

# Povezanost vrste anestezije, kognitivne funkcije, poslijeoperacijske promjene ponašanja i razine proteina S100B nakon adenotonzilektomije u djece

---

**Stojanović Stipić, Sanda**

**Doctoral thesis / Disertacija**

**2017**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:985088>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-10**



*Repository / Repozitorij:*

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Sanda Stojanović Stipić**

**POVEZANOST VRSTE ANESTEZIJE, KOGNITIVNE FUNKCIJE,  
POSILIJEOPERACIJSKE PROMJENE PONAŠANJA I RAZINE  
PROTEINA S100B NAKON ADENOTONZILEKTOMIJE U DJECE**

**DOKTORSKA DISERTACIJA**

**Split, 2017. godine**

**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Sanda Stojanović Stipić**

**POVEZANOST VRSTE ANESTEZIJE, KOGNITIVNE FUNKCIJE,  
POSILIJEOPERACIJSKE PROMJENE PONAŠANJA I RAZINE  
PROTEINA S100B NAKON ADENOTONZILEKTOMIJE U DJECE**

**DOKTORSKA DISERTACIJA**

**Split, 2017. godine**

Istraživanje je u potpunosti provedeno u Klinici za bolesti uha, nosa i grla s kirurgijom glave i vrata i Zavodu za medicinsko-laboratorijsku dijagnostiku KBC Split

**VODITELJI RADA:**

Izv. prof. dr. sc. Željka Roje

Izv. prof. dr. sc. Goran Kardum

*Doktorsku disertaciju posvećujem svom tati, Stanku Stojanoviću, dr. med. koji me je, na sebi svojstven i meni ponekad nedokučiv način, dopratio na put protkan medicinom, a svojim bezgraničnim ponosom, ljubavlju i vjerom u mene, zauvijek zadužio da na svojim životnim putevima promičem iskrenost, poštenje, plemenitost i vjeru u ljude.*

*Hvala ti što si bio moj uzor i stalni poticaj da nastojim biti bolja!*

Zahvaljujem svojim mentorima prof. dr. sc. Željki Roje i prof. dr. sc. Goranu Kardumu, bez čije pomoći ovako kompleksnu, multidisciplinarnu i široku temu ne bih uspjela postaviti u okvire jedne disertacije.

Posebno zahvaljujem svojoj prijateljici, profesorici Željki Roje, na bezgraničnoj podršci i vjeri od samog početka, koja me je neprekidno poticala da idemo naprijed i po cijenu težeg puta do cilja.

Najiskrenije zahvaljujem svom prijatelju Žarku Bajiću, lučonoši ove znanstvene burne pustolovine, na upornosti, neiscrpnj energiji i nesebičnoj pomoći pri izradi ove disertacije. Brojni razgovori razbistrili su mi mnoge znanstvene i životne nedoumice.

Hvala mojoj dragoj prijateljici i kolegici Sanji Pavičić Perković, koja je uvijek bila tu kad je trebalo, posebno u trenucima moje sumnje i malodušnosti.

Mojoj obitelji zahvaljujem na ljubavi, strpljenju, bezuvjetnoj podršci i neizmjernej vjeri u moj rad.

## SADRŽAJ

<b>1.</b>	<b>UVOD.....</b>	<b>1</b>
1. 1.	Vrste anestezije za operacije adenotonzilektomije u djece.....	1
1. 2.	Poslijeoperacijska kognitivna funkcija u djece.....	2
1. 3.	Poslijeoperacijske promjene ponašanja u djece.....	7
1. 4.	Povezanost anestezije i neurološkog biomarkera proteina S100B u djece.....	9
<b>2.</b>	<b>CILJEVI I HIPOTEZE.....</b>	<b>12</b>
<b>3.</b>	<b>ISPITANICI I POSTUPCI.....</b>	<b>13</b>
3. 1.	Ispitanici.....	13
3. 2.	Randomizacija.....	13
3. 3.	Postupci.....	15
3. 3. 1.	Psihologijsko testiranje.....	15
3. 3. 1. 1.	Jednostavno vrijeme reakcije - opis instrumenta i zadatka.....	15
3. 3. 1. 2.	Paralelno vrijeme reakcije - opis instrumenta i zadatka.....	17
3. 3. 1. 3.	Testiranje anksioznosti roditelja i djece prije adenotonzilektomije.....	18
3. 3. 1. 4.	Testiranje poslijeoperacijskih promjena ponašanja.....	19
3. 3. 2.	Postupak za vrijeme anestezije.....	20
3. 3. 2. 1.	Protokol.....	22
3. 4.	Statistička raščlamba.....	24
3. 4. 1.	Veličina uzorka.....	24
3. 4. 2.	Statistički postupci.....	25
<b>4.</b>	<b>REZULTATI.....</b>	<b>27</b>
4. 1.	Kvaliteta uvoda u anesteziju za operacije adenotonzilektomije u djece.....	27
4. 1. 1.	Uvjeti za intubaciju.....	27
4. 1. 2.	Trajanje intubacije, operacije, ekstubacije i vrijeme otvaranja očiju.....	29
4. 2.	Promjene u brzini rješavanja zadataka prije i nakon adenotonzilektomije... 30	
4. 2. 1.	Ukupno vrijeme (jednostavno vrijeme reakcije).....	30
4. 2. 2.	Vrijeme razmišljanja (jednostavno vrijeme reakcije).....	32
4. 2. 3.	Vrijeme pokreta (jednostavno vrijeme reakcije).....	34
4. 2. 4.	Standardna devijacija ukupnog vremena rješavanja testa (jednostavno vrijeme reakcije).....	36
4. 2. 5.	Ukupno vrijeme (paralelno vrijeme reakcije).....	38
4. 2. 6.	Udjeli točnog praćenja objekta (paralelno vrijeme reakcije).....	40

4. 2. 7.	Broj pogrešaka (paralelno vrijeme reakcije).....	42
4. 3.	Poslijeoperacijske promjene ponašanja nakon adenotonzilektomije .....	45
4. 4.	Promjene proteina S100B prije i nakon adenotonzilektomije .....	51
4. 5.	Poslijeoperacijski oporavak djece nakon adenotonzilektomije .....	53
4. 5. 1.	Poslijeoperacijska mučnina i povraćanje (PONV) .....	53
4. 5. 2.	Delirij prilikom buđenja (PAED).....	55
4. 5. 3.	Procjena oporavka prema Steward ljestvici .....	61
4. 5. 4.	Procjena oporavka prema Aldrete ljestvici .....	65
4. 6.	Povezanost prijeoperacijske anksioznosti roditelja i djece s poslijeoperacijskim promjenama u brzini rješavanja kognitivnih zadataka .	70
4. 6. 1.	Metrijske karakteristike ljestvice anksioznosti prema Becku .....	70
4. 6. 2.	Povezanost prijeoperacijske anksioznosti roditelja s poslijeoperacijskim promjenama djece u brzini rješavanja kognitivnih zadataka .....	73
4. 6. 3.	Metrijske karakteristike ljestvice za procjenu prijeoperacijske anksioznosti djece (mYALE).....	74
4. 6. 4.	Povezanost prijeoperacijske anksioznosti djece s poslijeoperacijskim promjenama u brzini rješavanja kognitivnih zadataka.....	75
<b>5.</b>	<b>RASPRAVA.....</b>	<b>79</b>
5. 1.	Poslijeoperacijska kognitivna funkcija u djece nakon adenotonzilektomije	79
5. 2.	Poslijeoperacijske promjene ponašanja u djece nakon adenotonzilektomije	80
5. 3.	Neurološki biomarker protein S100B u djece nakon adenotonzilektomije ..	82
5. 4.	Kvaliteta uvoda u anesteziju i uvjeti intravenske i inhalacijske anestezije nakon adenotonzilektomije u djece .....	84
5. 5.	Rani poslijeoperacijski oporavak djece nakon adenotonzilektomije .....	84
5. 6.	Povezanost prijeoperacijske anksioznost roditelja i djece s brzinom rješavanja kognitivnih zadataka djece nakon adenotonzilektomije .....	86
5. 7.	Smjernice za rad anesteziologa temeljem rezultata provedenog istraživanja	87
5. 7. 1.	Priprema djece i roditelja za operacijski zahvat .....	87
5. 7. 2.	Premedikacija djece .....	88
5. 7. 3.	Izbor vrste anestezije.....	89
5. 7. 4.	Uvod u anesteziju.....	89
5. 7. 5.	Aдекватna intraoperacijska i poslijeoperacijska analgezija .....	90
5. 8.	Ograničenja studije .....	91

5. 9.	Smjernice za daljnja istraživanja .....	93
6.	<b>ZAKLJUČCI</b> .....	<b>95</b>
7.	<b>LITERATURA</b> .....	<b>97</b>
8.	<b>SAŽETAK</b> .....	<b>115</b>
9.	<b>SUMMARY</b> .....	<b>117</b>
10.	<b>PRILOZI</b> .....	<b>119</b>
11.	<b>ŽIVOTOPIS</b> .....	<b>128</b>



## Popis oznaka i kratica

APO - apolipoprotein

AT - adenotonzilektomija

BBB - (engl. Blood brain barrier) krvno-moždana barijera

BMI - (engl. Body mass index) indeks tjelesne težine

BIS - bispektralni index

CCC - (engl. Copenhagen Consensus Conference score)

ljestvica za procjenu uvjeta intubacije

CPB - (engl. Cardiopulmonary bypass) kardijalna premosnica

CEA - (engl. Carotid endarterectomy) karotidna endarterektomija

CSF - (engl. Cerebrospinal fluid) cerebrospinalna tekućina

CHEOPS - (engl. Children's Hospital Eastern Ontario Pain Scale)

DNA - (engl. Deoxyribonucleic acid) deoksiribonukleinska kiselina

ED - (engl. Emergence delirium) delirij prilikom buđenja

EEG - elektroencefalogram

EMLA - (engl. Eutectic Mixture of Lidocaine and Prilocaine) lokalni anestetik

ECLIA - (engl. Electrochemiluminescence) elektrokemiluminiscentna metoda

GABA - (engl. Gamma-aminobutyric acid) gama-aminomaslačna kiselina

IQR - interkvartilni raspon

ITM - indeks tjelesne mase

KTI - (engl. Krieg Tracheal Intubation score) ljestvica za procjenu uvjeta intubacije

LA - (engl. Local anaesthesia) lokalna anestezija

LAT - (engl. The mixture of Lignocain, Adrenaline and Tetracaine) topikalni anestetik

NMDA - (engl. N-Methyl-D-aspartic acid) N-metil-D-aspartat

NPOBC - (engl. Negative Postoperative Behavioral Changes)

negativne poslijeoperacijske promjene ponašanja

NSE - (engl. Neuron Specific Enolasis) neuron specifična enolaza

MMPs - metaloproteinaza

M - miringotomija

MAC- (engl. Minimum Alveolar Concentration) minimalna alveolarna koncentracija

MR - magnetska rezonanca

mYALE - (engl. Modified Yale Preoperative Anxiety Scale)

modificirana ljestvica prijeoperacijske anksioznosti

ORL - otorinolaringologija

OSA - (engl. Obstructive Sleep Apnoea) opstruktivna apneja u spavanju

PACU - (engl. Post Anaesthesia Care Unit) soba za oporavak

PAED - (engl. The Paediatric Anaesthesia Emergence Delirium)

ljestvica delirija prilikom buđenja

POD - (engl. Postoperative Day) poslijeoperacijski dan

POCD - (engl. Postoperative Cognitive Dysfunction)

poslijeoperacijska kognitivna disfunkcija

PONV - (engl. Post Operative Nausea and Vomitus) poslijeoperacijska mučnina i povraćanje

PHBQ - (engl. Post Hospitalization Behaviorale Questionnaire)

poslijeoperacijski upitnik promjena ponašanja

PsychE - (engl. Psychomotore Evaluation) psihomotorna evaluacija

SŽS - središnji živčani sustav

S skupina - sevofluran/dušični oksidul skupina

TAAA - (engl. Thoracoabdominal Aortic Aneurysm surgery)

operacija aneurizme torakoabdominalne aorte

TIVA - (engl. Total Intravenous Anaesthesia) intravenska anestezija

TIVA skupina - skupina djece anestezirana TIVA

UCH-L1 - ubikvitin C terminalna hidrosilaza-L1

# 1. UVOD

## 1.1. Vrste anestezije za operacije adenotonzilektomije u djece

Adenotonzilektomija (AT) je jedan od najčešćih kirurških zahvata u općoj anesteziji u dječjoj dobi. Primjenjuje se opća endotrahealna inhalacijska anestezija, a u posljednjem desetljeću sve više i totalna intravenska anestezija (engl. Total Intravenous Anaesthesia- TIVA) (1-4). AT nosi brojne izazove i rizike za operatera i anesteziologa. Kao posljedica AT, tijekom i nakon operacijskog zahvata gornji dišni put može biti kompromitiran krvlju i sekretom, a edem orofarinksa i povećana laringealna iritabilnost mogu predisponirati nastanku respiracijskih komplikacija. Stoga anesteziološka tehnika mora omogućiti brz i nesmetan oporavak, što ranije uspostavljanje zaštitnih refleksa dišnih putova i što budnije i suradljivije dijete.

Inhalacijska anestezija provodi se mješavinom dušičnog oksidula i kisika, uz dodatak hlapljivog anestetika. Povlačenjem halotana iz uporabe, suženi izbor anestetika koji je prikladan za uvod u anesteziju djece, učinio je sevofluran univerzalnim izborom. Brzi uvod u anesteziju, manja iritabilnost za dišne putove, manji kardiodepresivni učinak, te manja toksičnost za jetru i bubrege, u usporedbi s drugim volatilnim anestheticima, čine ga primamljivim za indukciju anestezije u pedijatrijskoj populaciji (5, 6).

Glavna zamjerka inhalacijskoj metodi je povećana mogućnost kardijalne depresije, bradikardije i/ili laringospazma dok još nije uspostavljen intravenski put. Tijekom uvoda u anesteziju kao i prilikom buđenja povećana je mogućnost laringospazma i bronhosspazma (7). Potrebno je veliko iskustvo pri određivanju idealnog vremena za ekstubaciju. Dijete treba ekstubirati u dubokoj anesteziji ili kada je potpuno budno. Vrijeme između te dvije faze treba izbjeći (7). Inhalacijskoj anesteziji, osobito sevofluranu, pripisuje se i delirij prilikom buđenja (engl. Emergence Delirium - ED) (4-6, 8, 9). Etiologija ED još uvijek je nepoznata. Radi se o poremećaju budnosti i pozornosti djeteta za njegovu okolinu, popraćenu dezorijentacijom i hiperstimulacijom na podražaje, te hiperaktivnom motoričkom aktivnošću nakon buđenja iz anestezije (5, 6). Incidencija varira od 10 do 80%. Rizični čimbenici o kojima ovisi ED su veći stupanj anksioznosti djeteta, sevofluranska anestezija, mlađa životna dob i otorinolaringološki zahvati (9). ED je veliki uzrok nezadovoljstva roditelja i medicinskog osoblja. Iritabilno, nekooperabilno dijete koje neutješno plače i koje je nemirno ima povećani rizik

samoozljeđivanja, zahtijeva dodatnu medicinsku njegu, dodatnu dozu analgetika i/ili sedativa, što može usporiti otpuštanje djeteta iz bolnice i produžava ostanak u sobi za oporavak (engl. Post Anesthesia Care Unit - PACU) (5, 6, 9).

Dodatni zabrinjavajući učinci sevoflurana su epileptiformna aktivnost na elektroencefalografskom zapisu tijekom uvida u anesteziju, posebno kada je udružena s hiperventilacijom, te povećana incidencija poslijeoperacijske mučnine i povraćanja (engl. Postoperative Nausea and Vomiting - PONV) (10-14). To je osobito važno za otorinolaringološke (ORL) operacije zbog potencijalnog krvarenja uslijed povećanja tlaka u orofarinksu i hipofarinksu te učinka kiselog želučanog sadržaja na ranu (15).

Totalna intravenska anestezija je tehnika gdje se uvod i održavanje anestezije provodi isključivo intravenskim anestheticima (propofol, tiopental, ketamin) i opioidnim analgeticima (fentanil, remifentanil, sufentanil) (1, 4). Preduvjet za provođenje takvog načina anestezije je postavljanje intravenskog puta, što se navodi kao najveća zamjerka, budući da je to jedan od najneugodnijih i najstresnijih događaja za dijete tijekom hospitalizacije (2, 4, 16). Pravovremenom aplikacijom kreme s lokalnim anestetikom (engl. Eutectic Mixture of Lidocaine and Prilocaine - EMLA; mješavina lidokaina i prilokaina; Ametop krema ili LAT gel; mješavina lidokaina, adrenalina i tetrakaina) na predviđeno mjesto uboda, adekvatnom komunikacijom s djetetom i odvrćanjem pozornosti u trenutku kada se postavlja intravenski put, ta metoda postaje bezbolna i prihvatljiva za djecu (2, 4). TIVA nam omogućuje intravensku premedikaciju midazolamom i kontrolu nad mogućim komplikacijama od samog početka kirurškog zahvata. Prednosti su vrlo brz uvod u anesteziju, brz početak djelovanja neovisan o alveolarnoj koncentraciji lijeka, poboljšana kvaliteta buđenja iz anestezije i velika pouzdanost prilikom korištenja. TIVA smanjuje incidenciju poslijeoperacijske mučnine i povraćanja, omogućuje miran i brz oporavak iz anestezije, te na taj način povećavamo zadovoljstvo roditelja i poboljšavamo kvalitetu brige za naše bolesnike (1, 4, 6, 8, 17, 18). TIVA ne onečišćuje okolinu.

## **1.2. Poslijeoperacijska kognitivna funkcija u djece**

Granice svijesti nedovoljno su definirane, a gubitak svijesti uključuje širok spektar promjena u osjećajima, kogniciji i memoriji. Upravo zbog toga razumljivo je da anestezija može biti okidač za brojne poremećaje koji uključuju i kogniciju.

Tome u prilog govori jednostavan eksperiment kojeg je 1965. godine proveo klinički psihijatar i anesteziolog dr. Bernard Levinson (19). Anestezirao je 10 stomatoloških bolesnika (kombinacija tiopental, dušičnog oksidula i etera) i tijekom operacije inscenirao krizu uzvikivajući: „Zaustavite operaciju! Ne sviđa mi se bolesnikova boja! Usnice su njoj/njemu previše plave! Moram dati malo više kisika!“ Nakon toga operacije su nastavljene bez komplikacija, a bolesnici su imali uspješan oporavak. Mjesec dana poslije, u istoj skupini bolesnika pod hipnozom, njih četvero uspjelo je ponoviti njegove izjave izrečene tijekom zahvata, a drugih četvero je imalo sjećanje na događaje tijekom operacije (19). Bez obzira na metodološke nedostatke, navedeni eksperiment ukazuje na, još uvijek brojne, nepoznanice koje uzrokuje opća anestezija. Anestezija omogućuje stvaranje „reverzibilnog stanja ugođe, mirovanja i fiziološke stabilnosti u bolesnika, prije, za vrijeme i nakon operacijskog zahvata, koji bi u drugim okolnostima bio bolan, zastrašujući i opasan“ (20). Usprkos velikim naporima u medicini, još uvijek nije točno poznat mehanizam i način djelovanja anestetika. Brojne su teorije o nastanku opće anestezije, no danas se smatra da korišteni anestetici djeluju na dva načina: 1. povećavaju inhibiciju kroz  $GABA_A$  (engl. Gamma-Aminobutyric Acid) receptore (benzodiazepini, barbiturati, propofol, etomidat, izofluran, enfluran, halotan) i 2. smanjuju ekscitaciju kroz NMDA (engl. N-Methyl-D-aspartic acid) receptore (ketamin, dušični oksidul) (21-23).

Prema novijim spoznajama dugogodišnje uvjerenje da utjecaj anestetika ne nadmašuje njihovo farmakološko djelovanje, te se stoga eliminacijom anestetika iz organizma mozak bez bitnih posljedica vraća u prvotnu funkciju, na ozbiljnoj je kušnji (24). Sve je više pretkliničkih studija koje ukazuju na to da anestetici mogu dugotrajno, a možda čak i trajno ostaviti neuronalne i neurološke promjene u anesteziranih bolesnika, a osobito u djece (21, 25-31). Najranije manifestacije neuronalnog oštećenja u mozgu su smanjenje viših kortikalnih funkcija pohrane informacija i poremećaji pamćenja, a mehanizam neurodegeneracije izazvan anestezijom aktivno se istražuje (26). Jedno od objašnjenja je da anestezija inducira aktivaciju  $GABA_A$  receptora i blokadu NMDA receptora tijekom vulnerabilne faze razvoja mozga, te dovodi do depresije neuronalne aktivnosti koja započinje kaskadu apoptotične smrti stanice u nezrelim neuronima (23, 32). Animalne studije sugeriraju da je neuralna stanična smrt manje izražena nakon davanja jednog u odnosu na primjenu dva ili više anestetika. Kombinacija  $GABA_A$ -mimetskih lijekova (volatilni anestetici, propofol) i NMDA antagonista (dušični oksidul ili ketamin) može učiniti razvoj mozga osjetljivijim na apoptotičnu neurodegeneraciju (32). Ikonomidou i suradnici zaključili su da NMDA antagonisti uzrokuju neuronalnu apoptozu

u mozgu miševa, što je važno obzirom da neki anestetici koji se koriste u pedijatrijskoj anesteziji imaju mehanizam djelovanja kao NMDA antagonisti (21). Neurotoksični efekt izraženiji je nakon izlaganja kombinaciji lijekova s GABA<sub>A</sub> i NMDA djelovanjem u odnosu na njihovu pojedinačnu primjenu (22).

Poslijeoperacijska kognitivna disfunkcija (engl. Postoperative Cognitive Dysfunction - POCD) vrlo je suptilan poremećaj koji može, izolirano, zahvatiti različite kognitivne funkcije i imati značajan utjecaj na bolesnikovo zdravlje (26, 33, 34). Kognicija je proces koji uključuje iskustvo prepoznavanja, saznanja, rasuđivanja i zaključivanja, te nam omogućuje stjecanje znanja, rješavanje problema i planiranje budućnosti. Dijagnoza zahtijeva prijeoperacijsko i poslijeoperacijsko testiranje kognitivnih funkcija i odluku koliko izraženo odstupanje čini poslijeoperacijsku kognitivnu disfunkciju značajnom, obzirom da su kognitivni testovi različite specifičnosti i senzitivnosti (32, 35).

Za razliku od poslijeoperacijskog delirija koji se javlja neposredno nakon operacijskog zahvata i koji je prolazan, POCD je dugotrajniji poremećaj. Iako su patofiziologija i definicija POCD još uvijek proturječni, njegove su posljedice dalekosežne. Često samo bolesnik i/ili obitelj primijete novonastale promjene koje mogu rezultirati neprimjerenim izvršavanjem svakodnevnih aktivnosti, čak i tjednima ili mjesecima nakon operacijskog zahvata. POCD uključuje deficit pamćenja, koncentracije i psihomotorne brzine, a neurološki deficit koji nastaje je difuzan i nije dobro definiran (36). Kognitivna disfunkcija predstavlja problem za bolesnika, njegovu obitelj i zdravstveni sustav, te što je najbitnije, podcijenjen je u djece (34, 37).

Opća anestezija u djece može dovesti do neurokognitivnog oštećenja (38). Za razliku od odraslih, gdje je POCD kardijalnih i nekardijalnih bolesnika gotovo u potpunosti poznata, u djece se većina studija odnosi na posljedice u kasnijem neurološkom razvoju djece koja su bila izložena općoj anesteziji prije četvrte godine života (39). Prva studija koje je ukazivala na moguću povezanost s dugotrajnim oštećenjem kognicije bila je studija Backmana i Kopfa (40). Iako je sam kirurški zahvat bio kratkotrajan (uklanjanje kongenitalnog nevocističnog nevusa), autori upozoravaju na povećanu incidenciju kognitivnog oštećenja koje je trajalo duže od 18 mjeseci. (41, 42). Jevtović Todorović dokazuje da najčešći anestetici koji se koriste u pedijatrijskoj anesteziji, sami ili u kombinaciji, uzrokuju masovno oštećenje mozga mladih štakora i dugotrajno oštećenje kognicije koja se sa starošću pogoršava (28, 43). Pojedina istraživanja upućuju da je rana izloženost anesteziji povezana s povećanim rizikom u daljnjem neurorazvoju (39). Međutim, ista skupina istraživača u narednim studijama zaključuje da u

djece koja su imala inicijalno izlaganje anestheticima u dobi od 3 godine, poremećaji govora i razmišljanja se nisu razlikovali u dobi od 10 godina, u odnosu na djecu koja nisu bila izložena anestheticima (44).

Nažalost, malobrojne su studije koje su se bavile djecom školske dobi i utjecajem anestetika na kognitivnu funkciju. Morgan je jedan od prvih znanstvenika koji je u svojoj studiji istraživao psihološke učinke operacijskog zahvata na djeci od 5 do 8 godina starosti, a rezultati njegove studije pokazuju da su djeca nakon anestezije kombinacijom halotana i dušičnog oksidula imala poremećaje pamćenja (41). Millarova je studija ukazala da nakon anestezije kombinacijom sevoflurana i dušičnog oksidula tijekom dentalnih zahvata, postoji oštećenje kognitivne funkcije (42). U sljedećoj Millarovoj studiji, u djece starosti od 5 do 14 godina izloženost propofolu i izofluranu 24 sata nakon dentalnih operacija, uzrokuju poremećaje vizualne memorije (37). U usporedbi sa sevofluranom, djeca anestezirana propofolom imala su smetnje vizualnog pamćenja, koje su nastale tjedan dana nakon operacije ingvinalne hernije, a potpuni oporavak je uslijedio 3 mjeseca nakon operacijskog zahvata (45). Prospektivna kohortna studija u djece između 5 i 12 godina utvrdila je slabu povezanost između opće anestezije i poremećaja u vizualnom pamćenju, a incidencija POCD prvog dana kao i nakon šest mjeseci bila je niska (46).

Najveći nedostatak u istraživanju ove problematike je nemogućnost razdvajanja utjecaja opće anestezije od utjecaja same bolesti i kirurškog zahvata (26, 47, 48). Ne bi bilo etično istražiti dvije skupine djece od kojih bi jedna bila izložena samo anesteziji, a druga anesteziji i operacijskom zahvatu (30).

Brojni su mogući čimbenici nastanka POCD. Prema rezultatima većine istraživanja, veliku ulogu ima životna dob. POCD je češći u prijevremeno rođene djece, starijih osoba, alkoholičara i bolesnika s prethodnim kognitivnim oštećenjem (21). Češće se javlja u starijih osoba budući da u njih postoji poremećaj funkcije brojnih regulacijskih mehanizama, uključujući fizičku i mentalnu slabost, te sniženu mogućnost reakcije na stres koji se događa tijekom anestezije (49-52). Učinak je izrazitiji što su trajanje i dubina anestezije veći (31, 52). Zbog smanjene ekskrecijske funkcije bubrega i jetre, te brojnih pratećih kroničnih bolesti vitalnih organskih sustava u starijih osoba postoje farmakokinetske i farmakodinamske promjene u metabolizmu lijekova. Bolesnici nižeg stupnja edukacije imaju veću šansu razviti POCD (53, 54).

Prema podacima iz literature, dodatni mogući rizični čimbenici za oštećenje kognicije su: intraoperacijska hipotenzija, hipoksija, embolija, lijekovi, poslijeoperacijska infekcija i bol,

zatim genetski faktori, kao što je nedostatak apolipoproteina E epsilon 4 (APOE epsilon 4) koji je odgovoran za Alzheimerovu bolest (26). Hiperkortizolemija se također već duže vrijeme spominje kao mogući uzročnik oštećenja kognitivne funkcije, što je potrebno potvrditi budućim istraživanjima (55). Smatra se da je i imunološki odgovor na kirurški zahvat jedan od provocirajućih čimbenika nastanka POCD, kao i stres (27, 30, 35). Naime, učinak velikog kirurškog zahvata na metaboličku funkciju organa može se usporediti s udarcem kamiona u bolesnika. Razumljivo, oporavak će nakon udara kamiona biti dugotrajan, a jednako dugo će trajati oporavak i nakon velikog kirurškog zahvata, s razlikom što su ovdje rane nevidljive (34).

Brojne su usporedne studije istraživale ulogu anesteziološke tehnike na razvoj POCD i pokazale da nakon tri mjeseca nije postojala statistički značajna razlika u nastanku POCD u bolesnika u kojih je primjenjena opća anestezija i skupine u kojih je provedena regionalna anestezija (56). Naprotiv, druge studije pokazuju da je POCD češći nakon opće anestezije (57). U mladih, zdravih ljudi, većina istraživanja navodi utjecaj anestezije na kognitivnu funkciju, ovisno o vrsti anestetika (58-62). Spomenute učinke i rezultate istraživanja svakako treba sagledavati u kontekstu vrste i karakteristika pojedinih lijekova koji se koriste za indukciju i održavanje anestezije, što može pridonijeti odgođenom poslijeoperacijskom oporavku te voditi nastanku POCD. U prilog tome, govore brojna istraživanja o tome kako neželjeni učinci anestetika variraju ovisno o njihovoj farmakodinamici, farmakokinetici i njihovoj interakciji s bolesnikom (63-65).

Očigledna su ograničenja istraživanja s obzirom na snagu statističkih testova, razlike u ispitanicima i senzitivnosti neurofizioloških testova. Ne postoje još definirani standardi u metodologiji u studijama o POCD zbog problema kao što su uključujući i isključujući kriteriji, odabir adekvatnih neurofizioloških testova, količina promjena koja se smatra značajnom, vrijeme testiranja i statistički testovi koji se koriste (32). Dostupna istraživanja ukazuju na manje osjetljivu metodologiju kada je vremenski odmak značajno veći, pa tako International Study of Postoperative Cognitive Dysfunction 1 (ISPOCD1) pokazuje kako je opća anestezija povezana s poslijeoperacijskom kognitivnom disfunkcijom prisutna u prvom tjednu u 25%, a nakon tri mjeseca u gotovo 10% odraslih pacijenata (66).

Pitanje je postoji li adekvatna neuroprotektivna strategija liječenja. Nekoliko je lijekova koji mogu poboljšati neurokognitivni oporavak (67-69). Između antidepresiva, litija, ksenona, bumetanida i eritropoetina, izdvaja se melatonin (70-73). U miševa melatonin smanjuje apoptozu uzrokovanu anestheticima jer suzbija mitohondrijske biokemijske reakcije koje dovode do apoptoze (74). Nespecifično neuroprotektivno djelovanje melatonina sastoji se u snižavanju



potrebe anestetika s obzirom da inducira spavanje i pojačava analgetski učinak (67). Nekoliko neonatalnih studija pokazale su neuroprotektivni učinak hipotermije, no ne treba zanemariti i štetni učinak koji se manifestira oštećenjem prelaska intrauterinog u ekstrauterinu cirkulaciju zbog povećanja plućne vaskularne rezistencije (75). Obzirom da deksamedetomidin nije agonist GABA<sub>A</sub> receptora, ni antagonist NMDA receptora, postoji hipoteza da ne utječe na anesteziološku toksičnost. Nažalost, nema uvjerljivih podataka koji bi omogućili korištenje i jednog spomenutog lijeka u praksi (70).

Zbog svega navedenog, klinička istraživanja o utjecaju opće anestezije i operacijskog zahvata daju značajan doprinos u razumijevanju kratkoročnog i dugoročnog utjecaja anestetika na moždane funkcije (29). Budući da ne postoji terapija koja bi se preporučila u liječenju, već je primarna prevencija tog poremećaja optimalna strategija liječenja, neophodne su daljnje studije koje bi objasnile rizične čimbenike i omogućile prevenciju takvog kompleksnog poremećaja.

### **1.3. Poslijeoperacijske promjene ponašanja u djece**

Hospitalizacija djeteta izaziva snažan psihološki stres zbog razdvajanja od obitelji, prekida uobičajenih svakodnevnih aktivnosti, strahova pred novom sredinom i bolničkim osobljem, zbog simptoma bolesti te dijagnostičkih i terapijskih zahvata (2, 3). Tri se klinička fenomena najčešće ističu tijekom boravka u bolnici: prijeoperacijska anksioznost, delirij prilikom buđenja i poslijeoperacijske promjene ponašanja (76, 77).

Prve poslijeoperacijske promjene ponašanja su opisane početkom devedesetih godina prošlog stoljeća, no još uvijek nema jasne definicije. Incidencija varira od „bez promjena“ do čak 80%, što može biti posljedica različite metodologije istraživanja i malog uzorka bolesnika. Najčešće spominjana incidencija je između 15 i 40% (77, 78). Radi se uglavnom o retrospektivnim studijama, studijama od prije 30 godina ili studijama koje su napravljene na premalom broju bolesnika.

Nastanak poslijeoperacijskih promjena ponašanja je kompleksan, multifaktorijalan i uključuje potencijalne interakcije između prijeoperacijskih (anksioznost djece i roditelja, temperament djeteta, način pripreme za operaciju), intraoperacijskih (metode uvoda u anesteziju, vrste anestetika) i poslijeoperacijskih (ED, bol, nepoznata okolina) čimbenika (78).

Negativne poslijeoperacijske promjene ponašanja (engl. Negative Postoperative Behavioural Changes - NPOBC) se mogu javiti u više od 50% djece (22). NPOBC uključuju opću anksioznost, poremećaje hranjenja, poremećaje spavanja (nemogućnost usnivanja, noćne more, buđenje u plaču), enurezu, temper tantrum, strah od doktora, strah od mraka i neposlušnost (9, 76, 79). Mnoga djeca se boje, ljuta su, osjećaju krivnju, plaču, viču, izražavaju strah ili tugu, prosvjeduju, pokušavaju izbjeći operaciju i/ili fizički ili verbalno se opiru pri i najmanjem pokušaju uspostavljanja kontakta (80). Kain i suradnici su u svojoj studiji potvrdili: čak 67% djece ima negativne poslijeoperacijske promjene ponašanja tijekom prvog dana, 45% drugi dan nakon operacije i 23% dva tjedna nakon operacijskog zahvata. U 20% djece promjene perzistiraju sljedećih šest mjeseci, a u 7,3% djece godinu dana (81).

Tri su ključna događaja tijekom hospitalizacije koja se opisuju kao izrazito stresna: uvođenje intravenske kanile, odvajanje od roditelja prilikom odlaska u operacijsku dvoranu i uvod u anesteziju (22, 76, 82). Utjecaj anesteziologa na sve tri situacije je velik.

U čitavom prijeoperacijskom razdoblju, prema većini istraživanja, uvod u anesteziju je najstresniji postupak (83). Djeca pokušavaju pobjeći od osoblja, skinuti masku s lica, postaju agitirana, imaju povišen motorni tonus, plaču i jako se boje (76, 79, 80, 83-85). Osim uvoda u anesteziju, budnost tijekom anestezije je također mogući rizični čimbenik za nastanak negativnih poslijeoperacijskih promjena ponašanja. Dijete prilikom buđenja iz anestezije može imati niz poremećaja ponašanja koji su češći pri inhalacijskoj anesteziji, a posebno su vezani za sevofluransku anesteziju (80, 86). Djeca koja nemaju adekvatnu analgeziju imaju 10 do 14 puta veći rizik za razvoj negativnih poslijeoperacijskih promjena ponašanja nakon operacijskog zahvata (83, 87).

Vrsta tehnike anestezije je važan čimbenik nastanka NPOBC. U djece koja su bila podvrgnuta dijagnostičkim zahvatima kao što je magnetska rezonanca - (MR), anestezija sevofluranom je bila povezana sa znatno većim PAED rezultatom (engl. The Paediatric Anaesthesia Emergence Delirium - PAED) (57). Incidencija poslijeoperacijske agitacije je bila veća u sevofluranskoj skupini, u usporedbi s propofolskom skupinom (88). U drugoj studiji, nije pronađena statistički značajna razlika u incidenciji ED između propofolske i sevofluranske anestezije, iako je propofolska skupina zahtijevala znatno manju potrebu za poslijeoperacijskom analgezijom i manju incidenciju PONV. U Chandlerovoj studiji manja je incidencija ED nakon TIVA (89). Zanimljivi su rezultati uočeni u Keaneyevoj studiji, gdje su djeca anestezirana sevofluranom imala veću izravnu učestalost poslijeoperacijskih promjena u odnosu na djecu koja su anestezirana halotanom (90). U usporedbi sevoflurana i halotana, djeca

anestezirana sevofluranom pokazala su značajniji poslijeoperacijski stres u odnosu na halotan (91). Za razliku od djece, u odraslih bolesnika nije potvrđena značajnija razlika u incidenciji NPOBC između propofolske i sevofluranske skupine nakon laparaskopskog kirurškog zahvata (92). Studija Kaina i suradnika jasno je pokazala korelaciju između prijeoperacijske anksioznosti, ED i NPOBC (77).

Zbog prethodno navedenih činjenica razumljivo je zašto više od 60% djece osjeća anksioznost u prijeoperacijskom razdoblju. Ako te promjene potraju duže vremena, mogu utjecati na emocionalni i kognitivni razvoj djeteta (82, 93).

U recentnoj literaturi nismo pronašli niti jednu studiju koja je uspoređivala utjecaj anestezije kombinacijom sevoflurana i dušičnog oksidula (ili neke druge inhalacijske tehnike) i TIVA na nastanak NPOBC nakon adenotonzilektomije udjece. Stoga smo odlučili pratiti razvoj i dinamiku poslijeoperacijskih promjena ponašanja u djece nakon adenotonzilektomije u razdoblju od šest mjeseci.

#### **1.4. Povezanost anestezije i neurološkog biomarkera proteina S100B u djece**

Indikatori početka ili progresije neuroloških oštećenja su neurološki biomarkeri. Idealni neurološki biomarker, tzv. „troponin mozga“, trebao bi biti specifičan za središnji živčani sustav, lako mjerljiv u krvi, otporan na citoplazmatsku i izvanstaničnu proteolitičku aktivnost i neovisan o bubrežnom izlučivanju. Trebao bi imati visoku senzitivnost i specifičnost za predviđanje kratkoročnih i dugoročnih neuroloških posljedica. Njegova vrijednost bi trebala ovisiti o stupnju oštećenja neuralnih stanica (94). Postoji nekoliko relevantnih neuroloških biomarkera: protein S100B, neuron specifična enolaza (NSE), Tau protein, metaloproteinaza (MMPs) i ubikvitin C terminalna hidroksilaza-L1 (UCH-L1) (94). S obzirom da pretkliničke i kliničke studije sugeriraju da je protein S100B uključen u neuralni i glijalni rast, proliferaciju i aktivaciju, u našem istraživanju smo odlučili odrediti upravo njegove vrijednosti. S100B protein smatra se ranim markerom cerebralne ozljede (95-98).

Protein S100B je mali dimerički protein molekularne težine od oko 21 kDa s homodimeričkom strukturom koja pripada multigenskoj obitelji S100 proteina. Identificirano je, barem, 21 različitih obitelji S100 proteina. Koristi se kao marker oštećenja mozga u dijagnozi i prognozi kognitivne funkcije nakon kardijalnih operacija, ozljede glave, reanimacije i inzulta, a kod nekardijalnih operacija za dijagnozu POCD (99). Radi se o niskomolekularnom

proteinu koji veže kalcij, a značajno je zastupljen u glijalnim stanicama SŽS uglavnom u astrocitima i Schwannovim stanicama, te je specifičan za SŽS (94, 96, 97, 99). Budući da su astrociti osjetljivi na hipoksiju, serumska razina S100B ima potencijal markera za neuronalno oštećenje i oštećenje krvno moždane barijere (engl. Blood brain barrier - BBB) (100). Poluvrijeme života mu je 25 do 113 min, stoga porast S100B reflektira njegovo otpuštanje iz oštećenog tkiva (94, 101-103). Serumska koncentracija S100B nešto je niža nego što je u cerebrospinalnoj tekućini (engl. Cerebrospinal fluid - CSF) (97). Otpuštanje proteina u perifernu krv sugerira neuralno oštećenje mijenjajući integritet stanične membrane i permeabilnosti krvno moždane barijere (104). BBB u normalnim okolnostima nije propusna za proteine.

Istraživanja pokazuju da opća anestezija može utjecati na razinu neuroloških biomarkera, no patogeneza tog poremećaja je još uvijek nepoznata (105, 106). U djece je situacija još kompliciranija zbog nezrelosti mozga i BBB, te zbog nepoznanica u mehanizmu nastanka opće anestezije. U nama dostupnoj literaturi, nismo pronašli podatke o dinamici proteina S100B nakon nekardijalne operacije u dječjoj dobi. Većina istraživanja je vezana za neurološku problematiku u djece. Papandreou i suradnici pokazali su da su serumske vrijednosti proteina S100B bile veće u djece koja imaju migrenu, nego u kontrolnoj skupini zdrave djece (107). Studija Teepker i suradnika potvrdila je povećanje razine S100B za vrijeme atake migrene i daljnje povećanje tijekom sljedeća 2 do 4 dana (108). S100B dobro korelira s težinom subarahnoidalne hemoragije, te je dobar indikator prognoze i težine ozljede. Istraživanja pokazuju da S100B može biti dobar marker u fetalnom stresu i hipoksičnoj ishemijskoj encefalopatiji, te u predviđanju smrtnog ishoda u slučaju perinatalne hipoksije (109). Gazzolo je pokazao značajnu povezanost između koncentracije S100B u predviđanju smrtnog ishoda neonatusa (110). Berger i suradnici pokazuju povećanje S100B u cerebrospinalnom likvoru u djece nakon traumatske ozljede glave (111).

Brzo prepoznavanje i evaluacija bolesnika s neurološkom disfunkcijom u prijeoperacijskom razdoblju mogla bi imati veliku kliničku vrijednost u budućnosti, obzirom da se vrijednosti proteina S100B povećavaju u serumu u kliničkim situacijama, koje reflektiraju jedan od tri klasična modela ozljede mozga: hipoksiju, traumu i ishemiju (100). Povećana razina S100B u biološkim tekućinama (CSF, krv, urin, slina, amnionska tekućina) smatra se biomarkerom patoloških stanja koja uključuju perinatalni stres mozga, akutnu ozljedu mozga, tumor mozga, neuropalne/neurodegenerativne ozljede i psihijatrijske ozljede. Često postoji povećana razina S100B, dok su druge dijagnostičke metode još uvijek mirne (99). Povećane

vrijednosti S100B nađene su kod difuzne ozljede mozga i oštećenja neurofiziološke funkcije (memorija, pažnja, brzina procesiranja informacija) (112, 113). Osim što dobro korelira s neurološkim deficitom, također je koristan periferni marker ishemijske fokalne ozljede mozga (101). Koristi se i kao marker cerebralnog zbivanja, nakon kardijalnih operacija. Budući da se S100B luči i iz adipocita pod utjecajem kateholamina, moramo uzeti u obzir i ekstracerebralne izvore povećanih vrijednosti S100B (114).

S obzirom da je to, još uvijek nedovoljno istraženo područje, te da nije objavljena niti jedna studija koja bi uspoređivala vrijednosti proteina S100B tijekom različitih vrsta anestezije, naše istraživanje daje značajan doprinos u osvjetljavanju uloge proteina S100B u nastanku i opsegu poslijeoperacijske funkcije u dječjoj dobi.

## 2. CILJEVI I HIPOTEZE

Glavni cilj istraživanja je utvrditi povezanost vrste anestezije tijekom adenotonzilektomije u djece s:

1. poslijeoperacijskim promjenama u brzini rješavanja kognitivnih zadataka,
2. poslijeoperacijskim promjenama ponašanja,
3. razinom neurološkog biomarkera proteina S100B u serumu djece.

Postavili smo sljedeće hipoteze:

- 1) Nakon intravenske anestezije u djece dolazi do manje razlike između prijeoperacijskog i poslijeoperacijskog prosječnog vremena rješavanja kognitivnih zadataka nego nakon inhalacijske anestezije.
- 2) Nakon intravenske anestezije u djece manja je učestalost poslijeoperacijskih promjena ponašanja nego nakon inhalacijske anestezije.
- 3) Nakon intravenske anestezije u djece dolazi do manjeg povećanja vrijednosti proteina S100B mjenog u serumu djece nego nakon inhalacijske anestezije.

