom neurohumoralnog odgovora i antiinsularanih hormona.

Sa druge strane, hipoglikemija kod dece može nastati dugotrajnim preoperativnim gladovanjem (128). U našoj studiji se kod jednog ispitanika u grupi "K", preoperativno registrovala hipoglikemija, te je taj pacijent isključen iz daljeg istaživanja.

U stresu, zbog porasta kontrainsularnih hormona, indukovana je pojačana glikoneogeneza i glikogenoliza. Intenzivira se proces anaerobne glikolize, nagomilavaju se krajnji produkti piruvata koji se redukuju u laktate (129).

U našem istraživanju pratili smo i nivo laktata u krvi. Dobijeni rezultati potvrđuju statistički značajan porast laktata u grupi u kojoj ispitanici nisu dobili kaudalni blok. U grupi "O", kod svih pacijenata, vredosti laktata su se kratale od 1-2,5mmol/l. Na osnovu dobijenih rezultata može se pretpostaviti da je veća koncentracija serumske glukoze u grupi "O", a koja je uzrokovana jačom aktivacijom neurohumoralnog odgovora na stres, bila uzrok većeg porasta laktata. Vrednosti laktata do 2 mmol/l se u literaturi smatraju fiziološkim, dok se više vrednosti povezuju sa većim stepenom traume organizma (130).

Statističkom analizom vrednosti pH, utvrđeno je da ne postoji značajna interakcija između grupe i vremena, što znači da se ponašanje nivoa pH kod ove dve grupe nije značajno razlikovao tokom vremena. Ovakvi rezultati ukazuju da vrsta primenjene anestezije nije uticala na promenu pH vrednosti tokom anestezije. Međutim, poređenjem preoperativnih vrednosti, takođe nije utvrđena razlika vrednosti pH, dok je postoperativno utvrđeno da postoji statistički značajna razlika između vrednosti pH u ove dve grupe, s tim da je zabeležena vrednost pH u grupi "O" bila niža u odnosu na grupu „K“. Ovaj značajan pad pH u neposrednom postoperativnom periodu mogao je biti uzrokovan metaboličkom acidozom zbog viših

vrednosti laktata (131). Drugo moguće objašnjenje se odnosi na veću ukupnu količinu propofola koju je dobila grupa "O", a koja može izazvati nastanak metaboličke acidoze, s obzirom da primena propofola u značajnijim količinama ponekad može dovesti do takvog ishoda na šta ukazuju i podaci iz izraelskog rada, koji su izučavali primenu propofola u pedijatrijskim intenzivnim jedinicama (132).

Leukociti predstavljaju jedan od najbitnijih cirkulišućih elemenata našeg imunog sistema. Leukocitoza se može javiti u sklopu reakcije na infekciju, inflamaciju, traumu tkiva, stres ili biti u sklopu određenih fizioloških procesa. Tokom perioperativnog perioda, pojava leukocitoze je multifaktorijalna. Hirurška intervencija dovodi 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 (133). Grupa japanskih autora u svojim istraživanjima navode da neposredno nakon hirurške intervencije broj leukocita značajno raste u odnosu na broj pre operacije i da stepen produkcije leukocita, a naročito monocita, odražava stepen hirurškog stresa (134).

U našoj studiji, poređenjem dve grupe, uočeno je da se pre operacije nivo leukocita, neutrofila i monocita statistički značajno ne razlikuje između grupe "K" i "O". Postoperativno, takođe nije dobijena statistički značajna razlika u vrednostima leukocita i monocita između ove dve grupe, ali je utvrđeno da je vrednost neutrofila u grupi "O" bila značajno statistički viša. Vrednosti leukocita, neutrofila i monocita kod svih ispitanika u oba meranja su bile u granicama referentim za uzrast ispitanika.

U istraživanju smo zabeležili i postoperativni porast leukocita, neutrofila i monocita u obe ispitivane grupe, ali je uočeno da u grupi "K" taj porast nije statistički značajan, dok je u grupi koja je dobila samo opštu anesteziju to povećanje statistički značajno. Naši rezultati pokazuju da je kaudalna anestezija doprinela pojavi manje izraženog porasta leukocita.

Podaci iz literature ukazuju da kod odojčadi i dece, koncentracija kortizola u plazmi raste kao odgovor na hirurške stimuluse (135). U studija Kilnaniya sa saradnicima proučavane su promene serumske koncentracije prolaktina i kortizola kod dece, koja su imala hiruršku intervenciju u opštoj anesteziji. Studijom je utvrđeno da je kod pacijenata došlo do statistički značajnog povećanja serumske koncentracije kortizola i prolaktina kao stresnog odgovora organizma na intervenciju (136). U našem istraživanju utvrdili smo i da u grupi ispitanika koji su dobili samo opštu anesteziju, postoji statistički značajno veća koncentracija nivoa kortizola postoperativno, a u poređenju sa preoperativnim vrednostima. Sa druge strane, rezultati su pokazali da u grupi "K" nisu postojale statistički značajne razlike u prosečnim vrednostima kortizola pre i posle operacije. Statističkom obradom vrednosti kortizola kod ispitanika u obe grupe, merenih pre i posle operacije, utvrđeno je da postoji statistički značajna interakcija između grupe i vremena, što znači da se ponašanje nivoa kortizola kod ove dve grupe statistički značajno razlikuje tokom vremena. Postoperativno je zabeležen statistički značajno veći porast nivoa kortizola u grupi "O", u poređenju sa grupom "K".

Istražujući literaturne podatke došli smo do sličnih rezultata. Autori pojedinih radova ističu da primena epiduralne anestezije smanjuje perioperativni porast hormona kortizola. Salernova studija je utvrdila da primena epiduralne anestezije suzbija postoperativni porast kortizola, kod novorođenčadi i odojčadi (137). Murat je sa saradnicima takođe zaključio da je primena kaudalnog bloka uticala na smanjenje porasti kortizola i kateholamina, koji se javljaju kao odgovor na operacije ingvinalne herniorafije, orhidopeksije i hipospadije. U grupi koja je dobila kaudalni blok vrednosti postoperativnog kortizola (nakon 3h, 6h, 12h i 24h) ostale su u granicama normale, dok je kortizol u grupi koja je dobila samo opštu anesteziju bio povišen u sva 4 merenja. Ovo sugeriše da su i minimalne doze epiduralnog bupivakaina efikasne u smanjenju reakcije organizma na stresa tokom operacija kod dece (138).

U istraživanju japanskih autora, merene su koncentracije kortizola kod dece koja su dobila opštu anesteziju, i kod dece koja su dobila opštu sa kaudalnom anestezijom. Oni su vrednosti kortozola merili u 3 vremenska intervala: pre, za vreme i posle uroloških operacija. Rezultati su pokazali da je kaudalna anestezija suzbila porast kortizola tokom i posle operacije, u poređenju sa samo opštom anestezijom (127).

Naši rezultati, kao i podaci iz sličnih studija, pokazuju da kada se uz opštu anesteziju primeni i kaudalni blok, dolazi do značajno manjeg porasta kortizola, kao krajnjeg odgovora organizma na stres, i to verovatno usled slabije aktivacije HPA osovine nastale eferentnom blokadom na nivou kičmene moždine.

