



**УНИВЕРЗИТЕТ “СВ.КИРИЛ И МЕТОДИЈ”
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ, СКОПЈЕ
УНИВЕРЗИТЕТСКА КЛИНИКА ЗА АНЕСТЕЗИЈА,
РЕАНИМАЦИЈА И
ИНТЕНЗИВНО ЛЕКУВАЊЕ - СКОПЈЕ**



**СПОРЕДБА НА ВЛИЈАНИЕТО НА КУСИТЕ И ДОЛГИТЕ
АНЕСТЕЗИИ СО СЕВОФЛУРАН ВРЗ СЕРУМСКИТЕ
ВРЕДНОСТИ НА НЕВРОН СПЕЦИФИЧНАТА ЕНОЛАЗА (NSE)
И S100 ПРОТЕИНОТ КАЈ ПЕДИЈАТРИСКИ ПАЦИЕНТИ**

Докторски труд

Кандидат:

Д-р Васко Демјански

Ментор:

Проф. д-р Марија Шољакова

Скопје, 2025

СОДРЖИНА

АБСТРАКТ	4
ABSTRACT	7
1. ВОВЕД	10
1.1. Севофлуран - историски преглед	10
1.2. Севофлуран - нова ера на инхалациона анестезија	11
1.3. Примена на севофлуран во детската хирургија	13
1.3.1. Севофлуран - полемики за несакани ефекти кај деца	13
1.4. Постоперативната когнитивна дисфункција - POCD	17
1.4.1. Севофлуран и POCD	19
1.4.2. Севофлуран инхалаторна анестезија и POCD	22
1.4.3. Невроинфламација - севофлуран – индуциран POCD	23
1.5. Серумски биомаркери за невролошко оштетувње	25
1.5.1. Протеин S100	25
1.5.2. Неврон-специфична енолаза (NSE)	29
2. МОТИВ НА ИСТРАЖУВАЊЕТО	34
3. ЦЕЛИ НА ИСТРАЖУВАЊЕТО	35
3.1. Примарна цел	35
3.2. Секундарни цели	35
4. ХИПОТЕЗИ НА ИСТРАЖУВАЊЕТО	36
5. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ	37
5.1. Дизајн на студијата	37
5.2. Примерок на истражувањето	37
5.2.1. Критериуми за селекција	38
5.3. Методи на истражувањето	39
5.3.1. Протокол на истражување	39
Предоперативна подготовка	40
Периоперативен мониторинг	40
Постоперативен мониторинг	40
5.3.2. Евалуација на постоперативна болка	41
5.3.3. Одредување на постоперативна агитација и седираност	42
5.4. Согласноост	44
6. СТАТИСТИЧКА ОБРАБОТКА	45
7. РЕЗУЛТАТИ	47
7.1. Генерални карактеристики	48
7.1.1. Пол	48
7.1.2. Возраст	50
7.1.3. Индекс на телесна маса - BMI	55
7.1.4. ASA	58
7.2. Анестезија – експозиција на севофлуран	59
7.3. Медикаментозна терапија	62
7.4. Следење на витални параметри	68
7.4.1. Систолен притисок / севофлуран	69
7.4.2. Дијастолен притисок / севофлуран	76
7.4.3. Пулс / севофлуран	83
7.4.4. SpO ₂ / севофлуран	90
7.4.5. EtCO ₂ / севофлуран	97
7.5. Постоперативна болка, агитација и седација	104
7.5.1. VAS – интензитет на болка/ севофлуран	105

7.5.2. RASS - Агитација и седација / севофлуран	112
7.6. Специфични биолошки маркери	116
7.6.1. Плазма протеин - S100 / севофлуран	117
7.6.2. Неврон специфична енолаза – NSE / севофлуран	122
7.7. Корелации – поврзаност на испитуваните параметри	127
7.7.1. Поврзаност на севофлуран со витални параметри	127
7.7.2. Поврзаност на севофлуран со интензитет на болка (VAS)	133
7.7.3. Поврзаност на севофлуран со агитација/ седација (RASS)	135
7.7.4. Поврзаност на севофлуран со биомаркерите S100 и NSE	137
8. ДИСКУСИЈА	139
9. ЗАКЛУЧОЦИ	149
10. ОГРАНИЧУВАЊА ВО ИСТРАЖУВАЊЕТО	151
11. ПРИДОНЕС НА ИСТРАЖУВАЊЕТО ВО НАУКАТА И ПРАКСАТА	151
12. РЕФЕРЕНЦИ	152