Sporedni ciljevi i hipoteze istraživanja su:

- 1) Procijeniti povezanost prijeoperacijske anksioznosti roditelja i djece s poslijeoperacijskim promjenama u brzini rješavanja zadataka. Očekujemo kako će veća anksioznost roditelja i djece biti povezana s povećanjem vremena koje je potrebno za rješavanje kognitivnih zadataka nakon operacije, u usporedbi s vremenom koje je potrebno za rješavanje istih zadataka prije operacije.
- 2) Usporediti kvalitetu uvoda u anesteziju (trajanje i uvjete za intubaciju), dubinu anestezije i ekstubacijsko vrijeme između intravenske i inhalacijske anestezije. Hipoteza je da će kvaliteta uvoda u anesteziju biti bolja kod intravenske anestezije, trajanje intubacije i dubina anestezije bit će podjednaki kod oba načina anestezije, dok će ekstubacijsko vrijeme biti kraće kod intravenske anestezije.
- 3) Usporediti rani poslijeoperacijski oporavak (2 sata u sobi za oporavak) u djece operirane u intravenskoj i inhalacijskoj općoj anesteziji. Hipoteza je da će brži poslijeoperacijski oporavak imati djeca koja su bila u intravenskoj anesteziji.

### **3. ISPITANICI I POSTUPCI**

#### **3.1. Ispitanici**

Ciljanu populaciju činila su djeca oba spola, dobi 6-13 godina, ASA klasifikacije I ili II koja su bila podvrgnuta samo tonzilektomiji, tonzilektomiji s adenoidektomijom i/ili miringotomijom (M) sukladno ISKRA smjernicama za liječenje grlobolje u Republici Hrvatskoj (115, 116). Isključena su bila djeca s genetskim sindromima, bolestima središnjeg i perifernog živčanog sustava, kognitivnim smetnjama, oštećenjem bubrega ili jetre, alergijom na lijekove koji se primjenjuju u studiji, poremećajima ponašanja ili konzumenti psihijatrijskih lijekova.

Istraživanje je odobrilo Etičko povjerenstvo Kliničkog bolničkog centra Split 2012. godine (broj dokumenta 2181-147-01/M.J-12-2).

Istraživanje je bilo prospektivno, a odvijalo se u Klinici za bolesti uha, nosa i grla s kirurgijom glave i vrata te u Zavodu za medicinsko-laboratorijsku dijagnostiku KBC-a Split.

#### **3.2. Randomizacija**

Nakon uključivanja u studiju, provedena je permutacijska blok randomizacija u dvije skupine koje su bile anestetizirane inhalacijski (kombinacija sevoflurana i dušičnog oksidula) ili intravenski (TIVA). Obje skupine bile su jednake veličine, svaka po 32 djece. Randomizacijski popis napravljen je pomoću mrežnog servisa „Sealed Envelope“ (<https://www.sealedenvelope.com/simple-randomiser/v1/lists>). Veličina blokova (4, 6 ili 8) bila je određena slučajno. Unutar svakog bloka bio je jednaki udio djece anestetizirane intravenski i inhalacijski. Na takav način osigurali smo jednaku veličinu obje skupine.

**Tablica 1.** Opisna i kirurška obilježja djece (n = 64) u studiji

	n (%)
<b>Obilježja pacijenata</b>	
Dob, medijan (IQR)	7 (6-10)
Dob	
6 godina	18 (28,1)
7 godina	15 (23,4)
8-9 godina	15 (23,4)
10-13 godina	16 (25,0)
Ukupno	64 (100,0)
Spol	
ženski	33 (51,6)
muški	31 (48,4)
ukupno	64 (100,0)
Indeks tjelesne mase (postotak)	
neuhranjenost (<5)	6 (10,0)
normalna tjelesna masa (5-84)	36 (60,0)
prekomjerna tjelesna masa (85-94)	13 (21,7)
pretilost (≥95)	5 (8,3)
ukupno*	60 (100)
<b>Kirurška obilježja</b>	
Indikacije za kiruršku operaciju	
tonzilektomija, AT i/ili M	43 (67,2)
OSA i tonzilektomija, AT i/ili M	21 (32,8)
ukupno	64 (100,0)
Trajanje kirurške operacije u minutama, medijan (IQR)	17 (13-20)
Vrsta anestezije	
intravenska	32 (50,0)
inhalacijska	32 (50,0)
ukupno	64 (100,0)

**KRATICE:**

IQR = interkvartilni raspon; OSA - opstruktivna apneja u spavanju,

AT - adenotonzilektomija, M - miringotomija

\* Nedostaju podatci za 4/64 (6,3%) ispitanika

U istraživanje su bila uključena 64 ispitanika koja su podvrgnuta adenotonzilektomiji, od čega 51,6% ženskih ispitanika s medijanom dobi (interkvartilni raspon) od 7 (6-10) godina (Tablica 1). Dob ispitanika u ukupnom rasponu kretala se od 6 do 13 godina. Medijan (interkvartilni raspon) ITM vrijednosti iznosio je 71 (43-88), pri čemu je 18 od 60 praćene djece (30%) bilo prekomjerne tjelesne mase ili pretilo (ITM ≥85 percentila). Udio djece prekomjerne tjelesne mase ili pretile djece smanjivao se uzrastom: od 47% u najmlađoj dobnoj skupini (6 godina) do 14% u najstarijoj dobnoj skupini (10-13 godina). S obzirom na prethodno, statistički smo kontrolirali moguću interakciju dobi i ITM u odnosu na razinu proteina S100B. Udio djece prekomjerne tjelesne težine bio je manji među ženskom djecom (23%) u odnosu na mušku djecu (38%), zbog čega je i moguća interakcija ITM i spola u odnosu na S100B također statistički kontrolirana i uvažavana pri interpretacijama.



### 3.3. Postupci

Za potrebe istraživanja postupci su podijeljeni na psihologijsko testiranje (dio je obavljen prijeoperacijski, a dio poslijeoperacijski) i anesteziološko-kirurške postupke.

#### 3.3.1. Psihologijsko testiranje

Ispitanici su pristupili psihologijskom testiranju tri puta:

- 1) prilikom ulaska u bolnicu, dan prije zahvata (oko 14.00 sati),
- 2) dva sata nakon anestezije (između 10.00 i 14.00 sati),
- 3) pred odlazak iz bolnice (oko 8.00 sati).

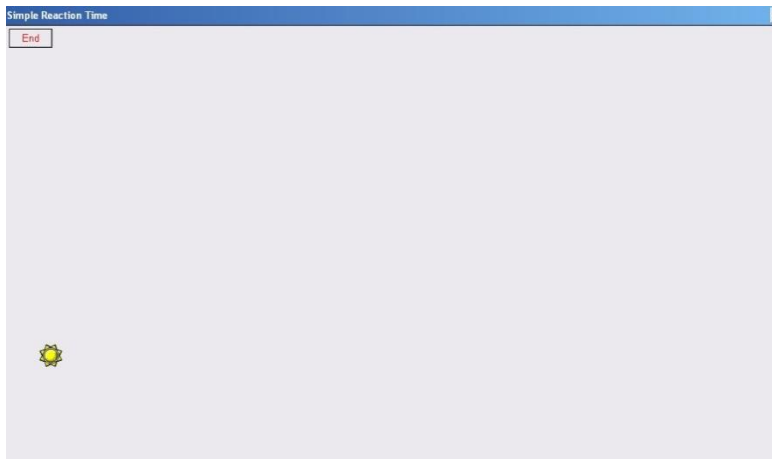
Prvo testiranje djece obavljeno je izravno nakon anesteziološkog pregleda i potpisivanja informiranog pristanka roditelja. Mjerenje brzine rješavanja kognitivnih zadataka djece učinjeno je primjenom standardizirane računalne aplikacije PsychE (engl. Psychomotore Evaluation) (117).

Procjena brzine rješavanja kognitivnih zadataka učinjena je primjenom dvaju testova različite složenosti, i to:

- 1) jednostavno vrijeme reakcije (u računalnoj aplikaciji PsychE, engl. discrete simple reaction time),
- 2) paralelno vrijeme reakcije (u računalnoj aplikaciji PsychE, engl. dual task tracking; primary and visual reaction time).

##### 3.3.1.1. Jednostavno vrijeme reakcije - opis instrumenta i zadatka

Zadatak je ispitanika u testu jednostavnog vremena reakcije pratiti slučajno pojavljivanje simbola sunca na zaslonu računala (Slika 1). Ispitanik treba otpustiti prst s razmaknice i pritisnuti bilo koji broj od 4 do 9. Broj 7 je na sredini tipkovnice, pa smo radi jednakog postupka odlučili da sva djeca pritisnu broj 7. Nakon što ispitanik točno pritisne broj, treba vratiti prst na razmaknicu i držati ju pritisnutu dok se ne pojavi znak sunca.



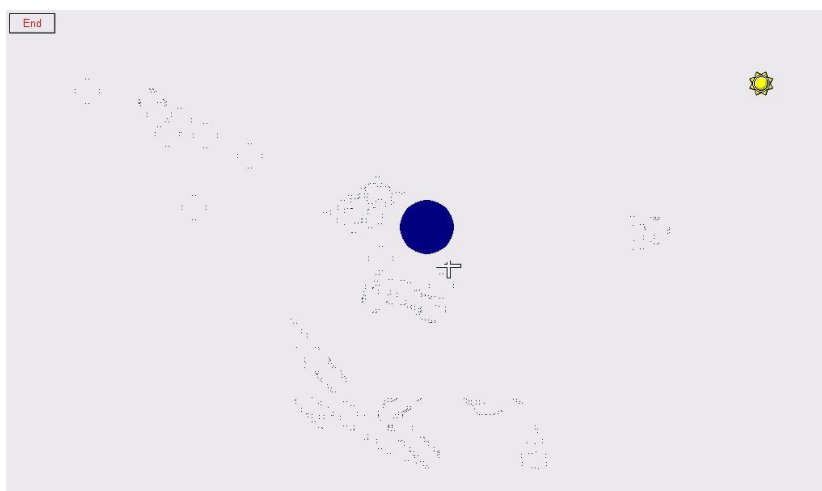
**Slika 1.** Prikaz zaslona u testu ispitivanja jednostavnog vremena reakcije

Kad ispitanik točno odgovori na zadani podražaj, računalo u bazu podataka zapisuje sljedeće podatke: vrijeme razmišljanja, vrijeme pokreta i ukupno vrijeme, te standardnu devijaciju navedenih vremena. Ukupno vrijeme sastoji se od vremena razmišljanja i vremena pokreta. Vrijeme razmišljanja je ono koje je ispitaniku potrebno da uoči podražaj i odluči kako će reagirati, dok je vrijeme pokreta od trenutka kad se ispitanik odluči za određeni odgovor pa do pokreta mišića ili drugih efektora. Za razliku od refleksa, izvedba takvih reakcija ostvaruje se kroz procesiranje podražaja na razini kore velikog mozga što zahtjeva uključivanje velikog broja neurona i složenih neurofizioloških mehanizama. Postoji pet glavnih faza koje se odvijaju sljedećim redoslijedom: 1. Receptorska faza (uključuje vrijeme potrebno za podraživanje receptora), 2. Cerebropetalna faza (uključuje vrijeme koje je potrebno da se receptorski signal proširi do senzornih zona korteksa), 3. Kortikalna faza (uključuje vrijeme potrebno za odgovarajuću obradu pristiglih živčanih impulsa i nastanak osjeta), 4. Cerebrofugalna faza (vrijeme koje je potrebno da živčani impulsi prijeđu put od korteksa do efektora), 5. Efektorska faza (vrijeme koje je potrebno da bi se aktivirali efektori) (118). Ukratko, jednostavno vrijeme reakcije označava stupanj neuromuskularne koordinacije gdje kroz različite fizičke, kemijske i mehaničke procese, vizualni podražaj putuje aferentnim putovima i stiže u mozak kao senzorni podražaj. Na vrijeme reakcije mogu utjecati intenzitet i trajanje podražaja, dob i spol ispitanika i učinak uvježbavanja testa.

U području psihofizike i eksperimentalne psihologije to je najčešće korišten test psihomotoričkih sposobnosti, gdje su ispitaniku unaprijed poznati načini reagiranja na odgovarajući podražaj (117, 119).

### 3.3.1.2. Paralelno vrijeme reakcije - opis instrumenta i zadatka

Za razliku od jednostavnog vremena reakcije, u ovom testu zadatak je ispitanika bio znatno složeniji i sastojao se od paralelnog procesiranja dvaju zadataka. Prvi, tzv. primarni zadatak ispitanika bio je pratiti metu (plavi puni krug) s križićem (i to s pritisnutom tipkom miša) kojeg treba držati što je moguće točnije na plavom punom krugu dok se kreće po zaslonu (Slika 2).



**Slika 2.** Prikaz zaslona u testu ispitivanja paralelnog vremena reakcije (dual test)

Sekundarni zadatak ili podražaj je pojava simbola sunca i to slučajnim rasporedom u bilo kojem dijelu zaslona računala. Kad ispitanik uoči simbol sunca, treba odmah pritisnuti razmaknicu. Računalna aplikacija bilježi vrijeme provedeno na meti i vrijeme reakcije s brojem pripadajućih pogrešaka. Složeno vrijeme reakcije predstavlja povezanost više ili manje jedinstvenih odgovora na podražaj ili kordiniranu aktivnost.

Ta vrsta testova, u kojem je prisutno tzv. paralelno procesiranje, može se usporediti sa sposobnošću vožnje automobila, te ispitivanja utjecaja različitih psihoaktivnih tvari ili lijekova (117, 119).

Neposredno prije samog testiranja, ispitanici su vježbali nekoliko minuta, koristeći probnu inačicu računalne aplikacije. Uvjeti testiranja bili su standardizirani: svako testiranje odvijalo se u istoj i mirnoj prostoriji, bez zvučnih i vizualnih ometanja. Roditelji su za to vrijeme u drugoj prostoriji, ispunili Upitnik za samoprocjenu anksioznosti prema Becku.

Drugo testiranje brzine rješavanja kognitivnih zadataka obavilo se dva sata nakon anestezije i operacijskog zahvata. To je, ujedno, vrijeme kad djeca počinju piti tekućinu.

Kognitivne funkcije se prema nekim studijama, u potpunosti oporavljaju nakon prospavane noći (120). To je razlog zbog kojeg je treće psihologijsko testiranje obavljeno dan nakon operacijskog zahvata, pred odlazak iz bolnice, oko 8.00 sati ujutro.

### *3.3.1.3. Testiranje anksioznosti roditelja i djece prije adenotonzilektomije*

Anksioznost roditelja procijenili smo Upitnikom za samoprocjenu anksioznosti (Upitnik anksioznosti prema Becku), a anksioznost djece Prilagođenom ljestvicom prijeoperacijske anksioznosti (engl. modified Yale Preoperative Anxiety Scale - mYALE) (9, 77, 121).

Upitnik za samoprocjenu anksioznosti je instrument za mjerenje generalizirane anksioznosti i razlikovanja simptoma anksioznosti od depresije u odraslih (Prilog 1). Ima 21 tvrdnju na kojoj ispitanik odgovara stupnjem slaganja od 0 do 3 (0 - nikad, 1 - ponekad, 2 - često, 3 - gotovo stalno). Ukupni bruto rezultat upućuje na viši stupanj izraženosti anksioznosti. Veći rezultat znači veći intenzitet anksioznosti.

Prilagođena ljestvica prijeoperacijske anksioznosti - mYALE koristi se u kliničkoj praksi za evaluaciju ponašanja djeteta u čekaonicama ordinacija i prilikom indukcije djeteta u anesteziju. Radi se o opservacijskoj listi koju je kreirao Kain za određivanje stupnja anksioznosti u male djece (122). Prilagođena ljestvica prijeoperacijske anksioznosti sastoji se od 22 tvrdnje, a mjeri pet pokazatelja prijeoperacijske anksioznosti, a svaki činitelj anksioznosti sadrži 4 do 6 opisa mogućeg ponašanja djeteta: aktivnost (gleda okolo; ne istražuje; kretanje između roditelja), vokalizacija (čita; odraslima odgovara tiho, bez zvukova; plače ili povremeno vrisne), emocionalna izražajnost (izrazito zadovoljno; neutralno; zabrinuto do ustrašeno; nesretno), stanje uzbuđenosti (oprezno, povremeno gleda; povučeno; oprezno, brzo gleda,) i potreba za roditeljem (zaokupljeno je igrom; traži blizinu roditelja; gleda roditelje) (Prilog 2). Ukupni zbroj varira od 23 do 100, pri čemu veći zbroj sugerira veću anksioznost. Anksioznost djece smo odredili neposredno prije uvoda u anesteziju.

### 3.3.1.4. *Testiranje poslijeoperacijskih promjena ponašanja*

Upitnik poslijeoperacijskih promjena ponašanja djece (engl. Post Hospitalization Behavior Questionnaire - PHBQ) dizajniran je za evaluaciju negativnih promjena ponašanja u djece nakon operacije (123-125). Upitnik se sastoji od 27 pitanja i 6 kategorija poslijeoperacijskih bihevioralnih promjena: opća anksioznost, separacijska anksioznost, anksioznost u vezi spavanja, poremećaji hranjenja, agresija protiv autoriteta i apatija/povlačenje. PHBQ upitnik je klinički instrument pomoću kojega roditelj procjenjuje ponašanje djeteta u usporedbi s njegovim ponašanjem prije operacije, te njime mjerimo intraindividualne promjene prema subjektivnoj procjeni roditelja s protokom vremena od operacije. Upitnik samoprocjene za roditelje je konstruiran za evaluaciju maladaptivnih odgovora ponašanja i razvojnu regresiju djece poslije hospitalizacije i/ili operacije. Razvojna regresija se odnosi na gubitak prije stečenih razvojnih sposobnosti (gubitak kontrole mokraćnog mjehura, gubitak prije stečenih govornih sposobnosti ili „dječji govor“) (22).

Roditelji ljestvicom vrednuju ponašanje djeteta i uspoređuju s ponašanjem prije operacije. Podatci dobiveni pomoću PHBQ upitnika ne evaluiraju veličinu problema u ponašanju, već samo smjer promjena nakon operacije. Mogući odgovori su na ljestvici od 1 do 5 (1 - puno manje nego prije operacije, 2 - manje nego prije operacije, 3 - isto kao prije operacije, 4 - više nego prije operacije, 5 - puno više nego prije operacije). Rezultat od 0 bodova podrazumijeva da nije bilo negativnih promjena ponašanja prije i nakon operacije. Prije detaljne analize, rezultati su skupinirani u dvije kategorije: negativne promjene (rezultati od 4 do 5) ili bez promjena/pozitivnih promjena (rezultati od 0 do 3). PHBQ upitnik roditelji su ispunili prvi, treći i sedmi poslijeoperacijski dan, te nakon drugog tjedna i 6 mjeseci nakon operacije.

Ljestvica opće anksioznosti uključivala je osam pitanja (4. Treba li Vaše dijete dudu varalicu?, 5. Čini li Vam se da se dijete boji izaći iz kuće s Vama?, 6. Je li Vaše dijete nezainteresirano za ono što se događa oko njega/ nje?, 8. Grize li Vaše dijete nokte?, 12. Čini li Vam se da Vaše dijete izbjegava ili se boji novog ili novih stvari?, 13. Donosi li Vaše dijete teško odluku?, 21. Ima li Vaše dijete neredovitu stolicu? i 27. Siše li Vaše dijete prste ili palac?), separacijska anksioznost (9. Uznemiri li se Vaše dijete kad ga ostavite samo na nekoliko minuta?, 16. Čini li Vam se da se Vaše dijete uznemiri kad netko spomene bolnicu i doktore?, 17. Slijedi li Vas dijete svugdje po kući?, 18. Pokušava li Vaše dijete dobiti ili zadržati Vašu pažnju? i 20. Ima li Vaše dijete ima ružne snove noću i budi li se i plače po noći?), anksioznost u vezi spavanja ima tri pitanja (1. Ljuti li se Vaše dijete navečer zbog odlaska na spavanje?, 19.

Boji li se Vaše dijete mraka? i 22. Ima li Vaše dijete problema s uspavlivanjem navečer?), poremećaji hranjenja također ima tri pitanja (2. Radi li Vaše dijete probleme oko jela?, 3. Provodi li Vaše dijete vrijeme samo sjedeći ili ležeći i ne radeći ništa? i 24. Ima li vaše dijete ima slab apetit?), agresija protiv autoriteta (14. Ima li Vaše dijete ispade bijesa, ljutnje? i 25. Čini li vam se da je vaše dijete sklono neposluhu?) i apatija/povlačenje koja obuhvaća 6 pitanja (7. Mokri li Vaše dijete u krevet noću?, 10. Treba li Vaše dijete puno pomoći kada nešto radi?, 11. Je li Vaše dijete teško zainteresirati za igru? 15. Je li Vam teško uspostaviti komunikaciju s Vašim djetetom, 23. Srami li se ili boji Vaše dijete stranaca? i 26. Razbija li Vaše dijete igračke ili druge stvari?).

Upitnik poslijeoperacijskih promjena u ponašanju pokazuje znatnu sukladnost s psihijatrijskim intervjuom roditelja predškolske djece, te se koristio u istraživanjima kako bi se došlo do podataka o bihevioralnim promjenama u funkciji mogućih prijeoperacijskih intervencija (Prilog 3).

### 3.3.2. Postupak za vrijeme anestezije

Djeci je postavljen venski put prije ulaska u operacijsku dvoranu, bez obzira na izabranu metodu anestezije. Na dorzum šake, iznad periferne vene nanosi se krema s lokalnim anestetikom EMLA, te se nakon pola sata postavi intravenski put. Djeca su u operacijskoj dvorani imala uobičajen operacijski nadzor: elektrokardiogram, neinvazivni monitoring krvnog tlaka, pulsni oksimetar, kapnograf. Za istraživanje smo osigurali mjerenje dubine anestezije bispektralnim indeksom (engl. Bispectral Index-BIS) (126).

BIS je najvalidiraniji oblik praćenja i kontrole dubine anestezije. Unatoč napretku u području procjene kardiovaskularnog i respiracijskog sustava tijekom anestezije, monitoring SŽS je veliki izazov. BIS je derivirani elektroencefalografski pokazatelj koji je izveden iz kombinacije tehnika mjerenja EEG signala, uključujući bispektralnu analizu, mjerenje tzv. izlazne snage i analizu vremenskog područja. Mjere su kombinirane pomoću algoritma za optimiziranje korelacije između EEG i kliničkih utjecaja anestetika i kvantificirane pomoću BIS indeks raspona. BIS indeks je broj između 0 i 100 koji korelira s kliničkim ishodom i EEG stanjem za vrijeme administracije anestetika. Vrijednost BIS indeksa jedinstvena je i izračunata iz prikupljenih podataka tijekom zadnjih 15-30 sekundi EEG mjerenja, te se ponavlja svake sekunde. Raspon BIS ljestvice varira od 100 budnost (bolesnik odgovara na verbalni podražaj), 80 lagana/umjerena sedacija (može odgovoriti na glasnu naredbu ili blago bockanje/trešnju),

60 opća anestezija (mala vjerojatnost jasnog sjećanja, neodgovaranje na verbalnu stimulaciju), 40 duboko hipnotičko stanje, 20 supresija moždane aktivnosti i 0 ravna crta EEG/izoelektrična tišina. Naše ispitanike održavali smo između 40 i 60 vrijednosti bispektralnog indeksa i tako spriječili moguću pojavu intraoperacijske svjesnosti i omogućili da obje skupine imaju podjednaku dubinu anestezije. Osim toga, na taj smo način poboljšali sigurnost pacijenta, optimizirali klinički ishod, poboljšali efikasnost i smanjili bolničke troškove.

Uvod u anesteziju u intravenskoj skupini napravili smo midazolamom 2 mg i.v., fentanilom 2 µg/kg, propofolom 2 mg/kg (u kojeg smo dodali 1 ml lidokaina, da bismo spriječili moguću bol prilikom injiciranja propofola) i vekuronijumom 0,1 mg/kg, te nakon tri minute intubirali fleksimetalnim tubusom s balončićem (engl. cuff) odgovarajuće veličine. Nakon intubacije bolesnika, a neposredno prije kirurškog početka zahvata uzeli smo prvi uzorak krvi za određivanje vrijednosti proteina S100B u serumu djece.

Anesteziju smo održavali propofolom 150-300 µg/kg/min, te mehaničkom ventilacijom po tipu tlakom kontrolirane ventilacije (engl. Pressured Control Ventilation - PCV) u mješavini kisika i zraka. Koncentracija CO<sub>2</sub> na kraju izdisaja održavala se u granicama normokapnije od 4,6 do 6,0 kPa. Reverzija neuromišićnog bloka izvršila se na kraju operacije atropinom 0,01 mg/kg i neostigminom 0,02 mg/kg.

Inhalacijska skupina također je dobila midazolam 2 mg i. v., fentanil 2 µg/kg, te nakon odgovarajuće dubine anestezije, koju smo postigli povećavajući koncentraciju sevoflurana, dodali smo vekuronijum 0,1 mg/kg i intubirali fleksimetalnim tubusom s balončićem odgovarajuće veličine. Anesteziju smo održavali sevofluranom koji smo titrirali do željenog kliničkog učinka, koji smo monitorirali vrijednostima BIS. Ventilacija je bila mehanička PCV, mješavina kisika i dušičnog oksidula.

Pri kraju operacijskog zahvata djeca su dobila 15 mg/kg paracetamola i.v. radi kupiranja boli i antiemetsku profilaksu deksametazonom 0,2 mg/kg. Nakon završetka operacije uzeli smo drugi uzorak krvi iz ranije postavljene periferne vene za određivanje vrijednosti S100B, dok su djeca, još uvijek, u općoj anesteziji. Uzorke krvi uzimali smo uz pomoć standardnog biokemijskog „Vacutainer“-a. Uzorci su transportirani u biokemijski laboratorij unutar 30 min, te odmah centrifugirani. Metoda koju smo koristili dostupna je u svakodnevnom radu naše bolnice ECLIA (engl. Electrochemiluminescence - elektrokemiluminiscenta metoda) na uređaju Cobase 601 (Roche Diagnostics), te smo rezultate imali isti dan. Iz etičkih razloga, izbjegavajući ponavljanje venepunkcije koja je, kao što smo naveli, vrlo stresan i neugodan

događaj za djecu, naše istraživanje nije uključivalo opetovano uzimanje uzoraka za određivanje vrijednosti proteina S100B.

Kirurška tehnika adenotozilektomije bila je tupa disekcija s elektrokoagulacijom za potrebe hemostaze setom instrumenata za višekratnu primjenu.

Djecu smo ekstubirali u operacijskoj dvorani nakon što su ispunili zadane kriterije: adekvatno disanje 10 do 12 udisaja u minuti, održavanje koncentracije CO<sub>2</sub> na kraju izdisaja (engl. end-tidal) ispod 6 kPa i kada su bila sposobna odgovoriti na verbalne zapovijedi. Iz operacijske dvorane smo ih premjestili u sobu za oporavak kada su postigli rezultat prema Steward ljestvici oporavka više ili jednako 5, koji smo nastavili monitorirati prilikom dolaska u PACU, nakon 10, 20, 30, 60 minuta, te prilikom otpusta iz sobe za oporavak. Poslijeoperacijska agitacija i bol su se mjerili 1 min nakon što smo dijete ekstubirali, a potom svakih sljedećih 10 min koristeći PAED ljestvicu, ukupno 30 minuta, nakon 60 min i prilikom otpusta iz PACU.

Za potrebe ovog istraživanja kreiran je poseban upitnik koji se dijelom ispunjavao tijekom operacijskog zahvata, a ostatak tijekom boravka djeteta u sobi za oporavak. Uvjete za intubaciju procjenjivali smo pomoću KTI rezultata (engl. Krieg tracheal intubation score) i CCC rezultata (engl. Copenhagen Concensus Conference score), koji uspoređuju uvjete za intubaciju s obzirom na lakoću laringoskopije, položaj glasnica, kašljanje i pomicanje ekstremiteta. Rani poslijeoperacijski oporavak procjenjivali uspoređujući poslijeoperacijsku mučninu i povraćanje (engl. Post-Operative Nausea and Vomiting score - PONV rezultat), delirij prilikom buđenja (engl. Paediatric Anesthesia Emergence Delirium scor - PAED rezultat), ljestvice oporavka (procjena oporavka prema Steward ljestvici i Aldrete ljestvici) (Prilog 4, 5) (126, 127).

Anesteziolog koji je anestezirao djecu i otorinolaringolog koji ih je operirao bio je isti za svu djecu.

### *3.3.2.1. Protokol*

Prilikom prijama u bolnicu, dan prije operacijskog zahvata (oko 14.00 sati), roditelji su ispunili upitnik o samoprocjeni anksioznosti. Bazalno psihologijsko testiranje djece učinjeno je izravno nakon anesteziološkog pregleda.

Modificiranom YALE ljestvicom procijenjena je anksioznost djeteta neposredno prije uvoda u anesteziju. Tijekom zahvata bilježili smo relevantne podatke za uspoređivanje te dvije

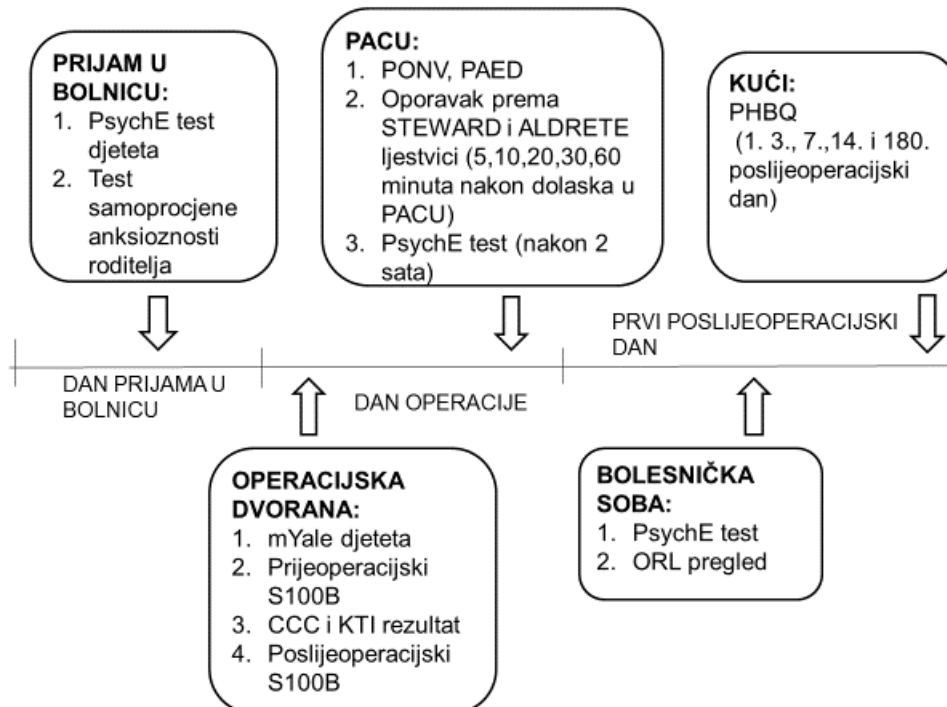


anesteziološke metode: impresija operatera o relaksaciji čeljusti, uvjeti intubacije (KTI i CCC rezultat), vrijeme intubacije, trajanje intubacije, vrijeme operacije, vrijeme ekstubacije, vrijeme otvaranja očiju te komplikacije tijekom anestezije (Prilog 4). Uzorak krvi za prvu vrijednost proteina S100B uzet je nakon uvida u anesteziju, prije početka operacije. Drugi uzorak uzimali smo na kraju kirurškog dijela operacije.

U PACU su se monitorirale vrijednosti PAED, oporavak prema Aldrete ljestvici, oporavak prema Steward ljestvici i PONV rezultat (Prilog 5).

Drugo psihologijsko testiranje obavilo se dva sata nakon operacijskog zahvata, u PACU, prije premještanja djeteta u sobu, a treće 24 sata nakon operacijskog zahvata, prije nego je dijete bilo otpušteno na kućnu njegu.

Po završetku boravka u KBC-u Split, roditelji su dobili daljnju uputu oko ispunjavanja Upitnika o poslijeoperacijskim promjenama ponašanja, te su zamoljeni da ga ispune prvi, treći, sedmi dan, dva tjedna te šest mjeseci nakon operacije. Prilikom kontrolnih pregleda, prema individualnom dogovoru, roditelji su vratili ispunjeni upitnik. Neposredno prije posljednjeg testiranja (šest mjeseci nakon operacijskog zahvata), telefonski smo podsjetili roditelje da ispune upitnik te da nam ga dostave.



**Slika 3.** Protokol istraživanja

### 3.4. Statistička raščlamba

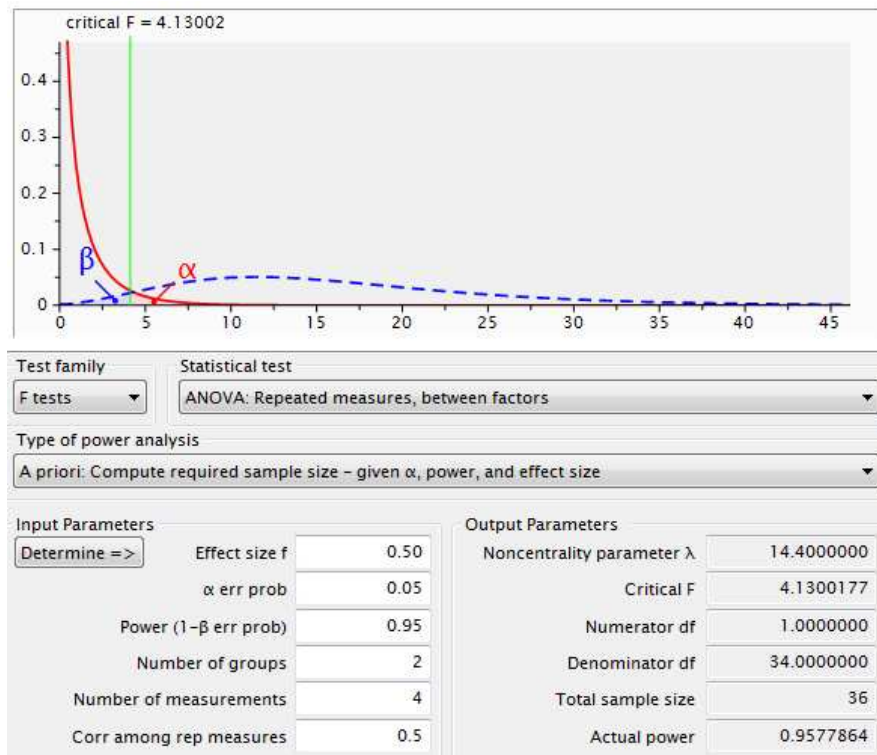
#### 3.4.1. Veličina uzorka

Za potrebe što boljeg određivanja veličine potrebnog uzorka i ujedno ispravljanja i/ili provjere protokola istraživanja, napravljeno je predistraživanje koje nam je omogućilo bolji uvid u veličinu učinka ( $\eta^2$ , *effect size*) za glavne zavisne varijable istraživanja (vrijeme reakcije u kognitivnim zadacima).

Za potrebu procjene veličine učinka na testu jednostavnog vremena reakcije napravljeno je u predistraživanju ukupno 41 mjerenje na sedmero djece ( $n = 7$ ) koja su podvrgnuta inhalacijskoj anesteziji i devetero djece ( $n = 9$ ) koja su podvrgnuta intravenskoj anesteziji. Za potrebe procjene veličine učinka, na testu paralelnog vremena reakcije, napravljeno je u predistraživanju ukupno 45 mjerenja na šestero djece ( $n = 6$ ), koja su podvrgnuta inhalacijskoj anesteziji i desetero djece ( $n = 10$ ), koja su podvrgnuta intravenskoj anesteziji. Primjenom testa jednostavnog vremena reakcije, u trećem mjerenju dobivena je  $P$  vrijednost ( $F = 4,29$ ,  $P = 0,065$ ) na granici značajnosti od 95%, gdje su djeca nakon inhalacijske anestezije imala prosječno vrijeme rješavanja testa (aritmetička sredina ( $\bar{x}$ ) = 1741,2, standardna devijacija (SD) = 518,79) veće od djece nakon intravenske anestezije ( $\bar{x} = 1299,7$ , SD = 202,52), uz standardiziranu mjeru veličine učinka od približno 30% ( $\eta^2 = 0,30$ ). Primjenom testa paralelnog vremena reakcije, u trećem mjerenju dobivena je značajna  $P$  vrijednost ( $F = 5,77$ ,  $P = 0,040$ ) na granici značajnosti od 95%, gdje su djeca nakon inhalacijske anestezije imala prosječna vremena rješavanja testa ( $M = 942,5$ , SD = 150,24) veća od djece nakon intravenske anestezije ( $M = 691,7$ , SD = 174,12), uz efekt učinka od približno 40% ( $\eta^2 = 0,39$ ). Kada smo povećali uzorak tj. kada smo spojili sva tri mjerenja, efekt učinka ide i preko 0,50.

Prema ulaznim rezultatima predistraživanja, uz simulaciju modela analize varijance s tri ponovljena mjerenja, uz istovremenu provjeru između dvije skupine (inhalacijska i intravenska skupina), tj. model 3 X 2, te efekt učinka od 0,5 ( $\eta^2 = 0,39$ ), alfa od 0,05 ( $\alpha = 0,05$ ), snagu od 0,95 ( $1-\beta = 0,95$ ) te korelaciju između ponovljenih mjerenja ne manju od 0,5 ( $r = 0,5$ ), dobili smo potrebnu, najmanju veličinu uzorka od 36 ( $n = 36$ ) i kritičnu, graničnu vrijednost  $F$  ( $F = 4,13$ ).

Na priloženom slikovnom prikazu vidljiv je odnos, tj. omjer potrebne veličine uzorka uz određene vjerojatnosti alfa i beta pogreške (Slika 4).



**Slika 4.** Procjena veličine uzorka uz pripadajuće ulazne vrijednosti

### 3.4.2. Statistički postupci

Kako bismo odgovorili na postavljeni cilj i probleme istraživanja, u obradi podataka i prikazu rezultata koristili smo različite parametre opisne statistike poput aritmetičke sredine, standardne devijacije i intervala pouzdanosti. U slučaju odstupanja od uvjeta parametrijske statistike, koristili smo opisne statističke pokazatelji poput središnje vrijednosti (medijana) i interkvartilnog raspona. Odstupanja od normalne raspodjele provjerili smo Kolmogorov-Smirnov testom. Pri usporedbi i testiranju mogućih razlika između tri ponovljena mjerenja vremena reakcije rješavanja kognitivnih zadataka, koristili smo različite modele analize varijance (GLM), te pripadajući post hoc testove (Bonferroni post hoc test). Slične modele analize varijance upotrijebili smo i kod analize proteina S100B. Korelacijske koeficijente kao mjere povezanosti pojedinih varijabli (npr. ukupni bruto rezultat upitnika anksioznosti i vremena rješavanja testova ili neuroloških pokazatelja) izračunali smo pomoću Pearsonovog koeficijenta korelacija.

S obzirom da pojedine kategorije Prilagođene ljestvice prijeoperacijske anksioznosti (mYALE) imaju različiti maksimalni broj bodova, ukupni rezultat formirali smo zbrajajući

ponderirane rezultate na pojedinim kategorijama, u skladu s postupkom sastavljača ljestvice. Ponderi su napravljeni tako da je svaki rezultat podijeljen maksimalno mogućim rezultatom na pojedinoj kategoriji i pomnožen sa 100. Dobiveni broj podijeljen je ukupnim brojem kategorija, kojih je bilo 5. Tako je ukupni raspon završnog rezultata mogao biti 0-100.

Statistička značajnost spolnih razlika između dvije vrste anestezije provjeravana je hi-kvadrat testom. U analizi razlika srednjih vrijednosti dobi između dvije vrste anestezije upotrebljavan je Mann-Whitney test, pri čemu je kao standardizirana mjera veličine učinka uz statistički značajne rezultate pridružen uz statistički značajne rezultate kao standardizirana mjera veličine učinka prikazan AUC (od engl. Area under the curve) izračunat kao  $AUC = U/(m*n)$  gdje je U statistika Mann-Whitney U testa, a „m“ i „n“ su brojevi ispitanika u dvije analizirane skupine. Razlike u proporcijama sudionika s mučninom i povraćanjem kroz šest točaka mjerenja od operacije do otpusta analizirane su Cochranovim Q testom ili McNamarovim testom, u slučaju usporedbe dva mjerenja. Promjene u srednjim vrijednostima ukupnog PAED rezultata od operacije do otpusta kroz više točaka mjerenja analizirane su Friedmanovim testom, a razina S100B prije i nakon operacije Wilcoxonovim testom. U slučaju višestrukih usporedbi, inflacija pogreške tipa I (alpha) kontrolirana je Bonferronijevom korekcijom. Opravdanost upotrebe sume rezultata na pojedinim česticama kao ukupnog rezultata ljestvica provjeravali smo analizom glavnih komponenata uz kriterij: eigen vrijednosti  $>1$ . Sve statističke obrade napravljene su u programu Statistica 10 (StatSoft., Inc., Tulsa, USA). Sve statističke parametre odmjerili smo na razini značajnosti od 95% ( $P < 0,05$ ).

## 4. REZULTATI

### 4.1. Kvaliteta uvoda u anesteziju za operacije adenotonzilektomije djece

Procjenu uvjeta za intubaciju vršili smo KTI rezultatom (Tablica 2) i CCC rezultatom (Tablica 3), koji uspoređuju uvjete za intubaciju s obzirom na lakoću laringoskopije, položaja glasnica, kašljanja i pomicanja ekstremiteta. Usporedili smo kvalitetu uvoda u anesteziju, (trajanje i uvjete za intubaciju) i ekstubacijsko vrijeme između intravenske i inhalacijske anestezije (Tablica 4).

#### 4.1.1. Uvjeti za intubaciju

**Tablica 2.** Usporedbe vrijednosti KTI rezultata u djece u intravenskoj i inhalacijskoj anesteziji (n = 64)

	Vrsta anestezije		P
	intravenska n (%)	inhalacijska n (%)	
Ukupni KTI rezultat*	3 (3-4)	3 (3-4)	0,544
Ukupni KTI rezultat			
izvrsno	30 (93,8)	26 (81,3)	0,311
dobro	2 (6,3)	4 (12,5)	
loše	0 (0,0)	2 (6,3)	
ukupno	32 (100,0)	32 (100,0)	
Laringoskopija			
laka	21 (65,6)	19 (59,4)	0,842
zadovoljavajuća	10 (31,3)	11 (34,4)	
teška	1 (3,1)	2 (6,3)	
ukupno	32 (100,0)	32 (100,0)	
Glasnice			
otvorene	30 (93,8)	27 (84,4)	0,610
pomične	1 (3,1)	2 (6,3)	
poluzatvorene	0 (0,0)	2 (6,3)	
zatvorene	1 (3,1)	1 (3,1)	
ukupno	32 (100,0)	32 (100,0)	
Kašljanje			
nema	32 (100,0)	29 (90,6)	0,238
umjereno	0 (0,0)	3 (9,4)	
ukupno	32 (100,0)	32 (100,0)	

KRATICE:  $P = \chi^2$  test za kategorijalne varijable, Mann-Whitney U test za numeričke varijable, razina statističke značajnosti ili vjerojatnost pogreške tipa I (alpha)

\*medijan i interkvartilni raspon

Nisu utvrđene statistički značajne razlike ( $P > 0,05$ ) prema KTI rezultatu između intravenske i inhalacijske anestezije. Dodatnom analizom ispitana je razlika u ukupnim KTI vrijednostima s obzirom na prijeoperacijsku anksioznost roditelja, te nije utvrđena statistički značajna razlika (Mann-Whitney  $U = 370,5$ ;  $Z = -1,785$ ;  $P = 0,074$ ).

U inhalacijskoj skupini zabilježeno je dvoje djece s lošom kvalitetom uvoda u anesteziju prema KTI. Udio djece s izvrsnom kvalitetom uvoda u anesteziju prema KTI bio je veći u intravenskoj skupini 30, prema 26 djece u inhalacijskoj skupini.