Uopšteno, nema mnogo studija u kojima je izvršeno poređenje nivoa stresa koji se javlja prilikom primene opšte anestezije, sa nivoom stresa koji se javlja u kombinaciji opšte sa kaudalnom anestezijom u dečjem uzrastu. Nijedna studija sa sličnom tematikom nije sprovedena na našim prostorima. Pregledom dostupne literature smo uočili da se jasno izdvajaju dve grupe studija. U prvoj grupi su studije koje ukazuju na to da regionalna anestezija u kombinaciji sa opštom, dovodi do veće redukcije bola i smanjenja odgovora oragnizma na stres u poređenju sa samo opštom anestezijom. Studije koje dokazuju da je nivo pokazatelja stresa niži kod dece koja su dobila kaudalni blok pre početka operacija, nego kod dece koja su bila samo u opštoj anesteziji, daleko su brojnije (99, 124, 139). Do sličnih rezultatat došle su i studije sprovedene i na eksperimentalnim životinjama in-vivo i in-vitro (140). Drugoj grupi pripadaju studije gde prednost regionalne anestezije nad opštom nije dokazana. U najznačajnijoj od njih, u kojoj je izvršena metaanaliza 13 velikih studija vezanih za najadekvatniju analgeziju posle hernijektomije kod dece, došlo se do zaključka da kaudalni blok - u poređenju sa samo opštom anestezijom i uobičajenom postoperativnom analgezijom - ne dovodi do smanjenja bola nakon operacije (141). Do sličnih rezultata došlo se i u studiji sprovedenoj na deci, a u kojoj su poređeni kaudalni blok i pudendalni blok (142).

Pregledom literature izdvajaju se i grupe studija u okviru kojih je ispitivan uticaj regionalne anestezije na nivo pokazatelja stresa kod odraslih pacijenata. Primjenjene metode u tim istraživanjima, kao i rezultati i zaključci do kojih su te studije došle, ne razlikuju se mnogo od metoda i rezultata istraživanja rađenih na deci (143,144).

Do koje mere je imunosupresija poželjna, ostaje i dalje predmet istraživanja. Toft navodi da opsežnost hirurškog zahvata ispoljava najsnažnije efekte u imunomodulaciji, te da se imunosupresivni efekti anestetika i ne mogu uporediti sa intezitetom imunosupresije, koja nastaje zbog samog hirurškog stresa (145). Imunomodulatorni efekat anestetika je još uvek nedovoljno ispitan, dok brojne studije prezentuju različite rezultate.

6.4. Postoperativni bol i komplikacije

Bol predstavlja jedan od primarnih aktivatora odgovora organizma na stres. U našem istraživanju utvrdili smo da kaudalni blok omogućava odličnu intraoperativnu i postoperativnu analgeziju. S obzirom da su ispitanici u grupi „K“ intrakaudalno dobili lokalni anestetik, nije bilo potrebe za ponavljanjem bolus doza fentanila intraoperativno. Ovo je bitan podatak, jer se smanjenjem ukupne količine opioida, smanjuje i pojava njihovih neželjenih dejstava kao što su: respiratorna depresija, muka, povraćanje, opstipacija, pruritis i dr. Naši rezultati se u potpunosti slažu sa podacima iz savremene literature, koji ukazuju da je kaudalni blok siguran i efikasan način obezbeđivanja intraoperativne analgezije kod pedijatrijskih bolesnika, uključujući i novorođenčad, blokirajući eferentne nociocptivne puteve (48).

Takođe, pored fentanila, naši rezultati dokazuju da dodavanjem kaudalnog bloka opštoj anesteziji dolazi do statistički značajno manje ukupne potrošnje i propofola, paracetamola i ketorolaka. U stručnoj literaturi, ostaje nejasno koji je uticaj regionalne anestezije na parametre dugoročnog ishoda. Ipak, s obzirom na tekuće rasprave o neurotoksičnosti lekova opšte

anestezije, posebno kod mlađe populacije pacijenata, predpostavlja se da regionalna anestezija može ponuditi neke prednosti, svojim uticajem na manju potrošnju anestetika i lekova perioperativno (Marhofer P, 2014).

Postoperativni bol je ispitivan u 3 navrata i u sva tri momenta merenja skalama bola, pronađene su statistički značajno više vrednosti u grupi "O" u poređenju sa grupom "K": inicijalno, nakon 2 sata i nakon 5 sati. U skladu sa tim nalazima u grupi koja je dobila kaudalni blok nije bilo potrebe za davanjem trećeg analgetika (ketorolaka) i ukupna potrošnja paracetamola je bila statistički značajno manja. Uvidom u aktuelnu literaturu mogli smo da uočimo slične rezultate: da je regionalna kaudalna anestezija efikasna u suzbijanju visceralnog bola i smanjivanju odgovora organizma na stres kod novorođenčadi i dece, zahvaljujući obezbeđivanju duboke intraoperativne i postoperativne analgezije, a uz minimalnu mogućnost nastanka poremećaja fizioloških funkcija ili pojave neželjenih efekata (50, 85, 92, 99, 124, 139).

Prednost smanjene potrošnje lekova, pored smanjenja njihovih neželjenih dejstava i neurotoksičnosti, može se ogledati i u smanjenju troškova lečenja. Goladi je sa saradnicima potvrdio da se upotrebom kaudalnih blokova mogu sniziti ukupni troškovi bolnice (146).

U poslednjoj deceniji, ultrazvučno vođeni blokovi perifernih nerava postali su važan deo multimodalne analgezije, kako u adultnoj hirurgiji, tako i u dečjoj. Prema istraživanjima Sahina i saradnika, TAP (transversus abdominis plane) blok je periferni blok koji se najčešće koristi za ingvinalne hernioplastike i jedini je postupak čijim izvođenjem se mogu postići slični rezultati kao izvođenjem kaudalnog bloka (147). Međutim, kada se kaudalni blok izvodi pod kontrolom ultrazvuka, mogućnost komplikacija se smanjuje, a prednost TAP bloka - poništava. S druge strane, efekat TAP bloka, kao i svaki drugi interfacijalni blok, pre svega zavisi od sadržaja lokalnih anestetika ubrizganih između dva sloja fascije, što u nekim slučajevima može

da smanji kvalitet TAP bloka. Takođe, brzina učenja izvođenja kaudalne blokade je kraća od učenja izvođenja TAP bloka, i za kaudalnu blokadu nije neophodan ultrazvuk (148).

Vrsta i učestalost postoperativnih komplikacija zavisi od mnogo faktora: uzrasta, pola, štetnih navika pacijenta, zatim od hirurške i anesteziološke tehnike, prirode hirurškog oboljenja, koomorbiditeta, prethodno primenjenih terapija i dr. Zbog svega navedenog, teško je dokazati da li sama anesteziološka tehnika utiče na učestalost postoperativnih komplikacija. Mi, u okviru ovog istraživanja, nismo dokazali da postoji statistički značajna razlika u vrsti i učestalosti postoperativnih komplikacija između pacijenata grupe "O" i "K". Međutim, u grupi "O" se kod jednog pacijenta javila mučnina, a kod drugog povraćanje. Komplikacije su bile tranzitnog karaktera, kupirane antiemetikom i nadoknadom tečnosti. Kao što smo naveli, uzrok nastanka postoperativnih komplikacija je multifaktorijalan, stoga mučnina i povraćanje mogu nastati kao posledica prevremenog započinjanja per os unosa, ali mogu nastati i kao posledica vrste primenjene anestezije, tj veće upotrebe opioida u grupi koja je dobila samo opštu anesteziju.