АБСТРАКТ

Вовед: Севофлуранот е еден од најкористените волатилни анестетици за индукција и одржување на општа анестезија кај хируршките педијатриски пациенти. Времетраењето на експозиција со севофлуран може да ја зголеми инциденцата на промени на серумските нивоа на неврон специфичната енолаза (NSE) и S100, што последично води до постоперативна когнитивна дисфункција (POCD). Патогенезата на POCD која е индуцирана од испарливиот анестетик севофлуран е во фокусот на истражувањата на научните тимови во последната деценија.

Цел: Генерална цел на истражувањето беше да се спореди влијанието на кусите и долгите анестезии со севофлуран врз серумските вредности на неврон специфичната енолаза (NSE) и S100 протеинот како и да се испитаат последователните промени / разлики во селектирани витални параметри кај педијатриски пациенти во Република Северна Македонија.

Материјал и методи: Истражувањето преставуваше проспективна рандомизирана моноцентрична клиничка студија и беше спроведено во периодот на 2023/ 2024 година на Универзитетската клиника за детска хирургија и Клиника за анестезија, реанимација и интензивно лекување при Клинички центар Мајка Тереза – Скопје. Во студијата беа вклучени вкупно 81 педијатриски пациент на возраст од 1 година до 14 години (ASA I), кои во периодот на имплементирање беа примени на Универзитетската клиника за детска хирургија – Скопје за елективна хирургија во општа анестезија. Согласно должината на анестезијата со севофлуран испитаниците беа поделени во две групи и тоа: а) испитувана група – Г1 (N=41) со оперативна експозиција на севофлуран ≤ 60 минути; и б) контролна група – Г2 (N=40) со експозиција на севофлуран >60 минути. Во услови на повеќе потенцијални испитаници во исто време, селекцијата на испитаниците во секоја од групите беше правена според метод на прост случаен избор (random sampling) со целосно почитување на однапред поставените инклузиони и ексклузиони критериуми. За секој педијатриски пациент вклучен во студијата беше потпишана информативна писмена согласност од неговиот родител/ старател.

Резултати: Во Г1 со експозиција на севофлуран ≤ 60 минути присутни беа 8 (19,51%) пациенти од женски пол и 33 (80,49%) од машки пол со однос помеѓу половите (девојчиња/ момчиња) од 0,24 : 1. Во Г2 со експозиција на севофлуран >60 минути имаше 6 (15%) пациенти од женски пол и 34 (85%) од машки пол со однос помеѓу половите (девојчиња/ момчиња) од 0,18 : 1. Немаше синификантна асоцијација помеѓу полот и

групата (Г1/Г2) на која и припаѓаат пациентите ($p=0,5913$). Просечната возраст во Г1 беше $6,18 \pm 2,80$ години, а во Г2 истата беше $5,82 \pm 3,51$ години со мин/мак 1/14 години и без синификантна разлика помеѓу групите ($p=0,4098$). Сите испитаници беа во класификација ASA I. Просечниот BMI изнесуваше $19,70 \pm 5,21$ kg/cm² со мин/мак од 11,11/ 32,65 kg/cm². Немаше синификантна разлика помеѓу двете групи во однос на примената на 6 медикаментозни препарати Propofol ($p=0,4470$), Rocuronium ($p=0,0991$), Fentanyl ($p=0,8354$), Pracetamol ($p=0,8313$), Lidocaine ($p=0,2236$) и Caudal ($p=0,9692$).