**Tablica 3.** Razlike u CCC rezultatu s obzirom na vrstu anestezije (n = 64)

	Vrsta anestezije		P
	intravenska	inhalacijska	
	n (%)	n (%)	
Ukupni CCC rezultat			
klinički prihvatljivo	31 (96,9)	30 (93,8)	0,554
klinički neprihvatljivo	1 (3,1)	2 (6,3)	
ukupno	32 (100,0)	32 (100,0)	
Laringoskopija			
lagana	24 (75,0)	22 (68,8)	0,567
srednja	8 (25,0)	8 (25,0)	
teška	0 (0,0)	2 (6,3)	
ukupno	32 (100,0)	32 (100,0)	
Glasnice – pozicija			
abdukcija	26 (81,3)	25 (78,1)	>0,999
srednji	5 (15,6)	5 (15,6)	
zatvoreno	1 (3,1)	2 (6,3)	
ukupno	32 (100,0)	32 (100,0)	
Glasnice – pokreti			
nema	32 (100,0)	30 (93,8)	0,151
zatvaraju se	0 (0,0)	2 (6,3)	
ukupno	32 (100,0)	32 (100,0)	
Reakcija - ekstremiteti			
nema	32 (100,0)	30 (93,8)	0,494
lagano	0 (0,0)	1 (3,1)	
značajno	0 (0,0)	1 (3,1)	
ukupno	32 (100,0)	32 (100,0)	
Reakcija - kašljanje			
nema	32 (100,0)	31 (96,9)	0,313
više od 10 sekundi	0 (0,0)	1 (3,1)	
ukupno	32 (100,0)	32 (100,0)	

KRATICE:  $P = \chi^2$  test za kategorijalne varijable, razina statističke značajnosti ili vjerojatnost pogreške tipa I (alpha)

Nisu utvrđene statistički značajne razlike u CCC rezultatu između dvije vrste anestezije.

Dodatnom analizom procijenjena je razlika u ukupnom CCC rezultatu s obzirom na prijeoperacijsku anksioznost roditelja, te nije utvrđena statistički značajna razlika između dvije anesteziološke tehnike ( $\chi^2 = 3,153$ ;  $ss = 1$ ;  $P = 0,076$ ).

#### 4.1.2. Trajanje intubacije, operacije, ekstubacije i vrijeme otvaranja očiju

**Tablica 4.** Razlike u trajanju intubacije, operacije, ekstubacije i vremenu otvaranja očiju s obzirom na vrstu anestezije (n = 64)

	Vrsta anestezije				P	AUC
	intravenska		inhalacijska			
	medijan	(IQR)	medijan	(IQR)		
Trajanje intubacije u sekundama	15,5	(10,5-20)	14,5	(12-18)	0,321	
Vrijeme operacije u minutama	15,5	(14,3-20)	17	(12-21)	0,953	
Vrijeme ekstubacije u minutama	27	(25-34,5)	30	(25-35)	0,270	
Vrijeme otvaranja očiju u minutama	30	(25,8-39,5)	37,5	(30-45)	0,021	0,33

KRATICE: IQR = interkvartilni raspon, P = Mann-Whitney U test, razina statističke značajnosti ili vjerojatnost pogreške tipa I (alpha); AUC = standardizirana mjera veličine učinka dana uz statistički značajne rezultate

Utvrđena je statistički značajna razlika u vremenu otvaranja očiju u minutama između sudionika s intravenskom i inhalacijskom vrstom anestezije (Mann-Whitney U = 339,5; Z = -2,342; P = 0,021; AUC = 0,33). Vrijeme otvaranja očiju bilo je statistički značajno duže u ispitanika kojima smo primijenili inhalacijsku anesteziju.

Zaključno, kod obje tehnike anestezije, intravenske i inhalacijske, ispitanici su imali podjednake uvjete za intubaciju. Trajanje intubacije, vrijeme operacije i vrijeme ekstubacije je bilo podjednako u obje skupine. U inhalacijskoj skupini postoji statistički značajna razlika u otvaranju očiju u odnosu na intravensku skupinu (Tablica 4).

## 4.2. Promjene u brzini rješavanja zadataka prije i nakon adenotonzilektomije

### 4.2.1. Ukupno vrijeme (jednostavno vrijeme reakcije)

U sljedećim tabličnim i slikovnim prikazima vidljivi su rezultati praćene djece anestetizirane inhalacijskom i intravenskom tehnikom u ukupnom vremenu rješavanja testa jednostavnog vremena reakcije. Promjena ukupnog vremena rješavanja testa jednostavnog vremena reakcije bila je statistički značajna kroz sve tri točke mjerenja: prije anestezije, 2 sata nakon anestezije i 24 sata nakon anestezije (Tablica 5, Slika 6). U obje skupine djece, medijan jednostavnog vremena reakcije produžio se 2 sata nakon anestezije, a zatim skratio 24 sata nakon anestezije. Na razini tog konkretnog uzorka produženje medijana jednostavnog vremena reakcije tijekom prva 2 sata nakon anestezije bilo je nešto veće u skupini djece anestetizirane inhalacijskom metodom (Slika 5).

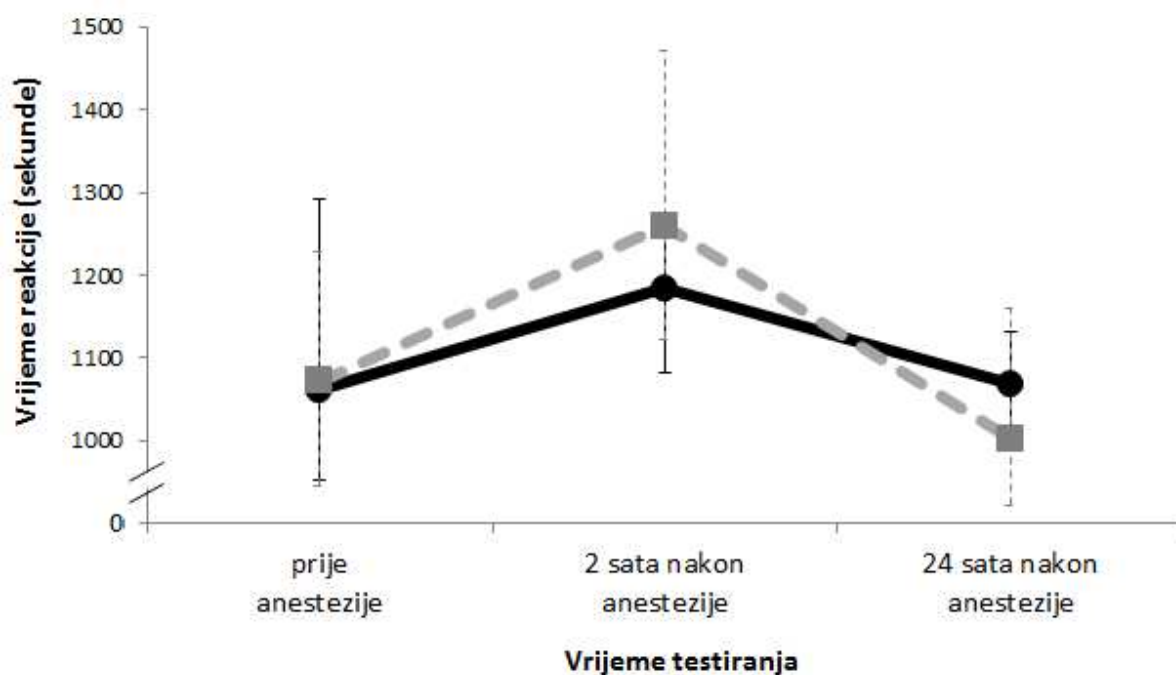
**Tablica 5.** Ukupno vrijeme rješavanja testa (jednostavno vrijeme reakcije) prije anestezije, 2 sata nakon anestezije i 24 sata nakon anestezije prema vrsti anestezije

	Ukupno vrijeme (sekunde)			<i>P</i>	<i>W</i>
	Prije anestezije	2 sata nakon anestezije	24 sata nakon anestezije		
Vrsta anestezije					
intravenska	1061 (939-1299)	1184 (963-1338)	1068 (951-1299)	0,001	0,29
inhalacijska	1071 (912-1378)	1259 (1011-1503)	1002 (868-1331)	0,011	0,19

Podatci su prikazani kao medijan (interkvartilni raspon)

*P* = statistička značajnost razlike između sve tri točke mjerenja; Friedmanov test; *W* = Kendalov *W* dan kao standardizirana mjera veličine učinka





**Slika 5.** Ukupno vrijeme rješavanja testa (jednostavno vrijeme reakcije) prije anestezije, 2 sata nakon anestezije i 24 sata nakon anestezije prema vrsti anestezije; crta pogreške predstavlja 95%-tni interval pouzdanosti medijana; puna crna crta = intravenska anestezija; isprekidana siva crta = inhalacijska anestezija

Između pojedinačnih mjerenja nije bilo statistički značajnih razlika između djece anestezirane intravenskom ili inhalacijskom tehnikom (Tablica 6, Tablica 7).

**Tablica 6.** Razlike u promjeni ukupnog vremena rješavanja testa (jednostavno vrijeme reakcije) prije anestezije i 2 sata nakon anestezije između dvije vrste anestezija

Vrsta anestezije	Ukupno vrijeme (sekunde)		Medijan razlika		P	r
	Prije anestezije	2 sata nakon anestezije	Apsolutna razlika	(%) (IQR)		
intravenska	1061 (939-1299)	1184 (963-1338)	125	13% (0-26%)	0,789	0,04
inhalacijska	1071 (912-1378)	1259 (1011-1503)	150	12% (-4-34%)		

Podatci su prikazani kao medijan (interkvartilni raspon)

P = statistička značajnost relativne razlike između dvije vrste anestezije u promjeni prije anestezije i 2 sata nakon anestezije; Mann-Whitney U test; r = standardizirana mjera veličine učinka

**Tablica 7.** Razlike u promjeni ukupnog vremena rješavanja testa (jednostavno vrijeme reakcije) 2 sata nakon anestezije i 24 sata nakon anestezije prema vrsti anestezije

Vrsta anestezije	Ukupno vrijeme (sekunde)		Medijan razlika			<i>P</i>	<i>r</i>
	2 sata nakon anestezije	24 sata nakon anestezije	Apsolutna razlika	Postotak razlike	(IQR)		
intravenska	1184 (963-1338)	1068 (951-1299)	-168	-13%	(-21- -5%)	0,729	0,05
inhalacijska	1259 (1011-1503)	1002 (868-1331)	-188	-13%	(-28- -4%)		

Podatci su prikazani kao medijan (interkvartilni raspon)

*P* = statistička značajnost relativne razlike između dvije vrste anestezije u promjeni 2 sata nakon anestezije i 24 sata nakon anestezije; Mann-Whitney U test; *r* = standardizirana mjera veličine učinka

#### 4.2.2. Vrijeme razmišljanja (jednostavno vrijeme reakcije)

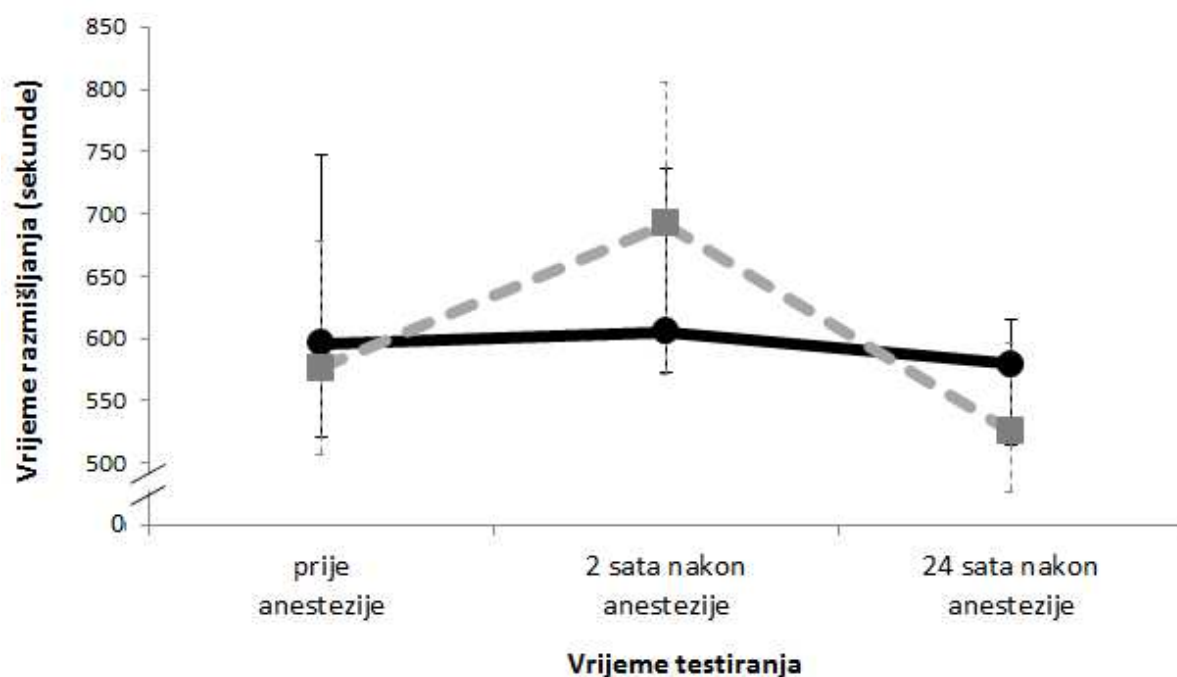
U obje skupine djece promjena vremena razmišljanja bila je statistički značajna kroz sve tri točke mjerenja (Tablica 8). U obje se skupine medijan vremena razmišljanja produžio 2 sata nakon anestezije, a zatim skratio 24 sata nakon anestezije.

**Tablica 8.** Vrijeme razmišljanja (jednostavno vrijeme reakcije) prije anestezije, 2 sata nakon anestezije i 24 sata nakon anestezije prema vrsti anestezije

Vrsta anestezije	Vrijeme razmišljanja (sekunde)			<i>P</i>	<i>W</i>
	Prije anestezije	2 sata nakon anestezije	24 sata nakon anestezije		
intravenska	596 (507-871)	605 (563-839)	579 (485-688)	0,001	0,29
inhalacijska	576 (469-694)	692 (536-854)	525 (457-694)	<0,001	0,33

Podatci su prikazani kao medijan (interkvartilni raspon)

*P* = statistička značajnost razlike između sve tri točke mjerenja; Friedmanov test; *W* = Kendalov *W* dan kao standardizirana mjera veličine učinka



**Slika 6.** Vrijeme razmišljanja (jednostavno vrijeme reakcije) prije anestezije, 2 sata nakon anestezije i 24 sata nakon anestezije prema vrsti anestezije; crta pogreške predstavlja 95%-tni interval pouzdanosti medijana; puna crna crta = intravenska anestezija; isprekidana siva crta = inhalacijska anestezija

Između sve tri točke mjerenja nije bilo statistički značajnih razlika između dvije vrste anestezije (Tablica 9, Tablica 10).

**Tablica 9.** Razlike u promjeni vremena razmišljanja (jednostavno vrijeme reakcije) prije anestezije i dva sata nakon anestezije između dvije vrste anestezije

	Vrijeme razmišljanja (sekunde)		Medijan razlika			<i>P</i>	<i>r</i>
	Prije anestezije	2 sata nakon anestezije	Apsolutna razlika	Postotak razlike	(IQR)		
Vrsta anestezije							
intravenska	596 (507-871)	605 (563-839)	37	7%	(-1-24%)	0,410	0,12
inhalacijska	576 (469-694)	692 (536-854)	75	13%	(-8-53%)		

Podatci su prikazani kao medijan (interkvartilni raspon)

*P* = statistička značajnost relativne razlike između dvije vrste anestezije u promjeni prije anestezije i 2 sata nakon anestezije; Mann-Whitney U test; *r* = standardizirana mjera veličine učinka

**Tablica 10.** Razlike u promjeni vremena razmišljanja (jednostavno vrijeme reakcije) 2 sata nakon anestezije i 24 sata nakon anestezije između dvije vrste anestezije

	Vrijeme razmišljanja (sekunde)		Medijan razlika			<i>P</i>	<i>r</i>
	2 sata nakon anestezije	24 sata nakon anestezije	Apsolutna razlika	Postotak razlike	(IQR)		
Vrsta anestezije							
intravenska	605 (563-839)	579 (485-688)	-168	-13%	(-25- -4%)	0,325	0,14
inhalacijska	692 (536-854)	525 (457-694)	-188	-16%	(-35- -5%)		

Podatci su prikazani kao medijan (interkvartilni raspon)

*P* = statistička značajnost relativne razlike između dvije vrste anestezije u promjeni 2 sata i 24 sata nakon anestezije; Mann-Whitney U test; *r* = standardizirana mjera veličine učinka

#### 4.2.3. Vrijeme pokreta (jednostavno vrijeme reakcije)

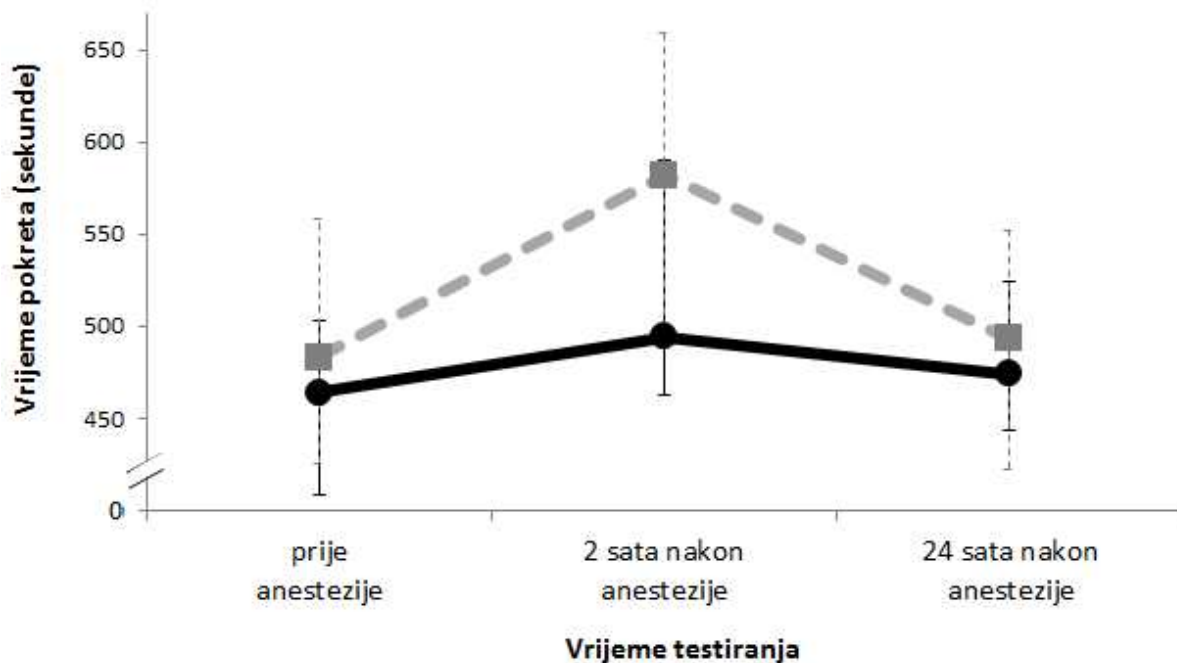
U skupini djece anestezirane intravenskom anestezijom promjena vremena pokreta bila je statistički značajna kroz sve tri točke mjerenja (Tablica 11). U inhalacijskoj skupini razlika kroz sve tri točke mjerenja nije bila statistički značajna. Na razini tog konkretnog uzorka medijan vremena pokreta u testu jednostavnog vremena reakcije povećao se prije anestezije u odnosu na 2 sata nakon anestezije više u inhalacijskoj, nego u intravenskoj anesteziji, no raspršenje rezultata je također bilo veće.

**Tablica 11.** Vrijeme pokreta (jednostavno vrijeme reakcije) prije anestezije, 2 sata nakon anestezije i 24 sata nakon anestezije prema vrsti anestezije

	Vrijeme pokreta (sekunde)			<i>P</i>	<i>W</i>
	Prije anestezije	2 sata nakon anestezije	24 sata nakon anestezije		
Vrsta anestezije					
intravenska	464 (392-578)	494 (431-610)	474 (439-539)	0,001	0,32
inhalacijska	484 (407-607)	582 (466-699)	493 (417-641)	0,079	0,11

Podatci su prikazani kao medijan (interkvartilni raspon)

*P* = statistička značajnost razlike između sve tri točke mjerenja; Friedmanov test; *W* = Kendalov *W* dan kao standardizirana mjera veličine učinka



**Slika 7.** Vrijeme pokreta (jednostavno vrijeme reakcije) prije anestezije, 2 sata nakon anestezije i 24 sata nakon anestezije prema vrsti anestezije; crta pogreške predstavlja 95%-tni interval pouzdanosti medijana; puna crna crta = intravenska anestezija; isprekidana siva crta = inhalacijska anestezija

Razlika u promjeni vremena pokreta između dvije skupine djece niti u jednoj točki mjerenja nije bila statistički značajna (Tablica 12, Tablica 13). Na razini tog konkretnog uzorka u obje se skupine medijan vremena pokreta produžio 2 sata nakon anestezije, a zatim skratio 24 sata nakon anestezije.

**Tablica 12.** Razlike u promjeni vremena pokreta (jednostavno vrijeme reakcije) prije anestezije i 2 sata nakon anestezije između dvije vrste anestezije

Vrsta anestezije	Vrijeme pokreta (sekunde)		Medijan razlika			P	r
	Prije anestezije	2 sata nakon anestezije	Apsolutna razlika	Postotak razlike	(IQR)		
intravenska	464 (392-578)	494 (431-610)	87	17%	(1-29%)	0,820	0,03
inhalacijska	484 (407-607)	582 (466-699)	74	16%	(-1-32%)		

Podatci su prikazani kao medijan (interkvartilni raspon)

P = statistička značajnost relativne razlike između dvije vrste anestezije u promjeni prije anestezije i 2 sata nakon anestezije; Mann-Whitney U test; r = standardizirana mjera veličine učinka

**Tablica 13.** Razlike u promjeni vremena pokreta (jednostavno vrijeme reakcije) 2 sata nakon anestezije i 24 sata nakon anestezije između dvije vrste anestezije

	Vrijeme pokreta (sekunde)		Medijan razlika			P	r
	2 sata nakon anestezije	24 sata nakon anestezije	Apsolutna razlika	Postotak razlike	(IQR)		
Vrsta anestezije							
intravenska	494 (431-610)	474 (439-539)	-71	-13%	(-25- -2%)	0,388	0,13
inhalacijska	582 (466-699)	493 (417-641)	-24	-5%	(-24-8%)		

Podatci su prikazani kao medijan (interkvartilni raspon)

*P* = statistička značajnost relativne razlike između dvije vrste anestezije u promjeni od 2 sata nakon anestezije i 24 sata nakon anestezije; Mann-Whitney U test; *r* = standardizirana mjera veličine učinka

#### 4.2.4. Standardna devijacija ukupnog vremena rješavanja testa (jednostavno vrijeme reakcije)

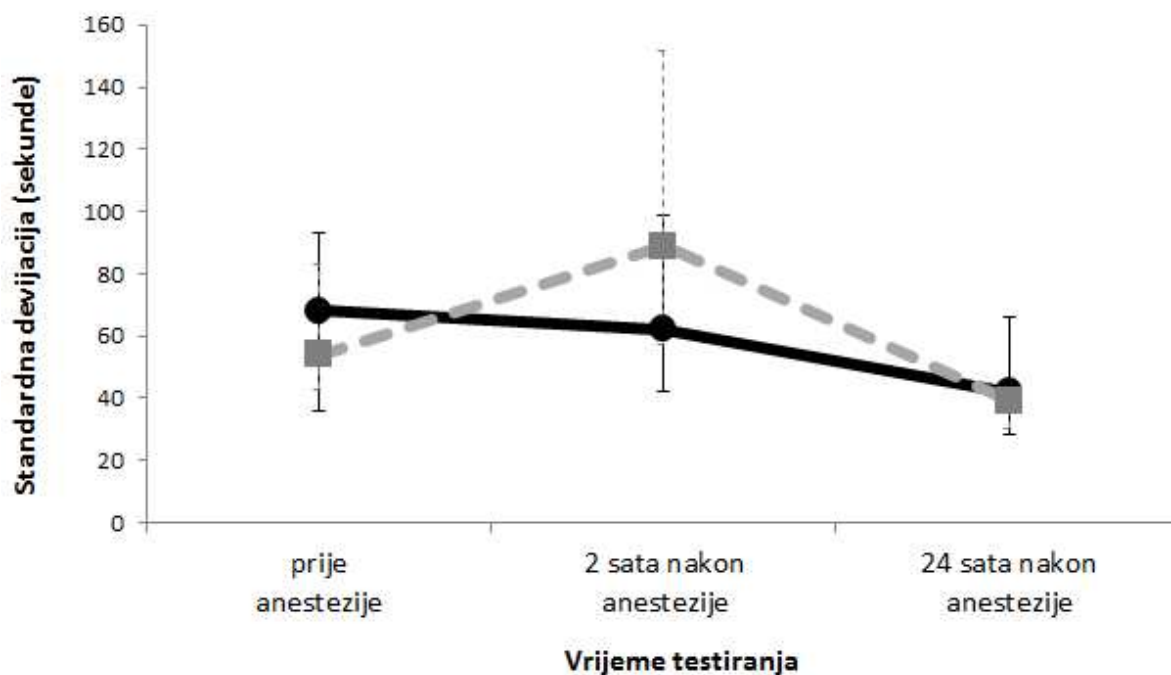
U skupini djece anestezirane intravenskom anestezijom promjena standardne devijacije ukupnog vremena rješavanja testa jednostavne reakcije nije bila statistički značajna kroz sve tri točke mjerenja (Tablica 14, Slika 8). U inhalacijskoj skupini razlika kroz sve tri točke mjerenja je bila statistički značajna. U toj skupini varijabilnost ukupnog vremena rješavanja testa jednostavne reakcije značajno je povećana prije anestezije i 2 sata nakon anestezije, te značajno smanjena 2 sata i 24 sata nakon anestezije.

**Tablica 14.** Standardna devijacija ukupnog vremena rješavanja testa (jednostavno vrijeme reakcije) prije anestezije, 2 sata nakon anestezije i 24 sata nakon anestezije prema vrsti anestezije

	Standardna devijacija ukupnog vremena (sekunde)			P	W
	Prije anestezije	2 sata nakon anestezije	24 sata nakon anestezije		
Vrsta anestezije					
intravenska	68 (31-121)	62 (32-100)	42 (27-74)	0,309	0,05
inhalacijska	54 (32-99)	89 (52-176)	39 (29-51)	0,018	0,17

Podatci su prikazani kao medijan (interkvartilni raspon)

*P* = statistička značajnost razlike između sve tri točke mjerenja; Friedmanov test; *W* = Kendalov *W* kao standardizirana mjera veličine učinka



**Slika 8.** Standardna devijacije ukupnog vremena rješavanja testa (jednostavno vrijeme reakcije) prije anestezije, 2 sata nakon anestezije i 24 sata nakon anestezije prema vrsti anestezije; crta pogreške predstavlja 95%-tni interval pouzdanosti medijana; puna crna crta = intravenska anestezija; isprekidana siva crta = inhalacijska anestezija

Promjene varijabilnosti ukupnog vremena reakcije nisu bile statistički značajno različite između dvije vrste anestezije (Tablica 15, Tablica 16).

**Tablica 15.** Razlike u promjeni standardne devijacije ukupnog vremena rješavanja testa (jednostavno vrijeme reakcije) prije anestezije i 2 sata nakon anestezije između dvije vrste anestezije

Vrsta anestezije	Standardna devijacija ukupnog vremena (sekunde)		Medijan razlika			P	r
	Prije anestezije	2 sata nakon anestezije	Apsolutna razlika	Postotak razlike	(IQR)		
intravenska	68 (31-121)	62 (32-100)	4	9%	(-40-76%)	0,072	-0,26
inhalacijska	54 (32-99)	89 (52-176)	31	72%	(-37-251%)		

Podatci su prikazani kao medijan (interkvartilni raspon)

P = statistička značajnost relativne razlike između dvije vrste anestezije u promjeni prije anestezije i 2 sata nakon anestezije; Mann-Whitney U test; r = standardizirana mjera veličine učinka

**Tablica 16.** Razlike u promjeni standardne devijacije ukupnog vremena rješavanja testa (jednostavno vrijeme reakcije) 2 sata nakon anestezije i 24 sata nakon anestezije između dvije vrste anestezije

Vrsta anestezije	Standardna devijacija ukupnog vremena (sekunde)		Medijan razlika			P	r
	2 sata nakon anestezije	24 sata nakon anestezije	Apsolutna razlika	Postotak razlike	(IQR)		
intravenska	62 (32-100)	42 (27-74)	-18	-34%	(-29- -58%)	0,103	0,23
inhalacijska	89 (52-176)	39 (29-51)	-38	-49%	(-16- -79%)		

Podatci su prikazani kao medijan (interkvartilni raspon)

P = statistička značajnost relativne razlike između dvije vrste anestezije u promjeni 2 sata i 24 sata nakon anestezije; Mann-Whitney U test; r = standardizirana mjera veličine učinka

#### 4.2.5. Ukupno vrijeme (paralelno vrijeme reakcije)

Promjena ukupnog vremena rješavanja testa paralelnog vremena reakcije bila je statistički značajna kroz sve tri točke mjerenja: prije anestezije, 2 sata nakon anestezije i 24 sata nakon anestezije u djece anestezirane u intravenskoj i djece anestezirane u inhalacijskoj anesteziji (Tablica 17, Slika 9). U obje skupine djece, medijan paralelnog vremena reakcije produžio se 2 sata nakon anestezije, a zatim skratio 24 sata nakon anestezije.

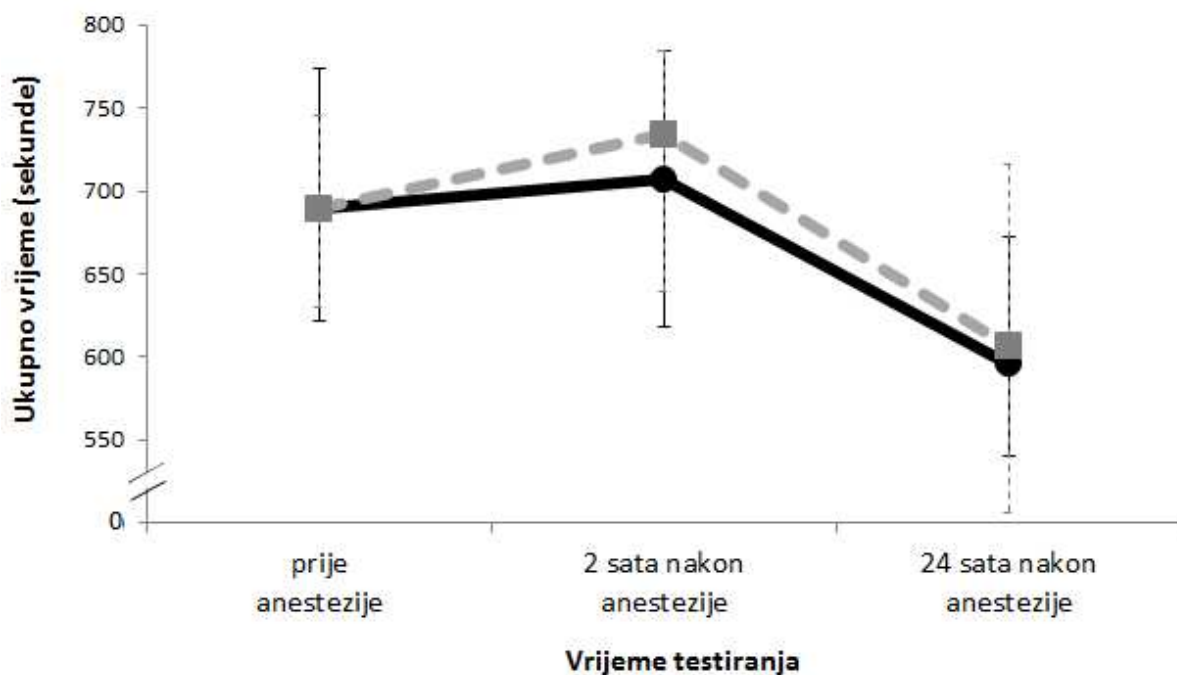
**Tablica 17.** Ukupno vrijeme rješavanja testa (paralelno vrijeme reakcije) prije anestezije, 2 sata nakon anestezije i 24 sata nakon anestezije prema vrsti anestezije

Vrsta anestezije	Ukupno vrijeme (sekunde)			P	W
	Prije anestezije	2 sata nakon anestezije	24 sata nakon anestezije		
intravenska	689 (553-837)	707 (604-881)	595 (523-699)	<0,001	0,43
inhalacijska	689 (529-758)	734 (590-838)	606 (500-734)	<0,001	0,53

Podatci su prikazani kao medijan (interkvartilni raspon)

P = statistička značajnost razlike između sve tri točke mjerenja; Friedmanov test; W = Kendalov W dan kao standardizirana mjera veličine učinka





**Slika 9.** Ukupno vrijeme rješavanja testa (paralelno vrijeme reakcije) prije anestezije, 2 sata nakon anestezije i 24 sata nakon anestezije prema vrsti anestezije; crta pogreške predstavlja 95%-tni interval pouzdanosti medijana; puna crna crta = intravenska anestezija; isprekidana siva crta = inhalacijska anestezija

Promjena prije anestezije i 2 sata nakon anestezije nije bila statistički značajno različita između dvije vrste anestezije (Tablica 18). Jednako, razlika između 2 sata nakon anestezije i 24 sata nakon anestezije nije bila statistički značajna (Tablica 19).<sup>4</sup>

**Tablica 18.** Razlike u promjeni ukupnog vremena rješavanja testa (paralelno vrijeme reakcije) prije anestezije i 2 sata nakon anestezije između dvije vrste anestezija

Vrsta anestezije	Ukupno vrijeme (sekunde)		Medijan razlika			P	r
	Prije anestezije	2 sata nakon anestezije	Apsolutna razlika	Postotak razlike	(IQR)		
intravenska	689 (553-837)	707 (604-881)	70	10%	(-4-18%)	0,602	0,08
inhalacijska	689 (529-758)	734 (590-838)	35	6%	(-2-15%)		

Podatci su prikazani kao medijan (interkvartilni raspon)

P = statistička značajnost relativne razlike između dvije vrste anestezije u promjeni prije anestezije i 2 sata nakon anestezije; Mann-Whitney U test; r = standardizirana mjera veličine učinka

**Tablica 19.** Razlike u promjeni ukupnog vremena rješavanja testa (paralelno vrijeme reakcije) 2 sata nakon anestezije i 24 sata nakon anestezije prema vrsti anestezije

	Ukupno vrijeme (sekunde)		Medijan razlika			<i>P</i>	<i>r</i>
	2 sata nakon anestezije	24 sata nakon anestezije	Apsolutna razlika	Posotak razlike	(IQR)		
Vrsta anestezije							
intravenska (n = 29)	707 (604-881)	595 (523-699)	-106	-13%	(-20- -8%)	0,688	0,06
inhalacijska (n = 32)	734 (590-838)	606 (500-734)	-110	-17%	(-21- -12%)		

Podatci su prikazani kao medijan (interkvartilni raspon)

*P* = statistička značajnost relativne razlike između dvije vrste anestezije u promjeni od 2 sata i 24 sata nakon anestezije; Mann-Whitney U test; *r* = standardizirana mjera veličine učinka

#### 4.2.6. Udjeli točnog praćenja objekta (paralelno vrijeme reakcije)

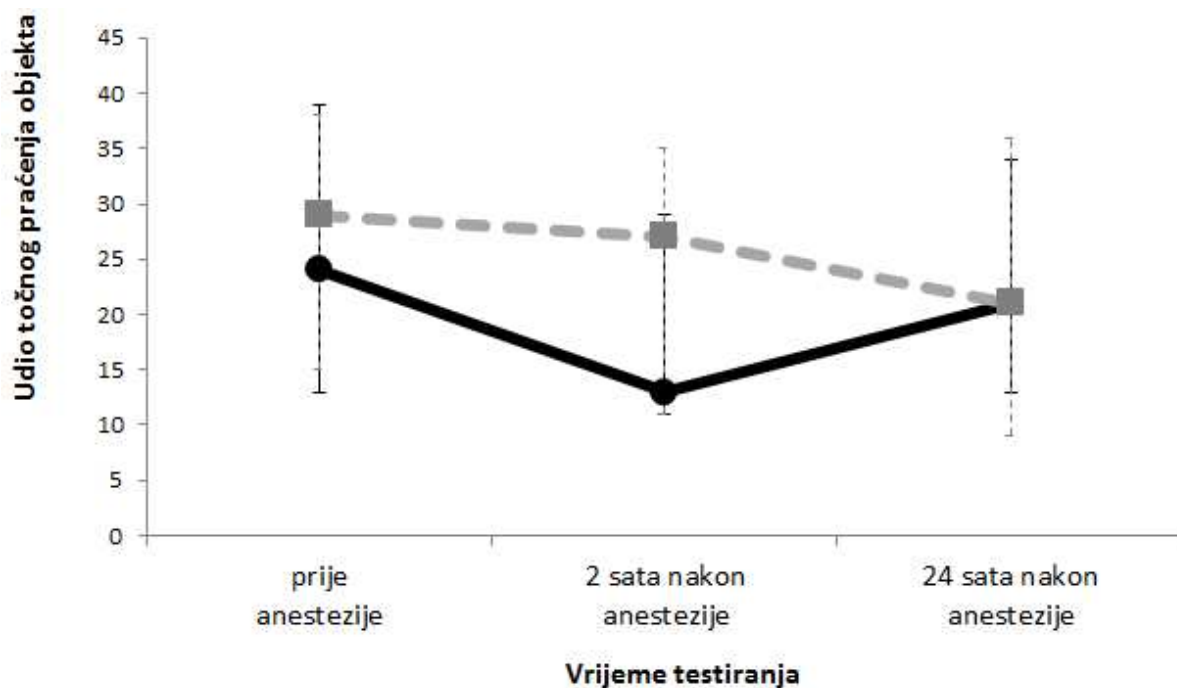
U obje skupine prema vrsti anestezije udjeli točnog praćenja objekta u testu paralelnog vremena reakcije bili su statistički značajno različiti kroz sve tri točke mjerenja: prije anestezije, 2 sata nakon anestezije, te 24 sata nakon anestezije (Tablica 20, Slika 10). U djece anestezirane intravenskom tehnikom, medijan udjela točnog praćenja objekta smanjio se 2 sata nakon anestezije, a zatim ponovo povećao 24 sata nakon anestezije. U djece anestezirane inhalacijskom anestezijom udio točnog praćenja objekta smanjivao se između sve tri točke mjerenja.

**Tablica 20.** Udjeli točnog praćenja objekta (paralelno vrijeme reakcije) prije anestezije, 2 sata nakon anestezije i 24 sata nakon anestezije prema vrsti anestezije

	Udjeli točnog praćenja objekta			<i>P</i>	<i>W</i>
	Prije anestezije	2 sata nakon anestezije	24 sata nakon anestezije		
Vrsta anestezije					
intravenska	24 (11-42)	13 (9-32)	21 (11-41)	0,004	0,20
inhalacijska	29 (10-42)	27 (8-36)	21 (7-40)	0,004	0,24

Podatci su prikazani kao medijan (interkvartilni raspon)

*P* = statistička značajnost razlike između sve tri točke mjerenja; Friedmanov test; *W* = Kendalov *W* dan kao standardizirana mjera veličine učinka



**Slika 10.** Udjeli točnog praćenja objekta (paralelno vrijeme reakcije) prije anestezije, 2 sata nakon anestezije i 24 sata nakon anestezije prema vrsti anestezije; crta pogreške predstavlja 95%-tni interval pouzdanosti medijana; puna crna crta = intravenska anestezija; isprekidana siva crta = inhalacijska anestezija

Promjene prije anestezije i 2 sata nakon anestezije, te 2 sata i 24 sata nakon anestezije nisu bile statistički značajno različite između dvije vrste anestezije (Tablica 21, Tablica 22).

**Tablica 21.** Razlike u udjelu točnog praćenja objekta (paralelno vrijeme reakcije) prije anestezije i 2 sata nakon anestezije između dvije vrste anestezija

Vrsta anestezije	Udjeli točnog praćenja objekta		Medijan razlika			P	r
	Prije anestezije	2 sata nakon anestezije	Apsolutna razlika	Postotak razlike	(IQR)		
intravenska	24 (11-42)	13 (9-32)	3	18%	(0-37%)	0,746	0,05
inhalacijska	29 (10-42)	27 (8-36)	4	12%	(6-33%)		

Podatci su prikazani kao medijan (interkvartilni raspon)

P = statistička značajnost relativne razlike između dvije vrste anestezije u promjeni od prije anestezije do 2 sata nakon anestezije; Mann-Whitney U test; r = standardizirana mjera veličine učinka

**Tablica 22.** Razlike u promjeni udjela točnog praćenja objekta (paralelno vrijeme reakcije) dva sata i 24 sata nakon anestezije prema vrsti anestezija

	Udjeli točnog praćenja objekta		Medijan razlika			<i>P</i>	<i>r</i>
	2 sata nakon anestezije	24 sata nakon anestezije	Apsolutna razlika	(%)	(IQR)		
Vrsta anestezije							
intravenska	13 (9-32)	21 (11-41)	-3	-20%	(-43-0%)	0,246	0,16
inhalacijska	27 (8-36)	21 (7-40)	-2	-11%	(-36-4%)		

Podatci su prikazani kao medijan (interkvartilni raspon)

*P* = statistička značajnost relativne razlike između dvije vrste anestezije u promjeni 2 sata nakon anestezije i 24 sata nakon anestezije; Mann-Whitney U test; *r* = standardizirana mjera veličine učinka

#### 4.2.7. Broj pogrešaka (paralelno vrijeme reakcije)

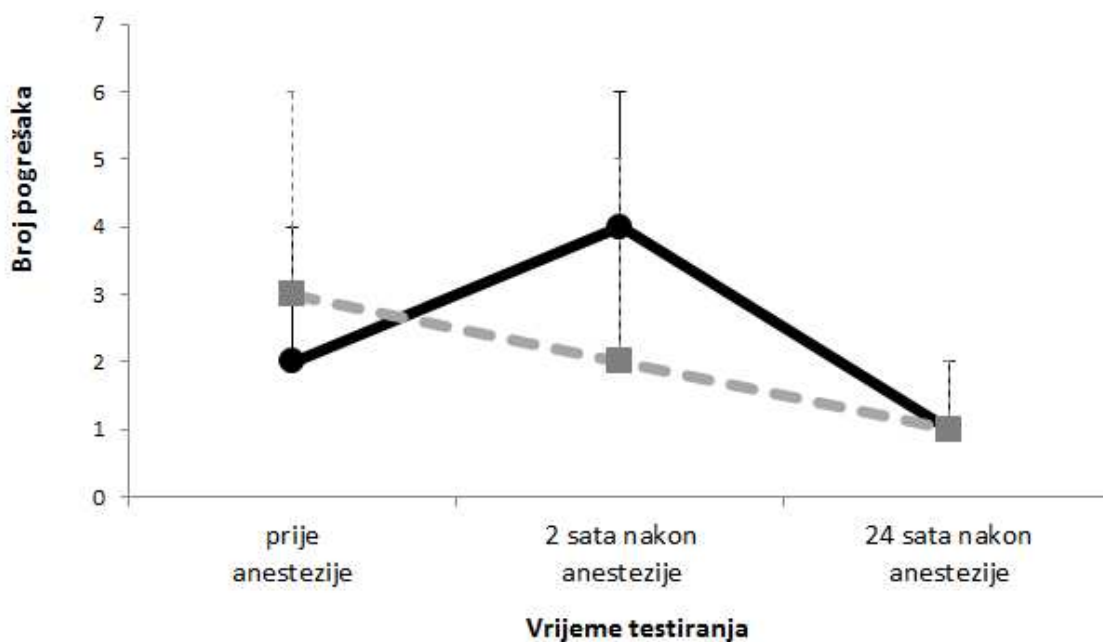
Promjena broja pogrešaka bila je statistički značajna kroz sve tri točke mjerenja: prije anestezije, 2 sata nakon anestezije i 24 sata nakon anestezije (Tablica 23, Slika 11). U skupini djece anestezirane intravenskom anestezijom medijan broja pogrešaka povećao se 2 sata nakon anestezije, a zatim smanjio 24 sata nakon anestezije, dok se u skupini anesteziranoj inhalacijskom anestezijom broj pogrešaka smanjivao kod svakog mjerenja.