U okviru studije, nije zabeležena nijedna komplikacija usled davanja kaudalne anestezije, kako tokom trajanja anestezije, tako i posle operacije. Ovakvi rezultati su u skladu sa literaturnim podacima, u kojima se takođe zaključuje da je kaudalna anestezija bezbedna. Naime, rezultati velike studije, u okviru koje je analizirana baza podataka pedijatrijske mreže regionalne anestezije i 18650 kaudalnih blokova, ukazuju da su komplikacije koje prate ovu anesteziološku tehniku vrlo retke, bezopasne i najčešće prolaznog karaktera (75).

6. ZAKLJUČCI

Na osnovu dobijenih rezultata zaključili smo sledeće:

1. Kombinacija opšte intravenske anestezije sa regionalnom anestezijom (kaudalnim blokom), a u poređenju sa samo opštom anestezijom, kod dece obezbeđuje niži stepen odgovora organizma na stres, prilikom uroloških operacija.
2. Analizom kliničkih parametara, možemo zaključiti da opšta anestezija sa kaudalnom anestezijom omogućava bolju supresiju kliničkog odgovora na hirurški stres kod dece tokom uroloških operacija, jer dovodi do veće hemodinamske stabilnosti intraoperativno. Vrednosti sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska i srčane frekvence su bile ujednačene u grupi dece koja je dobijala kaudalnu anesteziju, u poređenju sa grupom dece koja su primila samo opštu anesteziju, a u okviru koje je zabeležen statistički značajan porast krvnog pritiska i srčane frekvence.
3. Analizom laboratorijskih parametara, možemo zaključiti da opšta anestezija sa kaudalnom anestezijom omogućava bolju supresiju inflamatornog odgovora organizma na hirurški stres kod dece tokom uroloških operacija, jer dovodi do postoperativno manjeg porasta glukoze, laktata, leukocita i kortizola.
4. Kombinacija opšte intravenske anestezije sa regionalnom anestezijom (kaudalnim blokom), kod dece smanjuje utrošak lekova u perioperativnom periodu. Analizirajući intraoperativnu potrošnju anestetika i opioidnih analgetika, zaključujemo da je statistički značajno manja potrošnja propofola i fentanila zabeležena u grupi dečaka koji su uz opštu anesteziju dobili i kaudalni blok.

5. Analizom postoperativnog bola i potrošnje analgetika, možemo zaključiti da kaudalni blok dodat opštoj anesteziji pruža efikasniju postoperativnu analgeziju i dovodi do manje potrošnje analgetika perioperativno, u poređenju sa samo opštom anestezijom.
6. Analizom karakteristika kaudalnog bloka možemo zaključiti da je kaudalna anestezija relativno laka za izvođenje, sigurna i bez komplikacija. Zabeležene komplikacije su bile retke i bez kliničkog značaja, a zabeležene su u grupi dece koja su dobila samo opštu anesteziju.

U istraživanju je na osnovu svih analiziranih parametara zaključeno da su obe vrste anestezije (opšta i opšta sa kaudalnim blokom) tokom sprovođenja uroloških operacija, a kod pacijenata u dečjem uzrastu, bile efikasne u održavanju homeostaze organizma, međutim dodavanjem kaudalnog bloka opštoj anesteziji aktiviran je manji stepen odgovora organizma na hirurški stres i postignuta je bolja perioperativna kontrola većine posmatranih parametara.

Primena kaudalne anestezije trebala bi da predstavlja rutinsku praksu u svakodnevnom radu pedijatrijskih anesteziologa. Međutim, i pored toga, u većini slučajeva odluka o upotrebi određene vrste anestezije, posledica je ličnih afiniteta anesteziologa, a ne jasnih preporuka vezanih za efikasnost i bezbednost, kao i troškove pojedinih vrsta anestezije.

Imajući u vidu prethodno iznete činjenice, a na osnovu ovog istraživanja, odluka o izboru anesteziološke tehnike išla bi u korist kaudalne anestezije sa opštom anestezijom, naročito ako se uzme u obzir obezbeđivanje efikasne intraoperativne i postoperativne analgezije, kao i smanjen nivo odgovora organizma na stres, bez ugrožavanja bezbednosti pacijenta.

7. LITERATURA

1. Selye H. Syndrome produced by diverse nocuous agents. *Nature*. 1936;138:32.
2. Selye H, Collip JB. Fundamental factors in the interpretation of stimuli influencing endocrine glands. *Endocrinology*. 1936;20:667–72.
3. Selye H. The story of the adaptacion syndrom. Montreal, Quebec, Canada: Acta Inc. Med. Pub. 1952.
4. Saffran M, Schally AV, Benfey BG. Stimulation of the release of corticotropin from the adenohypophysis by a neurohypophysial factor. *Endocrinology*. 1955;57:439–44.
5. Taché Y, Brunnhuber S. From Hans Selye's Discovery of Biological Stress to the Identification of Corticotropin Releasing Factor signaling pathways: Implication in Stress-Related Functional Bowel Diseases. *Ann N Y Acad Sci*. 2008;1148:29–41.
6. Selye, H. The stress of life, New York: McGraw-Hill Book Co., 1984.
7. Tomić V. Odgovor organizma na stres izazvan hirurškom traumom. U Jović M.: Priručnik vaskularne anestezije, Alta nova Beograd 2004;145-60.
8. Chrousos GP, Gold PW. The concepts of stress and stress system disorders. Overview of physical and behavioral homeostasis. *JAMA* 1992;267:1244–52.
9. Charmandari E, Tsigos C, Chrousos G. Endocrinology of the stress response. *Annu Rev Physiol*. 2005;67:259-84.
10. Habib KE, Gold PW, Chrousos GP. Neuroendocrinology of stress. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am*. 2001;30:695–728.
11. Kiss A, Aguilera G. Participation of $\alpha 1$ -adrenergic receptors in the secretion of hypothalamic corticotropin-releasing hormone during stress. *Neuroendocrinology* 1992; 56:153-60.

12. Chrousos GP. CHAPTER 8 - Organization and integration of the endocrine system. In: Pediatric Endocrinology, ed. M Sperling; 2th edition, Philadelphia: Saunders 2002;501-14.
13. Gillies GE, Linton EA, Lowry PJ. Corticotropin releasing activity of the new CRF is potentiated several times by vasopressin. *Nature*. 1982;299:355–57.
14. Veldhuis JD, Iranmanesh A, Johnson ML, Lizarralde G. Amplitude, but not frequency, modulation of adrenocorticotropin secretory bursts gives rise to the nyctohemeral rhythm of the corticotropic axis in man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1990;71:452–63.
15. Calogero AE, Norton JA, Sheppard BC, Listwak SJ, Cromack DT, et al. Pulsatile activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis during major surgery. *Metabolism*. 1992;41:839–45.
16. Bornstein SR, Chrousos GP. Clinical review 104: adrenocorticotropin (ACTH)- and non-ACTH-mediated regulation of the adrenal cortex: neural and immune inputs. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999;84:1729–36.
17. Gilbey MP, Spyer KM. Essential organization of the sympathetic nervous system. *Baillieres Clin Endocrinol Metab.* 1990;7:259 –78.
18. Magiakou MA, Mastorakos G, Gomez MT, Rose SR, Chrousos GP. Suppressed spontaneous and stimulated growth hormone secretion in patients with Cushing's disease before and after surgical cure. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1994;78(1):131–37.
19. Chrousos GP. The neuroendocrinology of stress: Its relation to the hormonal milieu, growth and development. *Growth Genet. Horm.* 1997;13:1–8.
20. Chrousos GP, Torpy DJ, Gold PW. Interactions between the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and the female reproductive system: clinical implications. *Ann. Intern. Med.* 1998;129:229–40.