Во однос на виталните параметри во трите времиња на следење (пред вовед во анестезија и 10 и 30 минути од почетокот на анестезијата) согледана беше дека:

а) Артериски крвен притисон (АКП) - Систолниот притисок во Г1 бележи синификантна интрагрупна разлика и ($p=0,0001$), а исто и во Г2 ($p=0,0001$). Меѓугрупната споредба укажа на синификантно повисок систолен притисок во Г1 споредено со Г2 на 10 минути ($p=0,009$), а во другите две времиња разликата беше несигнификантна; б) Дијастолниот притисок во Г1 бележи синификантна интрагрупна разлика ($p=0,0001$), како и во Г2 ($p=0,0001$). Меѓугрупната споредба укажа дека по 10 минути од анестезијата постои синификантно повисок дијастолен притисок во Г1 споредено со Г2 ($p=0,028$), а во другите две времиња разликата беше несинификантна;

б) Срцева фреквенција, пулс во минута (П/м). Се забележа синификантна интрагрупна разлика во Г1 ($p=0,004$), како и во Г2 ($p=0,007$). Меѓугрупната споредба не укажа на синификантна разлика помеѓу двете групи во однос на пулсот во ни едно од трите времиња на следење;

г) Сатурација на хемоглобинот со кислород (SpO₂) (периферна). Постои синификантна интрагрупна разлика и во Г1 ($p=0,007$) и во Г2 ($p=0,0001$). Меѓугрупната споредба не укажа на синификантна разлика помеѓу двете групи во однос на SpO₂ во ни едно од трите времиња на следење; и

д) Количина на CO₂ на крајот на издишувањето (EtCO₂). Се забележа синификантна интрагрупна разлика само во Г1 ($p=0,036$), но не и во Г2 ($p=0,244$). Меѓугрупната споредба не укажа на синификантна разлика меѓу двете групи во однос на EtCO₂ во ни едно од трите времиња на следење.

Во однос на степенот на постоперативната болка (VAS) во три времиња на следење (во PACU, на 6 часа и на 24 часа после операцијата) имаше синификантна интрагрупна разлика и во Г1 ($p=0,0001$) и во Г2 ($p=0,0001$). Меѓугрупната споредба укажа на синификантно повисок степен на постоперативна болка во Г2 споредено со Г1 во PACU ($p=0,032$), а во другите две времиња разликата беше несигнификантна.

Анализата на педијатриските пациенти на одделот за постоперативно будење - PACU укажа дека помеѓу оние од Г1 каде просечна RASS (агитација и седација) изнесуваше $-0,05 \pm 1,32$ со мин/мак од -2/ 3 и оние од Г2 каде истата беше $0,45 \pm 1,53$ со мин/мак од -4/ 4 нема синификантна разлика за ($p=0,285$). Утврдена беше синификантна асоцијација помеѓу трите RASS категории (нема, средна и голема вознемиреност) и групата на која и

припаѓаат педијатриските пациенти (Г1/ Г2) во прилог на сигнификантна помала вознемиреност кај оние со помала експонираност на севофлуран од Г1 ($p=0,0492$).

Ниво на Плазма протеин во крвта (S100) - Мерен е во две времиња (пред вовед во анестезија и 1 час после интервенцијата). Се забележа синификантна интрагрупна разлика во двете групи во Г1 ($p=0,0001$) и Г2 ($p=0,0001$). Меѓугрупната споредба не укажа на синификантна разлика меѓу групите во ниту едно од двете времиња. На 1 час по анестезија, нивото на плазма протеинот S100 во Г2 беше повисок спореден со истиот во Г1, но разликата беше статистички несинификантна ($p=0,714$).

Неврон специфична енолаза (NSE) - во две времиња на следење (пред вовед во анестезија и 1 час после интервенцијата) имаше сигнификантна интрагрупна разлика и во Г1 ($p=0,013$) но немаше во Г2 ($p=0,762$). Меѓугрупната споредба не укажа на синификантна разлика помеѓу двете групи во однос на нивото на неврон специфична енолаза - NSE во ни едно од двете времиња на следење. На 1 час постоперативно нивото на NSE во Г1 беше несинификантно повисоко споредено со истиот во Г2 ($p=0,282$).