**Tablica 23.** Broj pogrešaka (paralelno vrijeme reakcije) prije anestezije, 2 sata nakon anestezije i 24 sata nakon anestezije prema vrsti anestezije

	Broj pogrešaka			<i>P</i>	<i>W</i>
	Prije anestezije	2 sata nakon anestezije	24 sata nakon anestezije		
Vrsta anestezije					
intravenska	2 (1-6)	4 (1-7)	1 (1-3)	<0,001	0,39
inhalacijska	3 (2-7)	2 (1-7)	1 (1-3)	<0,001	0,34

Podatci su prikazani kao medijan (interkvartilni raspon)

*P* = statistička značajnost razlike između sve tri točke mjerenja; Friedmanov test; *W* = Kendalov *W* dan kao standardizirana mjera veličine učinka



**Slika 11.** Broj pogrešaka (paralelno vrijeme reakcije) prije anestezije, 2 sata nakon anestezije i 24 sata nakon anestezije prema vrsti anestezije; crta pogreške predstavlja 95%-tni interval pouzdanosti medijana; puna crna crta = intravenska anestezija; isprekidana siva crta = inhalacijska anestezija

Utvrđena je statistički značajna razlika između djece anestezirane različitim tehnikama anestezijama u promjeni broja pogrešaka prije anestezije i 2 sata nakon anestezije (Tablica 24). U djece anestezirane intravenskim anestetima došlo je do povećanja broja pogrešaka prije anestezije i 2 sata nakon anestezije, a u skupini anesteziranoj inhalacijskim anestetima do smanjivanja broja pogrešaka. Promjena između 2 sata nakon anestezije i 24 sata nakon anestezije, nije bila statistički značajno različita između dvije vrste anestezije (Tablica 25).

**Tablica 24.** Razlike u broju pogrešaka (paralelno vrijeme reakcije) prije anestezije do 2 sata nakon anestezije između dvije vrste anestezija

Vrsta anestezije	Broj pogrešaka		Medijan razlika			P	r
	Prije anestezije	2 sata nakon anestezije	Apsolutna razlika	Postotak razlike	(IQR)		
intravenska	2 (1-6)	4 (1-7)	1	18%	(0-67%)	0,04	0,29
inhalacijska	3 (2-7)	2 (1-7)	0	0%	(-50-45%)		

Podatci su prikazani kao medijan (interkvartilni raspon)

P = statistička značajnost relativne razlike između dvije vrste anestezije u promjeni od prije anestezije do 2 sata nakon anestezije; Mann-Whitney U test; r = standardizirana mjera veličine učinka

**Tablica 25.** Razlike u broju pogrešaka (paralelno vrijeme reakcije) 2 sata nakon anestezije i 24 sata nakon anestezije prema vrsti anestezije

	Broj pogrešaka		Medijan razlika			<i>P</i>	<i>r</i>
	2 sata nakon anestezije	24 sata nakon anestezije	Apsolutna razlika	Postotak razlike	(IQR)		
Vrsta anestezije							
intravenska	4 (1-7)	1 (1-3)	-1	-50%	(-63-0%)	0,463	0,10
inhalacijska	2 (1-7)	1 (1-3)	-1	-44%	(-57-0%)		

Podatci su prikazani kao medijan (interkvartilni raspon)

*P* = statistička značajnost relativne razlike između dvije vrste anestezije u promjeni od 2 sata do 24 sata nakon anestezije; Mann-Whitney U test; *r* = standardizirana mjera veličine učinka

### 4.3. Poslijeoperacijske promjene ponašanja nakon adenotonzilektomije

Prevalencija djece koja su imala poslijeoperacijske promjene ponašanja bila je vrlo visoka (Tablica 26). Ukupno čak 84% djece imalo je negativne poslijeoperacijske promjene ponašanja. Prvi poslijeoperacijski dan 80% djece je doživjelo NPOBC. Tijekom vremena broj NPOBC se smanjio, ali nakon šest mjeseci prevalencija je ostala vrlo visoka (43%).

**Tablica 26.** Učestalost NPOBC tijekom vremena od operacije (n = 64)

	n	(%)	(95% CI)
Ukupno	51	(84)	(74-93)
POD 1	49	(80)	(71-90)
POD 3	48	(79)	(69-89)
POD 7	41	(67)	(56-79)
POD 14	29	(47)	(36-61)
6 mjeseci	26	(43)	(31-56)

KRATICE: POD - poslijeoperacijski dan

Ukupni broj negativnih promjena ponašanja bio je statistički značajno niži tijekom vremena u obje skupine. Broj NPOBC bio je statistički značajno manji u intravenskoj skupini nego u inhalacijskoj skupini (Tablica 27).

**Tablica 27.** Razlike u učestalosti negativnih postoperacijskih promjena ponašanja indiciranima subljesticama PHBQ

	Vrsta anestezije		U	Z	P	D	(95% CI)
	intravenska (n = 32)	inhalacijska (n = 32)					
ukupno NPOBC	5 (2-10)	22 (10-32)	172	-4,2	<0,001	17	(8-25)
Opća anksioznost	0 (0-1)	4 (1-6)	198	-4,2	<0,001	4	(3-5)
Separacijska anksioznost	1 (0-2)	6 (0-11)	272	-3,0	0,003	5	(1-9)
Poremećaji spavanja	0 (0-0)	0 (0-1)	322	-3,4	0,001	0	(0-0)
Poremećaji hranjenja	3 (0-5)	6 (4-8)	301	-2,9	0,004	3	(0-5)
Agresivnost prema autoritetima	0 (0-0)	2 (0-4)	231	-4,2	<0,001	2	(0-4)
Apatija/povlačenje	0 (0-1)	3 (0-5)	241	-4,0	<0,001	3	(1-5)

Podatci u tablici predstavljaju medijane (interkvartilne raspone); PHBQ = Upitnik poslijeoperacijskih promjena ponašanja nakon hospitalizacije (engl. Post Hospitalization Behaviour Questionnaire), U, Z = Mann-Whitney test statistike; P = asimptotska, dvostrana razina statističke značajnosti; D = razlika između medijana; (95% CI) = 95% interval pouzdanosti razlike između medijana

Djeca iz dvije ispitivane skupine razlikovala su se prema indikaciji za operaciju (Tablica 28). Djeca intravenske skupine bila su češće operirana zbog tonzilitisa, dok je u inhalacijskoj skupini češća indikacija za operaciju bio tonzilitis s opstruktivskom apnejom u spavanju (engl. Obstructive Sleep Apnoea - OSA). Sve promjene među djecom koja su se razlikovala u indikaciji za operaciju, bile su u istom smjeru: veći broj NPOBC bio je uvijek u inhalacijskoj skupini.

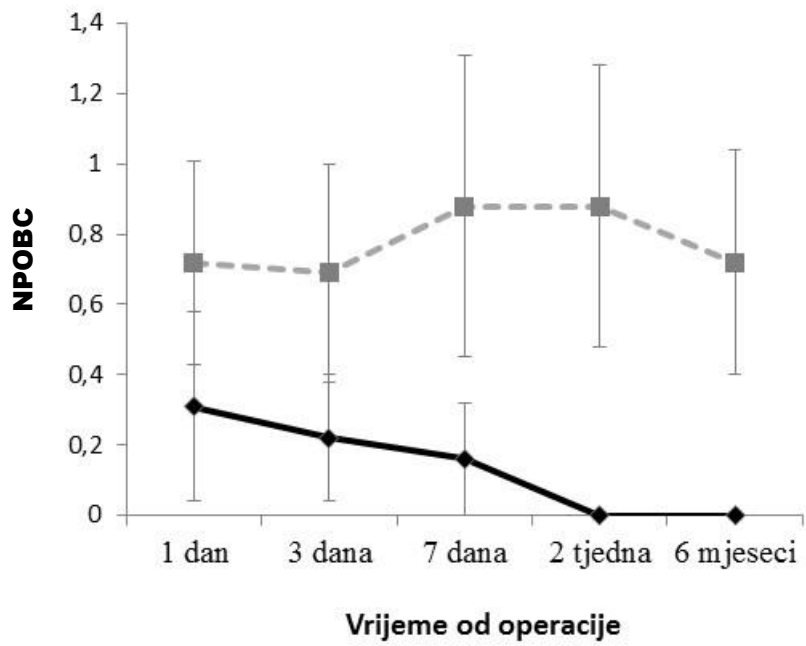
**Tablica 28.** Razlike u učestalosti negativnih postoperacijskih promjena ponašanja indiciranim subljesticama PHBQ prema indikaciji za operaciju (tonzilitis ili OSA); (n = 64)

	Tonzilitis			Tonzilitis i OSA		
	intravenska (n = 25)	inhalacijska (n = 18)	<i>P</i>	intravenska (n = 7)	inhalacijska (n = 14)	<i>P</i>
Ukupni NPOBC	5 (2-10)	21 (10-32)	<0,001	6 (0-10)	23 (10-34)	0,029
Opća anksioznost	0 (0-0)	4 (2-6)	<0,001	0 (0-3)	3 (0-6)	0,148
Separacijska anksioznost	1 (0-3)	4 (0-10)	0,046	0 (0-1)	7 (0-11)	0,022
Poremećaji spavanja	0 (0-0)	0 (0-1)	0,01	0 (0-0)	0 (0-1)	0,048
Poremećaji hranjenja	3 (0-5)	6 (4-9)	0,003	4 (0-7)	4 (3-8)	0,649
Agresija protiv autoriteta	0 (0-0)	2 (0-4)	<0,001	0 (0-0)	2 (0-5)	0,043
Apatija/povlačenje	0 (0-1)	3 (1-5)	<0,001	0 (0-2)	2 (0-6)	0,199

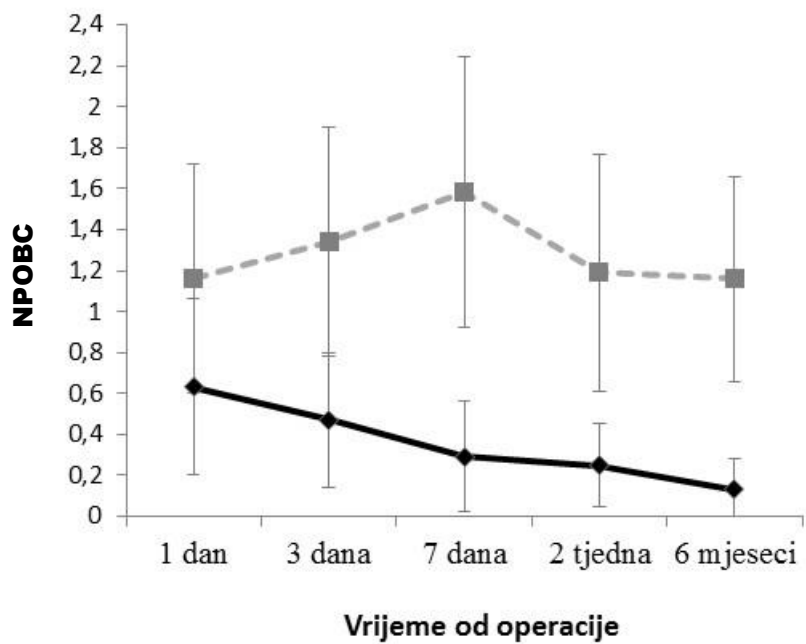
Podatci u tablici predstavljaju medijane (interkvartilne raspone); PHBQ = Upitnik poslijeoperacijskih promjena ponašanja nakon hospitalizacije (engl. Post Hospitalization Behaviour Questionnaire), *P* = asimptotska, dvostrana razina statističke značajnosti, Mann-Whitney U test

Broj NPOBC u svih šest kategorija i u bilo kojoj točki tijekom praćanja bio je statistički značajno manji u intravenskoj skupini nego u inhalacijskoj skupini (Slika 13). Najveća razlika uočena je kod separacijske anksioznosti (Slika B). Sljedeća najveća razlika je vidljiva u ljestvici opće anksioznosti (Slika A), zatim apatija/povlačenje (Slika F), poremećaji hranjenja (Slika D), agresija protiv autoriteta (Slika E) i poremećaji u vezi spavanja (Slika C). Ljestvice opće anksioznosti, separacijske anksioznosti i apatije/povlačenja su se statistički značajno poboljšavale u intravenskoj skupini, što je od operacije proteklo više vremena, za razliku od djece u inhalacijskoj skupini, koja nisu pokazala poboljšanje tijekom vremenskog odmaka. Poremećaji u vezi hranjenja su se statistički smanjivali tijekom vremena u obje skupine. Poremećaji u vezi spavanja i agresija protiv autoriteta nisu se statistički značajno promijenili ni u jednoj skupini.

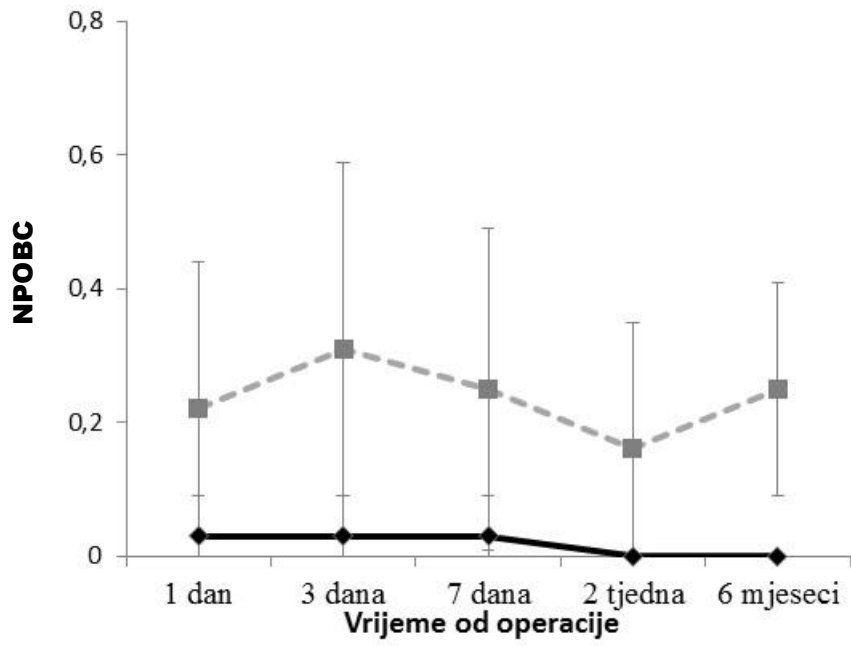




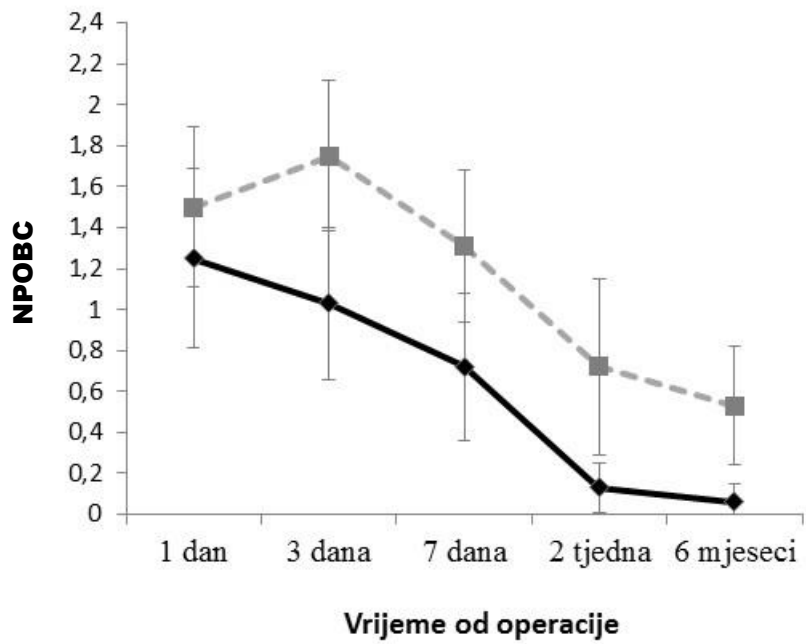
**A = opća anksioznost**



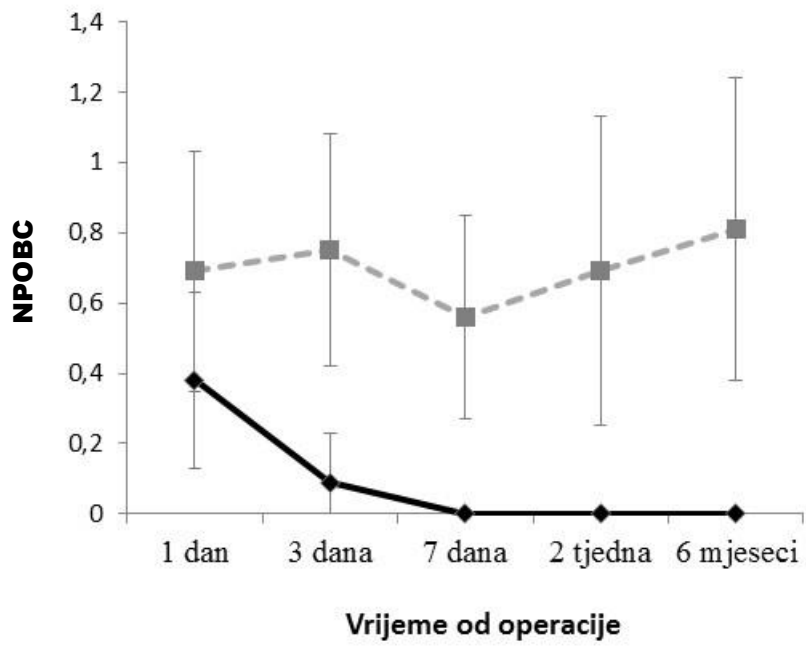
**B = separacijska anksioznost**



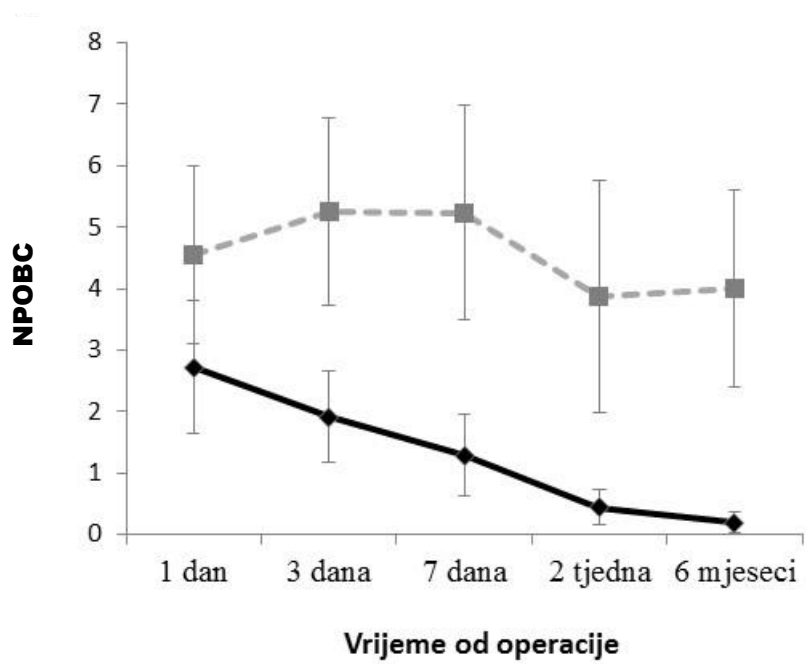
**C = poremećaji spavanja**



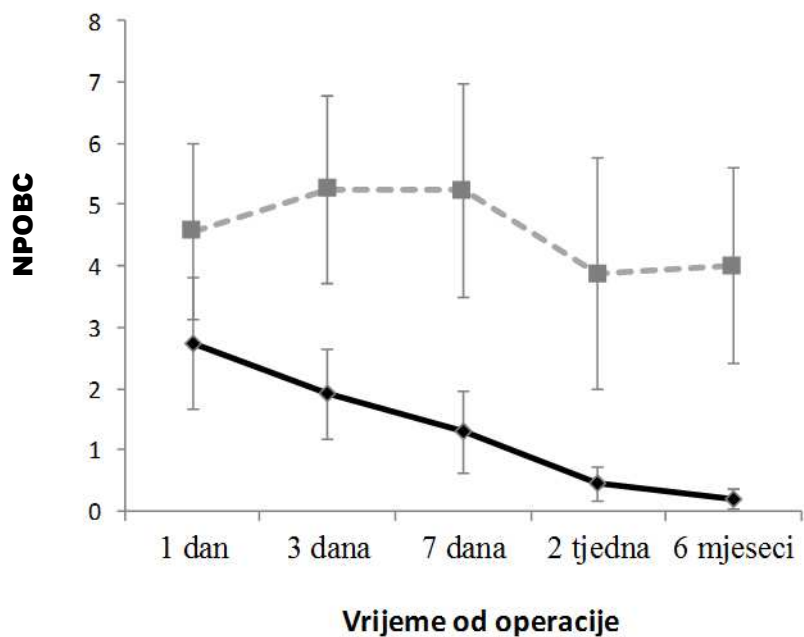
**D = poremećaji hranjenja**



**E = agresija protiv autoriteta**



**F = povlačenje/apatija**

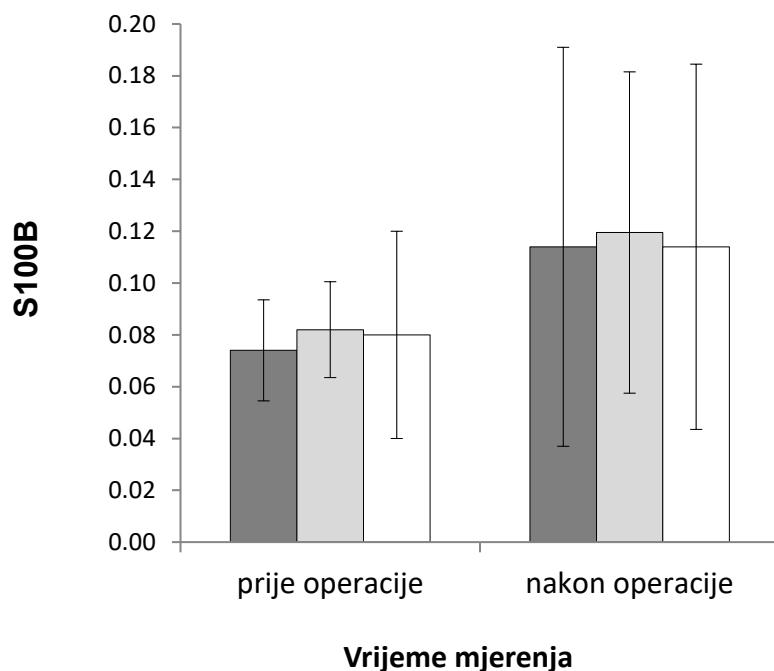


**G = ukupni NPOBC**

**Slika 12.** (Slike A-G). NPOBC (aritmetička sredina) nakon elektivne adenotonzilektomije u djece uzrasta 6-13 godina - podljestvice PHBQ. Crte pogreške predstavljaju 95%-tni interval pouzdanosti; Puna crta = intravenska anestezija; isprekidana crta = inhalacijska anestezija

#### 4.4. Promjene proteina S100B prije i nakon adenotonzilektomije

Razina proteina S100B statistički je bila značajno povećana nakon operacije u obje skupine (Slika 13, Tablica 29).



**Slika 13.** Razina neurološkog biomarkera proteina S100B (medijan) prije i nakon operacije; raspon pogreške prikazan kao interkvartilni raspon (n = 57); stupci redom predstavljaju intravensku, inhalacijsku anestezijsku te ukupni rezultat

**Tablica 29.** Prevalencija porasta biomarkera prije i nakon kirurške operacije (n = 60)

	Prije operacije n (%)	Nakon operacije n (%)	Negativna promjena <sup>‡</sup>	95% IP	RR (95% CI)	P
S100B						
medijan (IQR)	0,08 (0,06-0,1)	0,11 (0,08-0,21)				<0,001
povećanje*	7 (11,7)	32 (53,3)	25 (41,7)	(30,0-55,0)	4,6 (2,2-9,7)	<0,001
normalno	53 (88,3)	28 (46,7)				
ukupno	60 (100,0)	60 (100,0)				

KRATICE: IQR = interkvartilni raspon; RR = relativni rizik za povišene vrijednosti biomarkera; P = za binarni kriterij (povišene ili normalne vrijednosti) McNamarov test; za numerički kriterij, Wilcoxonov test sume rangova, dvosmjerno testiranje statističke značajnosti; 95% CI = 95% interval pouzdanosti

\* povećanje razine S100B ( $\geq 0,105$  ug/l)

<sup>‡</sup> Negativna promjena mjerljiva je promjenom normalnih vrijednosti biomarkera prije operacije u porast vrijednosti biomarkera nakon operacije

Udio djece s porastom vrijednosti S100B ( $\geq 0,105$  ug/l) statistički se značajno povećao nakon operacije ( $P < 0,001$ ) (Tablica 30). S100B vrijednosti povećale su se s normalnih na povišene vrijednosti u 25/60 djece (41,7%; 95% IP = 30,3-55,0).

**Tablica 30.** Prevalencija porasta S100B s normalnih vrijednosti prije operacije u povišene vrijednosti nakon operacije

	n	Negativna promjena*	P	Univarijatna			Prilagođena		
				OR	95% CI	P	OR	(95% CI)	
Dob	60		0,007	0,7	(0,50-0,93)	0,017	0,7	(0,50-0,98)	0,037
Spol									
ženski	31	14 (45,2)	0,609	1,3	(0,48-3,78)	0,673	2,1	(0,62-6,91)	0,235
muški	29	11 (37,9)		1			1		
ITM <sup>†</sup>									
normalna tjelesna masa	41	13 (31,7)	0,021	1			1		
prekomjerna tjelesna masa	18	12 (66,7)		4,3	(1,32-14,02)	0,015	4,1	(1,12-15,22)	0,034
Vrsta anestezije									
intravenska	29	12 (41,4)	>0,999	1			1		
inhalacijska	31	13 (41,9)		1,0	(0,37-2,86)	0,673	0,9	(0,28-2,86)	0,852

KRATICE:  $P$  = dvosmjerna statistička značajnost; Mann-Whitney U test za dob; Fisherov egzakti test za ostale varijable, 95% CI = 95% interval pouzdanosti; OR = omjer rizika za negativnu promjenu; Univarijatna = binarna univarijatna logistička regresija; Prilagođena = prilagođena ili multivarijatna binarna logistička regresija; ITM = indeks tjelesne mase

\* Negativna promjena je mjerljiva promjenom normalnih vrijednosti biomarkera ( $< 0,105$  ng/mL) prije operacije u porast vrijednosti biomarkera nakon operacije ( $\geq 0,105$  ng/mL)

<sup>†</sup> Normalna tjelesna težina opisana je kao  $ITM \leq 84$  percentila; prekomjerna tjelesna težina opisana je kao ITM 85 percentila ili više

Nije postojala razlika kod inhalacijske, u odnosu na intravensku anesteziju u promjeni poslijeoperacijskih vrijednosti biomarkera proteina S100B u odnosu na prijeoperacijske vrijednosti ( $P = 0,852$ ) (Tablica 29). Nakon analize dobi, spola, ITM vrijednosti i tipa anestezije u multivarijatnoj, binarnoj logističkoj regresiji, dob i ITM vrijednost su bile statistički značajno povezane s negativnom promjenom biomarkera S100B (Tablica 30).

#### 4.5. Poslijeoperacijski oporavak djece nakon adenotonzilektomije

Rani poslijeoperacijski oporavak, koji podrazumijeva 2 sata u PACU usporedili smo između djece koju smo anestezirali u intravenskoj i inhalacijskoj općoj anesteziji. Rani poslijeoperacijski oporavak procjenjivali smo uspoređujući poslijeoperacijsku mučninu i povraćanje (PONV rezultat), delirij prilikom buđenja (PAED rezultat), ljestvice oporavka (oporavak prema Steward ljestvici i oporavak prema Aldrete ljestvici).

##### 4.5.1. Poslijeoperacijska mučnina i povraćanje (PONV)

Razlika u prevalenciji mučnine ili povraćanja između šest točaka mjerenja, bila je statistički značajna (Cochranov  $Q = 33,320$ ;  $ss = 5$ ;  $P < 0,001$ ). Proporcija ispitanika koji su doživjeli mučninu ili povraćanje povećava se od prve minute do otpusta. Statistički značajna razlika (nakon Bonferronijeve korekcije razine statističke značajnosti korištene kod višestrukih usporedbi) utvrđena je u prevalenciji mučnine ili povraćanja između prve i 30. minute (McNemarov test;  $P = 0,001$ ), između prve i 60. minute (McNemarov test;  $P < 0,001$ ) i između prve minute i otpusta (McNemarov test;  $P < 0,001$ ). Budući da je malo ispitanika povraćalo u bilo kojoj točki mjerenja, mučnina i povraćanje skupinirani su u istu kategoriju (Tablica 31).

**Tablica 31.** Promjene u rezultatu poslijeoperacijske mučnine i povraćanja kroz šest točaka mjerenja ( $n = 64$ )

PACU	1 min		10 min		20 min		30 min		60 min		otпуст		
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	<i>P</i>
Bez mučnine i povraćanja	61	(95,3)	55	(85,9)	52	(81,3)	50	(78,1)	49	(76,6)	46	(71,9)	<0,001
Mučnina ili povraćanje	3	(4,7)	9	(14,1)	12	(18,8)	14	(21,9)	15	(23,4)	18	(28,1)	
Ukupno	64	(100,0)	64	(100,0)	64	(100,0)	64	(100,0)	64	(100,0)	64	(100,0)	

KRATICE: PACU - poslijeanestezijska soba za oporavak; *P* = Cochranov Q test; razina statističke značajnosti ili vjerojatnost pogreške tipa I (alpha)

Statistički značajna promjena u prevalenciji mučnine ili povraćanja kroz šest točaka mjerenja utvrđena je u skupini djece s inhalacijskom anestezijom (Cochranov  $Q = 33,636$ ;  $ss =$

5;  $P < 0,001$ ). Promjena u skupini djece s intravenskom anestezijom nije bila statistički značajna (Cochranov  $Q = 3$ ;  $ss = 5$ ;  $P = 0,700$ ). U skupini s inhalacijskom anestezijom, udio ispitanika u kojih su se pojavili mučnina ili povraćanje povećavao se od prve minute do otpusta. Udio istih, u skupini djece s intravenskom anestezijom bio je podjednak kroz svih šest točaka mjerenja (Tablica 32, Slika 14).

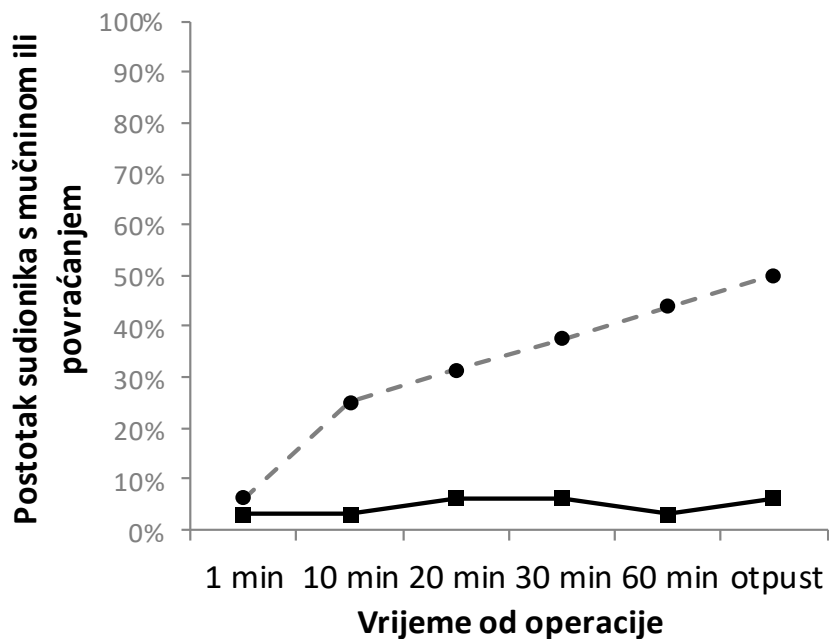
Statistički značajne razlike u udjelu ispitanika koji su doživjeli mučninu ili povraćanje između intravenske i inhalacijske vrste anestezije, utvrđene su u svim točkama mjerenja osim u prvoj minuti.

**Tablica 32.** PONV rezultat s obzirom na vrstu anestezije (n = 64)

	n (%)	Vrsta anestezije		P	φ
		intravenska	inhalacijska		
Mučnina i povraćanje					
1 min		1 (3,1)	2 (6,3)	0,554	
10 min		1 (3,1)	8 (25,0)	0,012	0,32
20 min		2 (6,3)	10 (31,3)	0,010	0,32
30 min		2 (6,3)	12 (37,5)	0,002	0,39
60 min		1 (3,1)	14 (43,8)	<0,001	0,48
otpust		2 (6,3)	16 (50,0)	<0,001	0,49

KRATICE:  $P = \chi^2$  test; razina statističke značajnosti ili vjerojatnost pogreške tipa I (alpha);  $\phi$  = standardizirana mjera veličine učinka uz statistički značajne rezultate kod dihotomnih varijabli, phi koeficijent za  $\chi^2$  test





**Slika 14.** Udio mučnine ili povraćanja nakon intravenske i inhalacijske vrste anestezije (n = 64); puna crta predstavlja intravensku, a isprekidana inhalacijsku anesteziju

#### 4.5.2. Delirij prilikom buđenja (PAED)

Utvrđene su statistički značajne razlike u prosječnom PAED rezultatu od operacije do otpusta. Razlike se očituju u ukupnom PAED rezultatu (Friedmanov test;  $\chi^2 = 273,189$ ; ss = 5;  $P < 0,001$ ) i pojedinim podljestvicama PAED rezultata; uspostavljanju kontakta očima (Friedmanov test;  $\chi^2 = 228,307$ ; ss = 5;  $P < 0,001$ ); izvođenju svrsishodnih pokreta (Friedmanov test;  $\chi^2 = 232,633$ ; ss = 5;  $P < 0,001$ ), svijesti o okolini (Friedmanov test;  $\chi^2 = 234,567$ ; ss = 5;  $P < 0,001$ ), nemirnosti (Friedmanov test;  $\chi^2 = 123,711$ ; ss = 5;  $P < 0,001$ ) i neutješnosti (Friedmanov test;  $\chi^2 = 64,043$ ; ss = 5;  $P < 0,001$ ) (Tablica 33). Srednje vrijednosti ukupnog PAED i pojedinih podljestvica su se smanjivale tijekom vremena, odnosno, povećavao se stupanj uspostavljanja kontakta očima, stupanj izvođenja svrsishodnih pokreta, stupanj svijesti o okolici, te stupanj nemirnosti i neutješnosti. Ukupni PAED rezultat predstavlja zbroj svih pojedinih čestica PAED.

**Tablica 33.** Promjena u PAED rezultatu kroz šest točaka mjerenja (n = 64)

	1 min	10 min	20 min	30 min	60 min	otpust	<i>P</i>
	$\bar{x}$ (SD)	$\bar{x}$ (SD)	$\bar{x}$ (SD)	$\bar{x}$ (SD)	$\bar{x}$ (SD)	$\bar{x}$ (SD)	
Ukupni PAED	9,6 (4,74)	8,3 (4,87)	6,5 (4,56)	5,05 (4,28)	3,9 (3,73)	3,0 (3,15)	<0,001
Kontakt očima	2,5 (1,19)	2,0 (1,14)	1,6 (1,08)	1,2 (1,0)	0,9 (0,91)	0,7 (0,81)	<0,001
Svrsishodni pokreti	2,5 (1,10)	2,0 (1,06)	1,5 (0,99)	1,1 (0,92)	0,9 (0,88)	0,7 (0,75)	<0,001
Svijest o okolini	2,4 (1,10)	2,1 (1,00)	1,6 (0,98)	1,1 (0,91)	0,9 (0,80)	0,6 (0,70)	<0,001
Nemirnost	1,4 (1,26)	1,2 (1,23)	1,1 (1,11)	0,9 (0,99)	0,6 (0,84)	0,5 (0,71)	<0,001
Neutješnost	0,9 (1,25)	1,0 (1,25)	0,8 (1,12)	0,7 (1,06)	0,6 (1,00)	0,5 (0,78)	<0,001

KRATICE:  $\bar{x}$  = aritmetička sredina; SD = standardna devijacija; *P* = Friedmanov test; razina statističke značajnosti ili vjerojatnost pogreške tipa I (alpha)

Statistički značajna razlika u prosječnom PAED rezultatu svih točaka mjerenja između dvije vrste anestezije utvrđena je u ukupnom PAED rezultatu (Mann-Whitney *U* = 362,5; *Z* = -2, 008; *P* = 0,044; AUC = 0,35), stupnju svijesti o okolini (Mann-Whitney *U* = 351; *Z* = -2, 169; *P* = 0,030; AUC = 0,34) i stupnju nemirnosti (Mann-Whitney *U* = 343; *Z* = -2, 297; *P* = 0,022; AUC = 0,33). Djeca s intravenskom anestezijom imali su niže PAED rezultate, odnosno, pokazivali su veći stupanj reagiranja (Tablica 34).

**Tablica 34.** Prosječan PAED rezultat šest točaka mjerenja s obzirom na vrstu anestezije (n = 64)

	Vrsta anestezije		<i>P</i>	AUC
	intravenska	inhalacijska		
	$\bar{x}$ (SD)	$\bar{x}$ (SD)		
Ukupni PAED	5,0 (3,24)	7,1 (4,33)	0,045	0,35
Kontakt očima	1,3 (0,77)	1,7 (1,00)	0,090	
Svrsishodni pokreti	1,3 (0,72)	1,6 (0,89)	0,149	
Svijest o okolini	1,2 (0,65)	1,7 (0,81)	0,030	0,34
Nemirnost	0,7 (0,82)	1,2 (0,99)	0,022	0,33
Neutješnost	0,5 (0,72)	1,0 (1,16)	0,121	

KRATICE:  $\bar{x}$  = aritmetička sredina; SD = standardna devijacija; *P* = Mann-Whitney *U* test; razina statističke značajnosti ili vjerojatnost pogreške tipa I (alpha); AUC = standardizirana mjera veličine učinka dana uz statistički značajne rezultate

Nisu utvrđene statistički značajne razlike između dvije vrste anestezije u PAED rezultatu u prvoj minuti nakon operacije (Tablica 35).

**Tablica 35.** PAED rezultat u prvoj minuti nakon operacije s obzirom na vrstu anestezije (n = 64)

	Vrsta anestezije				<i>P</i>
	intravenska		inhalacijska		
	$\bar{x}$	(SD)	$\bar{x}$	(SD)	
Ukupni PAED	8,8	(4,45)	10,4	(5,04)	0,294
Kontakt očima	2,3	(1,20)	2,6	(1,19)	0,364
Svrishodni pokreti	2,3	(1,10)	2,6	(1,10)	0,404
Svijest o okolini	2,3	(1,14)	2,4	(1,08)	0,567
Nemirnost	1,1	(1,19)	1,7	(1,29)	0,091
Neutješnost	0,7	(1,02)	1,2	(1,42)	0,212

KRATICE:  $\bar{x}$  = aritmetička sredina; SD = standardna devijacija; *P* = Mann-Whitney U test, razina statističke značajnosti ili vjerojatnost pogreške tipa I (alpha)

Nisu utvrđene statistički značajne razlike između dvije vrste anestezije u PAED rezultatu pri otpustu (Tablica 36).

**Tablica 36.** PAED rezultat pri otpustu s obzirom na vrstu anestezije (n = 64)

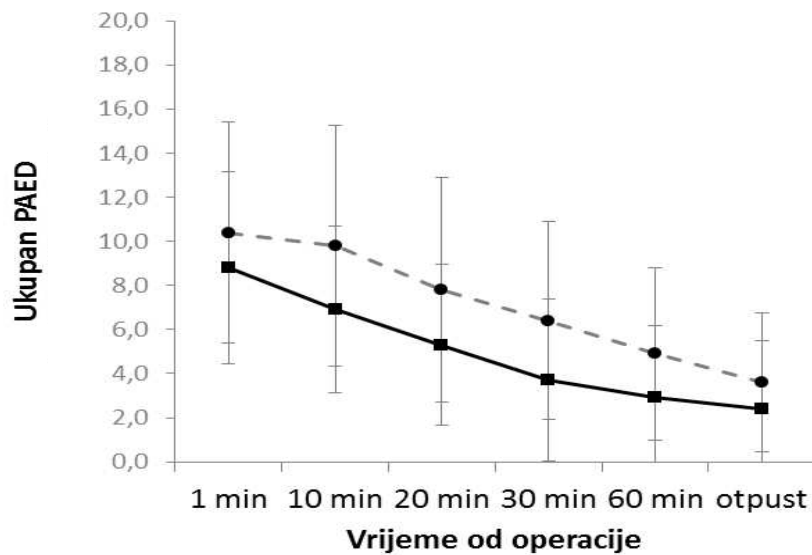
	Vrsta anestezije				<i>P</i>
	intravenska		inhalacijska		
	$\bar{x}$	(SD)	$\bar{x}$	(SD)	
Ukupni PAED	2,4	(3,10)	3,6	(3,14)	0,068
Kontakt očima	0,6	(0,80)	0,8	(0,81)	0,130
Svrishodni pokreti	0,6	(0,79)	0,8	(0,71)	0,300
Svijest o okolici	0,5	(0,67)	0,8	(0,71)	0,091
Nemirnost	0,4	(0,66)	0,6	(0,76)	0,198
Neutješnost	0,3	(0,64)	0,6	(0,88)	0,158

KRATICE:  $\bar{x}$  = aritmetička sredina; SD = standardna devijacija; *P* = Mann-Whitney U test, razina statističke značajnosti ili vjerojatnost pogreške tipa I (alpha)

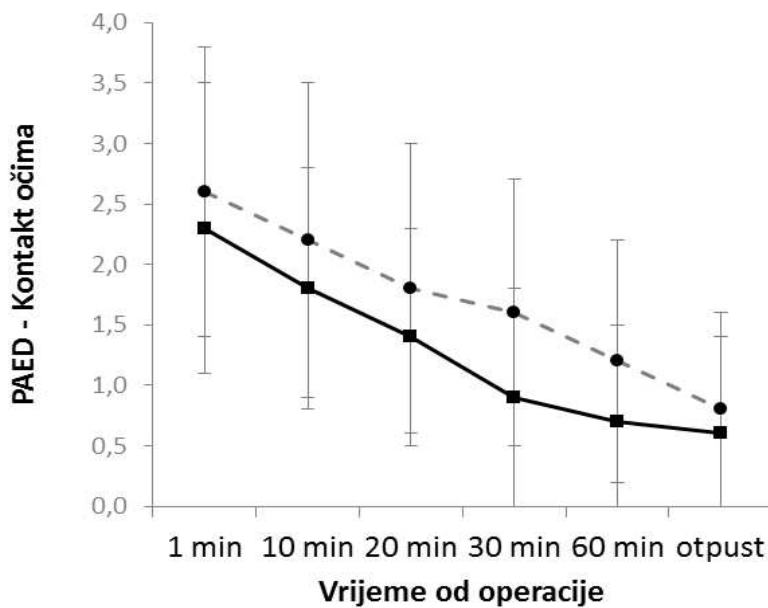
U skupini djece s intravenskom anestezijom i u skupini s inhalacijskom anestezijom razlike u PAED rezultatu kroz šest točaka mjerenja bile su statistički značajne u ukupnom PAED, te u svim podljestvicama: stupnju uspješnosti postizanja kontakta očima, stupnju postizanja svrishodnih pokreta, stupnju svijesti o okolici, nemirnosti i neutješnosti. U svim

slučajevima smanjuje se prosječan PAED rezultat, odnosno, povećava se stupanj reagiranja od operacije do otpusta (Slika 15).

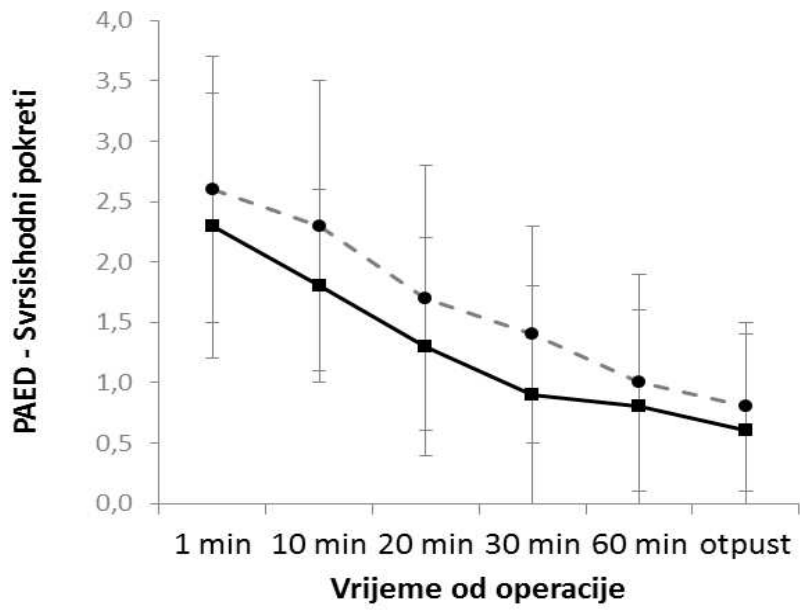
U ukupnom PAED rezultatu i pojedinim podljestvicama djeca s intravenskom anestezijom kroz svih šest točaka mjerenja imali su niže PAED rezultate, odnosno, pokazivali su veći stupanj reagiranja.