21. Kino T, Chrousos GP. Glucocorticoid and mineralocorticoid resistance/hypersensitivity syndromes. *J. Endocrinol.* 2001;169:437–45.
22. Chrousos GP. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immunemediated inflammation. *N. Engl. J. Med.* 1995;332:1351–62.
23. Mastorakos G, Chrousos GP, Weber JS. Recombinant interleukin-6 activates the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1993;77:1690–94.
24. Elenkov IJ, Papanicolaou DA, Wilder RL, Chrousos GP. Modulatory effects of glucocorticoids and catecholamines on human interleukin-12 and interleukin-10 production: clinical implications. *Proc. Assoc. Am. Phys.* 1996;108:374–81.
25. Elenkov IJ, Chrousos GP. Stress hormones, Th1/Th2 patterns, pro/antiinflammatory cytokines and susceptibility to disease. *Trends Endocrinol. Metab.* 1999;10:359–68.
26. Charles G. D. Brook and Rosalind S. Brown. Chapter 6 - Adrenal gland. In *Handbook of Clinical Pediatric Endocrinology*; 1st edition, Oxford: Blackwell Publishing 2008;103-6.
27. Kino T, Chrousos GP: Glucocorticoid and mineralocorticoid resistance/hypersensitivity syndromes. *J Endocrinol.* 2001;169:437–45.
28. Chrousos GP. The role of stress and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the pathogenesis of the metabolic syndrome: neuro-endocrine and target tissue related causes. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2000;249(2):50–5.
29. Fairchild G, van Goozen S, Stollery S, Brown J, Gardiner J, Herbert J, Goodyer I. Cortisol Diurnal Rhythm and Stress Reactivity in Male Adolescents with Early-Onset or Adolescence-Onset Conduct Disorder *Biol Psychiatry.* 2008;64(7):599–606.

30. Gold PW, Chrousos GP. Organization of the stress system and its dysregulation in melancholic and atypical depression: high vs low CRH/NE states. *Mol. Psychiatry*. 2002;7:254–75.
31. Singh M. Stress response and anaesthesia altering the peri and post-operative management. *Indian J Anaesth*. 2003;47(6):427-34.
32. Edward Lin, Stephen F, Lowry and Steve E Calvano. Chapter 2 - The systemic response to injury. In *Principles of Surgery*, Garden J. and Parks R; International edition 7th ed, Elsevier Health Sciences. 2017;3-53.
33. Ivan Velickovic, Jun Yan and Jeffrey A Gross: Modifying the neuroendocrine stress response. *Seminars in Anaesthesia, Perioperative Medicine and Pain*. 2002;21(1)16-25.
34. Desborough J.P. The stress response to trauma and surgery. *BJA* 2000;85:109-17.
35. Li HCW, Lopez V. Assessing children's emotional responses to surgery: a multidimensional approach. *J Adv Nurs*. 2006;53(5):543-50.
36. Meaney MJ: Maternal care, gene expression and the transmission of individual differences in stress reactivity across generations. *Annu Rev Neurosci*. 2001;24:1161–92.
37. Liu D, Caldji C, Sharma S, Plotsky PM, Meaney MJ: Influence of neonatal rearing conditions on stress-induced adrenocorticotropin responses and norepinephrine release in the hypothalamic paraventricular nucleus. *J Neuroendocrinol*. 2000;12:5–12.
38. Francis DD, Caldji C, Champagne F, Plotsky PM, Meaney MJ: The role of corticotropin-releasing factor–norepinephrine systems in mediating the effects of early experience on the development of behavioral and endocrine responses to stress. *Biol Psychiatry*. 1999;46:1153–66.
39. Wolf AR, E. R. Effect of extradural analgesia on stress responses to abdominal surgery in infants. *Br. J. Anaesth*. 1993;70:654–60.

40. Charmandari E, Kino T, Souvatzoglou E, et al. Pediatric stress: Hormonal mediators and human development. *Horm Res.* 2003;59:161-179.
41. Carli F, Kehlet H, Baldini G et al. Evidence basis for regional anesthesia in multidisciplinary fast track surgical care pathways. *Reg Anesth Pain Med.* 2010;36:63–72.
42. Lönnqvist PA, Morton NS. Postoperative analgesia in infants and children. *Br J Anaesth.* 2005;95:59-68.
43. Brand K, Al-Rais A. Pain assessment in children. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine.* 2019;20(6):314-17.
44. Brand K. Al-Rais A. Pain assessment. *Paediatr Anaesth.* 2012;22(1):10-6.
45. Wong D, Baker C. Pain in children: comparison of assessment scales. *Pediatr Nurs.* 1988;14:9-17.
46. Simons J, Macdonald L. Changing practice: implementing validated paediatric pain assessment tools. *J Child Health Care.* 2006;10:160-76.
47. Cote C, Lerman J, Todres D, Chapter 42 - Regional Anesthesia in *PRACTICE OF ANESTHESIA IN INFANTS AND CHILDREN.* 4th edition, Philadelphia, Elsevier; 2009:867-910.
48. Wiegele M, Marhofer P, Lonnqvist P.A, Caudal epidural blocks in paediatric patients: a review and practical considerations. *British Journal of Anaesthesia.* 2019;122(4):509-17.
49. Lonnqvist PA. Regional anaesthesia and analgesia in the neonate. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2010;24:309–21.
50. Ecoffey C, Lacroix F, Giuafrè E et al. Epidemiology and morbidity of regional anesthesia in children: a followup one-yearprospective survey of the French-Language Society of Paediatric Anaesthesiologists (ADARPEF). *Pediatr Anesth.* 2010;20:1061–

- 69.
51. M. Campbell. Caudal anesthesia in children. *Journal of urology*. 1933;3(2):245-50.
52. Waisel D. Urologist Meredith Campbell published the first report on pediatric caudal anesthesia. *Journal of Anesthesia History*. 2017;3:152.
53. Spiegel P: Caudal anesthesia in pediatric surgery: a preliminary report. *Anesth Analg*. 1962;41:218-21.
54. Polaner DM, Martin LD: Quality assurance and improvement: the Pediatric Regional Anesthesia Network. *Paediatr Anaesth*. 2012;22:115-9.
55. Brown D. Chapter 42. – Spinal, epidural, and caudal anesthesia in ANESTHESIA Miller R. 5th edition, US, Churchill Livingstone. 2000;1491-1519.
56. Butterworth J, Mackey D, Wasnick J. Chapter 45. – Spinal, epidural & caudal blocks in Morgan&Mikhails *CLINICAL ANESTHESIOLOGY*, 5th edition, US, Lange. 2013;937-75.
57. Ballantyne JC, Carr DB, deFerranti S, et al.: The comparative effects of postoperative analgesic therapies on pulmonary outcome: cumulative meta-analyses of randomized, controlled trials. *Anesth Analg*. 1998;86:598-612.
58. Bosenberg A. Benefits of regional anesthesia in children. *Pediatr Anesth*. 2012;22:10-8.
59. Markakis DA. Regional anesthesia in pediatrics. *Anesthesiol Clin North Am*. 2000;18(2):355-81.
60. Jankovic D. Poglavlje- Neuroaksijalna anestezija u knjizi: Regionalna nervna blokada i infiltraciona terapija bola; 3.izdanje, Beograd, Obeležja. 2004;361-97.
61. Jankovic D. Harrop-Griffiths W. Chapter 35. - Neuroaxial anatomy in *Regional Nerve Blocks and Infiltration Therapy: Textbook and Color Atlas*, 3rd Edition, Berlin, Wissenschaftsverlag GmbH, 2004:262-71.

62. Adewale L, Dearlove O, Wilson B et al. The caudal canal in children: a study using magnetic resonance imaging. *Pediatr Anesth.* 2000;10:137–41.
63. Silvani P, Camporesi A, Agostino M, Salvo I. Caudal anesthesia in pediatrics: an update. *Minerva Anestesiol.* 2006;72:453-9.
64. Koo BN, Hong JY, Kim JE et al. The effect of flexion on the level of termination of the dural sac in paediatric patients. *Anaesthesia.* 2009;64:1072–6.
65. Baris S, Guldogus F, Baris YS et al. Is tissue coring a real problem after caudal injection in children. *Pediatr Anesth.* 2004;14:755–8.
66. Afshan G, Khan FA. Total spinal anaesthesia following caudal block with bupivacaine and buprenorphine. *Paediatr Anaesth.* 1996;6:239-42.
67. Marhofer P. Chapter 16. - Neuraxial block techniques in: *Ultrasound guidance in regional anaesthesia*, 2nd edition, Vienna, Oxford. 2010; 200-23.
68. Najman I, Thiago N.F, Segurado A.V, Kimachi P.P. Caudal Epidural Anesthesia: An Anesthetic Technique Exclusive for Pediatric Use? Is it Possible to Use it in Adults? What is the Role of the Ultrasound in this Context? *Rev Bras Anesthesiol.* 2011;61(1):95-109.
69. Chen CP, Tang SF, Hsu TC, et al. Ultrasound guidance in caudal epidural needle placement. *Anesthesiology* 2004;101:181-4.
70. Rapp HJ, Folger A, Grau T. Ultrasound-guided epidural catheter insertion in children. *Anesth Analg* 2005;101:333-9.
71. Butterworth JF, Strichartz GR. Molecular mechanisms of local anesthesia: a review, *Anesthesiology* 1990;72:711-34.
72. Malamed SF. Chapter 1. - Neurophysiology in *HANDBOOK OF LOCAL ANESTHESIA*, 6th edition, Missouri, Elsevier; 2013:2-24.
73. Melman E, Arenas JA, Tandazo WE: Caudal anesthesia for pediatric surgery: an easy

- and safe method for calculating dose requirements. *Anesthesiology*. 1985;63:463.
74. Lonnqvist PA, Ecoffey C, Bosenberg A, Suresh S, Ivani G. The European society of regional anesthesia and pain therapy and the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine joint committee practice advisory on controversial topics in paediatric regional anesthesia I and II: what do they tell us? *Curr Opin Anaesthesiol*. 2017;30:613-20.
75. Suresh S, Ecoffey C, Bosenberg A, et al. The European society of regional anaesthesia and pain therapy/American society of regional anesthesia and pain medicine recommendations on local anesthetics and adjuvants dosage in pediatric regional anesthesia. *Reg Anesth Pain Med*. 2018;43:211-6.
76. Weinberg GL. Treatment of local anesthetic systemic toxicity (LAST). *Reg Anesth Pain Med*. 2010;35:188–93.
77. Lonnqvist P.A. Toxicity of local anesthetic drugs: a pediatric perspective. *Pediatric Anesthesia*. 2012;22:39–43.
78. Bern S, Akpa BS, Kuo I et al. Lipid resuscitation: a life-saving antidote for local anesthetic toxicity. *Curr Pharm Biotechnol*. 2011;12:313–9.
79. Weinberg GL. Intravenous lipid emulsion: why wait to save a life? *Emerg Med Australas*. 2011;23:113–5.
80. Anell-Olofsson M, Ahmadi S, Lonnqvist PA, Eksborg S, von Horn H, Bartocci M. Plasma concentrations of alpha-1- acid glycoprotein in preterm and term newborns: influence of mode of delivery and implications for plasma protein binding of local anaesthetics. *Br J Anaesth*. 2018;121:427-31.
81. Johr M. Regional anaesthesia in neonates, infants and children: an educational review. *Eur J Anaesthesiol*. 2015;32:289-97.

82. Tanaka M, Nishikawa T. Simulation of an epidural test dose with intravenous epinephrine in sevoflurane-anesthetized children. *Anesth Analg.* 1998;86:952–7.
83. Kozek-Langenecker SA, Marhofer P, Jonas K et al. Cardiovascular criteria for epidural test dosing in sevoflurane- and halothaneanesthetized children. *Anesth Analg.* 2000;90:579–83.
84. Polaner DM, Zuk J, Luong K et al. Positive intravascular test dose criteria in children during total intravenous anesthesia with propofol and remifentanyl are different than during inhaled anesthesia. *Anesth Analg.* 2010;110:41–5.
85. Shah RD, Suresh S. Applications of regional anaesthesia in paediatrics. *Br J Anaesth.* 2013;111(1):114-24.
86. Williams RK, Adams DC, Aladjem EV, et al. The safety and efficacy of spinal anesthesia for surgery in infants: the Vermont Infant Spinal Registry. *Anesth Analg.* 2006;102:67-71.
87. Dohi S, Naito H, Takahashi T. Age-related changes in blood pressure and duration of motor block in spinal anesthesia. *Anesthesiology.* 1979;50:319–25.
88. Deng M, Wang X, Wang L et al. The hemodynamic effects of newborn caudal anesthesia assessed by transthoracic echocardiography: a randomized, doubleblind, controlled study. *Pediatr Anesth.* 2008;18:1075–81.
89. Hong JY, Ahn S, Kil HK. Changes of dorsalis pedis artery flow pattern after caudal block in children: observational study using a duplex sonography. *Pediatr Anesth.* 2010;21:116–20.
90. Gaitini L, Somri M, Vaida S, Fradis M, Sabo E, Mogilner J, et al. Effect of caudal block on the plasma adrenaline and noradrenaline concentrations in paediatric patients undergoing ilioinguinal herniorrhaphy. *Eur J Anaesthesiol.* 1999;16:92–7.
91. Miller DB, O'Callaghan JP. Neuroendocrine aspects of the response to stress.