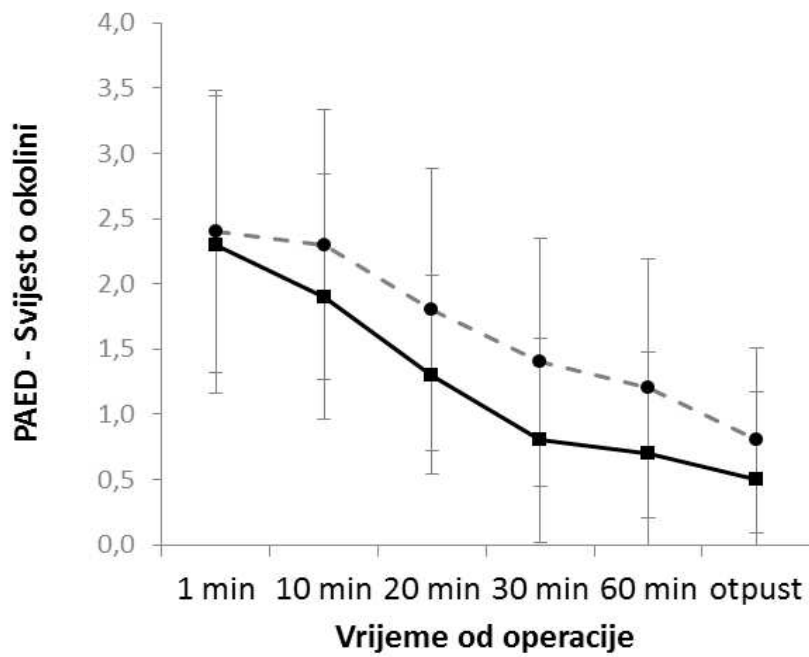
**A = Ukupni PAED**



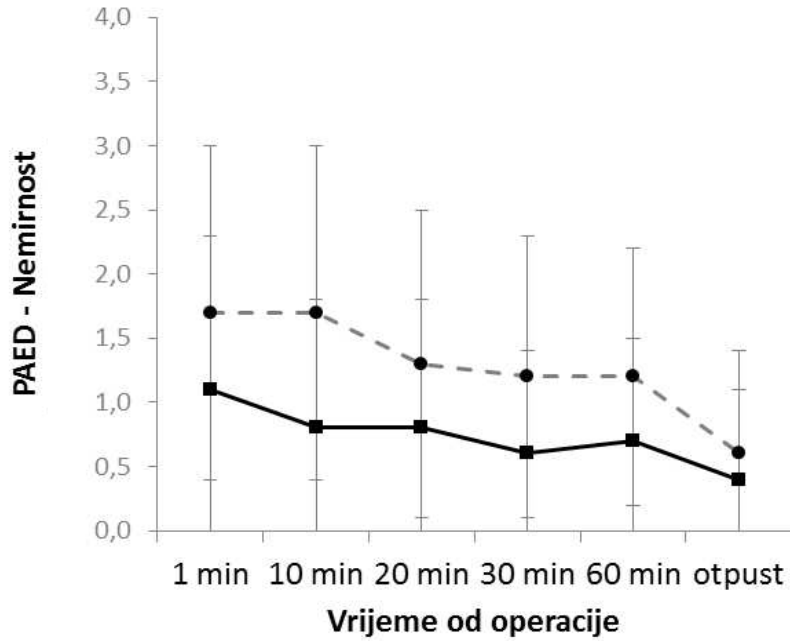
**B = Kontakt očima**



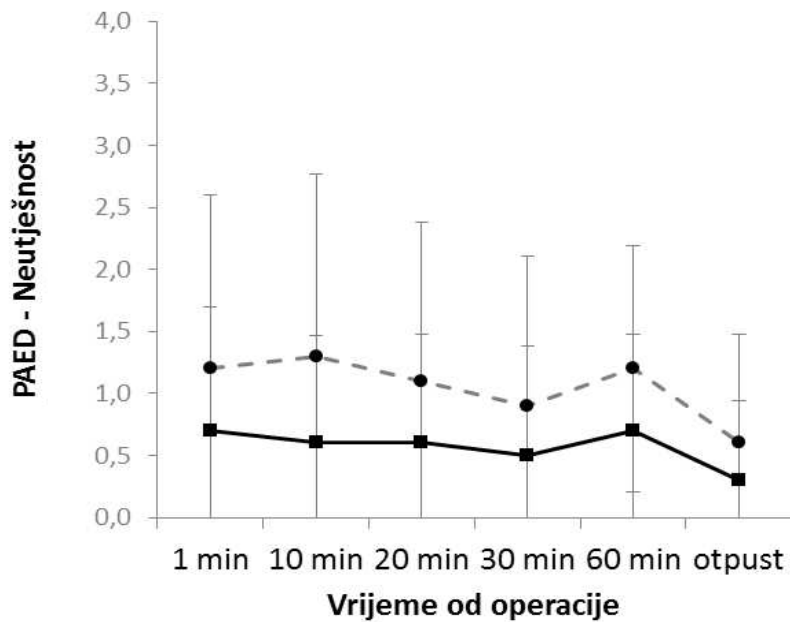
**C = Svrishodni pokreti**



**D = Svijest o okolici**



**E = Nemirnost**



**F = Neutješnost**

**Slika 15.** (Slika A-F) Aritmetičke sredine PAED rezultata kroz šest točaka mjerenja kod intravenske i inhalacijske vrste anestezije; crta pogreške predstavlja standardnu devijaciju; puna crta predstavlja intravensku, a isprekidana inhalacijsku anesteziju

#### 4.5.3. Procjena oporavka prema Steward ljestvici

Utvrđene su statistički značajne promjene u ukupnom rezultatu prema Steward ljestvici oporavka (Friedmanov test;  $\chi^2 = 184,234$ ;  $ss = 5$ ;  $P < 0,001$ ), te u tri podljestvice: ventilaciji (Friedmanov test;  $\chi^2 = 141,787$ ;  $ss = 5$ ;  $P < 0,001$ ), budnosti (Friedmanov test;  $\chi^2 = 94,511$ ;  $ss = 5$ ;  $P < 0,001$ ) i motorici (Friedmanov test;  $\chi^2 = 78,958$ ;  $ss = 5$ ;  $P < 0,001$ ). Rezultat prema Steward ljestvici oporavka povećavao se od operacije do otpusta. Ukupni rezultat odnosi se na zbroj rezultata što se tiče ventilacije, budnosti i motorike.

**Tablica 37.** Promjena u procjeni oporavka prema Steward ljestvici kroz šest točaka mjerenja (n = 64)

	PACU	5 min	15 min	30 min	60 min	otpust	
	$\bar{x}$ (SD)	$\bar{x}$ (SD)	$\bar{x}$ (SD)	$\bar{x}$ (SD)	$\bar{x}$ (SD)	$\bar{x}$ (SD)	<i>P</i>
Ukupni rezultat	4,2 (1,08)	4,5 (1,10)	5,1 (0,92)	5,5 (0,71)	5,7 (0,57)	5,7 (0,53)	<0,001
Ventilacija	1,2 (0,43)	1,3 (0,47)	1,5 (0,53)	1,7 (0,49)	1,8 (0,46)	1,8 (0,44)	<0,001
Budnost	1,4 (0,53)	1,5 (0,50)	1,7 (0,45)	1,8 (0,38)	1,9 (0,27)	1,9 (0,43)	<0,001
Motorika	1,6 (0,49)	1,7 (0,47)	1,9 (0,35)	2,0 (0,18)	2,0 (0,18)	2,0 (0,13)	<0,001

KRATICE;  $\bar{x}$  = aritmetička sredina; SD = standardna devijacija; *P* = Friedmanov test, razina statističke značajnosti ili vjerojatnost pogreške tipa I (alpha)

Nisu utvrđene statistički značajne razlike u prosječnom rezultatu prema Steward ljestvici oporavka kroz šest točaka mjerenja između dvije vrste anestezije (Tablica 37).

**Tablica 38.** Prosječan rezultat prema Steward ljestvici oporavka kroz šest točaka mjerenja s obzirom na vrstu anestezije (n = 64)

	Vrsta anestezije				<i>P</i>
	intravenska		inhalacijska		
	$\bar{x}$	(SD)	$\bar{x}$	(SD)	
Ukupni rezultat	5,1	(0,59)	5,1	(0,70)	0,731
Ventilacija	1,6	(0,34)	1,5	(0,44)	0,579
Budnost	1,7	(0,31)	1,8	(0,29)	0,176
Motorika	1,9	(0,18)	1,8	(0,24)	0,334

KRATICE:  $\bar{x}$  = aritmetička sredina; SD = standardna devijacija; *P* = Mann-Whitney U test, razina statističke značajnosti ili vjerojatnost pogreške tipa I (alpha)

Nisu utvrđene statistički značajne razlike u rezultatu prema Steward ljestvici oporavka nakon premještanja u sobu za oporavak između dvije vrste anestezije (Tablica 39).

**Tablica 39.** Procjena oporavka prema Steward ljestvici nakon premještanja u sobu za oporavak s obzirom na vrstu anestezije (n = 64)

	Vrsta anestezije				<i>P</i>
	intravenska		inhalacijska		
	$\bar{x}$	(SD)	$\bar{x}$	(SD)	
Ukupni rezultat	4,2	(0,97)	4,3	(1,19)	0,939
Ventilacija	1,2	(0,40)	1,2	(0,47)	0,955
Budnost	1,4	(0,49)	1,5	(0,57)	0,403
Motorika	1,7	(0,48)	1,6	(0,50)	0,608

KRATICE:  $\bar{x}$  = aritmetička sredina; SD = standardna devijacija; *P* = Mann-Whitney U test, razina statističke značajnosti ili vjerojatnost pogreške tipa I (alpha)

Nisu utvrđene statistički značajne razlike u rezultatu prema Steward ljestvici oporavka kod otpusta između dvije vrste anestezije (Tablica 40).

**Tablica 40.** Procjena oporavka prema Steward ljestvici kod otpusta s obzirom na vrstu anestezije (n = 64)

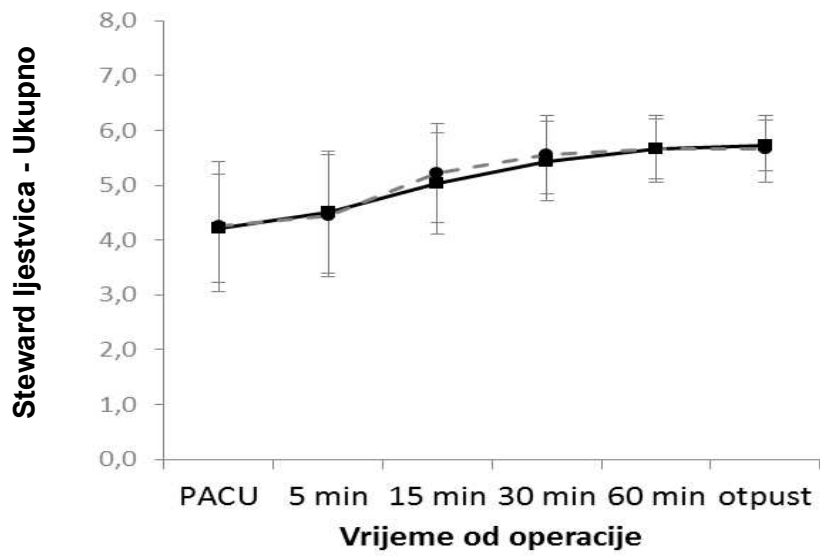
	Vrsta anestezije				<i>P</i>
	intravenska		inhalacijska		
	$\bar{x}$	(SD)	$\bar{x}$	(SD)	
Ukupni rezultat	5,7	(0,46)	5,7	(0,60)	0,877
Ventilacija	1,8	(0,37)	1,8	(0,51)	0,494
Budnost	1,9	(0,34)	1,9	(0,35)	0,184
Motorika	2,0	(0,18)	2,0	(0,18)	0,317

KRATICE:  $\bar{x}$  = aritmetička sredina; SD = standardna devijacija; *P* = Mann-Whitney U test, razina statističke značajnosti ili vjerojatnost pogreške tipa I (alpha)

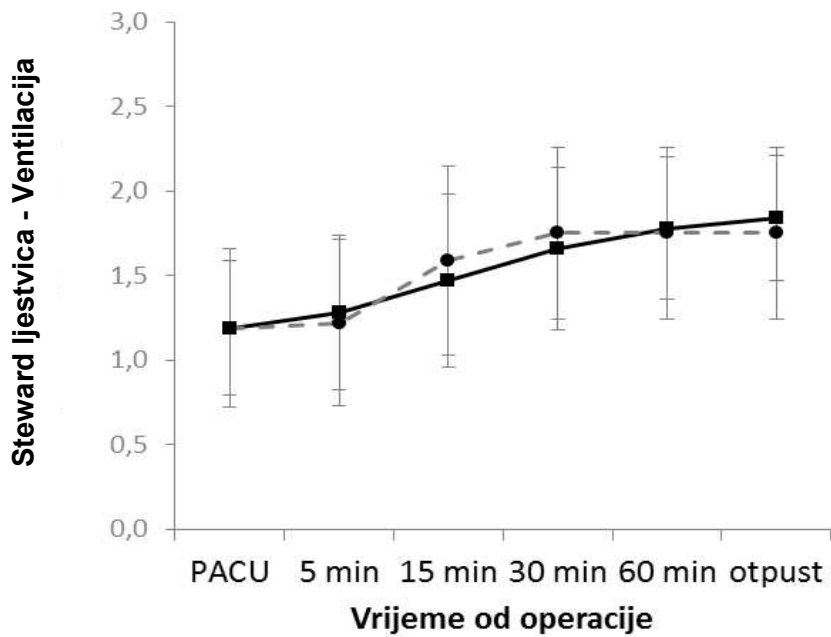
U intravenskoj i inhalacijskoj skupini, razlike u rezultatu prema Steward ljestvici oporavka, kroz šest točaka mjerenja bile su statistički značajne u ukupnom rezultatu i u svim podljestvicama: ventilaciji, budnosti i motorici. U svim slučajevima rezultat prema Steward ljestvici se povećava, odnosno, povećava se stupanj oporavka kroz šest točaka mjerenja.

U ukupnom rezultatu prema Steward ljestvici oporavka i pojedinim podljestvicama, sudionici s intravenskom anestezijom, kao i oni s inhalacijskom postizali su podjednake rezultate kroz svih šest točaka mjerenja (Slika 16).

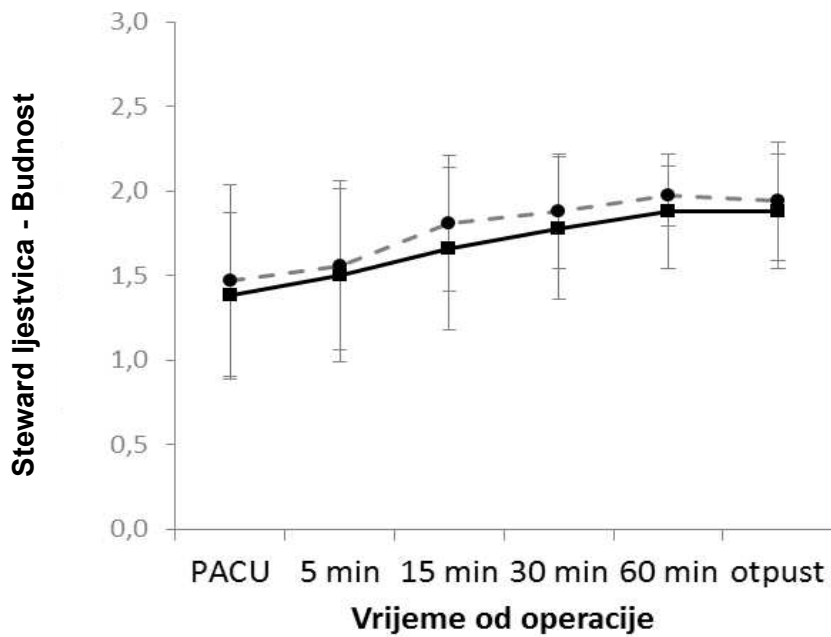




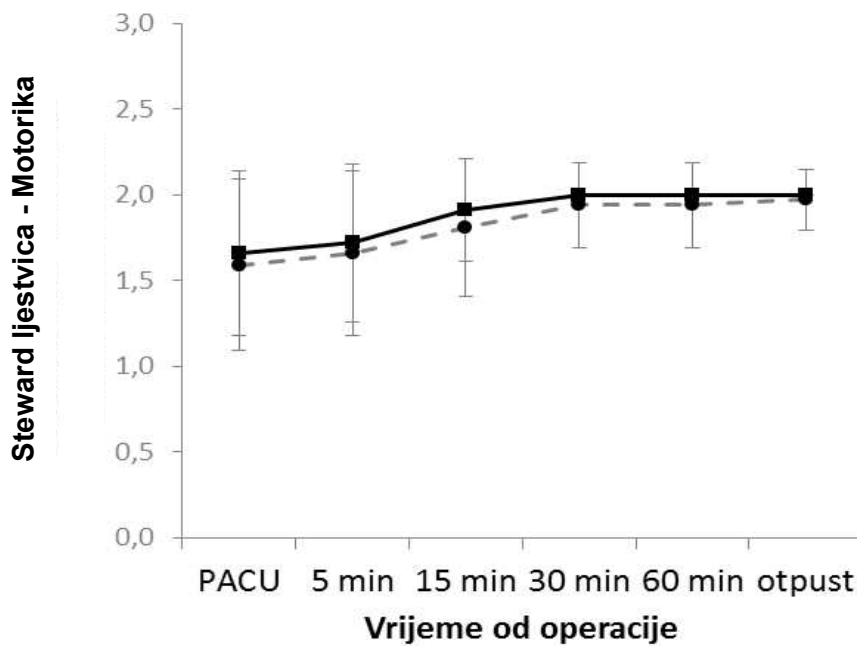
**A = Ukupni rezultat prema Steward ljestvici oporavka**



**B = Ventilacija**



**C = Budnost**



**D = Motorika**

**Slika 16.** (Slike A-D) Aritmetičke sredine prema Steward ljestvici oporavka kroz šest točaka mjerenja kod intravenske i inhalacijske vrste anestezije; crta pogreške predstavlja standardnu devijaciju; puna crta predstavlja intravensku, a isprekidana inhalacijsku anesteziju

#### 4.5.4. Procjena oporavka prema Aldrete ljestvici

Utvrđena je statistički značajna razlika u ukupnom rezultatu prema Aldrete ljestvici oporavka kroz šest točaka mjerenja (Friedmanov test;  $\chi^2 = 150,206$ ;  $ss = 5$ ;  $P < 0,001$ ), te se ukupni rezultat povećavao tijekom vremena. Također su utvrđene statistički značajne razlike u aktivnostima ispitanika (Cochranov Q = 90,476;  $ss = 5$ ;  $P < 0,001$ ), disanju (Cochranov Q = 30,714;  $ss = 5$ ;  $P < 0,001$ ), cirkulaciji (Cochranov Q = 59,228;  $ss = 5$ ;  $P < 0,001$ ) i svijesti (Cochranov Q = 63,514;  $s = 5$ ;  $P < 0,001$ ). Udio ispitanika s normalnom aktivnošću, disanjem, cirkulacijom i svijesti povećavao se od operacije do otpusta. Budući da je u samo jednoj točki mjerenja samo jedan ispitanik imao boju koja je odstupala od normalne, varijabla je isključena iz daljnje obrade (Tablica 41).

**Tablica 41.** Promjena u rezultatu prema Aldrete ljestvici oporavka kroz šest točaka mjerenja (n = 64)

	PACU		10 min		20 min		30 min		60 min		otпуст		P
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	
Ukupni rezultat*	8,9	(1,11)	9,2	(0,95)	9,6	(0,75)	9,9	(0,33)	10,0	(0,24)	10,0	(0,21)	<0,001
Aktivnost													
2 ekstremiteta	30	(46,9)	17	(26,6)	8	(12,5)	4	(6,3)	1	(1,6)	2	(3,1)	<0,001
4 ekstremiteta	34	(53,1)	47	(73,4)	56	(87,5)	60	(93,8)	63	(98,4)	62	(96,9)	
ukupno	64	(100,0)	64	(100,0)	64	(100,0)	64	(100,0)	64	(100,0)	64	(100,0)	
Disanje													
plitko ili ograničeno disanje	8	(12,5)	5	(7,8)	1	(1,6)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	<0,001
diše duboko, može se nakašljati	56	(87,5)	59	(92,2)	63	(98,4)	64	(100,0)	64	(100,0)	64	(100,0)	
ukupno	64	(100,0)	64	(100,0)	64	(100,0)	64	(100,0)	64	(100,0)	64	(100,0)	
Cirkulacija													
BP + 20 -50 mmHg	17	(26,6)	12	(18,8)	6	(9,4)	1	(1,6)	1	(1,6)	0	(0,0)	<0,001
BP + 20 mmHg	47	(73,4)	52	(81,3)	58	(90,6)	63	(98,4)	63	(98,4)	64	(100,0)	
ukupno	64	(100,0)	64	(100,0)	64	(100,0)	64	(100,0)	64	(100,0)	64	(100,0)	
Svijest													
odgovara na poziv	17	(26,6)	19	(29,7)	10	(15,6)	3	(4,7)	2	(3,1)	1	(1,6)	<0,001
potpuno budan	47	(73,4)	45	(70,3)	54	(84,4)	61	(95,3)	62	(96,9)	63	(98,4)	
ukupno	64	(100,0)	64	(100,0)	64	(100,0)	64	(100,0)	64	(100,0)	64	(100,0)	
Boja													
siva, žuta	1	(1,6)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0,416
normalna	63	(98,4)	64	(100,0)	64	(100,0)	64	(100,0)	64	(100,0)	64	(100,0)	
ukupno	64	(100,0)	64	(100,0)	64	(100,0)	64	(100,0)	64	(100,0)	64	(100,0)	

KRATICE; P = Cochranov Q test za nominalne varijable; Friedmanov test za numeričke varijable; razina statističke značajnosti ili vjerojatnost pogreške tipa I (alpha)

\* Aritmetička sredina i standardna devijacija

Nije utvrđena statistički značajna razlika u prosječnom rezultatu prema Aldrete ljestvici oporavka kroz šest točaka mjerenja između dvije vrste anestezije (Tablica 42).

**Tablica 42.** Prosječan ukupni rezultat prema Aldrete ljestvici oporavka kroz šest točaka mjerenja s obzirom na vrstu anestezije (n = 64)

	Vrsta anestezije				P
	intravenska		inhalacijska		
	$\bar{x}$	(SD)	$\bar{x}$	(SD)	
Ukupni rezultat	9,6	(0,40)	9,6	(0,53)	0,995

KRATICE:  $\bar{x}$  = aritmetička sredina; SD = standardna devijacija; P = Mann-Whitney U test, razina statističke značajnosti ili vjerojatnost pogreške tipa I (alpha)

Nisu utvrđene statistički značajne razlike u rezultatu prema Aldrete ljestvici oporavka neposredno nakon premještanja u sobu za oporavak između dvije vrste anestezije (Tablica 43).

**Tablica 43.** Procjena oporavka prema Aldrete ljestvici neposredno nakon premještanja u sobu za oporavak s obzirom na vrstu anestezije (n = 64)

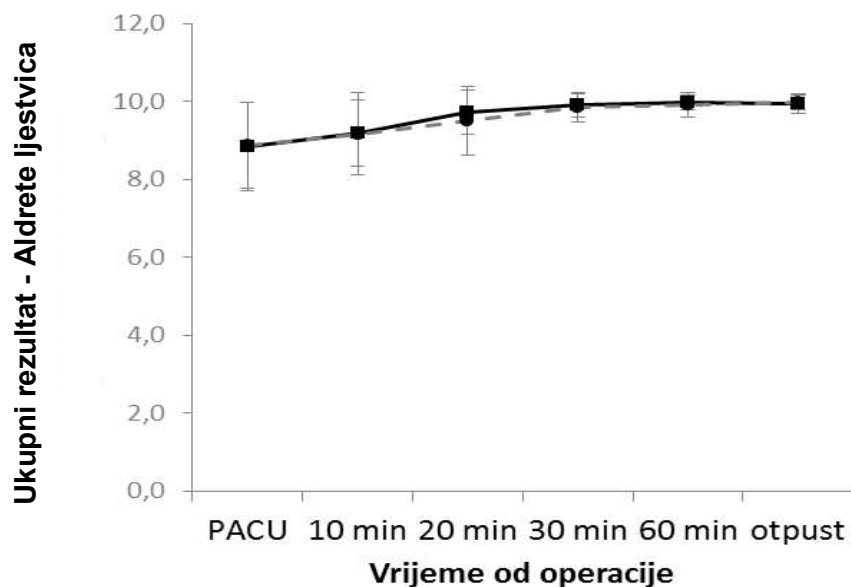
	Vrsta anestezije				P
	intravenska		inhalacijska		
	n	(%)	n	(%)	
<b>Aktivnost</b>					
2 ekstremiteta	17	(53,1)	13	(40,6)	0,316
4 ekstremiteta	15	(46,9)	19	(59,4)	
ukupno	32	(100,0)	32	(100,0)	
<b>Disanje</b>					
plitko ili ograničeno disanje	3	(9,4)	5	(15,6)	0,450
diše duboko, može se nakašljati	29	(90,6)	27	(84,4)	
ukupno	32	(100,0)	32	(100,0)	
<b>Cirkulacija</b>					
BP + 20 -50 mmHg	7	(21,9)	10	(31,3)	0,396
BP + 20 mmHg	25	(78,1)	22	(68,8)	
ukupno	32	(100,0)	32	(100,0)	
<b>Svijest</b>					
odgovara na poziv	9	(28,1)	8	(25,0)	0,777
potpuno budan	23	(71,9)	24	(75,0)	
ukupno	32	(100,0)	32	(100,0)	

KRATICE: P =  $\chi^2$  test, razina statističke značajnosti ili vjerojatnost pogreške tipa I (alpha)

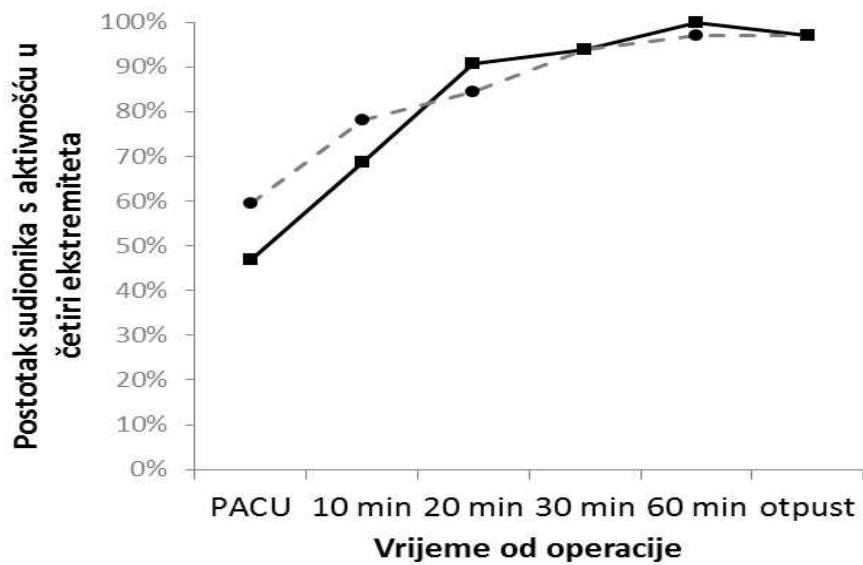
U djece anestezirane inhalacijskom tehnikom, utvrđene su statistički značajne promjene u ukupnom rezultatu prema Aldrete ljestvici i pojedinim podljestvicama: aktivnosti, disanju,

cirkulaciji i budnosti. Ukupni rezultat povećavao se od operacije do otpusta. Također je povećan i udio sudionika s aktivnošću u sva četiri ekstremiteta, sudionika s normalnim disanjem, normalnom cirkulacijom i budnosti (Slika 18).

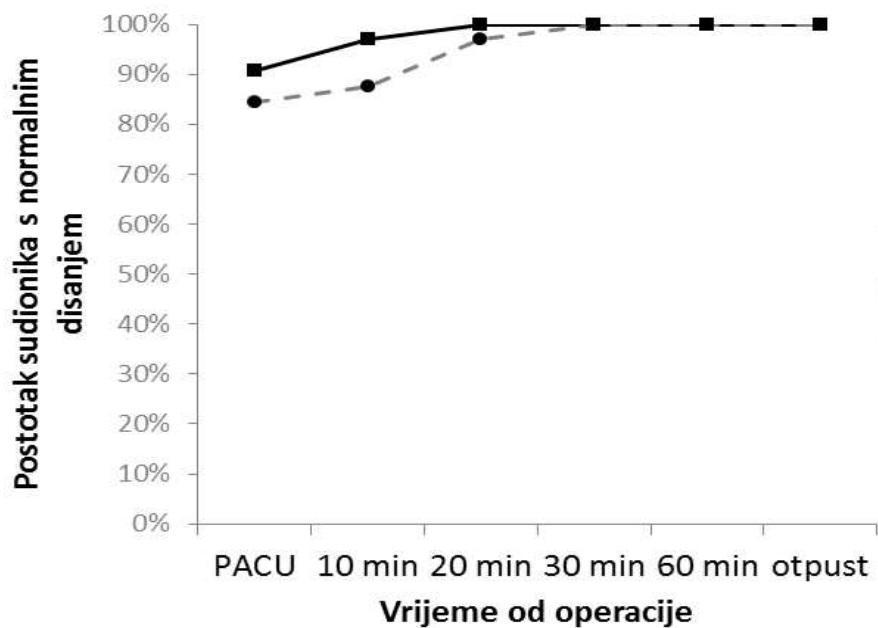
U djece, gdje se koristila intravenska tehnika anestezije utvrđena je statistički značajna promjena u ukupnom rezultatu prema Aldrete ljestvici oporavka, te aktivnosti, cirkulaciji i budnosti, dok se promjena u disanju nije pokazala statistički značajnom. Ukupni rezultat prema Aldrete ljestvici povećavao se tijekom šest točaka mjerenja, a povećavao se i udio sudionika s aktivnošću u sva četiri ekstremiteta, s normalnom cirkulacijom i budnosti



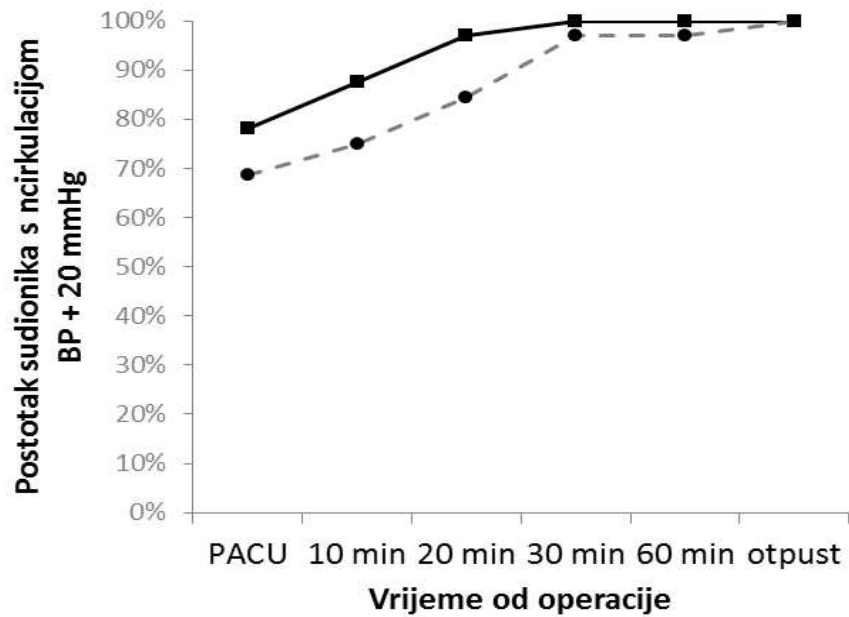
**A = Ukupni rezultat prema Aldrete ljestvici oporavka**



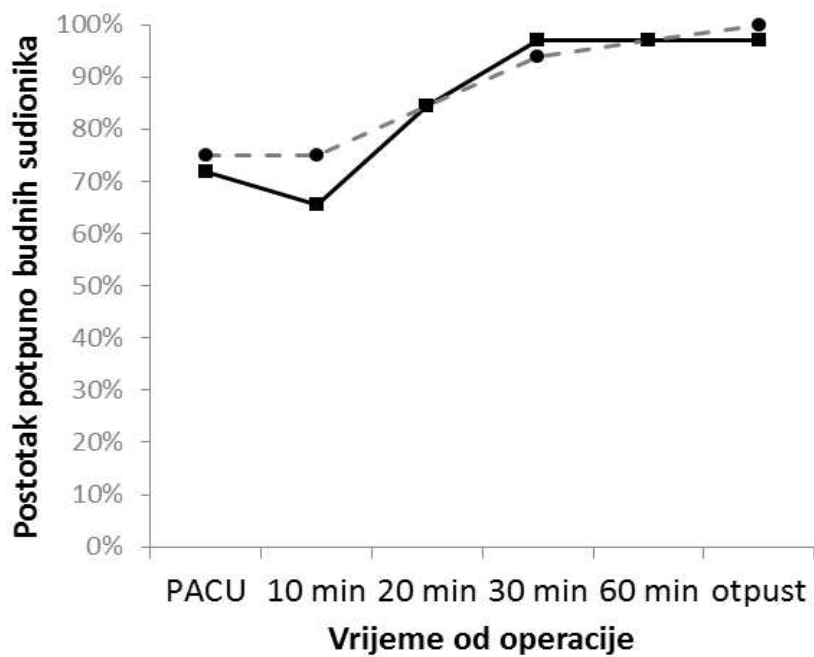
**B = Aktivnost**



**C = Disanje**



**D = Cirkulacija**



**E = Budnost**

**Slika 17.** (Slika A-E) Rezultat prema Aldrete ljestvici oporavka kroz šest točaka mjerenja kod intravenske i inhalacijske vrste anestezije; crta pogreške predstavlja standardnu devijaciju; puna crta predstavlja intravensku, a isprekidana inhalacijsku anesteziju

#### **4.6. Povezanost prijeoperacijske anksioznosti roditelja i djece s poslijeoperacijskim promjenama u brzini rješavanja kognitivnih zadataka**

##### 4.6.1. Metrijske karakteristike ljestvice anksioznosti prema Becku

Na upitnik za samoprocjenu anksioznosti pravilno je odgovorilo 62 roditelja. Dva roditelja (3,1%) bila su ispuštena iz ove analize radi nepravilno ispunjenih upitnika. Analizom glavnih komponenata uz kriterij: eigen vrijednosti  $>1$ , izolirano je šest komponenata koje su ukupno objašnjavale 66,9% varijance manifestnih čestica (Tablica 45). Prva, glavna komponenta objašnjavala je 28,7% varijance manifestnih čestica. Ljestvica, primijenjena na našem uzorku, nije dala jednodimenzionalne rezultate. Usprkos tome, da bismo sačuvali usporedivost naših rezultata s rezultatima drugih istraživanja, odlučili smo slijediti referencije i upute autora te, kao indikatore prijeoperacijske anksioznosti roditelja, koristiti zbroj rezultata na svim česticama.

Pouzdanost indicirana Cronbachovim koeficijentom unutarnje konzistencije iznosila je,  $\alpha = 0,87$ . Spearman-Brownov koeficijent pouzdanosti iznosio je 0,87. Guttmanov Split-Half koeficijent 0,84. To je za istraživačku, nekliničku uporabu zadovoljavajuće.

Medijan (interkvartilni raspon) ukupnog rezultata iznosio je 9,5 (6,0-16,0). Na tom konkretnom uzorku rezultati su se kretali od 0 do 25. Minimalna anksioznost (rezultat 0-7) dobivena je kod 23/62 (37,1%) sudionika, blaga (rezultati 8-15) kod 21/62 (33,9%), a umjerena (rezultati 16-25) kod 18/62 (29,0%). Na tom uzorku nije uočena teška anksioznost ni u jednog sudionika.



**Tablica 44.** Izvorni rezultati ljestvice za samoprocjenu prijeoperacijske anksioznosti roditelja prema Beck; n (%)

	nikad	ponekad	često	gotovo stalno	ukupno	$\bar{X}$	SD
Obamrlost ili trnjenje	53 (84,1)	9 (14,3)	1 (1,6)		63 (100,0)	0,2	0,42
Osjećaj vrućine	31 (49,2)	26 (41,3)	5 (7,9)	1 (1,6)	63 (100,0)	0,6	0,71
Klecanje nogu	54 (84,4)	7 (10,9)	3 (4,7)		64 (100,0)	0,2	0,51
Nemogućnost opuštanja	13 (20,3)	31 (48,4)	17 (26,6)	3 (4,7)	64 (100,0)	1,2	0,80
Strah da će se dogoditi najgore	22 (34,4)	28 (43,8)	11 (17,2)	3 (4,7)	64 (100,0)	0,9	0,84
Vrtoglavica ili omaglica	49 (76,6)	15 (23,4)			64 (100,0)	0,2	0,43
Lupanje ili brzo udaranje srca	19 (29,7)	37 (57,8)	6 (9,4)	2 (3,1)	64 (100,0)	0,9	0,71
Nesigurnost, nestabilnost	22 (34,4)	38 (59,4)	4 (6,3)		64 (100,0)	0,7	0,58
Prestrašenost, užasnutost	26 (40,6)	30 (46,9)	8 (12,5)		64 (100,0)	0,7	0,68
Nervoza	7 (10,9)	35 (54,7)	16 (25,0)	6 (9,4)	64 (100,0)	1,3	0,80
Osjećaj gušenja	57 (89,1)	7 (10,9)			64 (100,0)	0,1	0,31
Drhtanje ruku	52 (81,3)	10 (15,6)	2 (3,1)		64 (100,0)	0,2	0,49
Drhtavost	50 (78,1)	14 (21,9)			64 (100,0)	0,2	0,42
Strah od gubitka kontrole	43 (67,2)	19 (29,7)	2 (3,1)		64 (100,0)	0,4	0,55
Poteškoće disanja	50 (78,1)	14 (21,9)			64 (100,0)	0,2	0,42
Strah od umiranja	44 (68,8)	18 (28,1)		2 (3,1)	64 (100,0)	0,4	0,65
Napad straha	39 (60,9)	24 (37,5)	1 (1,6)		64 (100,0)	0,4	0,53
Teškoće u probavnom sustavu ili nelagoda u trbuhu	20 (31,3)	31 (48,4)	10 (15,6)	3 (4,7)	64 (100,0)	0,9	0,81
Klonulost (slabost)	33 (51,6)	28 (43,8)	3 (4,7)		64 (100,0)	0,5	0,59
Užarenost lica	35 (54,7)	25 (39,1)	2 (3,1)	2 (3,1)	64 (100,0)	0,5	0,71
Pretjerano znojenje	31 (49,2)	27 (42,9)	4 (6,3)	1 (1,6)	63 (100,0)	0,6	0,68

KRATICE:  $\bar{X}$  = aritmetička sredina; SD = standardna devijacija

**Tablica 45.** Matrica strukture nakon Varimax rotacije s Kaiserovom normalizacijom, analiza glavnih komponenta ljestvice anksioznosti roditelja prema Becku

<i>Manifestne čestice</i>	Komponenta					
	1	2	3	4	5	6
Strah od umiranja	0,82	0,15				
Nesigurnost, nestabilnost	0,74	0,19	0,13	0,29	0,12	
Prestrašenost, užasnutost	0,73	0,33	0,12		0,15	
Strah da će se dogoditi najgore	0,70	0,15	0,31	0,11		0,17
Lupanje ili brzo udaranje srca	0,11	0,78		0,24		
Drhtavost	0,34	0,66	0,17			-0,18
Drhtanje ruku	0,28	0,64			0,11	0,23
Nemogućnost opuštanja		0,60	0,38		0,25	
Nervoza	0,42	0,60	0,27		0,20	0,26
Klecanje nogu	0,37	0,12	0,74			-0,19
Obamrlost ili trnjenje			0,73	0,29		0,14
Osjećaj vrućine	0,11	0,17	0,70		0,10	0,45
Vrtoglavica ili omaglica				0,77	0,15	0,17
Klonulost (slabost)		0,42	0,17	0,63		-0,15
Napad straha	0,53		0,16	0,60	-0,28	
Teškoće u probavnom sustavu ili nelagoda u trbuhu	0,47	0,10	-0,16	0,51	0,21	0,27
Strah od gubitka kontrole	0,18	-0,13	0,36	0,43	0,31	-0,34
Osjećaj gušenja		0,13			0,83	
Poteškoće disanja		0,19	-0,16	0,33	0,66	-0,22
Užarenost lica	0,14		0,41		0,56	0,49
Pretjerano znojenje	0,18	0,17	0,12	0,11		0,75

Brojevi predstavljaju saturacije manifestnih čestica pojedinim komponentama. Ispuštene su saturacije manje od 0,1. Manifestne čestice su poredane prema saturacijama pojedinim komponentama prema redosljedu njihovog izoliranja na temelju veličine eigen vrijednosti.

#### 4.6.2. Povezanost prijeoperacijske anksioznosti roditelja s poslijeoperacijskim promjenama djece u brzini rješavanja kognitivnih zadataka

Nije utvrđena statistički značajna povezanost prijeoperacijske anksioznosti roditelja s promjenom vremena reakcije nakon anestezije (Tablica 46). Ukupno vrijeme reakcije prije anestezije također nije bilo statistički značajno povezano s prijeoperacijskom anksioznošću roditelja (Spearmanov  $\rho = -0,11$ ;  $P = 0,399$ ).

**Tablica 46.** Vrijeme reakcije prema prijeoperacijskoj anksioznosti roditelja

	Prijeoperacijska anksioznost roditelja			<i>P</i>
	Minimalna (Beck 0-7) (n = 23)	Blaga (Beck 8-15) (n = 21)	Umjerena (Beck 16-25) (n = 18)	
<b>Jednostavno vrijeme reakcije</b>				
Ukupno vrijeme rješavanja testa				
prije anestezije	1131 (336,1)	1139 (248,1)	1046 (171,4)	0,630
2 sata nakon anestezije	1365 (610,7)	1225 (201,6)	1216 (223,0)	
24 sata nakon anestezije	1098 (304,7)	1100 (264,6)	1028 (165,3)	
Vrijeme razmišljanja				
prije anestezije	655 (232,9)	611 (143,7)	583 (119,8)	0,470
2 sata nakon anestezije	778 (371,9)	652 (125,8)	684 (156,9)	
24 sata nakon anestezije	595 (175,3)	574 (143,1)	558 (131,3)	
Vrijeme pokreta				
prije anestezije	476 (160,2)	527 (164,6)	462 (82,0)	0,679
2 sata nakon anestezije	588 (282,8)	574 (96,6)	531 (126,6)	
24 sata nakon anestezije	504 (174,6)	526 (161,5)	477 (93,1)	
<b>Paralelno vrijeme reakcije</b>				
prije anestezije	703 (180,2)	726 (177,7)	633 (106,1)	0,383
2 sata nakon anestezije	763 (184,9)	717 (177,6)	681 (115,6)	
24 sata nakon anestezije	639 (171,4)	645 (137,6)	572 (97,6)	

Podatci u tablici predstavljaju aritmetičke sredine i standardne devijacije

#### 4.6.3. Metrijske karakteristike ljestvice za samoprocjenu prijeoperacijske anksioznosti (mYALE)

Rezultati mYALE ljestvice pravilno su prikupljeni za sva 64 djeteta i prikazuju nam kako su se djeca ponašala prije operacije (Tablice 47-51). Ljestvica za procjenu prijeoperacijske anksioznosti sastoji se od 27 čestica, a mjeri pet faktora prijeoperacijske anksioznosti u djece: aktivnost, vokalizacija, emocionalna izražajnost, stanje uzbuđenosti i potreba za roditeljem.

Medijan (interkvartilni raspon) ukupnog rezultata iznosio je 27,5 (23,3-45,0). Na ovom konkretnom uzorku rezultati su se kretali od 23 do 77.

Pouzdanost indicirana Cronbachovim koeficijentom unutarnje konzistencije iznosila je,  $\alpha = 0,85$ . Spearman-Brownov koeficijent pouzdanosti iznosio je 0,74. Guttmanov Split-Half koeficijent 0,68. To je za istraživačku, nekliničku uporabu na rubu prihvatljivoga.