- Metabolism. 2002;51(6):5–10.
92. Wolf AR. Effects of regional analgesia on stress responses to pediatric surgery. *Pediatr Anesth*. 2012;22:19–24.
 93. Jöhr M, Berger TM. Caudal blocks. *Paediatr Anaesth*. 2012;22(1):44-50.
 94. Polaner DM, Taenzer AH, Walker BJ, et al. Paediatric Regional Anesthesia Network (PRAN): a multi-institutional study of the use and incidence of complications of pediatric regional anesthesia. *Anesth Analg*. 2012;115:1353-64.
 95. Breschan C, Schalk HV, Schaumberger F, Likar R. Experience with caudal blocks in children over a period of 3.5 years. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl*. 1996;109:174-6.
 96. Mossetti V, Ivani G. Controversial issues in pediatric regional anesthesia. *Pediatr Anesth*. 2012;22:109–14.
 97. Krane EJ, Dalens BJ, Murat I, Murrell D: The safety of epidurals placed during general anesthesia. *Reg Anesth Pain Med*. 1998;23:433-8.
 98. Bernards CM, Hadzic A, Suresh S et al. Regional anesthesia in anesthetized or heavily sedated patients. *Reg Anesth Pain Med*. 2008;5:449–60.
 99. Tuncer S, Yosunkaya A, Reisli R, Tavhana A, Cicekci F. Effect of caudal block on stress responses in children. *Pediatrics International*. 2004;46:53–57.
 100. Ersel Güleç and Dilek Özcengiz Preoperative Psychological Preparation of Children. *Turk J Anaesthesiol Reanim*. 2015;43(5):344–6.
 101. Schrock C, Barry J.M. The dose of caudal epidural analgesia and duration of postoperative analgesia. *Paediatric Anaesthesia*. 2003;13:403–8.
 102. Schuepfer G, Konrad C, Schmeck J, Poortmans G, Staffelbach B, Jöhr M: Generating a learning curve for pediatric caudal epidural blocks: an empirical evaluation of technical skills in novice and experienced anesthetists. *Reg Anesth Pain Med*. 2000;25:385-8.

103. Rapp HJ, Grau T. Ultrasound imaging in pediatric regional anesthesia. *Can J Anaesth.* 2004;51:277–8.
104. Karmakar MK. Ultrasound for central neuraxial blocks. *Techn Reg Anesth Pain Manag.* 2009;13:161–70.
105. Giaufre E, Dalens B, Gombert A: Epidemiology and morbidity of regional anesthesia in children: a one-year prospective survey of the french-language society of pediatric anesthesiologists. *Anesth Analg.* 1996;83:904-12.
106. The New York School of Regional Anesthesia. Available from <http://www.nysora.com/paediatric-epidural-spinalanesthesia-analgesia>. Accessed 9 September 2018.
107. Issaivanan M, Cohen S, Mittler M, Johnson A, Edelman M, Redner A. Iatrogenic spinal epidermoid cyst after lumbar puncture using needles with stylet. *Paediatr Hematol Oncol.* 2007;28:600-3.
108. Per H, Kumandas S, Gu¨mu¨ s H, Yikilmaz A, Kurtsoy A. Iatrogenic epidermoid tumor: late complication of lumbar puncture. *J Child Neurol.* 2007;22:332-6.
109. Potgieter S, Dimin S, Lagae L, et al. Epidermoid tumours associated with lumbar punctures performed in early neonatal life. *Dev Med Child Neurol.* 1998;40:266-9.
110. Guldogus F, Baris YS, Baris S, Karakaya D, Kelsaka E. Comparing tissue coring potentials of hollow needles without stylet and caudal needles with stylet: an experimental study. *Eur J Anaesthesiol.* 2008;25:498-501.
111. Forestier J, Castillo P, Finnbogason T, Lundblad M, Eksborg S, Lonnqvist PA. Volumes of the spinal canal and caudal space in children zero to three years of age assessed by magnetic resonance imaging: implications for volume dosage of caudal blockade. *Br J Anaesth.* 2017;119:872-961.
112. Armitage EN. Caudal block in children. *Anaesthesia.* 1979;34:396.

113. 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.
114. Morton N. Chapter 7. – Total Intravenous Anesthesia and Target-Controlled Infusion in Cote C, Lerman J, Todres D, *PRACTICE OF ANESTHESIA IN INFANTS AND CHILDREN*. 4th edition, Philadelphia, Elsevier; 2009:147-58.
115. Mc Clain C. McManus M. C Chapter 8. – Fluid Management in Cote C, Lerman J, Todres D, *PRACTICE OF ANESTHESIA IN INFANTS AND CHILDREN*. 4th edition, Philadelphia, Elsevier; 2009:158 -76.
116. Giorgio Ivani and Valeria Mossetti. Chapter 49. - Regional Anesthesia: Central Neuraxial Blocks. In: Bissonnette B, Anderson B, Bösenberg A, Engelhardt T, Mason L, Tobias J, editors. *Pediatric Anesthesia: basic principles, state of the art, future*. Shelton : People's Medical Publishing House, 2011;806-19.
117. Brown TC. Local and regional anaesthesia in children. *Anaesthesia*. 1985;40:407–9.
118. Pullerits J, Holzman RS. Pediatric neuraxial blockade. *J Clin Anesth*. 1993;5:342–54.
119. Payen D, Ecoffey C, Carli P, Dubousset AM. Pulsed Doppler ascending aortic, carotid, brachial, and femoral artery blood flows during caudal anesthesia in infants. *Anesthesiology*. 1987;67:681–5.
120. Larousse E, Asehnoune K, Dartayet B, Albaladejo P, Dubousset A, et al. The Hemodynamic Effects of Pediatric Caudal Anesthesia Assessed by Esophageal Doppler. *Anesth Analg*. 2002;94:1165–8.
121. Lima A, Bakker J. Noninvasive monitoring of peripheral perfusion. *Intensive Care Med*. 2005;31(10):1316–26.

122. Ginosar Y, Weiniger CF, Meroz Y, et al. Pulse oximeter perfusion index as an early indicator of sympathectomy after epidural anesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2009;53(8):1018–26.
123. Zifeng X, Zhang J, Shen H. Assessment of pulse oximeter perfusion index in pediatric caudal block under basal ketamine anesthesia. *Sci World J.* 2013:183493.
124. Seyedhejazi M. Comparison of pre and postsurgical caudal block in reducing stress responses in children. *Pak J Med Sci.* 2008;24(2):344–7.
125. Gaitini LA, Somri M, Vaida SJ, Yanovski B, Mogilner G, Sabo E, et al. Dose the addition of fentanyl to bupivacaine in caudal epidural block have an effect on the plasma level of catecholamines in children? *Anesth Analg.* 2000;90:1029-33.
126. Traynor C, Hall GM. Endocrine and metabolic changes during surgery: anaesthetic implications. *Br. J. Anaesth.* 1981;53:153–60.
127. Nakamura T, Takasaki M. Metabolic and endocrine responses to surgery during caudal analgesia in children. *Can. J. Anaesth.* 1991;38:963–73.
128. Welborn LG, McGill WA, Hannallah RS, Nisselson CL, Ruttimann UE, Hicks JM. Perioperative blood glucose concentrations in pediatric outpatients. *Anesthesiology.* 1986;65:543–7.
129. 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.
130. Ramanathan R, Parrish DW, Hartwich JE, Haynes JH. Utility of admission serum lactate in pediatric trauma. *J Pediatr Surg.* 2015;50(4):598–603.
131. 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.

132. 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):117–20.
133. 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.
134. Aosasa S, Ono S, Mochizuki H et al. Activation of monocytes and endothelial cells depends on the severity of surgical stress. *World Journal of Surgery.* 2000;24(1):10-16.
135. Obara H, Sugiyama D, Maekawa N et al. Plasma cortisol levels in paediatric anaesthesia. *Can. Anaesth. Soc. J.* 1984;3:24–7.
136. Khilnani B, Munoz R, Salem M, Gelb C, Todres ID, Boston BC, Chernow B. Hormonal responses to surgical stress in children. *J. Pediatr. Surg.* 1993;28:1–4.
137. Salerno R, Funti G, Busoni P, Casadio C. Effects of surgery and general on epidural anaesthesia on plasma levels of cortisol, growth hormone and prolactin in infant under one year of age. *J. Endocrinol. Invest.* 1989;12:617–21.
138. Murat I, Walker J, Esteve C, Nahoul K, Saunt-Maurice C. Effect of lumbar epidural anaesthesia on plasma cortisol levels in children. *Can. J. Anaesth.* 1988;35:20–4.
139. Solak M, Ulusoy H, Sarihan H. Effects of caudal block on cortisol and prolactin respons to postoperative pain in children. *Eur J Pediatr Surg.* 2000;10:219-23.
140. Žura M, Šakić K, Malenica B, et al. Immune response to surgical stress in spinal anaesthesia. *Periodicum biologorum.* 2009;111(2):193-6.
141. Baird R, Guilbault M.P, Tessier R, Ansermino M. A systematic review and meta-analysis of caudal blockade versus alternative analgesic strategies for pediatric inguinal hernia repair. *Journal of Pediatric Surgery.* 2013;48:1077–8.

142. Zoher M. Naja, Fouad M. Ziade, Kamel R. The Effectiveness of Pudendal Nerve Block Versus Caudal Block. Anesthesia for Hypospadias in Children. *Anaest&Analg.* 2013;17:1401-7.
143. Buyukkocak U, Caglayan O, Cagatay D, Aydinauraz K, Saygun O, Kaya T, et al. Similar effects of general and spinal anaesthesia on perioperative stress response in patients undergoing haemorrhoidectomy. *Mediators Inflamm.* 2006;1:97257.
144. Guay J. The benefits of adding epidural analgesia to general anesthesia: A metaanalysis. *J Anesth.* 2006;20:335–40.
145. Toft P, Tønnesen E. The systemic inflammatory response to anaesthesia and surgery. *Curr Anaesth Crit Care.* 2008;19(5):349–53.
146. Golladay S, Hutter S, Koehn E, et al. Preemptive analgesia for pediatric peritoneoscopy: Comparing caudal block and acetaminophen. *Pediatr Endosurg Innov Tech.* 2002;6(1):7–13.
147. Sahin L, Soydinc MH, Cavus O, Mehrican Sahin M. Comparison of 3 different regional block techniques in pediatric patients: A prospective randomized single-blinded study. *Saudi Med J.* 2017;38(9):952–9.
148. Dobereiner EF, Cox RG, Ewen A, et al. Evidence-based clinical update: Which local anaesthetic drug for paediatric caudal block provides optimal efficacy with the fewest side effects? *Can J Anaesth.* 2010;57(12):1102–10.

8. SKRAĆENICE

Centralni nervni sistem - CNS

Hipotalamo-hipofizno-adrenalne osovine - HPA osovine

Kortikotropin-oslobađajući hormon - CRH

Arginin-vazopresin - AVP

Adrenokortikotropni hormon – ACTH

Tumor nekrozis faktor (TNF)

Interleukin 1 α - IL-1 α

Interleukin 1 β - IL-1 β

Interleukin 2 - IL-2

Interleukin 6 - IL-6

Interleukin 10 - IL-10

Interleukin 12 - IL-12

Autonomni nervni sistem - ANS

Adenozin trifosfat – ATP

Hormona rasta - GH

Insulinu sličan faktor rasta – 1 - IGF-I

tireoidno–stimulišućeg hormona - TSH

gonadotropni–oslobađajući hormona - GnRH

T-pomagač 1 - Th-1

Interferona α - IF α

T-pomagač 2 - Th-2

Glukokortikoidni receptor - GR

„heat shock protein“ 90- hsp 90

Elementi koji reaguju na glukokortikoide - GRE

Hromatografija visokih performansi – HPLC

Elektrokardiogram - EKG

Srčana frekvenca - P

Neinvazivni arterijski krvni pritisak – TA

Transkutana saturacija hemoglobina kiseonikom - SpO₂

End-ekspiratorni ugljen-dioskid - EtCO₂

Totalna intravenska anestezija - TIVA

Perfuzioni indeks- PI

9. PRILOZI

PRILOG 1 – Informacije za roditelje

INSTITUT ZA ZDRAVSTVENU ZAŠTITU
DECE I OMLADINE VOJVODINE
KLINIKA ZA DEČJU HIRURGIJU
Hajduk Veljkova 10, Novi Sad

INFORMACIJE O NAUČNOM ISTRAŽIVANJU

NAZIV STUDIJE: Uticaj kaudalnog bloka na nivo perioperativnog stresa kod dece tokom uroloških operacija

ODGOVORNA OSOBA: Dr Marina Pandurov - br.telefona: 064/1914714

OSNOVNI PODACI O STUDIJI

Ako se složite da Vaše dete učestvuje u studiji, sprovodiće je lekari u Vašoj bolnici. Pre nego što odlučite da li želite da Vaše dete učestvuje u ovoj studiji, trebalo bi da razumete zbog čega se ona sprovodi, kao i kako će medicinske informacije o Vašem detetu biti iskorišćene. Kada budete potpuno informisani i kada Vam bude odgovoreno na sva pitanja, zamolićemo Vas da potpišete ovaj formular. Bilo da odlučite da Vaše dete učestvuje ili ne učestvuje u ovom istraživanju, to ni na koji način neće uticati na negu i lečenje Vašeg deteta. Svoj pristanak za učestvovanje u studiji u svakom momentu možete povući, bez ikakvih posledica na lečenje Vašeg deteta.

CILJ KLINIČKOG ISPITIVANJA

Cilj ove studije je da se utvrdi da li postoji razlika u nivou stresa, praćenog nivoom laboratorijskih parametara pokazatelja stresa, kod dece u opštoj i u opštoj sa kaudalnom anestezijom.

Osim toga, ova studija ima za cilj da utvrdi da li primena kaudalne anestezije smanjuje utrošak anestetika i opioidnih analgetika tokom operacije i da li utiče na odlaganje postoperativnog bola i smanjuje potrošnju sistemskih analgetika u neposrednom postoperativnom periodu.

DIZAJN KLINIČKOG ISPITIVANJA

Ispitivanje će se sprovoditi tokom boravka Vašeg deteta u bolnici, dan pre i na dan operacije. Ispitanici će biti zdravi dečaci uzrasta 2-5 godina kod kojih je hirurrg indikovao urološku operaciju. Na dan prijema u bolnicu biće urađen pregled, gde će se proceniti da li je Vaše dete podobno da učestvuje u ovoj studiji. Tom prilikom biće uzeti osnovni podaci o detetu, o tome da li boluje od nekih bolesti, o prethodnim težim bolestima ili povredama, operacijama, kao i alergijama na hranu i lekove. Sledećeg jutra biće izvršena početna vizita, provereni kriterijumi za uključivanje/neuključivanje, i Vaše dete će nasumično biti raspoređeno u jednu od dve grupe pacijenata. Jedna grupa pacijenata će biti u opštoj anesteziji a druga grupa u opštoj anesteziji u kombinaciji sa kaudalnom anestezijom. Obe vrste anestezije se inače rutinski sprovode na našoj Klinici kada su u pitanju urološke operacije. Kroz već obezbeđen intravenski put, koji je neophodan radi uvoda u opštu anesteziju, uzorkovaće se u dva navrata krv za analize. Posle operacije lekar anesteziolog će nekoliko puta u toku dana obići vaše dete i odrediti intenzitet bola i po potrebi korigovati terapiju.