U tablici 47. prikazana nam je prijeoperacijska aktivnost djece gdje vidimo da većina gleda okolo ili ne istražuju okolinu. Nadalje, u tablici 48. vidimo podatke vezane za vokalizaciju i vidljivo je da većina djece čita. Na ljestvici emocionalne izražajnosti koja se vidi na tablici 49. polovica djece je bila izrazito zadovoljna, dok je jedna četvrtina je bila zabrinuta do prestrašena, a jedna četvrtina neutralna. Većina djece na ljestvici stanja uzbuđenosti prikazana na tablici 50. je oprezna i povremeno gleda, a tek mali dio djece je povučeno. U tablici 51. vidimo da je najveći dio djece zaokupljeno igrom, a dio njih traži blizinu roditelja.

**Tablica 47.** Izvorni rezultat na mYALE ljestvici aktivnosti

	n (%)
gleda okolo	40 (62,5)
ne istražuje	23 (35,9)
kretanje između roditelja	1 (1,6)
ukupno	64 (100,0)

**Tablica 48.** Izvorni rezultat na mYALE ljestvici vokalizacije

	n (%)
čita	41 (64,1)
odraslima odgovara	6 (9,4)
tiho, bez zvukova	16 (25,0)
plače ili povremeno vrisne	1 (1,6)
ukupno	64 (100,0)

**Tablica 49.** Izvorni rezultat na mYALE ljestvici emocionalne izražajnosti

	n (%)
izrazito zadovoljno	36 (56,3)
neutralno	14 (21,9)
zabrinuto do ustrašeno	13 (20,3)
nesretno	1 (1,6)
ukupno	64 (100,0)

**Tablica 50.** Izvorni rezultat na mYALE ljestvici stanja uzbuđenosti

	n (%)
oprezno, povremeno gleda	48 (75,0)
povučeno	10 (15,6)
oprezno, brzo gleda	6 (9,4)
ukupno	64 (100,0)

**Tablica 51.** Izvorni rezultat na mYALE ljestvici potrebe za roditeljem

	n (%)
zaokupljeno je igrom	46 (71,9)
traži blizinu roditelja	12 (18,8)
gleda roditelje	6 (9,4)
ukupno	64 (100,0)

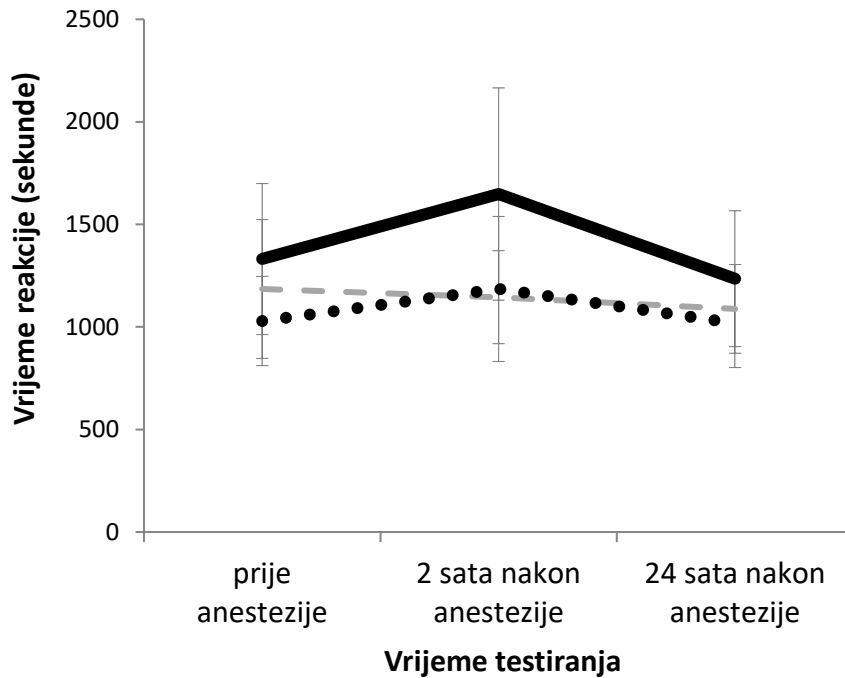
#### 4.6.4. Povezanost prijeoperacijske anksioznosti djece s poslijeoperacijskim promjenama djece u brzini rješavanja kognitivnih zadataka

Ukupno vrijeme reakcije prije anestezije bilo je statistički značajno povezano s prijeoperacijskom anksioznošću djece (Spearmanov  $\rho = 0,35$ ;  $P = 0,006$ ). Prijeoperacijski više anksiozna djeca imala su duže vrijeme reakcije prije anestezije. Jednostavno vrijeme reakcije bilo je statistički značajno različito kod djece različite anksioznosti (Tablica 52). Interakcija vremena proteklog od anestezije i anksioznosti djece bila je statistički značajna kod ukupnog vremena rješavanja testa ( $P = 0,012$ ) i vremena pokreta ( $P = 0,003$ ).

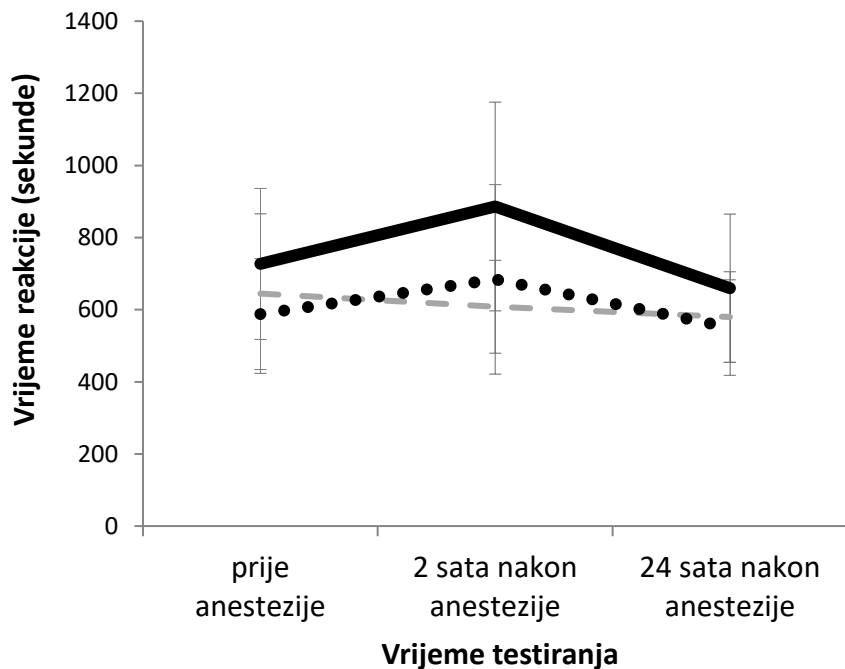
**Tablica 52.** Vrijeme reakcije prema prijeoperacijskoj anksioznosti djece

	Prijeoperacijska anksioznost djece			<i>P</i>
	Ispodprosječna (mYALE $\leq 23$ ) (n = 30)	Prosječna (mYALE 24-41) (n = 13)	Natprosječna (mYALE $\geq 42$ ) (n = 21)	
<b>Jednostavno vrijeme reakcije</b>				
Ukupno vrijeme rješavanja testa				
prije anestezije	1029 (217,7)	1184 (338,4)	1330 (368,2)	0,012
2 sata nakon anestezije	1185 (353,4)	1145 (226,7)	1648 (517,1)	
24 sata nakon anestezije	1017 (216,0)	1088 (216,2)	1235 (331,1)	
Vrijeme razmišljanja				
prije anestezije	588 (153,6)	645 (221,0)	727 (209,4)	0,104
2 sata nakon anestezije	684 (262,6)	608 (128,7)	886 (289,6)	
24 sata nakon anestezije	550 (132,3)	580 (125,3)	660 (205,8)	
Vrijeme pokreta				
prije anestezije	441 (105,1)	540 (182,6)	603 (223,1)	0,003
2 sata nakon anestezije	500 (140,0)	536 (139,9)	761 (247,4)	
24 sata nakon anestezije	471 (123,1)	508 (164,7)	575 (165,4)	
<b>Paralelno vrijeme reakcije</b>				
prije anestezije	664 (175,7)	691 (155,0)	765 (167,7)	0,538
2 sata nakon anestezije	692 (165,0)	723 (138,2)	828 (191,0)	
24 sata nakon anestezije	603 (145,5)	604 (110,1)	694 (178,6)	

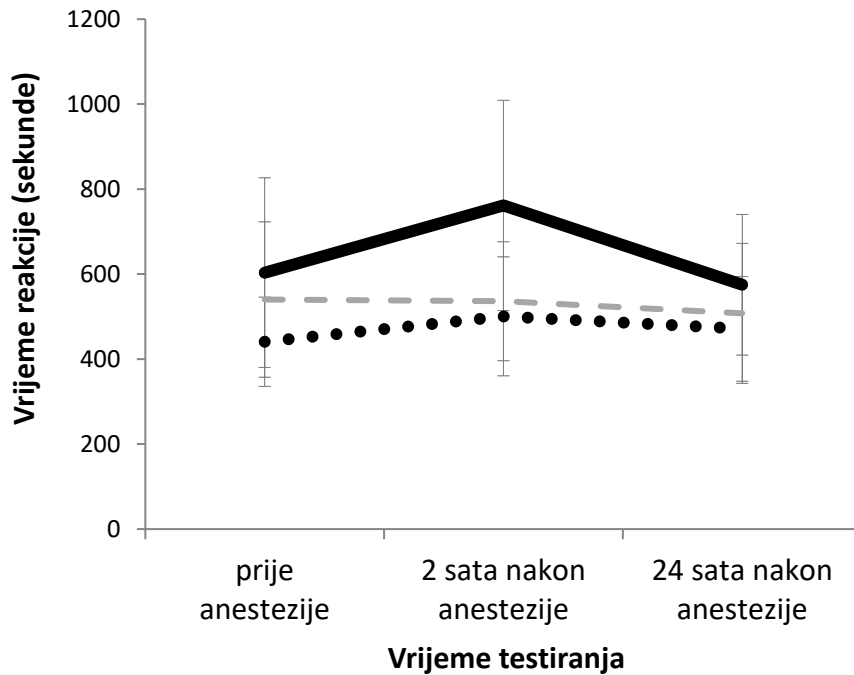
Podatci u tablici predstavljaju aritmetičke sredine i standardne devijacije



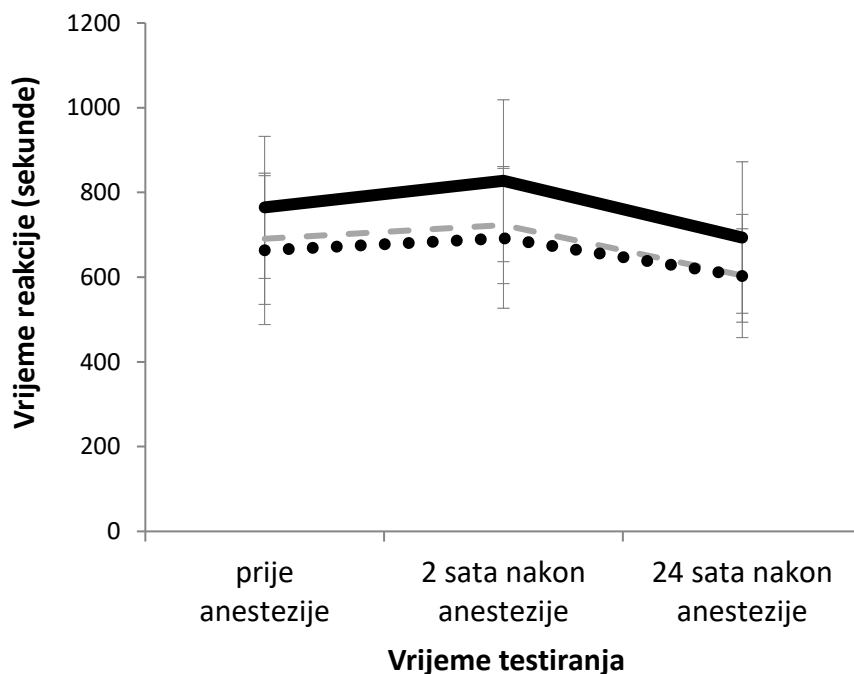
**Slika 18.** Jednostavno vrijeme reakcije; ukupno vrijeme rješavanja testa; podatci su aritmetičke sredine; crta pogreške predstavlja standardnu devijaciju; puna crta predstavlja rezultat djece s natprosječnom prijeoperacijskom anksioznošću (mYALE  $\geq 42$ ; n = 21), siva isprekidana crta djecu s prosječnom (mYALE 24-41; n = 13), a crna točkasta djecu ispodprosječne prijeoperacijske anksioznosti (mYALE  $\leq 23$ ; n = 30)



**Slika 19.** Jednostavno vrijeme reakcije; ukupno vrijeme razmišljanja; podatci su aritmetičke sredine; crta pogreške predstavlja standardnu devijaciju; puna crta predstavlja rezultat djece s natprosječnom prijeoperacijskom anksioznošću (mYALE  $\geq 42$ ; n = 21), siva isprekidana crta djecu s prosječnom (mYALE 24-41; n = 13), a crna točkasta djecu ispodprosječne prijeoperacijske anksioznosti (mYALE  $\leq 23$ ; n = 30)



**Slika 20.** Jednostavno vrijeme reakcije: ukupno vrijeme pokreta; podatci su aritmetičke sredine; crta pogreške predstavlja standardnu devijaciju; puna crta predstavlja rezultat djece s natprosječnom prijeoperacijskom anksioznošću (mYALE  $\geq$  42; n = 21), siva isprekidana crta djecu s prosječnom (mYALE 24-41; n = 13), a crna točkasta djecu ispodprosječne prijeoperacijske anksioznosti (mYALE  $\leq$  23; n = 30)



**Slika 21.** Paralelno vrijeme reakcije; podatci su aritmetičke sredine; crta pogreške predstavlja standardnu devijaciju; puna crta predstavlja rezultat djece s natprosječnom prijeoperacijskom anksioznošću (mYALE  $\geq$  42; n = 21), siva isprekidana crta djecu s prosječnom (mYALE 24-41; n = 13), a crna točkasta djecu ispodprosječne prijeoperacijske anksioznosti (mYALE  $\leq$  23; n = 30)



## 5. RASPRAVA

U cilju što preglednijeg prikaza rasprava je podijeljena u nekoliko odsječaka sukladno postavljenim hipotezama i istraživačkim problemima.

### 5.1. Poslijeoperacijska kognitivna funkcija u djece nakon adenotonzilektomije

Rezultati ukazuju kako su intravenska i inhalacijska anestezija u ovom istraživanju imale različiti učinak na kognitivne funkcije nakon operacije. Utjecaj inhalacijske anestezije vidljiv je u rezultatima jednostavnog vremena reakcije, dok su nakon intravenske anestezije, lošiji rezultati bili pri rješavanju zadatka paralelnog vremena reakcije. U prosječnom vremenu rješavanja zadataka u testu jednostavnog vremena reakcije nije bilo razlike između djece anestezirane intravenskom ili inhalacijskom anestezijom. Lošije ili najlošije rezultate djeca su postigla 2 sata poslije operacije, u usporedbi s rezultatima prije ili 24 sata nakon operacije. Veći broj značajnih razlika između pojedinih mjerenja bio je vidljiv u skupini djece anestezirane inhalacijskim anestetikom.

Općenito, razlike u učinkovitosti među anesteziranom djecom bile su veće u inhalacijskoj nego u intravenskoj skupini. Djeca su nakon intravenske anestezije prošla kontinuirani, pravilni oporavak, za razliku od djece nakon inhalacijske anestezije u kojih je krivulja oporavka bila nepravilna.

U prosječnom vremenu rješavanja zadatka paralelnog vremena reakcije nije bilo značajnih razlika između anestezirane djece obje skupine, što vrijedi za sve tri točke mjerenja. Kod svih je najbolje vrijeme rješavanja testa bilo 24 sata nakon operacije, a to može biti i posljedica uvježbavanja testa, koji je složeniji od testa jednostavnog vremena reakcije. Osim mogućeg uvježbavanja testa, boljim rezultatima testa zasigurno pridonosi i činjenica što djeca osjećaju olakšanje jer je operacijski zahvat iza njih, a poznato je da određeni uvjeti i stanja organizma kao što su bol, strah, ljubav, radost mogu utjecati na percepciju, a time indirektno i na brzinu reakcije na podražaj. Dva sata nakon anestezije djeca su imala značajno veći broj pogrešaka u intravenskoj skupini.

Rezultati drugih studija također potvrđuju nalaze ovog istraživanja o različitim utjecajima anestezije na kognitivne funkcije. Potencijalno značajni rizik kognitivne disfunkcije je povezan s dobi (128). Veliki broj pretkliničkih, kao i pojedine kliničke retrospektivne studije

upućuju na štetni utjecaj opće anestezije u djece, te na njihov kognitivni razvoj (129). U prilog neurotoksičnosti anestetika govore studije na eksperimentalnim životinjama, koje su pokazale da izlaganje sevofluranu u trajanju od 2 sata dnevno kroz 3 dana uzrokuje kognitivno oštećenje i neuroupalne procese u mladim miševa, dok u odraslih miševa takav učinak nije zabiljeжан. Anesteziološki postupak sa sevofluranom 2 sata dnevno u jednom danu ili desfluranom u trajanju od 3 sata dnevno kroz 3 dana nije uzrokovao kognitivnu disfunkciju niti neuroupalni proces, što nas upućuje na zaključak da na kognitivne funkcije ne utječe samo vrsta anestetika, već i broj operacija, odnosno broj anestezija (130).

Retrospektivna studija Mayo klinike iz 2011. godine pokazala je da višekratno izlaganje općoj anesteziji u djece mlađe od dvije godine, utječe na nastanak smetnji učenja. Naprotiv, u djece koja su bila samo jednom izložena općoj anesteziji, nisu zabilježene takve tegobe. Izlaganje djece anesteziji u ranim godinama života može utjecati na neurološki razvoj u smislu trajnih posljedica (131). Ista skupina istraživača pokazala je da višekratni operacijski zahvati učinjeni u općoj anesteziji u djece mlađe od 2 godine imaju povećani rizik nastanka ADHD (engl. Attention Deficit Hyperactivity Disorder - poremećaj pozornosti, hiperaktivni poremećaj) u kasnijem životu (132). Wilderova studija pokazuje da anesteziološki postupci u djece mlađe od 4 godine uzrokuju poteškoće u učenju koje se uočavaju kasnije, u dobi od 5 do 19 godina (133). Za razliku od prethodno navedenih, velika australska studija pokazala je da čak i jednokratno izlaganje anestheticima uzrokuje poremećaje ponašanja (44). Klinički te su studije poručile da su dva važna čimbenika koji određuju moguću štetnost anestetika: stupanj razvoja mozga u trenutku izlaganja općoj anesteziji i duljina trajanja izlaganju anestetika, uključujući frekvenciju izlaganja i količinu kumulativne doze.

Prema tome, rezultati upućuju kako treba izbjegavati višekratno izlaganje djece anestheticima, te ovisno o indikaciji, odgoditi zahvat za što stariju dob. Uz brojne značajne čimbenike u operacijama iz područja ORL kao što su antiemetski učinak, smanjena reaktivnost dišnih putova, bronhodilatacija, smanjena incidencija laringospazma i bronhospazma, poboljšana cilijarna funkcija, održana funkcija hipoksične plućne vazokonstrukcije, smanjeni refleks kašljanja, blagi hemodinamski učinak te bolji rezultati kognitivne funkcije, TIVA bi trebala zamijeniti inhalacijsku anesteziju u području otorinolaringološke anestezije (1).

## 5.2. Poslijeoperacijske promjene ponašanja u djece nakon adenotonzilektomije

Rezultati ovog istraživanja ukazuju kako su anesteziološke tehnike za elektivnu adenotonzilektomiju imale utjecaja na pojavnost i vrstu negativnih poslijeoperacijskih promjena u ponašanju.

Inhalacijska indukcija i anestezija sevofluranom/dušičnim oksidulom uzrokovala je češće i dugotrajnije javljanje NPOBC, posebno u područjima opće anksioznosti, separacijske anksioznosti i poremećajima vezanim za apatiju/povlačenje. U inhalacijskoj skupini značajne, negativne poslijeoperacijske promjene ponašanja trajale su i šest mjeseci nakon operacijskog zahvata.

Tijekom vremena broj NPOBC se smanjivao, ali vrijednosti su ostajale i dalje visoke. Rezultati drugih istraživanja pokazuju slične rezultate, iako, prema našim saznanjima, u literaturi nema podataka o istraživanjima koje ukazuju na razliku u pojavnosti NPOBC između propofolske i anestezije sevofluranom/dušičnim oksidulom. Kain je sa svojim suradnicima utvrdio vrijednosti od 75% nakon operacije (80% u našem istraživanju) do 40% u sedmom poslijeoperacijskom danu (u našem istraživanju 67%) (81, 134). U ginekološkoj kirurgiji broj NPOBC je bio i veći (65-70% POD7) (134). U Fortierovom istraživanju, 81% djece je imalo NPOBC tijekom prvog poslijeoperacijskog dana, a oko 35% tijekom drugog tjedna (135). Nekoliko studija je pokazalo značajno veću učestalost NPOBC kada se koristio sevofluran u usporedbi s drugim anesteticiima (136, 137). Kain je uspoređivao halotan i sevofluran i ustanovio široki spektar NPOBC ovisno o graničnim vrijednostima NPOBC, no vrijednosti su bile 12% za halotan i 14% za sevofluran u sedmom poslijeoperacijskom danu (137, 138). Karling je, u svojoj studiji, utvrdio 35% NPOBC dva tjedna nakon hospitalizacije (136). Keaney je također imao negativan rezultat za sevofluransku anesteziju, s obzirom na veliki broj djece s NPOBC 1, 7. i 30. poslijeoperacijski dan (oko 58, 47 i 38%) (90, 91). Stargatt je uočio da 24% djece ima NPOBC treći poslijeoperacijski dan i 16% nakon mjesec dana (no autori su koristili visoke granične vrijednosti za PHBQ) (138). U Kotiniemi-evoj studiji pronađene su vrlo visoke vrijednosti NPOBC (59% tiopental, 58% metoheksital, 50% halotan) (139). Za razliku od ostalih, studija Faulka i suradnika je pokazala najniži postotak (oko 9%) NPOBC (9).

Najveća razlika između dvije tehnike anestezije u našem istraživanju odnosi se na separacijsku anksioznost koja je bila izraženija u skupini djece anestezirana inhalacijskom anestezijom. To je vrlo zanimljiva činjenica s obzirom da su djeca u toj dobi trebala prevladati separacijsku anksioznost (83). Isto vrijedi za opću anksioznost i apatiju/povlačenje koji se nisu

smanjivali tijekom vremena, a za što nemamo jasno objašnjenje (17). Što se tiče vrlo sličnih promjena u kategoriji poremećaja hranjenja u obje skupine, objašnjenje je logično s obzirom na lokalizaciju samog operacijskog zahvata.

Osim anesteziološke tehnike, postoje brojni čimbenici koji mogu utjecati na nastanak NPOBC. To su: interakcije između prijeoperacijskih, intraoperacijskih i poslijeoperacijskih čimbenika (86, 135, 140). Inicijalna istraživanja Kaina i suradnika nisu pronašla vezu između boli i NPOBC (93, 123). Za razliku od Karlingove studije, gdje je bol nakon hospitalizacije jedan od najvećih rizičnih činitelja pojave promjena ponašanja nakon operacije, Kotiniemi i suradnici su pokazali jaku povezanost između boli i NPOBC, iako sam autor tvrdi da je procjena boli vrlo gruba i subjektivna (139, 141). U Kainovoj studiji, na uzorku od 1613 djece, utvrđen je visoki stupanj povezanosti između ljestvice boli (engl. Children's Hospital Eastern Ontario Pain Scale - CHEOPS) i ED rezultata, što ukazuje na činjenicu da je vrlo teško razlikovati ED i bol. Djeca koja su imala veći stupanj anksioznosti imala su i veću poslijeoperacijsku bol, a djeca koja su bila „jako bolna“ bila su i anksioznija, pa je pitanje što je uzrok, a što posljedica (140).

Prisutnost negativnih poslijeoperacijskih promjena ponašanja u inhalacijskoj skupini i nakon šest mjeseci navode nas na češće korištenje TIVA kod operacija adenotonzilektomije u djece.

### **5.3. Neurološki biomarker protein S100B u djece nakon adenotonzilektomije**

U našem istraživanju koncentracija proteina S100B bila je povećana u obje skupine neovisno o primijenjenoj tehnici anestezije. Moguće objašnjenje je anksioznost i strah koju osjeti dio djece tijekom hospitalizacije. Studija Falcone i suradnika je pokazala da emotivne traume u djece imaju sličan učinak na mozak kao i traumatska ozljeda glave, te posljedično uzrokuju povećanje razine proteina S100B (142). Slična studija na profesionalnim vojnicima koji su bili izloženi intenzivnom stresu, dovela je do povećane propusnosti BBB uslijed imunološkog odgovora i povećanja razine S100B (143). Mogući patofiziološki mehanizam je da psihološka trauma uzrokuje periferni upalni odgovor koji aktivira monocite i stvaranje citokina koji prolaze BBB, te dovode do aktivacije glijalnih stanica i povećanog lučenja proteina S100B (144).

Povećanje koncentracije S100B prisutno i kod drugih vrsta operacija, pa tako i u kardijalnoj kirurgiji, gdje je najčešće posljedica hipoperfuzije mozga (14). Povišene razine S100B, povezane s niskom razinom tiroidnih hormona su verificirane i prilikom maksilofacijalnih kirurških zahvata i u bolesnika s neurološkim komplikacijama u perioperacijskom vremenu nakon operacije torakoabdominalne aneurizme (145-147). Nekoliko studija pokazalo je povećanje serumskih koncentracija S100B za vrijeme izrazitih fizičkih aktivnosti kao što su plivanje, trčanje, boks, nogomet i košarka, što se objašnjava disfunkcijom mozga ili lipolizom popraćenom snažnom fizičkom aktivnošću (148-150). Gazzolo je pokazao da su vrijednosti S100B povećane u urinu i krvi liječnika tijekom dežurstva, u stanju koje ne možemo kvalificirati kao patološko, ali je svakako povezano sa značajnim fizičkim i psihičkim stresom (151). U pojedinim studijama, protein S100B smatra se vrlo dobar dijagnostički, prognostički i terapijski marker za depresiju, shizofreniju i neurološke bolesti (152-155). Tako su razine S100B i ITM povećane u bolesnika oboljelih od shizofrenije, u usporedbi s muškim bolesnicima, te kontrolnom skupinom, što upućuje na mogućnost lučenja S100B iz ekstracerebralnih izvora (156). Neke studije smatraju da razina S100B ovisi o spolu, dobi i ITM (98). U zdrave pedijatrijske populacije, u studiji provedenoj na 1000 djece, nađene su najveće razlike razine S100B između prve godine života, te između 9. i 10. godine života (157). U zdravih ljudi S100B je povezan s ITM, te se snizuje kod anoreksičnih pacijenata, a normalizira nakon uspostavljanja uredne tjelesne mase (153, 158).

Studije pokazuju da postoje razlike između vrste anestezije i razine biomarkera. Uočena je niža razina S100B proteina nakon propofolske anestezije za karotidnu endarterektomiju (engl. Carotid endarterectomy - CEA), u usporedbi sa sevofluranskom (159). Vrijednosti S100B nakon izofluranske anestezije bile su povezane s boljom neurokognitivnom funkcijom nego s desfluranom ili sevofluranom (160).

Povećana razina proteina S100B nakon obje tehnike anestezije je značajna, bez obzira što je patofiziološki u pozadini: oštećenje krvno moždane barijere zbog povećane permeabilnosti i/ili staničnog oštećenja ili neki drugi, nepoznati uzrok. Kontroverzni su rezultati koji se tiču povezanosti razine neuroloških biomarkera s različitim vrstama operacijskih zahvata, dok utjecaj anestezije na razinu neuroloških biomarkera još uvijek nije poznat (161). Naši rezultati ukazuju da promjene BBB postoje za vrijeme opće anestezije, bez obzira na vrstu anestezije koja se koristila. Diskrepancija koja postoji između rezultata u djece i odraslih može biti posljedica različite dobi i fiziologije, te razlike u fiziologiji BBB (162). Na primjer, visoka razina S100B proteina u djece s Downovim sindromom može se objasniti duplikacijom

kromosoma 21 koja je povezana s povećanom propusnošću BBB (163). Za razliku od odraslih, u djece starije od 8 godina, nisu nađene povećane razine S100B prije kardioloških operacija (163). Nekoliko studija u djece je pokazalo povećanje S100B za vrijeme atake migrene ili epilepsije, što se smatra posljedicom disrupcije BBB u djece (103, 164).

Uloga proteina S100B kao biokemijskog markera u dječjoj dobi ne smije biti zanemarena; štoviše, mora se iskoristiti njegov neosporni potencijal u ranoj dijagnostici neurološkog oštećenja. Prednost određivanja S100B proteina u serumu je što je neinvazivna metoda (u odnosu na određivanje u cerebrospinalnom likvoru), nije skupa (kao MR glave), uspješno prevladava kontraindikacije koje sadrži MR (djeca, klaustrofobija, hitna stanja gdje nemamo na raspolaganju ekipu za MR), ima dobru specifičnost i možemo ga opetovano određivati.

#### **5.4. Kvaliteta uvoda u anesteziju i uvjeti intravenske i inhalacijske anestezije nakon adenotonzilektomije u djece**

U obje skupine ispitanici su imali jednako dobru kvalitetu uvoda u anesteziju, iako je u inhalacijskoj skupini zabilježeno dvoje djece s lošom kvalitetom uvoda u anesteziju, te je udio djece s izvrsnom kvalitetom bio veći u intravenskoj skupini u odnosu na inhalacijsku. Takve rezultate možemo pripisati činjenici da je uvod intravenskim anestetima „mirniji“, bez respiratornih i kardijalnih komplikacija, koje češće prate inhalacijske anestetike.

Iako nisu postojale razlike u trajanju intubacije, vremenu operacije i vremenu ekstubacije, značajno duže vremena je bilo potrebno djeci za otvaranje očiju kod inhalacijske skupine u odnosu na intravensku skupinu, što također govori u prilog da su djeca nakon intravenske anestezije budnija, što je za operacije adenotonzilektomije važno.

U literaturi postoje različiti podatci koji se tiču oporavka od propofolske anestezije u odnosu na inhalacijsku. Dio istraživanja ne pokazuje razliku između ove dvije tehnike, dok drugi ukazuju na brži oporavak kad se primjenjuje sevofluranska anestezija (6). Moguće objašnjenje za različitost među studijama, vjerojatno se nalazi u metodološkoj neujednačenosti.

Kvaliteta uvoda u anesteziju, te uvjeti između intravenske i inhalacijske anestezije, bolji su kod totalne intravenske tehnike što je u skladu s ostalim rezultatima ovog istraživanja.

## 5.5. Rani poslijeoperacijski oporavak djece nakon adenotonzilektomije

Poslijeoperacijski oporavak djece anestetizirane u intravenskoj anesteziji bio je bolji u usporedbi s djecom koja su bila u inhalacijskoj anesteziji.

Poslijeoperacijska mučnina i povraćanje bili su izraženiji u inhalacijskoj skupini. Propofolska anestezija u kombinaciji s profilaktičnim davanjem deksametazona izaziva manju učestalost PONV, kao što su i brojne druge studije pokazale (6). Smatra se da propofol prevenira nastanak PONV blokadom serotoninskih receptora, a istovremeno djeluje na kemoreceptorsku zonu u SŽS i na živac vagus (165, 166). Obzirom da je više djece u inhalacijskoj skupini dobilo dodatnu dozu opioda u PACU, to može također pridonijeti većoj prevalenciji PONV u ovoj skupini.

U našem istraživanju utvrđene su značajne razlike u nastanku delirija tijekom buđenja koji je mjeran PAED rezultatom. Takvi rezultati su u skladu s ostalim istraživanjima koji su ukazali na prednost propofola (167). Aoud sa svojim suradnicima pokazuje da čak i jednokratna doza propofola pri kraju operacije strabizma smanjuje incidenciju ED nakon sevofluranske anestezije (168). Naprotiv, istraživanje Aguilera i suradnika, nije našlo razliku u anksioznosti i nastanku ED između intravenske i inhalacijske anestezije (169). Brojne studije koje su uspoređivale održavanje anestezije propofolom i sevofluranom, ukazuju da održavanje anestezije propofolom reducira PAED rezultat i incidenciju nastanka PONV, bez obzira na to što se u uvodu u anesteziju koristio inhalacijski anestetik (78, 170-172).

Prevenција ED je vrlo važna, budući da ED može biti okidač razvoja poslijeoperacijskih promjena ponašanja (77). Ukoliko ipak želimo koristiti sevofluran, budući da je vrlo vrijedan induksijski agens, tada održavanje anestezije propofolom smanjuje rizik nastanka delirija prilikom buđenja iz anestezije (173).

Poslijeoperacijski oporavak monitoriran oporavkom prema Steward ljestvici između dvije vrste anestezije nije se razlikovao tijekom boravka u PACU, niti tijekom otpusta u sobu. Rezultati oporavka prema Aldrete ljestvice, također nisu pokazali razliku između intravenske i inhalacijske anestezije.

Buđenje i oporavak iz anestezije bilo je brže u intravenskoj skupini u odnosu na inhalacijsku skupinu. Razlika između ove dvije tehnike možda i nije toliko važna u općoj kirurškoj anesteziji. Međutim, brzi oporavak i uspostavljanje protektivnih refleksa dišnih putova je imperativ u orofaringealnoj kirurgiji, gdje postoji povećan rizik plućne aspiracije uzrokovane poslijeoperacijskim krvarenjem. Budući da su neželjene respiracijske komplikacije

glavni uzrok morbiditeta i mortaliteta u dječjoj anesteziji, propofol predstavlja vrijednu alternativu sevofluranu u djece koje se podvrgavaju adenotonzilektomiji (174). Poželjno je korištenje TIVA za vrijeme adenotonzilektomije u djece jer zahtijeva manju dozu analgetika u PACU uz manju incidenciju PONV i ED.

## **5.6. Povezanost prijeoperacijske anksioznost roditelja i djece s brzinom rješavanja kognitivnih zadataka djece nakon adenotonzilektomije**

U našem istraživanju prijeoperacijska anksioznost roditelja nije utjecala na brzinu rješavanja kognitivnih zadataka djece.

Brojni autori upućuju na činjenicu da anksioznost roditelja utječe na anksioznost djece u perioperacijskom periodu (175-177). Naime, odgovornost pripreme djece za operacijski zahvat je najčešće na roditeljima, koji su zabrinuti, te nemaju dovoljno znanja i iskustva kako najbolje pripremiti dijete za operacijski zahvat. Djeca anksioznijih roditelja imaju veću mogućnost razviti negativne poslijeoperacijske promjene ponašanja u odnosu na „smirenog roditelja“ (78). Anksioznost roditelja čvrsto je povezana s prijeoperacijskom anksioznošću djece, nastanku ED i negativnih poslijeoperacijskih promjena ponašanja (77). Ublažavajući anksioznost roditelja, smanjujemo anksioznost djece koja stječu povjerenje u svoje roditelje i lakše pobijede strahove koje donosi hospitalizacija i kirurški zahvat.

Anksioznija djeca imala su lošije rezultate u rješavanju kognitivnih testova u ukupnom vremenu rješavanja testa i u vremenu pokreta tijekom bazalnog ispitivanja kognitivnih funkcija. Literatura koja se bavi anksioznošću djece u perioperativnom razdoblju, također govori u prilog naših rezultata. Prijeoperacijska anksioznost je vrlo neugodan osjećaj za dijete. Nažalost, često može biti popraćena značajnim fiziološkim promjenama poput tahikardije i lučenje stresnih hormona, što nas ometa u mirnom i bez komplikacija, uvodu u anesteziju. Anksioznost izaziva delirij tijekom buđenja i negativne poslijeoperacijske promjene ponašanja (78, 82). Osim toga, anksiozna djeca imaju bolniji i sporiji poslijeoperacijski oporavak kod kuće (82).

Operacija djeteta je vrlo važan događaj za cijelu obitelj, a posebno za dijete. Obzirom da psihološke promjene nakon hospitalizacije djece utječu na budući emotivni i kognitivni razvoj djeteta, suzbijanje anksioznosti pripada jednoj od najvažnijih mjera u prijeoperacijskoj pripremi djece i roditelja.



Rezultati i zaključci ovog istraživanja pokazuju kako možemo utjecati i time poboljšati rad anesteziologa u svakodnevnom radu s ciljem smanjenja poslijeoperacijskih promjena u ponašanju i kognitivnih disfunkcija.

## **5.7. Smjernice za rad anesteziologa temeljem rezultata provedenog istraživanja**

### 5.7.1. Priprema djece i roditelja za operacijski zahvat

Forsyth je prvi ukazao da u određenog broja djece nastupaju psihološke promjene nakon kirurškog zahvata, te da su mnoga djeca operirana bez prethodnog objašnjenja, a ponekad i prevarena od svojih roditelja koji su zbog svoje nespemnosti i neznanja što je ispravno, odlučili zatajiti djetetu da ide na operacijski zahvat (178). Takvo negativno iskustvo nakon hospitalizacije može bezbrižno i sretno djetinjstvo pretvoriti u nesigurno i tjeskobno.

Priprema djeteta i njegove obitelji za hospitalizaciju, trebala bi se temeljiti na identifikaciji djece koja imaju veći rizik razvoja anksioznosti, budući da rutinsku farmakološku ili bihevijoralnu intervenciju ne trebaju sva djeca. Program pripreme ovisi o dobi djeteta. Može sadržavati različite načine pružanja informacija, kao što su lutkarske predstave, videoprogrami, terapija igrom (uvježbavanje uloga), gledanje edukacijskih filmova, hipnoza i primjereni prijeoperacijski edukacijski materijali. Najnovnije metode u pokušaju učinkovite pripreme obitelji i djece za operacijski zahvat su pripremljene web stranice koje uključuju u potpunosti animiranu edukaciju djece s interaktivnim igrama da bi se djeca pripremila što mogu očekivati prije, za vrijeme i nakon operacije, te da razviju strategiju kako riješiti prijeoperacijsku anksioznost i bol (179). Jednako tako, takva stranica sadržava raznovrsne modalitete kako da se i roditelji pripreme za dan operacije. Vrijeme pripreme je sljedeći značajan čimbenik. Za djecu stariju od šest godina, idealna priprema bi trebala biti tjedan dana prije zahvata, kako bi imali dovoljno vremena usvojiti nove informacije (175). Najmanju korist od preparativnog programa imaju djeca koja informacije dobiju samo dan ranije ili još gore, na sam dan zahvata. Pristup pripreme djeteta neposredno prije operacijskog zahvata ne dozvoljava djeci da pripreme svoje mehanizme obrane i da se odupru strahu i tjeskobi (179). Poseban pristup moraju imati ona djeca koja su već ranije iskusila hospitalizaciju. U zapadnim zemljama takva djeca prolaze kroz posebne programe koji uključuju napredne tehnike suočavanja sa stresom (140).

Svakako, potreban je odlučniji i aktivniji pristup pripremi djeteta i njegove obitelji za operacijski zahvat, a u taj proces trebalo bi uključiti i pedijatrijskog anesteziologa. U slučaju kada je dijete nespremno za zahvat, ne treba oklijevati i zatražiti pomoć psihologa kako bi se izvršila adekvatna, pravodobna psihološka intervencija.

### 5.7.2. Premedikacija djece

Sedativna premedikacija je, bez sumnje, iznimno važna te vrlo često i najbolja strategija za redukciju anksioznosti kod djece. Osim redukcije anksioznosti što je primarni cilj, trebamo olakšati odvajanje djece od roditelja, povećati suradnju tijekom uvoda u anesteziju te ubrzati i poboljšati poslijeoperacijski oporavak. Odluka o premedikaciji djeteta ne smije se temeljiti na setu receptata ili rutinskoj preskripciji za svu djecu, već je nužno sagledati dijete u cijelini.

Midazolam je najučinkovitiji lijek za otklanjanje anksioznosti. Njegove prednosti su brza apsorpcija nakon oralne primjene, odsutnost izazivanja mučnine, lak način primjene i kratko poluvrijeme života (180). Amnestička svojstva midazolama su njegova najpoželjnija karakteristika ukoliko želimo ublažiti negativan utjecaj hospitalizacije djeteta na njegov daljni emotivni i psihički razvoj. Retrogradna amnezija je opisana u jednoj od prvih Kainovih studija, a zahvaljujući upravo toj osobini midazolama, djeca manje pamte perioperativne događaje, te su na taj način i manje izložena mogućim psihološkim traumama u kasnijem razvoju (22). U usporedbi s drugim učinkovitim metodama kao što je, sve popularnija nazočnost klaunova i/ili prisutnost roditelja tijekom uvoda u anesteziju i premedikacije djece, ističe se prednost i učinkovitost midazolama (181, 182). Utjecaj midazolama na buđenje iz anestezije, otpuštanje iz PACU, ED i na poslijeoperacijske promjene ponašanja je različit u pojedinim studijama (180). No, sve studije koje nisu ukazale na benefit midazolama, glede kvalitete oporavka nakon anestezije, ipak su starijeg datuma. (169, 180, 183, 184). U svojoj studiji Finely sa suradnicima je pokazao da impulsivna djeca nemaju nikakav uspjeh nakon premedikacije midazolamom, za razliku od anksiozne djece (185). Moguće je da premedikacija midazolamom produljuje vrijeme oporavka, ali istovremeno smanjuje poslijeoperacijsku agitaciju uzrokovanu sevofluranom (169). Nažalost, uobičajena je praksa, kako i brojne studije pokazuju, da djeca najčešće dolaze u operacijsku dvoranu bez premedikacije i bez ikakve prethodne pripreme (186). Razlozi za ovakav poražavajući stav prema premedikaciji i prijeoperacijskoj pripremi nisu jasni, no možda se kriju u nedostatku razumijevanja štetnog utjecaja perioperativne

anksioznosti i boli na kasniji mentalni razvoj djece kao i nedostatku čvrstih dokaza u učinkovitost preparacijskog programa. Izrada sveobuhvatnih smjernica koja bi uključivala premedikaciju i pripremu djece prije operacijskog zahvata, uvelike bi promjenila ovako negativan stav prema premedikaciji djece.

### 5.7.3. Izbor vrste anestezije

Dugi niz godina, za operacijski zahvat adenotonzilektomije, rutinski se koristila inhalacijska anestezija kao tehnika indukcije i za održavanje anestezije. Danas se u dječjoj anesteziji sve češće koristi intravenska tehnika (2-4). Inhalacijska anestezija se smatra prikladnijom, zbog straha od igle koji vlada među djecom (78). Međutim,iskusni dječji anesteziolozi znaju da se djeca tijekom inhalacijske anestezije boje postavljanja maske (79). Djeca se protive da im se na lice stavljaju nepoznate stvari, te svoje negodovanje iskazuju neposredno nakon što im se maska stavi na lice, što još više postaje izraženo ako se to radi protiv njihove volje (78, 186). Inhalacijski anestetici imaju nepoznat, a ponekad i iritantan miris, pa i najpribranija djeca prestaju biti hladnokrvna, posebno kada se koncentracija inhalacijskog plina poveća. Možemo zaključiti da se prevelika pažnja pridaje strahu od igle, dok se strah od maske negira, iako, bez dvojbe i on postoji (79). Inhalacijski uvod u anesteziju je opravdan u djece koja su izabrala takav uvod (posebno djeca koja su imala više hospitalizacija i anestezija), djece koja imaju fobiju od igle, djece sa sumnjom na otežanu uspostavu dišnog puta, djece s problematičnim prikazom vena i nakon nekoliko neuspješnih pokušaja kaniliranja vene. Danas je sve više studija koje ukazuju na benefit intravenske tehnike u pedijatrijskoj anesteziji, stoga se nadamo da će i naše istraživanje poduprijeti većem prihvaćanju intravenske anestezije u svakodnevnom radu.