RIZICI UČESTVOVANJA U KLINIČKOM ISPITIVANJU

Ne postoji nikakva opasnost da bi učestvovanje u ovoj studiji moglo naškoditi Vašem detetu. Za ovo ispitivanje nisu predviđena nikakva dodatna ispitivanja, lečenja ili intervencije, osim onih koje se inače koriste. Samim tim, rizici ove studije svode se na rizike koje snosi svaka hirurška intervencija.

KORISTI OD UČESTVOVANJA U KLINIČKOM ISPITIVANJU

Učestvovanje u ovoj studiji Vam neće doneti nikakve neposredne koristi. Za učestvovanje Vašeg deteta u ovoj studiji nećete biti plaćeni. Informacije koje se dobiju iz ove kliničke studije mogu da pomognu lekarima da u budućnosti bolje zbrinjavaju decu koja treba da imaju urološke operacije.

TROŠKOVI ZBOG UČESTVOVANJA U KLINIČKOM ISPITIVANJU

Zbog učestvovanja u ovoj studiji nećete imati nikakvih troškova. Sva Vaša terapija, testovi/analize i posete lekaru su deo redovne zdravstvene zaštite Vašeg deteta.

TAJNOST I POVERLJIVOST

Poverljivost će se održavati tokom cele studije i posle nje. Podaci prikupljeni iz medicinske dokumentacije Vašeg deteta beležiće se na anoniman način. Strogo će se poštovati svi merodavni nacionalni zakoni i propisi kojima se štite lični podaci iz medicinske dokumentacije.

Nacionalni zdravstveni organi, regulatorna tela ili druge agencije za nadzor mogu da traže da pregledaju podatke Vašeg deteta u okviru inspekcije u skladu sa nacionalnim zakonima, kao i da provere da li se ova klinička studija sprovodi pravilno. Podaci iz ove kliničke studije za sve pacijente će se analizirati anonimno, kombinovati sa sličnim naučnim podacima i biće objavljeni. Nijedan pacijent neće biti identifikovan ni u jednom izveštaju ili publikaciji iz ove studije.

U svakom momentu, svojevolejno možete odustati od daljeg učestvovanja u istraživanju. Ukoliko imate dodatna pitanja vezana za ovo istraživanje, možete se obratiti dr Marini Pandurov. Ako se odlučite da Vaše dete učestvuje u ovom istraživanju, molimo Vas da potpišete Informisani pristanak roditelja / staratelja.

Unapred Vam se zahvaljujem na saradnji,

S poštovanjem, dr Marina Pandurov

Prilog 2- saglasnost roditelja za učestvovanje u studiji

INSTITUT ZA ZDRAVSTVENU ZAŠTITU
DECE I OMLADINE VOJVODINE
KLINIKA ZA DEČJU HIRURGIJU
Hajduk Veljkova 10, Novi Sad

SAGLASNOST ZA UČESTVOVANJE U KLINIČKOM ISPITIVANJU

Dajem saglasnost za učestvovanje mog deteta u kliničkoj studiji “Uticaj kaudalnog bloka na nivo perioperativnog stresa kod dece tokom uroloških operacija”, kako mi je to objasnio lekar i kako je objašnjeno u dokumentu "Informacija za roditelja/staratelja" koji je u prilogu.

Pročitao sam ovaj dokument i razumeo svrhu ove kliničke studije, kao i moguće koristi i rizike učestvovanja mog deteta u njoj. Imao sam prilike da postavim pitanja i na sva pitanja mi je odgovoreno tako da to razumem.

Razumem da je učešće mog deteta dobrovoljno i da sam slobodan(na) da svoj pristanak povučem u bilo koje vreme, bez potrebe za objašnjenjem ili jasnim razlogom, bez narušavanja dalje medicinske nege i ugrožavanja ličnih prava.

Dajem saglasnost da lekari uzorkuju krv za analize i da prikupljaju i obrađuju informacije o mom detetu, uključujući i informacije o njegovom zdravlju, na način na koji je to objašnjeno u ovom obrascu.

Saglasan/na sam da istraživački podaci koji se prikupe na osnovu rezultata ove kliničke studije mogu da se objave i objedine sa drugim naučnim podacima, i jasno mi je da će privatnost mog deteta u svakom trenutku biti zaštićena.

Prihvatam da zdravstvene podatke mog deteta mogu da pregledaju i nacionalni zdravstveni organi, regulatorna tela ili druge nadzorne agencije u zemlji kada god to zatraže, a u okviru inspekcije kliničke studije, u skladu sa nacionalnim zakonima i popisima.

U Novom Sadu dana _____

Ime i prezime roditelja/staratelja _____

Potpis roditelja/staratelja _____

Potpis lekara _____

Prilog 3- protokol istaživanja

PRILOG

PROTOKOL ISTRAŽIVANJA

PODACI O PACIJENTU

Matični broj: _____ GRUPA _____
 Ime i prezime : _____
 Datum rođenja: _____
 Telesna masa: _____
 ASA: _____
 Operacija: _____
 Alergije: _____

Vrsta anestezije: **TIVA** **TIVA+KAUDALNI BLOK**
 Premedikacija: DA / NE

Uvod u anesteziju:
 Fentanyl _____ μg/kg 0,25% Levobupivacain _____ mg
 Propofol _____ mg/kg
 Rokuronium _____ mg/kg
 Igla: _____
 Punkcija: iz prvog - više pokušaja
 UZ potvrda: DA - NE

Održavanje anestezije:
 Propofol _____ mg/kg trajanje operacije _____ min
 Rocuronium _____ mg/kg trajanje anestezije _____ min
 Fentanyl _____ μg /kg trajanje kaudalnog bloka _____ min
 Infuzioni rastvori: (momenat kada se prvi put požali na bol)
 sol.Hartman _____ ml/kg
 Reverzija: NE - DA (neostigmin _____ mg/kg)

Vitalni parametri:

	Inicijalno	Nakon uvoda	Pre incizije	5'posle incizije	15' posle incizije	25' posle incizije	Pre buđenja	Neposredno nakon buđenja
P (br/min)								
TA (S/D)								
SpO2 (%)								
EtCO2 (kPa)								
EKG (II odvod)								

Laboratorijski parametri:

	Inicijalno	Nakon buđenja

Br.leukocita		
Neutr/limf/eozin/monoc/bazo		
Laktati		
Kortizol		
ŠUK		
BE		
pH		

Stepen postoperativnog bola

	Inicijalno	Nakon 2h	Nakon 5h
VAS (0-10)			

Paracetamol I doza _____ min
br.doza _____
ukupno _____ mg/kg

Ketorolak I doza _____ min
br.doza _____
ukupno _____ mg/kg

Komplikacije/neželjene
reakcije/zapažanja: _____

Zadovoljstvo roditelja anestezijom i analgezijom:

1. Ne znamo/svejedno nam je/nemamo stav
2. Nezadovoljni smo i ne bi želeli da se takva anestezija ponovi
3. Zadovoljni smo
4. Vrlo smo zadovoljni i ponovo bi smo izabrali ovu istu anesteziju

Ukupna potrošnja lekova/anestetika:

Propofol: ukupno _____ mg/kg _____
Fentanyl: ukupno _____ µg/kg _____
Esmeron: ukupno _____ mg/kg _____