### 5.7.4. Uvod u anesteziju

Uvod u anesteziju je najstresniji događaj kojeg djeca proživljavaju tijekom svog boravka u bolnici (76, 78, 81, 83). S obzirom da je za taj postupak u cijelosti nadležan anesteziolog, u mogućnosti smo smanjiti ili možda u potpunosti otkloniti stres tijekom uvoda u anesteziju. Kad dijete dođe u operacijsku dvoranu, važno je da se već upoznao s anesteziologom, steklo

povjerenje u njega i da se osjeća sigurno. Zadatak je pomoći djetetu u tim trenucima, glasom ohrabrenja, zanimljivom pričom ili ukoliko je to moguće, dopustiti roditeljima da budu uz dijete. Nazočnost roditelja tijekom indukcije u anesteziju je predmet kontroverzi (70). Prema nekim studijama, nazočnost roditelja ne smanjuje anksioznost niti poboljšava kooperaciju s djecom (77, 123, 187-189). Mogući uzroci takvom stanju: su promjene rutine operacijskog tima, “gužva” u operacijskoj dvorani i neželjene reakcije roditelja, a sve to predstavlja dodatno opterećenje za anesteziologa i operatera (189-191). Važnije od same nazočnosti roditelja je i neznanje što trebaju činiti tijekom uvida u anesteziju. Aktivno odvratanje pozornosti konverzacijom ili čitanjem, te kontakt očima ili dodiranjem, znatno utječe na smanjivanje stresa kod djeteta (192). Razgovor roditelja s anesteziologom povezan je s negativnim promjenama ponašanja (123). Razlog nije jasan, premda, prema Kainovoj studiji više od 95% roditelja želi imati detaljne informacije o perioperativnom tijeku, uključujući i informacije o mogućim komplikacijama (193). Roditeljima treba pružiti informacije da je važno pripremiti dijete za operaciju i boravak u bolnici. Roditelje djece koja su imale prethodne hospitalizacije treba pripremiti da su njihova djeca u rizičnoj skupini za javljanje poslijeoperacijskih promjena ponašanja. U našoj bolnici imamo običaj, ako je dijete jako anksiozno i očekujemo benefit od nazočnosti roditelja tijekom indukcije za anesteziju, da roditelj bude uz dijete. Prilikom postavljanja venskog puta, jedan od roditelja (ponekad, čak i oba) može biti nazočan i aktivno sudjelovati u toj proceduri, budući je dijete u zagrljaju roditelja mirnije pa je lakše postaviti venski put.

#### 5.7.5. Adekvatna intraoperacijska i poslijeoperacijska analgezija

Od ukupnog broja djece koji se svake godine podvrgavaju operacijskom zahvatu, većina za vrijeme hospitalizacije iskusi bol (194). Nakon odlaska kući, situacija je vrlo slična, te većina djece u neposrednom poslijeoperacijskom periodu, kao i trećina djece u prvom tjednu nakon operacije i dalje imaju značajnu poslijeoperacijsku bol (14, 85, 195, 196). Kod jednodnevne kirurgije, situacija je još lošija, obzirom da je cijela odgovornost kupiranja boli na roditeljima koji nisu dovoljno upućeni i educirani što treba činiti. Roditelji se boje neželjenih reakcija analgetika, straha od ovisnosti te su uvjerenja da će analgezija biti bolja ukoliko se rjeđe primjenjuje.

Tretiranje boli ima fiziološke i psihološke aspekte, pa neadekvatno liječena bol može imati dugoročne posljedice kao što je pogoršanje djetetove reakcije na iskustvo boli. Različiti tipovi kirurškog zahvata rezultiraju različitim perioperativnim iskustvom, posebno što se tiče kvalitete i inteziteta boli. Tonzilektomija je zahvat koji rezultira značajnom poslijeoperacijskom boli u sobi za oporavak i nakon otpusta kući, za razliku od miringotomije ili hernioplastike.

Adekvatnom analgezijom za vrijeme operacijskog zahvata, a posebno tijekom ranog poslijeoperacijskog perioda, ubrzat ćemo oporavak djeteta, izbjeći dodatno nezadovoljstvo i anksioznost koji mogu biti posljedica neadekvatne analgezije. Upravo zbog toga zalažemo se da neposredni poslijeoperacijski period bude pod nadzorom anesteziologa koji će adekvatno riješiti bol.

## **5.8. Ograničenja studije**

U ovom istraživanju ispitanici su se razlikovali prema ulaznim podacima, kao što su indikacija za operaciju ili roditeljska prijeoperacijska anksioznost, a što smo pokušali smanjiti stratificiranom analizom. U budućim istraživanjima, trebalo bi indikaciju za operaciju razmatrati kao jedan od čimbenika za stratifikaciju prilikom randomizacije, kako bi se potencijalni zbunjujući utjecaj te varijable držao pod kontrolom.

Kliničke studije koje se bave utjecajem anestezioloških postupaka na kognitivnu funkciju, ne mogu imati kontrolnu skupinu, obzirom da je neetično provoditi anesteziju bez kirurškog postupka, jednako kao i operacijski zahvat bez anestezije.

Budući da su za vrijeme intravenske i inhalacijske anestezije korišteni različiti anestetici, nije bilo moguće razlikovati neovisne učinke pojedinih anestetika i načine njihove primjene ili moguće interakcije. Zbog toga su potrebna daljnja istraživanja koja bi bila usmjerena na psihološki odgovor koji izaziva način primjene anestetika ili njihova interakcija.

Rezultati dobiveni ovim istraživanjem prikupljeni su u jednoj bolnici, učinkom samo jednog anesteziologa, što ograničava uopćavanje rezultata te nameće potrebu buduće multicentrične studije odnosno pojedinačne u različitim bolnicama i/ili zemljama.

Interpretacija rezultata u svjetlu postojećih istraživanja je vrlo teška zbog nedostatka dogovora o definiciji POCD, heterogenosti ispitanika, metoda testiranja i općenito metodologije istraživanja. Odabir neurofizioloških testova, količina promjena koja se smatra značajnom, vrijeme u kojem se odvija testiranje, varijabilnost kognitivnog testiranja,

uključujući i isključujući kriteriji su vrlo različiti. Stoga bi bilo nužno razviti odgovarajuću i jedinstvenu paletu psihometrijskih testova za određivanje kognitivne disfunkcije kako bi dobiveni rezultati bili primjenjivi u kliničkoj praksi (34).

U ovom istraživanju koristili smo PHBQ koji se smatra „zlatnim standardom“ za dijagnozu NPOBC, iako postoji nekoliko nedostataka povezanih s kliničkom uporabom ovog upitnika (22, 76, 135). PHBQ se vrlo često modificira s različitim brojem pitanja te nejedinstvenim načinom bodovanja (apsolutna vs. relativna NPOBC, bodovanje podljestvica) (123, 136). Osim toga, postoji nestalna veza između donje granice PHBQ i definicije NPOBC (9, 135). To je, istodobno, uzrok zbog kojeg incidencija NPOBC varira, ovisno o različitim studijama (9, 22, 123). U svakodnevnom kliničkom radu upitnik je predugačak (27 pitanja). Dob djece još je jedan ograničavajući čimbenik prilikom interpretiranja rezultata različitih studija (22). Naime, uzrastu naše ispitivane skupine od 6 do 13 godina, neka su pitanja neprimjerena (npr. „siše li dijete palac?“) kao i djetetu od dvije godine („slijedi li vas dijete svuda po kući?“, „donosi li teško odluku“) (136, 197). Vjerojatno bi rezultati studije bili potpuno drugačiji da su uključena djeca mlađe dobi, s obzirom na pojedina pitanja koja su specifična za mlađu djecu. Unatoč dobroj pouzdanosti i činjenici da se PHBQ smatra zlatnim standardom za utvrđivanje NPOBC, metodološki bi bilo bolje imati i neki drugi mjerni instrument za određivanje negativnih promjena ponašanja nakon hospitalizacije djece. Osim toga, roditeljski iskaz o ponašanju djeteta je subjektivan i može biti pod utjecajem anksioznosti koju roditelj osjeća radi operacijskog zahvata. Ipak, treba naglasiti da se i dalje smatra kako je izvještaj roditelja o promjenama ponašanja nakon operacijskog zahvata, pouzdan način utvrđivanja NPOBC.

Zbog izuzetno malog broja radova na temu neuroloških biomarkera kod djece nedovoljno je usporednih podataka što je otežalo izradu rada i interpretaciju rezultata. Što se tiče neurološkog biomarkera proteina S100B u istraživanju nedostaju „bazalne“ vrijednosti. Naime, zbog tehničkih nemogućnosti (hemolize) odustali smo od određivanja proteina S100B prilikom postavljanja venskog puta, tako da je inicijalna vrijednost ona neposredno nakon uvoda u anesteziju. Iz etičkih razloga, djecu nismo podvrgavali ponavljanoj venepunkciji, te je završna vrijednost mjerena na kraju operacijskog zahvata, prije ekstubacije djeteta. Vrijednosti proteina S100B razlikuju se ovisno o vrsti metode koja je korištena za njegovu dijagnostiku, te postoji više različitih metoda (immunoradiometric assay (IRMA), immunoluminometric assay (LIA), mass spectroscopy, western blot, enzyme linked immunosorbent assay and quantitative polymerase chain reaction), a mi smo u našem istraživanju koristili ECLIA metodu (65, 68, 73,

135, 145). Nedvojbeno je, treba uzeti u razmatranje razliku između analitičkih metoda kada se interpretiraju rezultati različitih studija (68, 149). Stoga je potrebna međunarodna standardizacija imajući u vidu da neurološki biomarkeri mogu imati prediktivnu vrijednost u kliničkoj praksi (198).

## **5.9. Smjernice za daljnja istraživanja**

Anesteziološki rad se odvija pod pretpostavkom da anestetici nemaju dugotrajan učinak, te da na kraju operacijskog zahvata nastaje reverzija djelovanja svih lijekova korištenih prilikom provođenja anestezije (199). No, anesteziolozi vrlo rijetko prate svoje bolesnike duže od dan ili dva nakon operacijskog zahvata te zaključuju da sve komplikacije nakon tog vremena nisu povezane s anesteziološkim intervencijama. Zbog toga bi od velikog značenja bila studija koja bi pratila pedijatrijske bolesnike kroz duži period nakon operacijskog zahvata, kao što postoje studije o poslijeoperacijskom promjenama ponašanja nakon boravka djece u jedinicama intenzivnog liječenja. Informacije koje bismo dobili takvim istraživanjem zasigurno bi nam pomogle u otklanjanju dijela negativnih učinaka hospitalizacije na djecu.

Potrebna su daljnja istraživanja o rizicima anestezije i kirurgije, no u nedostatku preciznih podataka, naša dužnost je činiti sve što je prema dosadašnjim saznanjima najbolje za naše bolesnike i time minimizirati sve potencijalne rizike koji se mogu pojaviti. U tijeku su tri velike međunarodne studije, koje će u sljedećih nekoliko godina, nadamo se, dati odgovore na brojna otvorena pitanja (200).

Za što vjerodostojnije podatke, potrebne su studije na većem broju ispitanika u kojim bi bilo uključeno više kliničkih centara i veći broj anesteziologa uz standardizaciju palete neurofiziološkog testiranja prilagođenog uzrastu djece. Potrebna su daljna istraživanja patofiziologije POCD koja bi omogućila izradu smjernica za prevenciju ili barem ublažavanje POCD. Takve studije moraju uključivati ispitivanje o utjecaju izboru hipnotika, opioida i inhalacijskih anestetika. Literatura o POCD je ograničena, te je teško interpretirati rezultate zbog nedosljedne metodologije. Neki od testova ne mogu detektirati sitne promjene u funkciji mozga, stoga preporučamo izvršiti više testova u različitim domenama kognicije kao što su pamćenje, koncentracija, orijentacija, matematička funkcija i funkcije izvršavanja (34).

Istraživanja koja bi uključila i prijeoperacijski intervju psihologa s djecom i roditeljima, iznjedrila bi niz važnih podataka koje bismo mogli uklopiti u pripremu djece i njihovih roditelja

za operacijski zahvat uz napomenu da nedostaju adekvatni mjerni instrumenti za ocjenu anksioznosti djece predškolske dobi. Za istaknuti je da bi bilo važno provesti studiju prilikom operacija koje traju duže od 60 minuta, te tada ustanoviti kakva je dinamika proteina S100B. U skupini djece starije dobi, koja se ne bi protivila i uz pristanak njihovih roditelja, mogle bi se pratiti vrijednosti S100B nekoliko dana nakon zahvata, uz kontrolu i ostalih laboratorijskih nalaza, a po mogućnosti u ispitivanje bi se mogli uključiti i novi neurološki biomarkeri. U svezi poslijeoperacijskih promjena ponašanja, upitnik bi trebalo prilagoditi dobi djeteta i omogućiti period praćenja poslijeoperacijskih promjena ponašanja dulji od 6 mjeseci, koliko smo ih mi pratili u našem istraživanju.



## 6. ZAKLJUČCI

Zaključci ovog istraživanja u kojemu je analizirana povezanost vrste anestezije tijekom adenotonzilektomije u djece s poslijeoperacijskim promjenama u kogniciji, ponašanju i neurobiološkim markerom S100B, prikazani su takvim redoslijedom.

### 1. Poslijeoperacijske kognitivne promjene

Ovo istraživanje omogućilo nam je dodatne spoznaje o razlikama u kogniciji nakon intravenske i inhalacijske anestezije o čemu u literaturi nije bilo jednoznačnih zaključaka.

Istraživanje kognitivnih promjena nakon anestezije mjerenih jednostavnim i paralelnim vremenom reakcije upućuje da je intravenska anestezija imala manje loših učinaka negoli inhalacijska jer su se djeca bolje oporavljala u kognitivnim testovima nakon intravenske anestezije.

### 2. Poslijeoperacijske promjene u ponašanju

Ovo istraživanje pokazalo je bolje rezultate intravenske u odnosu na inhalacijsku anesteziju jer je nakon inhalacijske anestezije došlo do učestalijih poslijeoperacijskih promjena ponašanja djece u odnosu na intravensku anesteziju procijenjenih sa šest pokazatelja (opća anksioznost, separacijska anksioznost, poremećaji spavanja, poremećaji hranjenja, agresija protiv autoriteta i apatija/povlačenje).

Pored toga, nakon inhalacijske anestezije djeca su dulje vremena pokazivala negativne poslijeoperacijske promjene u usporedbi s promjenama u djece nakon intravenske anestezije.

### 3. Pokazatelji neurološkog biomarkera

Istraživanje je pokazalo kako koncentracija neurološkog biomarkera S100B nije dobar pokazatelj različitih učinaka vrste anestezije pri tonzilektomiji u djece jer je razina u serumu djece bila povećana nakon operacije u odnosu na prijeoperacijske vrijednosti neovisno o primijenjenoj vrsti anestezije.

Ukupni zaključak ovog istraživanja je da rezultati mogu uputiti anesteziologe na učestalije korištenje intravenske anestezije pri adenotonzilektomiji u djece jer je rani poslijeoperacijski oporavak bolji u djece anestezirane intravenskom tehnikom te je manji broj i trajanje negativnih poslijeoperacijskih promjena u kogniciji i ponašanju.

## LITERATURA

1. Lauder GR. Total intravenous anesthesia will supercede inhalational anesthesia in pediatric anesthetic practice. *Paediatr Anaesth.* 2015;25(1):52-64.
2. Zielinska M, Holtby H, Wolf A. Pro-con debate: intravenous vs inhalation induction of anesthesia in children. *Paediatr Anaesth.* 2011;21(2):159-68.
3. Lerman J, Johr M. Inhalational anesthesia vs total intravenous anesthesia (TIVA) for pediatric anesthesia. *Paediatr Anaesth.* 2009;19(5):521-34.
4. Mani V, Morton NS. Overview of total intravenous anesthesia in children. *Paediatr Anaesth.* 2010;20(3):211-22.
5. Kuratani N, Oi Y. Greater incidence of emergence agitation in children after sevoflurane anesthesia as compared with halothane: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesiology.* 2008;109(2):225-32.
6. Pieters BJ, Penn E, Nicklaus P, Bruegger D, Mehta B, Weatherly R. Emergence delirium and postoperative pain in children undergoing adenotonsillectomy: a comparison of propofol vs sevoflurane anesthesia. *Paediatr Anaesth.* 2010;20(10):944-50.
7. von Ungern-Sternberg BS, Davies K, Hegarty M, Erb TO, Habre W. The effect of deep vs. awake extubation on respiratory complications in high-risk children undergoing adenotonsillectomy: a randomised controlled trial. *Eur J Anaesthesiol.* 2013;30(9):529-36.
8. Moore JK, Moore EW, Elliott RA, St Leger AS, Payne K, Kerr J. Propofol and halothane versus sevoflurane in paediatric day-case surgery: induction and recovery characteristics. *Br J Anaesth.* 2003;90(4):461-6.
9. Faulk DJ, Twite MD, Zuk J, Pan Z, Wallen B, Friesen RH. Hypnotic depth and the incidence of emergence agitation and negative postoperative behavioral changes. *Paediatr Anaesth.* 2010;20(1):72-81.
10. Schneider G, Jordan D, Schwarz G, Bischoff P, Kalkman CJ, Kuppe H, et al. Monitoring depth of anesthesia utilizing a combination of electroencephalographic and standard measures. *Anesthesiology.* 2014;120(4):819-28.
11. Akeson J, Didriksson I. Convulsions on anaesthetic induction with sevoflurane in young children. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2004;48(4):405-7.

12. Constant I, Seeman R, Murat I. Sevoflurane and epileptiform EEG changes. *Paediatr Anaesth.* 2005;15(4):266-74.
13. Joo HS, Perks WJ. Sevoflurane versus propofol for anesthetic induction: a meta-analysis. *Anesth Analg.* 2000;91(1):213-9.
14. Stanko D, Bergesio R, Davies K, Hegarty M, von Ungern-Sternberg BS. Postoperative pain, nausea and vomiting following adeno-tonsillectomy - a long-term follow-up. *Paediatr Anaesth.* 2013;23(8):690-6.
15. Splinter WM, MacNeill HB, Menard EA, Rhine EJ, Roberts DJ, Gould MH. Midazolam reduces vomiting after tonsillectomy in children. *Can J Anaesth.* 1995;42(3):201-3.
16. Smith J. The placement of an intravenous cannula is always necessary during general anesthesia in children: a pro-con debate. The case against. *Paediatr Anaesth.* 2012;22(5):455-8.
17. Stipic SS, Carev M, Kardum G, Roje Z, Litre DM, Elezovic N. Are postoperative behavioural changes after adenotonsillectomy in children influenced by the type of anaesthesia?: A prospective, randomised clinical study. *Eur J Anaesthesiol.* 2015;32(5):311-9.
18. Stipic SS, Carev M, Roje Z, Frankic M, Fabijanic D, Karanovic N. Intravenous anaesthesia for adenoidectomy in a 3-year-old child with Kartagener syndrome and sleep disordered breathing. *Signa Vitae.* 2011;6(2):91-3.
19. Levinson BW. States of awareness during general anaesthesia. Preliminary communication. *Br J Anaesth.* 1965;37(7):544-6.
20. Beattie C. Training perioperative physicians. *Anesthesiol Clin North America.* 2000;18(3):515-25.
21. Saniova B, Drobny M, Sulaj M. Delirium and postoperative cognitive dysfunction after general anesthesia. *Med Sci Monit.* 2009;15(5):81-7.
22. Kain ZN, Mayes LC, Wang SM, Hofstadter MB. Postoperative behavioral outcomes in children: effects of sedative premedication. *Anesthesiology.* 1999;90(3):758-65.
23. Rafer L, Austin F, Frey J, Mulvey C, Vaida S, Prozesky J. Effects of jazz on postoperative pain and stress in patients undergoing elective hysterectomy. *Adv Mind Body Med.* 2015;29(1):6-11.

24. Yu D, Liu B. Developmental anesthetic neurotoxicity: from animals to humans? *J Anesth*. 2013;27(5):750-6.
25. Suehara T, Morishita J, Ueki M, Ueno M, Maekawa N, Mizobuchi S. Effects of sevoflurane exposure during late pregnancy on brain development of offspring mice. *Paediatr Anaesth*. 2016;26(1):52-9.
26. Hanning CD. Postoperative cognitive dysfunction. *Br J Anaesth*. 2005;95(1):82-7.
27. Ologunde R, Ma D. Do inhalational anesthetics cause cognitive dysfunction? *Acta Anaesthesiol Taiwan*. 2011;49(4):149-53.
28. Jevtovic-Todorovic V, Hartman RE, Izumi Y, Benshoff ND, Dikranian K, Zorumski CF, et al. Early exposure to common anesthetic agents causes widespread neurodegeneration in the developing rat brain and persistent learning deficits. *J Neurosci*. 2003;23(3):876-82.
29. Loepke AW, Soriano SG. An assessment of the effects of general anesthetics on developing brain structure and neurocognitive function. *Anesth Analg*. 2008;106(6):1681-707.
30. Kalkman CJ, Peelen L, Moons KG, Veenhuizen M, Bruens M, Sinnema G, et al. Behavior and development in children and age at the time of first anesthetic exposure. *Anesthesiology*. 2009;110(4):805-12.
31. Cottrell JE, Hartung J. Developmental disability in the young and postoperative cognitive dysfunction in the elderly after anesthesia and surgery: do data justify changing clinical practice? *Mt Sinai J Med*. 2012;79(1):75-94.
32. Deiner S, Silverstein JH. Postoperative delirium and cognitive dysfunction. *Br J Anaesth*. 2009;103 Suppl 1:i41-6.
33. Callaway JK, Jones NC, Royse CF. Isoflurane induces cognitive deficits in the Morris water maze task in rats. *Eur J Anaesthesiol*. 2012;29(5):239-45.
34. Wang W, Wang Y, Wu H, Lei L, Xu S, Shen X, et al. Postoperative cognitive dysfunction: current developments in mechanism and prevention. *Med Sci Monit*. 2014;20:1908-12.
35. Rundshagen I. Postoperative cognitive dysfunction. *Dtsch Arztebl Int*. 2014;111(8):119-25.
36. van Harten AE, Scheeren TW, Absalom AR. A review of postoperative cognitive dysfunction and neuroinflammation associated with cardiac surgery and anaesthesia. *Anaesthesia*. 2012;67(3):280-93.

37. Millar K, Bowman AW, Burns D, McLaughlin P, Moores T, Morton NS, et al. Children's cognitive recovery after day-case general anesthesia: a randomized trial of propofol or isoflurane for dental procedures. *Paediatr Anaesth*. 2014;24(2):201-7.
38. McCann ME, Soriano SG. General anesthetics in pediatric anesthesia: influences on the developing brain. *Curr Drug Targets*. 2012;13(7):944-51.
39. DiMaggio C, Sun LS, Ing C, Li G. Pediatric anesthesia and neurodevelopmental impairments: a Bayesian meta-analysis. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2012;24(4):376-81.
40. Backman ME, Kopf AW. Iatrogenic effects of general anesthesia in children: considerations in treating large congenital nevocytic nevi. *J Dermatol Surg Oncol*. 1986;12(4):363-7.
41. Morgan SF, Furman EB, Dikmen S. Psychological effects of general anesthesia on five- to eight-year-old children. *Anesthesiology*. 1981;55(4):386-91.
42. Millar K, Asbury AJ, Bowman AW, Hosey MT, Musiello T, Welbury RR. The effects of brief sevoflurane-nitrous oxide anaesthesia upon children's postoperative cognition and behaviour. *Anaesthesia*. 2006;61(6):541-7.
43. Jevtovic-Todorovic V. Anesthesia and the developing brain: are we getting closer to understanding the truth? *Curr Opin Anaesthesiol*. 2011;24(4):395-9.
44. Ing C, DiMaggio C, Whitehouse A, Hegarty MK, Brady J, von Ungern-Sternberg BS, et al. Long-term differences in language and cognitive function after childhood exposure to anesthesia. *Pediatrics*. 2012;130(3):476-85.
45. Yin J, Wang SL, Liu XB. The effects of general anaesthesia on memory in children: a comparison between propofol and sevoflurane. *Anaesthesia*. 2014;69(2):118-23.
46. Aun CS, McBride C, Lee A, Lau AS, Chung RC, Yeung CK, et al. Short-Term Changes in Postoperative Cognitive Function in Children Aged 5 to 12 Years Undergoing General Anesthesia: A Cohort Study. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(14):e3250.
47. Loepke AW, Vutskits L. What lessons for clinical practice can be learned from systematic reviews of animal studies? The case of anesthetic neurotoxicity. *Paediatr Anaesth*. 2016;26(1):4-5.

48. Nemergut ME, Crow S, Flick RP. Cognitive outcomes after infant spinal anesthesia: the other side of the coin. *Anesth Analg*. 2014;119(3):514-5.
49. Newman MF, Kirchner JL, Phillips-Bute B, Gaver V, Grocott H, Jones RH, et al. Longitudinal assessment of neurocognitive function after coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med*. 2001;344(6):395-402.
50. Scott DA, Evered LA, Silbert BS. Cardiac surgery, the brain, and inflammation. *J Extra Corpor Technol*. 2014;46(1):15-22.
51. Moller JT, Cluitmans P, Rasmussen LS, Houx P, Rasmussen H, Canet J, et al. Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly ISPOCD1 study. ISPOCD investigators. International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction. *Lancet*. 1998;351(9106):857-61.
52. Monk TG, Weldon BC, Garvan CW, Dede DE, van der Aa MT, Heilman KM, et al. Predictors of cognitive dysfunction after major noncardiac surgery. *Anesthesiology*. 2008;108(1):18-30.
53. Edwards H, Rose EA, Schorow M, King TC. Postoperative deterioration in psychomotor function. *JAMA*. 1981;245(13):1342-3.
54. Kaneko T, Takahashi S, Naka T, Hirooka Y, Inoue Y, Kaibara N. Postoperative delirium following gastrointestinal surgery in elderly patients. *Surg Today*. 1997;27(2):107-11.
55. Sapolsky RM. Glucocorticoids and hippocampal atrophy in neuropsychiatric disorders. *Arch Gen Psychiatry*. 2000;57(10):925-35.
56. Rasmussen LS, Johnson T, Kuipers HM, Kristensen D, Siersma VD, Vila P, et al. Does anaesthesia cause postoperative cognitive dysfunction? A randomised study of regional versus general anaesthesia in 438 elderly patients. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2003;47(3):260-6.
57. Papaioannou A, Fraidakis O, Michaloudis D, Balalis C, Askitopoulou H. The impact of the type of anaesthesia on cognitive status and delirium during the first postoperative days in elderly patients. *Eur J Anaesthesiol*. 2005;22(7):492-9.
58. Pollard BJ, Elliott RA, Moore EW. Anaesthetic agents in adult day case surgery. *Eur J Anaesthesiol*. 2003;20(1):1-9.
59. Davidson S, Falconer MA. Outcome of surgery in 40 children with temporal-lobe epilepsy. *Lancet*. 1975;1(7919):1260-3.

60. Tzabar Y, Asbury AJ, Millar K. Cognitive failures after general anaesthesia for day-case surgery. *Br J Anaesth.* 1996;76(2):194-7.
61. Flatt JR, Birrell PC, Hobbes A. Effects of anaesthesia on some aspects of mental functioning of surgical patients. *Anaesth Intensive Care.* 1984;12(4):315-24.
62. Davison LA, Steinhelber JC, Eger EI, 2nd, Stevens WC. Psychological effects of halothane and isoflurane anesthesia. *Anesthesiology.* 1975;43(3):313-24.
63. Bilotta F, Caramia R, Paoloni FP, Favaro R, Araimo F, Pinto G, et al. Early postoperative cognitive recovery after remifentanil-propofol or sufentanil-propofol anaesthesia for supratentorial craniotomy: a randomized trial. *Eur J Anaesthesiol.* 2007;24(2):122-7.
64. Bilotta F, Doronzio A, Cuzzone V, Caramia R, Rosa G, Group PS. Early postoperative cognitive recovery and gas exchange patterns after balanced anesthesia with sevoflurane or desflurane in overweight and obese patients undergoing craniotomy: a prospective randomized trial. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2009;21(3):207-13.
65. Bilotta F, Doronzio A, Stazi E, Titi L, Zeppa IO, Cianchi A, et al. Early postoperative cognitive dysfunction and postoperative delirium after anaesthesia with various hypnotics: study protocol for a randomised controlled trial-the PINOCCHIO trial. *Trials.* 2011;12:170.
66. Moller JT, Sennild I, Johannessen NW, Jensen PF, Espersen K, Gravenstein JS, et al. Perioperative monitoring with pulse oximetry and late postoperative cognitive dysfunction. *Br J Anaesth.* 1993;71(3):340-7.
67. Stratmann G. Review article: Neurotoxicity of anesthetic drugs in the developing brain. *Anesth Analg.* 2011;113(5):1170-9.
68. Holt RL, Mikati MA. Care for child development: basic science rationale and effects of interventions. *Pediatr Neurol.* 2011;44(4):239-53.
69. Stratmann G, Sall JW, Bell JS, Alvi RS, May L, Ku B, et al. Isoflurane does not affect brain cell death, hippocampal neurogenesis, or long-term neurocognitive outcome in aged rats. *Anesthesiology.* 2010;112(2):305-15.
70. Nemergut ME, Aganga D, Flick RP. Anesthetic neurotoxicity: what to tell the parents? *Paediatr Anaesth.* 2014;24(1):120-6.

71. Marseglia L, D'Angelo G, Manti S, Aversa S, Arrigo T, Reiter RJ, et al. Analgesic, anxiolytic and anaesthetic effects of melatonin: new potential uses in pediatrics. *Int J Mol Sci.* 2015;16(1):1209-20.
72. Andersen LP, Werner MU, Rosenberg J, Gogenur I. A systematic review of peri-operative melatonin. *Anaesthesia.* 2014;69(10):1163-71.
73. Straiko MM, Young C, Cattano D, Creeley CE, Wang H, Smith DJ, et al. Lithium protects against anesthesia-induced developmental neuroapoptosis. *Anesthesiology.* 2009;110(4):862-8.
74. Yon JH, Carter LB, Reiter RJ, Jevtovic-Todorovic V. Melatonin reduces the severity of anesthesia-induced apoptotic neurodegeneration in the developing rat brain. *Neurobiol Dis.* 2006;21(3):522-30.
75. Laptook AR, Salhab W, Bhaskar B, Neonatal Research N. Admission temperature of low birth weight infants: predictors and associated morbidities. *Pediatrics.* 2007;119(3):e643-9.
76. Yuki K, Daaboul DG. Postoperative maladaptive behavioral changes in children. *Middle East J Anesthesiol.* 2011;21(2):183-9.
77. Kain ZN, Caldwell-Andrews AA, Maranets I, McClain B, Gaal D, Mayes LC, et al. Preoperative anxiety and emergence delirium and postoperative maladaptive behaviors. *Anesth Analg.* 2004;99(6):1648-54.
78. Bal N, Saricaoglu F, Uzun S, Dal D, Celebi N, Celiker V, et al. Perioperative anxiety and postoperative behavioural disturbances in children: comparison between induction techniques. *Eur J Anaesthesiol.* 2006;23(6):470-5.
79. Chorney JM, Kain ZN. Behavioral analysis of children's response to induction of anesthesia. *Anesth Analg.* 2009;109(5):1434-40.
80. Justus R, Wyles D, Wilson J, Rode D, Walther V, Lim-Sulit N. Preparing children and families for surgery: Mount Sinai's multidisciplinary perspective. *Pediatr Nurs.* 2006;32(1):35-43.
81. Kain ZN, Wang SM, Mayes LC, Caramico LA, Hofstadter MB. Distress during the induction of anesthesia and postoperative behavioral outcomes. *Anesth Analg.* 1999;88(5):1042-7.
82. Kain ZN, Mayes LC, Caldwell-Andrews AA, Karas DE, McClain BC. Preoperative anxiety, postoperative pain, and behavioral recovery in young children undergoing surgery. *Pediatrics.* 2006;118(2):651-8.



83. Moro ET, Modolo NS. [Children, parents and anxiety. ]. *Rev Bras Anesthesiol.* 2004;54(5):728-38.
84. Kain ZN. Perioperative information and parental anxiety: the next generation. *Anesth Analg.* 1999;88(2):237-9.
85. Fortier MA, Kain ZN. Treating perioperative anxiety and pain in children: a tailored and innovative approach. *Paediatr Anaesth.* 2015;25(1):27-35.
86. Vljakovic GP, Sindjelic RP. Emergence delirium in children: many questions, few answers. *Anesth Analg.* 2007;104(1):84-91.
87. Caumo W, Broenstrup JC, Fialho L, Petry SM, Brathwait O, Bandeira D, et al. Risk factors for postoperative anxiety in children. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2000;44(7):782-9.
88. Picard V, Dumont L, Pellegrini M. Quality of recovery in children: sevoflurane versus propofol. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2000;44(3):307-10.
89. Chandler JR, Myers D, Mehta D, Whyte E, Groberman MK, Montgomery CJ, et al. Emergence delirium in children: a randomized trial to compare total intravenous anesthesia with propofol and remifentanyl to inhalational sevoflurane anesthesia. *Paediatr Anaesth.* 2013;23(4):309-15.
90. Keaney A, Diviney D, Harte S, Lyons B. Postoperative behavioral changes following anesthesia with sevoflurane. *Paediatr Anaesth.* 2004;14(10):866-70.
91. Rhodes RS, Wile MZ, Persons ML, Shuck JM. Cognitive learning during surgical residency. A model for curriculum evaluation. *Ann Surg.* 1987;205(2):208-12.
92. Nishikawa K, Nakayama M, Omote K, Namiki A. Recovery characteristics and post-operative delirium after long-duration laparoscope-assisted surgery in elderly patients: propofol-based vs. sevoflurane-based anesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2004;48(2):162-8.
93. Kain ZN, Mayes LC, O'Connor TZ, Cicchetti DV. Preoperative anxiety in children. Predictors and outcomes. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1996;150(12):1238-45.
94. Cata JP, Abdelmalak B, Farag E. Neurological biomarkers in the perioperative period. *Br J Anaesth.* 2011;107(6):844-58.
95. Linstedt U, Meyer O, Kropp P, Berkau A, Tapp E, Zenz M. Serum concentration of S-100 protein in assessment of cognitive dysfunction after general anesthesia in different types of surgery. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2002;46(4):384-9.

96. Ali MS, Harmer M, Vaughan R. Serum S100 protein as a marker of cerebral damage during cardiac surgery. *Br J Anaesth.* 2000;85(2):287-98.
97. Yardan T, Erenler AK, Baydin A, Aydin K, Cokluk C. Usefulness of S100B protein in neurological disorders. *J Pak Med Assoc.* 2011;61(3):276-81.
98. Streitburger DP, Arelin K, Kratzsch J, Thiery J, Steiner J, Villringer A, et al. Validating serum S100B and neuron-specific enolase as biomarkers for the human brain - a combined serum, gene expression and MRI study. *PLoS One.* 2012;7(8):e43284.
99. Michetti F, Corvino V, Geloso MC, Lattanzi W, Bernardini C, Serpero L, et al. The S100B protein in biological fluids: more than a lifelong biomarker of brain distress. *J Neurochem.* 2012;120(5):644-59.
100. Einav S, Kaufman N, Algur N, Kark JD. Modeling serum biomarkers S100 beta and neuron-specific enolase as predictors of outcome after out-of-hospital cardiac arrest: an aid to clinical decision making. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(4):304-11.
101. Snyder-Ramos SA, Bottiger BW. Molecular markers of brain damage--clinical and ethical implications with particular focus on cardiac arrest. *Restor Neurol Neurosci.* 2003;21(3-4):123-39
102. Sedaghat F, Notopoulos A. S100 protein family and its application in clinical practice. *Hippokratia.* 2008;12(4):198-204.
103. Calik M, Abuhandan M, Sonmezler A, Kandemir H, Oz I, Taskin A, et al. Elevated serum S-100B levels in children with temporal lobe epilepsy. *Seizure.* 2013;22(2):99-102.
104. Georgiadis D, Berger A, Kowatschev E, Lautenschlager C, Borner A, Lindner A, et al. Predictive value of S-100beta and neuron-specific enolase serum levels for adverse neurologic outcome after cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2000;119(1):138-47.
105. Rasmussen LS, Christiansen M, Hansen PB, Moller JT. Do blood levels of neuron-specific enolase and S-100 protein reflect cognitive dysfunction after coronary artery bypass? *Acta Anaesthesiol Scand.* 1999;43(5):495-500.
106. Rasmussen LS, Christiansen M, Rasmussen H, Kristensen PA, Moller JT. Do blood concentrations of neurone specific enolase and S-100 beta protein reflect cognitive dysfunction after abdominal surgery? ISPOCD Group. *Br J Anaesth.* 2000;84(2):242-4.

107. Papandreou O, Soldatou A, Tsitsika A, Kariyannis C, Papandreou T, Zachariadi A, et al. Serum S100beta protein in children with acute recurrent headache: a potentially useful marker for migraine. *Headache*. 2005;45(10):1313-6.
108. Teepker M, Munk K, Mylius V, Haag A, Moller JC, Oertel WH, et al. Serum concentrations of s100b and NSE in migraine. *Headache*. 2009;49(2):245-52.
109. Murabayashi M, Minato M, Okuhata Y, Makimoto M, Hosono S, Masaoka N, et al. Kinetics of serum S100B in newborns with intracranial lesions. *Pediatr Int*. 2008;50(1):17-22.
110. Gazzolo D, Frigiola A, Bashir M, Iskander I, Mufeed H, Aboulgar H, et al. Diagnostic accuracy of S100B urinary testing at birth in full-term asphyxiated newborns to predict neonatal death. *PLoS One*. 2009;4(2):e4298.
111. Berger RP, Pierce MC, Wisniewski SR, Adelson PD, Clark RS, Ruppel RA, et al. Neuron-specific enolase and S100B in cerebrospinal fluid after severe traumatic brain injury in infants and children. *Pediatrics*. 2002;109(2):E31.
112. Ingebrigtsen T, Romner B. Serial S-100 protein serum measurements related to early magnetic resonance imaging after minor head injury. Case report. *J Neurosurg*. 1996;85(5):945-8.
113. Ingebrigtsen T, Romner B, Trumpy JH. Management of minor head injury: the value of early computed tomography and serum protein S-100 measurements. *J Clin Neurosci*. 1997;4(1):29-33.
114. Sorci G, Bianchi R, Riuzzi F, Tubaro C, Arcuri C, Giambanco I, et al. S100B Protein, A Damage-Associated Molecular Pattern Protein in the Brain and Heart, and Beyond. *Cardiovasc Psychiatry Neurol*. 2010;2010.
115. Roje Z, Racic G, Dogas Z, Pisac VP, Timms M. Postoperative morbidity and histopathologic characteristics of tonsillar tissue following coblation tonsillectomy in children: a prospective randomized single-blind study. *Coll Antropol*. 2009;33(1):293-8.
116. Andrasevic AT, Baudoin T, Vukelic D, Matanovic SM, Bejuk D, Puzevski D, et al. [ISKRA guidelines on sore throat: diagnostic and therapeutic approach--Croatian national guidelines]. *Lijec Vjesn*. 2009;131(7-8):181-91.
117. Hope A, Woolman PS, Gray WM, Asbury AJ, Millar K. A system for psychomotor evaluation; design, implementation and practice effects in volunteers. *Anaesthesia*. 1998;53(6):545-50.

118. Bujas Z. Psychophysiological studies of some aspects of fatigue and rest. *Arh Hig Rada Toksikol.* 1968;19:Suppl 1:27-40.
119. Grant SA, Millar K, Kenny GN. Blood alcohol concentration and psychomotor effects. *Br J Anaesth.* 2000;85(3):401-6.
120. Herbert M, Healy TE, Bourke JB, Fletcher IR, Rose JM. Profile of recovery after general anaesthesia. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1983;286(6377):1539-42.
121. Price CC, Garvan CW, Monk TG. Type and severity of cognitive decline in older adults after noncardiac surgery. *Anesthesiology.* 2008;108(1):8-17.
122. Kain ZN, Mayes LC, Cicchetti DV, Bagnall AL, Finley JD, Hofstadter MB. The Yale Preoperative Anxiety Scale: how does it compare with a "gold standard"? *Anesth Analg.* 1997;85(4):783-8.
123. Stargatt R, Davidson AJ, Huang GH, Czarnecki C, Gibson MA, Stewart SA, et al. A cohort study of the incidence and risk factors for negative behavior changes in children after general anesthesia. *Paediatr Anaesth.* 2006;16(8):846-59.
124. Benko M. Comparison of the genome of ovine adenovirus types 1 through 5 by restriction enzyme analysis and DNA hybridisation. *Acta Vet Hung.* 2000;48(4):477-84.
125. Jenkins BN, Kain ZN, Kaplan SH, Stevenson RS, Mayes LC, Guadarrama J, et al. Revisiting a measure of child postoperative recovery: development of the Post Hospitalization Behavior Questionnaire for Ambulatory Surgery. *Paediatr Anaesth.* 2015;25(7):738-45.
126. Avidan MS, Zhang L, Burnside BA, Finkel KJ, Searleman AC, Selvidge JA, et al. Anesthesia awareness and the bispectral index. *N Engl J Med.* 2008;358(11):1097-108.
127. Steward DJ. A simplified scoring system for the post-operative recovery room. *Can Anaesth Soc J.* 1975;22(1):111-3.
128. Jevtovic-Todorovic V, Absalom AR, Blomgren K, Brambrink A, Crosby G, Culley DJ, et al. Anaesthetic neurotoxicity and neuroplasticity: an expert group report and statement based on the BJA Salzburg Seminar. *Br J Anaesth.* 2013;111(2):143-51.
129. Disma N, Mondardini MC, Terrando N, Absalom AR, Bilotta F. A systematic review of methodology applied during preclinical anesthetic neurotoxicity studies: important issues and lessons relevant to the design of future clinical research. *Paediatr Anaesth.* 2016;26(1):6-36.

130. Shen X, Dong Y, Xu Z, Wang H, Miao C, Soriano SG, et al. Selective anesthesia-induced neuroinflammation in developing mouse brain and cognitive impairment. *Anesthesiology*. 2013;118(3):502-15.
131. Flick RP, Katusic SK, Colligan RC, Wilder RT, Voigt RG, Olson MD, et al. Cognitive and behavioral outcomes after early exposure to anesthesia and surgery. *Pediatrics*. 2011;128(5):e1053-61.
132. Sprung J, Flick RP, Katusic SK, Colligan RC, Barbaresi WJ, Bojanic K, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder after early exposure to procedures requiring general anesthesia. *Mayo Clin Proc*. 2012;87(2):120-9.
133. Wilder RT, Flick RP, Sprung J, Katusic SK, Barbaresi WJ, Mickelson C, et al. Early exposure to anesthesia and learning disabilities in a population-based birth cohort. *Anesthesiology*. 2009;110(4):796-804.
134. Kain ZN. Postoperative maladaptive behavioral changes in children: incidence, risks factors and interventions. *Acta Anaesthesiol Belg*. 2000;51(4):217-26.
135. Fortier MA, Del Rosario AM, Rosenbaum A, Kain ZN. Beyond pain: predictors of postoperative maladaptive behavior change in children. *Paediatr Anaesth*. 2010;20(5):445-53.
136. Karling M, Stenlund H, Hagglof B. Behavioural changes after anaesthesia: validity and liability of the Post Hospitalization Behavior Questionnaire in a Swedish paediatric population. *Acta Paediatr*. 2006;95(3):340-6.
137. Kain ZN, Wang SM, Mayes LC, Krivutza DM, Teague BA. Sensory stimuli and anxiety in children undergoing surgery: a randomized, controlled trial. *Anesth Analg*. 2001;92(4):897-903.
138. Kain ZN, Caldwell-Andrews AA, Weinberg ME, Mayes LC, Wang SM, Gaal D, et al. Sevoflurane versus halothane: postoperative maladaptive behavioral changes: a randomized, controlled trial. *Anesthesiology*. 2005;102(4):720-6.
139. Kotiniemi LH, Ryhanen PT. Behavioural changes and children's memories after intravenous, inhalation and rectal induction of anaesthesia. *Paediatr Anaesth*. 1996;6(3):201-7.
140. Kain ZN, Caldwell-Andrews AA. Preoperative psychological preparation of the child for surgery: an update. *Anesthesiol Clin North America*. 2005;23(4):597-614.

141. Karling M, Hagglof B. Child behaviour after anaesthesia: association of socioeconomic factors and child behaviour checklist to the Post-Hospital Behaviour Questionnaire. *Acta Paediatr.* 2007;96(3):418-23.
142. Falcone T, Janigro D, Lovell R, Simon B, Brown CA, Herrera M, et al. S100B blood levels and childhood trauma in adolescent inpatients. *J Psychiatr Res.* 2015;62:14-22.
143. Li X, Wilder-Smith CH, Kan ME, Lu J, Cao Y, Wong RK. Combat-training stress in soldiers increases S100B, a marker of increased blood-brain-barrier permeability, and induces immune activation. *Neuro Endocrinol Lett.* 2014;35(1):58-63.
144. Andrews JA, Neises KD. Cells, biomarkers, and post-traumatic stress disorder: evidence for peripheral involvement in a central disease. *J Neurochem.* 2012;120(1):26-36.
145. Winnerkvist A, Anderson RE, Hansson LO, Rosengren L, Estrera AE, Huynh TT, et al. Multilevel somatosensory evoked potentials and cerebrospinal proteins: indicators of spinal cord injury in thoracoabdominal aortic aneurysm surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2007;31(4):637-42.
146. Anderson RE, Winnerkvist A, Hansson LO, Nilsson O, Rosengren L, Settergren G, et al. Biochemical markers of cerebrospinal ischemia after repair of aneurysms of the descending and thoracoabdominal aorta. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2003;17(5):598-603.
147. Saranteas T, Tachmintzis A, Katsikeris N, Lykoudis E, Mourouzis I, Anteriotis D, et al. Perioperative thyroid hormone kinetics in patients undergoing major oral and maxillofacial operations. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007;65(3):408-14.
148. Otto M, Holthusen S, Bahn E, Sohnchen N, Wiltfang J, Geese R, et al. Boxing and running lead to a rise in serum levels of S-100B protein. *Int J Sports Med.* 2000;21(8):551-5.
149. Dietrich MO, Tort AB, Schaf DV, Farina M, Goncalves CA, Souza DO, et al. Increase in serum S100B protein level after a swimming race. *Can J Appl Physiol.* 2003;28(5):710-6.
150. Hasselblatt M, Mooren FC, von Ahsen N, Keyvani K, Fromme A, Schwarze-Eicker K, et al. Serum S100beta increases in marathon runners reflect extracranial release rather than glial damage. *Neurology.* 2004;62(9):1634-6.

151. Gazzolo D, Florio P, Zullino E, Giovannini L, Scopesi F, Bellini C, et al. S100B protein increases in human blood and urine during stressful activity. *Clin Chem Lab Med.* 2010;48(9):1363-5.
152. Schroeter ML, Sacher J, Steiner J, Schoenknecht P, Mueller K. Serum S100B represents a new biomarker for mood disorders. *Curr Drug Targets.* 2013;14(11):1237-48.
153. Steiner J, Schiltz K, Walter M, Wunderlich MT, Keilhoff G, Brisch R, et al. S100B serum levels are closely correlated with body mass index: an important caveat in neuropsychiatric research. *Psychoneuroendocrinology.* 2010;35(2):321-4.
154. Steiner J, Bogerts B, Schroeter ML, Bernstein HG. S100B protein in neurodegenerative disorders. *Clin Chem Lab Med.* 2011;49(3):409-24.
155. Stroick M, Fatar M, Ragoschke-Schumm A, Fassbender K, Bertsch T, Hennerici MG. Protein S-100B--a prognostic marker for cerebral damage. *Curr Med Chem.* 2006;13(25):3053-60.
156. O'Connell K, Thakore J, Dev KK. Levels of S100B are raised in female patients with schizophrenia. *BMC Psychiatry.* 2013;13:146.
157. Gazzolo D, Michetti F, Bruschetti M, Marchese N, Lituania M, Mangraviti S, et al. Pediatric concentrations of S100B protein in blood: age- and sex-related changes. *Clin Chem.* 2003;49(6 Pt 1):967-70.
158. Holtkamp K, Buhren K, Ponath G, von Eiff C, Herpertz-Dahlmann B, Hebebrand J, et al. Serum levels of S100B are decreased in chronic starvation and normalize with weight gain. *J Neural Transm.* 2008;115(6):937-40.
159. Kalimeris K, Kouni S, Kostopanagiotou G, Nomikos T, Fragopoulou E, Kakisis J, et al. Cognitive function and oxidative stress after carotid endarterectomy: comparison of propofol to sevoflurane anesthesia. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2013;27(6):1246-52.
160. Kanbak M, Saricaoglu F, Akinici SB, Oc B, Balci H, Celebioglu B, et al. The effects of isoflurane, sevoflurane, and desflurane anesthesia on neurocognitive outcome after cardiac surgery: a pilot study. *Heart Surg Forum.* 2007;10(1):36-41.
161. Rohan D, Buggy DJ, Crowley S, Ling FK, Gallagher H, Regan C, et al. Increased incidence of postoperative cognitive dysfunction 24 hr after minor surgery in the elderly. *Can J Anaesth.* 2005;52(2):137-42.

162. Topjian AA, Lin R, Morris MC, Ichord R, Drott H, Bayer CR, et al. Neuron-specific enolase and S-100B are associated with neurologic outcome after pediatric cardiac arrest. *Pediatr Crit Care Med*. 2009;10(4):479-90.
163. Lindberg L, Olsson AK, Anderson K, Jogi P. Serum S-100 protein levels after pediatric cardiac operations: a possible new marker for postperfusion cerebral injury. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1998;116(2):281-5.
164. Azapagasi E, Alehan F, Saygi S, Bayraktar N, Yazici AC. Serum concentrations of neuron-specific enolase in pediatric migraine. *Turk J Pediatr*. 2012;54(2):150-5.
165. Borgeat A, Wilder-Smith OH, Suter PM. The nonhypnotic therapeutic applications of propofol. *Anesthesiology*. 1994;80(3):642-56.
166. Barann M, Linden I, Witten S, Urban BW. Molecular actions of propofol on human 5-HT<sub>3A</sub> receptors: enhancement as well as inhibition by closely related phenol derivatives. *Anesth Analg*. 2008;106(3):846-57.
167. Konig MW, Varughese AM, Brennen KA, Barclay S, Shackelford TM, Samuels PJ, et al. Quality of recovery from two types of general anesthesia for ambulatory dental surgery in children: a double-blind, randomized trial. *Paediatr Anaesth*. 2009;19(8):748-55.
168. Aouad MT, Yazbeck-Karam VG, Nasr VG, El-Khatib MF, Kanazi GE, Bleik JH. A single dose of propofol at the end of surgery for the prevention of emergence agitation in children undergoing strabismus surgery during sevoflurane anesthesia. *Anesthesiology*. 2007;107(5):733-8.
169. Aguilera IM, Patel D, Meakin GH, Masterson J. Perioperative anxiety and postoperative behavioural disturbances in children undergoing intravenous or inhalation induction of anaesthesia. *Paediatr Anaesth*. 2003;13(6):501-7.
170. Abu-Shahwan I. Effect of propofol on emergence behavior in children after sevoflurane general anesthesia. *Paediatr Anaesth*. 2008;18(1):55-9.
171. Kol IO, Egilmez H, Kaygusuz K, Gursoy S, Mimaroglu C. Open-label, prospective, randomized comparison of propofol and sevoflurane for laryngeal mask anesthesia for magnetic resonance imaging in pediatric patients. *Clin Ther*. 2008;30(1):175-81.
172. Bryan YF, Hoke LK, Taghon TA, Nick TG, Wang Y, Kennedy SM, et al. A randomized trial comparing sevoflurane and propofol in children undergoing MRI scans. *Paediatr Anaesth*. 2009;19(7):672-81.



173. Dahmani S, Stany I, Brasher C, Lejeune C, Bruneau B, Wood C, et al. Pharmacological prevention of sevoflurane- and desflurane-related emergence agitation in children: a meta-analysis of published studies. *Br J Anaesth*. 2010;104(2):216-23.
174. Kim JM, Lee JH, Lee HJ, Koo BN. Comparison of emergence time in children undergoing minor surgery according to anesthetic: desflurane and sevoflurane. *Yonsei Med J*. 2013;54(3):732-8.
175. Kain ZN, Caramico LA, Mayes LC, Genevro JL, Bornstein MH, Hofstadter MB. Preoperative preparation programs in children: a comparative examination. *Anesth Analg*. 1998;87(6):1249-55.
176. Holt L, Maxwell B. Pediatric orientation programs. Hospital tours allay children's fears. *AORN J*. 1991;54(3):530-2, 4-6, 8-40.
177. Stewart EJ, Algren C, Arnold S. Preparing children for a surgical experience. *Today's OR Nurse*. 1994;16(2):9-14.
178. Forsyth D. The Place of Psychology in the Medical Curriculum. *Proc R Soc Med*. 1932;25(8):1200-12.
179. Fortier MA, Bunzli E, Walthall J, Olshansky E, Saadat H, Santistevan R, et al. Web-based tailored intervention for preparation of parents and children for outpatient surgery (WebTIPS): formative evaluation and randomized controlled trial. *Anesth Analg*. 2015;120(4):915-22.
180. McGraw T, Kendrick A. Oral midazolam premedication and postoperative behaviour in children. *Paediatr Anaesth*. 1998;8(2):117-21.
181. Vagnoli L, Caprilli S, Messeri A. Parental presence, clowns or sedative premedication to treat preoperative anxiety in children: what could be the most promising option? *Paediatr Anaesth*. 2010;20(10):937-43.
182. Vagnoli L, Caprilli S, Robiglio A, Messeri A. Clown doctors as a treatment for preoperative anxiety in children: a randomized, prospective study. *Pediatrics*. 2005;116(4):563-7.
183. Strom S. Preoperative evaluation, premedication, and induction of anesthesia in infants and children. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2012;25(3):321-5.
184. Kain ZN, Hofstadter MB, Mayes LC, Krivutza DM, Alexander G, Wang SM, et al. Midazolam: effects on amnesia and anxiety in children. *Anesthesiology*. 2000;93(3):676-84.

185. Viitanen H, Annila P, Viitanen M, Tarkkila P. Premedication with midazolam delays recovery after ambulatory sevoflurane anesthesia in children. *Anesth Analg.* 1999;89(1):75-9.
186. Fortier MA, Kain ZN. Pain after pediatric surgery. *Pain.* 2015;156(11):2111-2.
187. Kain ZN, Caldwell-Andrews AA, Krivutza DM, Weinberg ME, Gaal D, Wang SM, et al. Interactive music therapy as a treatment for preoperative anxiety in children: a randomized controlled trial. *Anesth Analg.* 2004;98(5):1260-6.
188. Akinci SB, Kose EA, Ocal T, Aypar U. The effects of maternal presence during anesthesia induction on the mother's anxiety and changes in children's behavior. *Turk J Pediatr.* 2008;50(6):566-71.
189. McCann ME, Kain ZN. The management of preoperative anxiety in children: an update. *Anesth Analg.* 2001;93(1):98-105.
190. [Postoperative cognitive dysfunction. ]. *Rev Bras Anesthesiol.* 2005;55(5):481-2.
191. Kain ZN, Maclaren J, Weinberg M, Huszti H, Anderson C, Mayes L. How many parents should we let into the operating room? *Paediatr Anaesth.* 2009;19(3):244-9.
192. Blunt B. Supporting mothers in recovery: parenting classes. *Neonatal Netw.* 2009;28(4):231-5.
193. Kain ZN, Wang SM, Caramico LA, Hofstadter M, Mayes LC. Parental desire for perioperative information and informed consent: a two-phase study. *Anesth Analg.* 1997;84(2):299-306.
194. Cummings EA, Reid GJ, Finley GA, McGrath PJ, Ritchie JA. Prevalence and source of pain in pediatric inpatients. *Pain.* 1996;68(1):25-31.
195. Kotiniemi LH, Ryhanen PT, Moilanen IK. Behavioural changes in children following day-case surgery: a 4-week follow-up of 551 children. *Anaesthesia.* 1997;52(10):970-6.
196. Kotiniemi LH, Ryhanen PT, Valanne J, Jokela R, Mustonen A, Poukkula E. Postoperative symptoms at home following day-case surgery in children: a multicentre survey of 551 children. *Anaesthesia.* 1997;52(10):963-9.
197. Meisel V, Chellew K, Ponsell E, Ferreira A, Bordas L, Garcia-Banda G. [The effect of "hospital clowns" on distress and maladaptive behaviours of children who are undergoing minor surgery]. *Psicothema.* 2009;21(4):604-9.
198. Astrand R, Romner B, Lanke J, Uden J. Reference values for venous and capillary S100B in children. *Clin Chim Acta.* 2011;412(23-24):2190-3.

199. Monk TG, Weldon BC. Does depth of anesthesia monitoring improve postoperative outcomes? *Curr Opin Anaesthesiol.* 2011;24(6):665-9.
200. Sinner B, Becke K, Engelhard K. General anaesthetics and the developing brain: an overview. *Anaesthesia.* 2014;69(9):1009-22.

## 7. SAŽETAK

### **POVEZANOST VRSTE ANESTEZIJE, KOGNITIVNE FUNKCIJE, POSLIJEOPERACIJSKE PROMJENE PONAŠANJA I RAZINE PROTEINA S100B NAKON ADENOTONZILEKTOMIJE U DJECE**

Cilj istraživanja bio je utvrditi povezanost između vrste anestezije, kognitivne funkcije, negativnih poslijeoperacijskih promjena ponašanja i razine neurološkog biomarkera proteina S100B. Prospektivna studija provedena je u KBC Split u 64 djece (dob 6-13, ASA I-II) nakon elektivne adenotonzilektomije. Djeca su bila randomizirana u dvije skupine: intravenska (n = 32) i inhalacijska (n = 32). U intravenskoj skupini indukcija u anesteziju je učinjena propofolom, fentanilom i vekuronijumom i održavana kontinuiranom infuzijom propofola. U inhalacijskoj skupini indukcija je učinjena fentanilom, sevofluranom i vekuronijumom, te održavana sevofluranom. Anesteziolog koji je anestezirao djecu i otorinolaringolog koji ih je operirao, bio je isti za svu djecu.

Kognitivnu funkciju procijenili smo primjenom dvaju testova različite složenosti (PsychE test): jednostavno vrijeme reakcije i paralelno vrijeme reakcije. Svako dijete je prošlo testiranje prije operacije, 2 sata i 24 sata nakon operacije. Procjena negativnih poslijeoperacijskih promjena ponašanja je učinjena upitnikom Post Hospitalization Behavior Questionnaire (PHBQ - 27 pitanja u 6 podljestvica). Protein S100B smo odredili u serumu djece koristeći imunokemijsku metodu "ECLIA".

U kognitivnom funkcioniranju prije anestezije, te 2 h i 24 sata nakon anestezije nije bilo jednoznačnih i jednosmjernih razlika između inhalacijske i intravenske anestezije. Djeca su postizala lošije rezultate u jednostavnom vremenu reakcije nakon inhalacijske anestezije, a nakon intravenske anestezije, lošiji rezultati su bili u paralelnom vremenu reakcije.

Broj negativnih poslijeoperacijskih promjena ponašanja, u svih 6 podljestvica PHBQ upitnika, bio je u svim točkama mjerenja statistički značajno manji u intravenskoj skupini u odnosu na inhalacijsku skupinu u ; separacijskoj anksioznosti, općoj anksioznosti, apatija/povlačenje, poremećaju hranjenja i agresiji prema autoritetu.

Vrijednosti neurološkog biomarkera S100B značajno su bile povećane nakon opće anestezije u odnosu na prijeoperacijske vrijednosti, no nije bilo razlike između dvije vrste anestezije.

Na temelju rezultata našeg istraživanja, prednost ima korištenje totalne intravenske tehnike u odnosu na inhalacijsku, za operacije adenotonzilektomije u djece.

## 8. SUMMARY

### **THE CORRELATION AMONG THE TYPE OF ANESTHESIA, COGNITIVE DYSFUNCTION, POSTOPERATIVE BEHAVIOURAL CHANGES AND S100B LEVELS AFTER ADENOTONSILLECTOMY IN CHILDREN**

The aim of the investigation was to determine the relationship among types of anesthesia, cognitive assessment, negative postoperative behavior changes and the level of neurological biomarkers protein S100B. Prospective study was conducted at the University Hospital Split on 64 children (aged 6-13, ASA I-II) undergoing elective adenotonsillectomy. The children were randomized into 2 groups: TIVA (n = 32) and sevoflurane (n = 32). In TIVA group anesthesia was induced with propofol, fentanyl and vecuronium and maintained with continuous infusion of propofol. In sevoflurane group, anesthesia was induced with fentanyl, sevoflurane and vecuronium and maintained with sevoflurane. In all patients, surgery was performed by the same surgeon and anaesthesia was administered by the same anaesthesiologist.

Cognitive assessment was conducted with two psychomotor evaluation tests (PsychE): simple reaction time and dual task. Each subject was examined preoperatively, 2 h and 24h after surgery. Evaluation of negative postoperative behavioral changes were performed with the Post Hospitalization Behavior Questionnaire (PHBQ:- 27 items describing six subscales). The PHBQ was filled out by parents at postoperative days 1, 3, 7 and 14, and 6 months after surgery. S100B assays were performed using the electrochemiluminescence immunoassay “ECLIA”.

There were no unambiguous one-way differences between TIVA and sevoflurane group in cognitive function before anaesthesia, 2 hours and 24 hours after anaesthesia. Children had poorer results in simple reaction time after inhalation anaesthesia, while after TIVA, worse results were in dual task.

The number of NPOBCs in all six PHBQ subscales at all follow-up time points was statistically significantly smaller in the TIVA group than in group S. The greatest difference was noticed in the separation anxiety subscale, general anxiety, apathy/withdrawal, eating disturbances, aggression towards authority and sleep anxiety.

The values of neurological biomarker S100B were significantly increased after general anesthesia with regard to preoperative values, but there were no differences regarding the 2 types of anaesthesia.

Based on the results of our research, we prefer the use of total intravenous techniques over inhalation, for adenotonsillectomy in children.

## 9. PRILOZI

### Prilog 1. : Upitnik za samoprocjenu anksioznosti roditelja (Ljestvica anksioznosti prema Becku)

	NIKAD	PONEKAD	ČESTO	GOTOVO STALNO
Obamrlost ili trnjenje	0	1	2	3
Osjećaj vrućine	0	1	2	3
Klecanje nogu	0	1	2	3
Nemogućnost opuštanja	0	1	2	3
Strah da će se dogoditi najgore	0	1	2	3
Vrtoglavica ili omaglica	0	1	2	3
Lupanje ili brzo udaranje srca	0	1	2	3
Nesigurnost, nestabilnost	0	1	2	3
Prestrašenost, užasnutost	0	1	2	3
Nervoza	0	1	2	3
Osjećaj gušenja	0	1	2	3
Drhtanje ruku	0	1	2	3
Drhtavost	0	1	2	3
Strah od gubitka kontrole	0	1	2	3
Poteškoće disanja	0	1	2	3
Strah od umiranja	0	1	2	3
Napad straha	0	1	2	3
Teškoće u probavnom sustavu ili nelagoda u trbuhu	0	1	2	3
Klonulost (slabost)	0	1	2	3
Užarenost lica	0	1	2	3
Pretjerano znojenje	0	1	2	3





## B. VOKALIZACIJA

0. Kodiranje nije moguće (dijete se ne može vidjeti ili čuti).
1. Čita (ne vokalizira, ali je to prikladno za aktivnost kojom se bavi), postavlja pitanja, komentira, brblja, smije se, spremno odgovara na pitanja, ali općenito je tiho; dijete je premaleno za razgovor u socijalnim situacijama ili je prezauzeto igrom da bi odgovorilo.
2. Odraslina odgovara, ali šapće, govori „bebasto“, jedino klima glavom.
3. Tiho, bez zvukova, ne odgovara odraslina.
4. Ječi, stenje ili tiho plače.
5. Plače ili povremeno vrisne „ne“.
6. Plače, glasno vrišti ili prigušeno (čuje se kroz masku).

## C. EMOCIONALNA EKSPRESIVNOST

0. Kodiranje nije moguće (dijete se ne može vidjeti ili čuti).
1. Izrazito zadovoljno, smije se ili je koncentrirano na igru.
2. Neutralno, nema vidljive facijalne ekspresije.
3. Zabrinuto do ustrašeno, tužno ili ima oči pune suza.
4. Nesretno, krajnje uznemireno, plače, eventualno ima „velike oči“ od straha.

## D. STANJE OČITE UZNEMIRENOSTI

0. Kodiranje nije moguće (dijete nije vidljivo).

1. Oprezno, povremeno gleda oko sebe, primjećuje/gleda što mu anesteziolog čini (može biti opušteno).
2. Povučeno, mirno sjedi i šuti, eventualno siše palac ili mu je lice okrenuto prema odraslima.
3. Oprezno, brzo gleda oko sebe, eventualno se trzne na zvukove, oči široke, tijelo napeto.
4. Uspaničeno ječi, eventualno je uplakano ili gura druge od sebe, okreće se od svih.

## E. POTREBA ZA RODITELJIMA

0. Kodiranje nije moguće (dijete nije u vidokrugu).

1. Zaokupljeno je igrom ili drugom aktivnošću koja je prikladna dobi i nema potrebu za roditeljem, sjedi besposleno i nema potrebu za roditeljima; eventualno je u interakciji s roditeljem ukoliko roditelj inicira kontakt.
2. Traži blizinu roditelja (prilazi i govori roditelju koji je inače miran i tih), traži i prihvaća utjehu, eventualno se oslanja na roditelja.
3. Gleda roditelje, tiho je, očito motri postupke, ne traži kontakt ili utjehu, ali ih prihvaća ako se ponude ili se privija uz roditelje.
4. Drži roditelje na distanci ili se aktivno odvaja od njih, može odgurivati roditelje ili se očajnički privija uz njih, ne puštajući ih od sebe.

### Prilog 3.: Upitnik o poslijeoperacijskim promjenama ponašanja u djece

1.	Ljuti li se Vaše dijete, navečer, zbog odlaska na spavanje?	0	1	2	3	4	5
2.	Pravi li Vaše dijete probleme oko jela?	0	1	2	3	4	5
3.	Provodi li Vaše dijete vrijeme samo sjedeći ili ležeći, ne radeći ništa?	0	1	2	3	4	5
4.	Treba li Vaše dijete dudu varalicu?	0	1	2	3	4	5
5.	Čini li Vam se da se dijete boji izaći iz kuće s Vama?	0	1	2	3	4	5
6.	Je li Vaše dijete nezainteresirano za ono što se događa oko njega/ nje?	0	1	2	3	4	5
7.	Mokri li Vaše dijete u postelju noću?	0	1	2	3	4	5
8.	Grize li Vaše dijete nokte?	0	1	2	3	4	5
9.	Uznemiri li se Vaše dijete kad ga ostavite samo nekoliko minuta?	0	1	2	3	4	5
10.	Treba li Vaše dijete puno pomoći kad nešto radi?	0	1	2	3	4	5
11.	Je li Vaše dijete teško zainteresirati za igru?	0	1	2	3	4	5
12.	Čini li Vam se da Vaše dijete izbjegava ili se boji novog ili novih stvari?	0	1	2	3	4	5
13.	Donosi li Vaše dijete teško odluku?	0	1	2	3	4	5
14.	Ima li Vaše dijete ispade bijesa, ljutnje?	0	1	2	3	4	5
15.	Je li Vam teško uspostaviti komunikaciju s Vašim djetetom?	0	1	2	3	4	5
16.	Čini li Vam se da se Vaše dijete uznemiri kad netko spomene bolnicu i doktore?	0	1	2	3	4	5
17.	Slijedi li Vas dijete svugdje po kući?	0	1	2	3	4	5
18.	Pokušava li Vaše dijete dobiti ili zadržati Vašu pozornost?	0	1	2	3	4	5
19.	Boji li se Vaše dijete mraka?	0	1	2	3	4	5
20.	Ima li Vaše dijete ružne snove noću, budi li se i plače po noći?	0	1	2	3	4	5
21.	Ima li Vaše dijete neredovitu stolicu?	0	1	2	3	4	5
22.	Ima li Vaše dijete problema s uspavlivanjem, navečer?	0	1	2	3	4	5
23.	Srami li se ili boji, Vaše dijete, stranaca?	0	1	2	3	4	5
24.	Ima li Vaše dijete slab apetit?	0	1	2	3	4	5
25.	Čini li Vam se da je vaše dijete sklono neposluhu?	0	1	2	3	4	5
26.	Razbija li Vaše dijete igračke ili druge stvari?	0	1	2	3	4	5
27.	Siše li Vaše dijete prste ili palac?	0	1	2	3	4	5

0 - PONAŠANJA NIJE BILO NITI PRIJE OPERACIJE, NITI SE JAVILO NAKON OPERACIJE

1 - PUNO MANJE NEGO PRIJE OPERACIJE

2 - MANJE NEGO PRIJE OPERACIJE

3 - ISTO KAO PRIJE OPERACIJE

4 - VIŠE NEGO PRIJE OPERACIJE

5 - PUNO VIŠE NEGO PRIJE OPERACIJE

Napomena: roditelji upitnik ispunjavaju 1, 3, 7 i 14 dan te 6 mjeseci nakon operacijskog zahvata.

## Prilog 4.: Upitnik o promjenama tijekom operacije

IME I PREZIME:

DATUM I GODINA ROĐENJA:

TV I TT:

DATUM I SAT OPERACIJE:

UVJETI ZA INTUBACIJU:

### 1. Krieg tracheal intubation rezultat (KTI)

LARINGOSKOPIJA	laka	zadovoljavajuća	teška	nemoguća
GLASNICE	otvorene	pomične	poluzatvorene	zatvorene
KAŠLJANJE	nema	dijafragma	umjereno	teško
BODOVI	1	2	3	4
REZULTAT	3-4 izvrsno	5-7 dobro	8-10 loše	11-12 jako loše

### 2. Copenhagen Concensus Conference rezultat (CCC rezultat)

LARINGOSKOPIJA	lagana	srednje	teška
GLASNICE			
Pozicija	abdukcija	srednji	zatvoreno
Pokreti	nema	pomične	zatvaraju se
REAKCIJA NA INTUBACIJU			
Ekstremiteti	nema	lagano	značajno
Kašljanje	nema	dijafragma	više od 10 sec
REZULTAT	izvrsno	dobro	loše

CCC: Bilo koji rezultat koji je označen kao loš - klinički neprihvatljivo; Rezultat koji je izvrstan ili dobar - klinički prihvatljivi; Svi rezultati izvrsni - klinički prihvatljivi

### 3. Klinički parametri

IMPRESIJA OPERATERA O RELAKSACIJI ČELJUSTI:	Loša	Slaba	Dobra	Izvrсна	
KOMPLIKACIJE ZA VRIJEME ANESTEZIJE :	Bol pri injiciranju lijekova	Apneja	Kašalj	Laringealni spazam	Desaturacija
INDIKACIJE ZA OPERACIJU :	Tonzilitis	OSA	Tonzilitis i OSA		
VRIJEME INTUBACIJE (s) :					
TRAJANJE INTUBACIJE (s) :					
VRIJEME OPERACIJE (min) :					
VRIJEME EKSTUBACIJE (min)					
VRIJEME OTVARANJA OČIJU (min) :					

### Prilog 5.: Upitnik o promjenama neposredno nakon operacije adenotonzilektomije

#### PONV

		1 min	10 min	20 min	30 min	60 min	otput
Bez mučnine i povraćanja	0						
Mučnina bez povraćanja	1						
1 epizoda povraćanja u 30 min	2						
Perzistentna mučnina ( >30 min) ili dvije ili više epizoda povraćanja u 30 min	3						

## PAED rezultat

Vrijeme nakon ekstubacije	1 min	10 min	20 min	30 min	60 min	otput
Dijete postiže kontakt očima	4-nimalo 3-samo malo 2-malo 1-jako 0-izrazito	4-nimalo 3-samo malo 2-malo 1-jako 0-izrazito	4-nimalo 3-samo malo 2-malo 1-jako 0-izrazito	4-nimalo 3-samo malo 2-malo 1-jako 0-izrazito	4-nimalo 3-samo malo 2-malo 1-jako 0-izrazito	4-nimalo 3-samo malo 2-malo 1-jako 0-izrazito
Dijete ima svrsishodne pokrete	4-nimalo 3-samo malo 2-malo 1-jako 0-izrazito	4-nimalo 3-samo malo 2-malo 1-jako 0-izrazito	4-nimalo 3-samo malo 2-malo 1-jako 0-izrazito	4-nimalo 3-samo malo 2-malo 1-jako 0-izrazito	4-nimalo 3-samo malo 2-malo 1-jako 0-izrazito	4-nimalo 3-samo malo 2-malo 1-jako 0-izrazito
Dijete je svjesno svoje okoline	4-nimalo 3-samo malo 2-malo 1-jako 0-izrazito	4-nimalo 3-samo malo 2-malo 1-jako 0-izrazito	4-nimalo 3-samo malo 2-malo 1-jako 0-izrazito	4-nimalo 3-samo malo 2-malo 1-jako 0-izrazito	4-nimalo 3-samo malo 2-malo 1-jako 0-izrazito	4-nimalo 3-samo malo 2-malo 1-jako 0-izrazito
Dijete je nemirno	0-nimalo 1-samo malo 2-malo 3- jako 4-izrazito	0-nimalo 1-samo malo 2-malo 3- jako 4-izrazito	0-nimalo 1-samo malo 2-malo 3- jako 4-izrazito	0-nimalo 1-samo malo 2-malo 3- jako 4-izrazito	0-nimalo 1-samo malo 2-malo 3- jako 4-izrazito	0-nimalo 1-samo malo 2-malo 3- jako 4-izrazito
Dijete je neutješno	0-nimalo 1-samo malo 2-malo 3- jako 4-izrazito	0-nimalo 1-samo malo 2-malo 3- jako 4-izrazito	0-nimalo 1-samo malo 2-malo 3- jako 4-izrazito	0-nimalo 1-samo malo 2-malo 3- jako 4-izrazito	0-nimalo 1-samo malo 2-malo 3- jako 4-izrazito	0-nimalo 1-samo malo 2-malo 3- jako 4-izrazito

## Oporavak prema Steward ljestvici

		skor	PACU	5 min	15 min	30 min	60 min	otput
VENTILACIJA	Zahijeva održavanje dišnog puta	0						
	Održava dobro dišne putove	1						
	Kašljanje na zapovijed	2						
BUDNOST	Ne odgovara	0						
	Odgovara na podražaj	1						
	Potpuno budno	2						
MOTORIKA	Nema motorike	0						
	Nesvrshodni pokreti	1						
	Svrshodni pokreti	2						

## Oporavak prema Aldrete ljestvici

			PACU	10 min	20 min	30 min	60min	otput
AKTIVNOST	4 ekstremiteta	2						
	2 ekstremiteta	1						
	0 ekstremiteta	0						
DISANJE	Diše duboko i može se nakašljati	2						
	Dispneja, plitko ili ograničeno disanje	1						
	Apneja	0						
CIRKULACIJA	BP + 20 mmHg	2						
	BP + 20 -50 mmHg	1						
	BP +50 mmHg	0						
SVIJEST	Potpuno budan	2						
	Odgovara na poziv	1						
	Ne odgovara	0						
BOJA	Normalna	2						
	Siva, žuta	1						
	Cijanoza	0						



## 10. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 7. travnja 1972. godine u Rijeci, a osnovnu i srednju školu završila sam u Splitu. Akademske godine 1990/91. upisala sam Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, u trajanju od 12 semestara, na kojem sam diplomirala u srpnju 1996. godine i stekla zvanje doktora medicine.

Pripravnički staž u trajanju od jedne godine obavila sam u KBC-u Zagreb, a potom položila stručni ispit, te sam od ožujka 1997. godine do travnja 2002. godine radila kao liječnik u Ustanovi za hitnu medicinsku pomoć Split.

Specijalizaciju iz anesteziologije, reanimatologije i intenzivnog liječenja za potrebe KBC-a Split započela sam u travnju 2002. godine, te sam tijekom specijalizantskog staža, u akademskoj godini 2003/04. upisala poslijediplomski doktorski studij «Klinička medicina» na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Splitu.

Tijekom specijalizacije 2002. godine upisala sam poslijediplomski tečaj prema smjernicama F.E.E.A. (Fondation Européenne d'Enseignement en Anesthésiologie) kojeg sam završila 2004. godine.

Na Katedri za anesteziologiju i intenzivnu medicinu 2011. godine izabrana sam za suradničko zvanje naslovnog asistenta za znanstveno područje biomedicine i zdravstva, polje kliničke medicinske znanosti, grana anesteziologija i reanimatologija.

Specijalistički ispit položila sam u rujnu 2006. godine i od tada radim kao specijalist anesteziologije, reanimatologije i intenzivnog liječenja.

Kao autor i koautor objavila sam više znanstvenih radova, nastavnih tekstova u udžbenicima, te kao aktivni sudionik sudjelovala na domaćim i međunarodnim kongresima i tečajevima.

Rad iz područja doktorske disertacije pod naslovom “Does total intravenous anaesthesia decrease postoperative behavioural changes after adenotonsillectomy in children?” nominiran je među 6 najboljih između 1200 radova u Barceloni, Španjolska; Euroanaesthesia 2013. godine. Prikazan je kao oralna prezentacija ESA Best Abstract Prize Competition, te u obliku postera i ujedno je objavljen u knjizi sažetaka.

Rad iz doktorske disertacije pod naslovom “The impact of general anaesthesia for elective adenotonsillectomy in children aged 6-13 years on biomarkers of cerebral injury S100B

and NSE” je prikazan u lipnju 2014. godine kao poster prezentacija u Stockholmu, Švedska; Euroanaesthesia 2014 i tiskan u knjizi sažetaka.

Na kongresu anesteziologa Euroanaesthesia 2015 koji se održao u Berlinu u lipnju 2015. godine, prezentirani su moji radovi iz područja doktorske disertacije pod naslovom: „Postoperative cognitive dysfunction in children: comparison of TIVA and sevoflurane“ i „Girls 6-13 years old have increased risk of immediate postoperative cognitive dysfunction; prospective cohort study“. Oba rada tiskana su u knjizi sažetaka, a posljednji rad proglašen je i najboljim u svojem odjeljku, te sam bila moderator na navedenom europskom kongresu anesteziologa.

Rad iz područja doktorske disertacije pod naslovom „Preoperative parental anxiety affects the association between the type of anesthesia and postoperative cognitive dysfunction (POCD) in children“ uspješno je prikazan je na 5. kongresu neuroznanosti u rujnu 2015. godine u Splitu.

Na europskom kongresu anesteziologa koji se održao u svibnju 2016. godine u Londonu, prezentirala sam sljedeća dva rada iz područja doktorske disertacije: „Body mass index is an independent predictor of increase in serum S100B in children after the anesthesia with sevoflurane or propofol during elective adenotonsillectomy: Croatian prospective cohort study i „Steward Simplified Post-Anaesthetic Recovery Score can predict negative postoperative behavioural changes (NPOBC) in children after discharge from the hospital; Croatian prospective cohort study“. Posljednji rad je nominiran među 10 najboljih.

Na 1. hrvatskom kongresu o mentalnom zdravlju djece i mladih s međunarodnim sudjelovanjem, održanom u listopadu 2016. godine u Zagrebu prezentirana su sljedeća dva rada iz područja doktorske disertacije „Povezanost anksioznosti djece nakon prijema u bolnicu s brzinom rješavanja kognitivnih zadataka“ i „Povezanost prijeoperacijske anksioznosti djece s brzinom rješavanja kognitivnih zadataka u djece nakon adenotonzilektomije“.

Na predstojećem europskom kongresu anesteziologa koji će se održati u lipnju 2017.godine u Genevi, prihvaćena su mi sljedeća dva rada iz područja doktorske disertacije: „Postoperative recovery characteristics: PAED score, PONV score, recovery scale (Steward and Aldrete scale) with TIVA with propofol versus inhalation anesthesia with sevoflurane for adenotonsillectomy in children“ i „Comparison of the quality of introduction of anesthesia between inhalation and intravenous techniques“.

U lipnju 2015. godine izabrana sam za delegata skupštine Hrvatske liječničke komore. Član sam Povjerenstva za međunarodnu suradnju Hrvatske liječničke komore.

U svibnju 2016. godine Ministarstvo zdravlja mi je odobrilo užu specijalizaciju iz intenzivne medicine.

U siječnju 2017. godine Povjerenstvo za priznavanje naziva primarijus Ministarstva zdravstva odlučilo je da mi se prizna naziv primarijus.

#### IZVORNI ZNANSTVENI RADOVI U CC ČASOPISIMA

1. Fabijanić D, Čulić V, Božić I, Mirić D, **Stojanović Stipić S**, Radić M, Vučinović Z. Gender differences in in-hospital mortality and mechanisms of death after the first acute myocardial infarction. *Ann Saudi Med* 2006; 26(6): 455-60.
2. **Stojanović Stipić S**, Carev M, Kardum G, Roje Z, Litre DM, Elezovic N. Are postoperative behavioural changes after adenotonsillectomy in children influenced by the type of anaesthesia?: A prospective, randomised clinical study. *Eur J Anaesthesiol.* 2015; 32(5): 311-9.
3. Jukić A, Carević V, Zekanović D, **Stojanović Stipić S**, Runjić F, Ljubković M, Fabijanić D. Impact of Percutaneous Coronary Intervention on Exercise-Induced Repolarization Changes in Patients With Stable Coronary Artery Disease. *Am J Cardiol.* 2015 Jun [Epub ahead of print].

#### OSTALI RADOVI

1. **Stojanović Stipić S**, Carev M, Roje Ž, Frankić M, Fabijanić D, Karanović N. Intravenous anaesthesia for adenoidectomy in a 3-year-old child with Kartagener syndrome and sleep disordered breathing. *Signa Vitae* 2011; 6(95): 91-3.

2. Kljajić Z, Malvić K, Roje Ž, Račić G, **Stojanović Stipić S**. Efficacy and safety of perioperative application of anesthetics and steroids in tonsillar fossa on intensity of pain in first 24 hours after tonsillectomy in adults. *HealthMed* 2012; 1704-9.
3. **Stojanović Stipić S**, Carev M, Elezovic N, Litre DM. [Early child development and emotional difficulties in hospitalized children - do we need a psychiatrist in the operating theatre?]. *Liječnički vjesnik*. 2013;135(9-10):277-8.
4. Elezović N, Carev M, **Stojanović Stipić S**, Kopic D, Radoš I, Ljubičić S. «Blind» interlaminar epidural steroid injections in lumbar spinal stenosis; effective and safe technique in elderly patients. *Periodicum biologorum*. 115 (2013) , 2; 235-238.
5. Carev M, Frankić M, Karanović N, Marinov V, **Stojanović Stipić S**, Ivančev B. Perioperacijsko krvarenje u odraslih kardiokirurških bolesnika – ima li kakvih novosti?. *Liječnički vjesnik*. 136 (2014), Supplement 4; 6-12.
6. **Stojanović Stipić S**; Carev M, Frankić M; Pavičić Perković S; Frankić G. Objavljivanje prvih Hrvatskih smjernica za dijagnostiku i liječenje hereditarnoga angioedema - golemo olakšanje za anesteziologe i liječnike hitne medicine. *Liječ Vjesn*. 136 (2014) , 9-10; 306-308.
7. Roje Ž, Škrabić V, **Stojanović Stipić S**. Coblation Tonsilloadenoidectomy - Treatment of Choice for Very Small Child. *Signa Vitae* 2014; 9(1): 1-3.

## POGLAVLJA U KNJIGAMA

1. Jukić M, **Stojanović Stipić S**. Raspodjela tekućina i elektrolita u tijelu, acido-bazični status, održavanje homeostaze. U: Jukić M, Majerić Kogler V, Husedžinović I, Sekulić A, Žunić J. *Klinička anesteziologija*. Zagreb: Medicinska naklada, 2005; 254-73.

2. Jukić M, **Stojanović Stipić S**. Potrebe za tekućinama i elektrolitima za vrijeme kirurškog zahvata U: Jukić M, Majerić Kogler V, Husedžinović I, Sekulić A, Žunić J. Klinička anesteziologija. Zagreb: Medicinska naklada, 2005; 478-83.
3. Jukić M, **Stojanović Stipić S**. Poremećaji acido-baznog statusa. U: Jukić M, Gašparović V, Husedžinović I, Majerić Kogler V, Perić M, Žunić J. Intenzivna medicina. Zagreb: Medicinska naklada, 2008; 380-90.
4. **Stojanović Stipić S**. Jukić M. Raspodjela tekućina i elektrolita u tijelu, acido-bazni status, održavanje homeostaze. U: Jukić M, Husedžinović I, Kvolik S, Majerić Kogler V, Perić M, Žunić J, Klinička anesteziologija. Zagreb: Medicinska naklada, 2013; 290-312.
5. **Stojanović Stipić S**. Anestezija za otorinolaringološke kirurške postupke U: Jukić M, Husedžinović I, Kvolik S, Majerić Kogler V, Perić M, Žunić J, Klinička anesteziologija. Zagreb: Medicinska naklada, 2013;785-793.

#### PUBLICIRANI SAŽECI S MEĐUNARODNIH KONGRESA U CC ČASOPISIMA

1. **Stojanovic Stipic S**, Carev M, Kardum G, Roje Z, Milanovic Litre D, Elezovic N. Does total intravenous anaesthesia decrease postoperative behavioral changes after adenotonsillectomy in children? Eur J Anaesthesiol 2013; 30 (Suppl 51): 2.
2. **Stojanovic Stipic S**, Carev M, Supe Domic D, Roje Z, Pavicic Perkovic S, Frankic M. The impact of general anaesthesia for elective adenotonsillectomy in children aged 6-12 years on biomarkers of cerebral injury S100B and NSE. Eur J Anaesthesiol 2014; 31 (Suppl 52): 174.
3. **Stojanovic Stipic S**, Bajic Z. Girls 6-13 years old have increased risk of immediate postoperative cognitive dysfunction; prospective cohort study. Eur J Anaesthesiol 2015; 32 (Suppl 53): 158.

4. **Stojanovic Stipic S**, Kardum G, Roje Z. Postoperative cognitive dysfunction (POCD) in children: comparison of TIVA and sevoflurane. *Eur J Anaesthesiol* 2015; 32 (Suppl 53): 160.
5. **Stojanovic Stipic S**, Bajic Z. Body mass index is an independent predictor of increase in serum S100B in children after the anesthesia with sevoflurane or propofol during elective adenotonsillectomy:Croatian prospective cohort study. *Eur J Anaesthesiol* 2016; 33 (Suppl 54).
6. **Stojanovic Stipic S**, Bajic Z, Carev M, Pavicic Perkovic S. „Steward Simplified Post-Anaesthetic Recovery Score can predict negative postoperative behavioural changes (NPOBC) in children after discharge from the hospital; Croatian prospective cohort study“. :Croatian prospective cohort study *Eur J Anaesthesiol* 2016; 33 (Suppl 54).

#### SAŽECI U ZBORNICIMA SKUPOVA:

1. **Stojanović Stipić S**, Carev M, Frankić M, Roje Ž, Fabijanić D, Karanović N. Intravenous anaesthesia for adenoidectomy in a 3-year old child with Kartagener syndrome and sleep disordered breathing. *Medica Jadertina* 2011; 41. 51-52.
2. Sunara D, **Stojanović Stipić S**, Čolović Z, Omero L, Račić G. Iskustva s hereditarnim angioedemom KBC Split. 8. kongres Hrvatskog društva za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata s međunarodnim sudjelovanjem. *Medica Jadertina* 2013;43 (suppl): S41.
3. Frankic G, Frankic M, Bandalovic A, **Stojanovic Stipic S**. Bridging external fixation for displaced and unstable distal radius fractures: a 6 months follow up study of 26 patients. *Eur J Trauma Emerg Surg* 2014; 40 (Suppl 1): 185.

4. Frankić M, Frankić G, **Stojanović Stipić S**, Parac Z. Does delaying surgery worsen mental status in the elderly with hip fracture? 10<sup>th</sup> Central European Orthopaedic Congress (CEOC) & Congress Of The Croatian Orthopaedic And Traumatology Association (COTA), 8. -11. svibnja 2014. Split (knjiga sažetaka str. 118.).
5. **Stojanović Stipić S**, Bajić Z, Carev M, Pavčić Perković S, Frankić M, Roje Z. Preoperative parental anxiety affects the association between the type of anesthesia and postoperative cognitive dysfunction (POCD) in children“ 5<sup>th</sup> Croatian Neuroscience Congress, 17-19. September 2015. Split (book of abstracts 73).
6. **Stojanović Stipić S**, Bajić Z, Dropulić N, Carev M, Pavčić Perković S. Povezanost anksioznosti djece nakon prijema u bolnicu s brzinom rješavanja kognitivnih zadataka 1. Hrvatski kongres o mentalnom zdravlju djece i odraslih s međunarodnim sudjelovanjem Zagreb 28-29.10.2016. (knjiga sažetaka).
7. **Stojanović Stipić S**, Bajić Z, Carev M, Pavčić Perković S, Dropulić N. Povezanost prijeoperacijske anksioznosti djece s brzinom rješavanja kognitivnih zadataka u djece nakon adenotonzilektomije“ 1. Hrvatski kongres o mentalnom zdravlju djece i odraslih s međunarodnim sudjelovanjem Zagreb 28-29.10.2016. (knjiga sažetaka).