Дискусија: На почетокот на овој век истражување направено кај глодари идентификува можност за штетни ефекти на анестетиците врз мозокот во развој. Ова истражување покасно е реплицирано кај повеќе различни специеси, вклучувајќи и субхумани примати. Резултатите од истражувањата предизвикаа сериозна загриженост меѓу професионалците. Следеше предупредување од страна на Администрацијата за храна и лекови (FDA) на САД за употребата на анестезија кај малите деца. Во последната деценија, резултатите од единственото проспективно клиничко испитување кое се занимаваше со тоа дали анестетиците придонесуваат за долгорочни невроразвојни доцнења кај децата беа објавени во Lancet и истите беа позитивно оптимистички. Прифатлива вистина е дека во моментот се соочуваме со веројатноста дека невротоксичноста на модерната анестезија можеби не постои во рутинските хируршки процедури во раната детска возраст. За жал, малку е веројатно дека во скоро иднина ќе биде можно да се докаже или отфрли ова непостојење. Со оглед на тоа, придружниот уреднички текст на „Лансет“ за студијата GAS сугерира дека истражувањата во периперативниот домен се сè уште потребни, бидејќи е веројатно дека може да има пациенти со висок ризик, како што се оние со основни когнитивни или други коегзистирачки попречености или специфични генетски или епигенетски позадини што го зголемуваат ризикот при изложеност на анестетици.

Заклучок: Севофлуранот е најчесто користен анестетик поради неговите уникатни фармаколошки својства. Наодите од ова истражување наведуваат дека долготрајната експозиција на севофлуран кај децата предизвикува зголемена постоперативна агитираност и пораст на на биомаркерите S100 и NSE, што подоцна може да доведе до појава на постоперативна промена во когницијата кај децата. Индукцијата на PCOD базирана на севофлуран е сложен патолошки процес, а влијанието на плазма протеинот - S100 и неврон специфична енолаза – NSE имаат низа контрадикторности. Затоа, идните истражувања треба да бидат насочени кон понатамошно разјаснување на патогенезата на PCOD предизвикан од севофлуран како и на евентуалната предиктивна улога на биомаркерите S100 и NSE.

ABSTRACT

Introduction: Sevoflurane is one of the most widely used volatile anesthetics for induction and maintenance of general anesthesia in pediatric surgical patients. The duration of sevoflurane exposure may increase the incidence of changes in serum levels of neuron-specific enolase (NSE) and S100, which subsequently leads to postoperative cognitive dysfunction (POCD). The pathogenesis of POCD induced by the volatile anesthetic sevoflurane has been the focus of research by scientific teams in the last decade.

Objective: The overall objective of the study was to compare the impact of short and long sevoflurane anesthesia on serum levels of neuron-specific enolase (NSE) and S100 protein, as well as to examine subsequent changes/differences in selected vital parameters in pediatric patients in the Republic of North Macedonia.

Material and methods: The research was a prospective randomized monocentric clinical study and was conducted in the period 2023/2024 at the University Clinic for Pediatric Surgery and the Clinic for Anesthesia, Resuscitation and Intensive Care at the Clinical Center Mother Teresa - Skopje. The study included a total of 81 pediatric patients aged 1 year to 14 years (ASA I), who were admitted to the University Clinic for Pediatric Surgery - Skopje for elective surgery under general anesthesia during the implementation period. According to the duration of anesthesia with sevoflurane, the subjects were divided into two groups: a) study group – G1 (N=41) with operative exposure to sevoflurane ≤ 60 minutes; and b) control group – G2 (N=40) with exposure to sevoflurane > 60 minutes. In conditions of multiple potential subjects at the same time, the selection of subjects in each group was made according to the method of simple random sampling with full respect for the pre-set inclusion and exclusion criteria. For each pediatric patient included in the study, an informed written consent was signed by his/her parent/guardian.

Results: In the G1 with sevoflurane exposure ≤ 60 minutes, there were 8 (19,51%) female and 33 (80,49%) male patients with a sex ratio (girls/boys) of 0,24 : 1. In the G2 with sevoflurane exposure > 60 minutes, there were 6 (15%) female and 34 (85%) male patients with a sex ratio (girls/boys) of 0,8 : 1. There was no significant association between sex and the group (G1/G2) to which the patients belonged ($p=0,5913$). The mean age in the IG was $6,18 \pm 2,80$ years, and in the KG it was $5,82 \pm 3,51$ years with min/max 1/14 years and no significant difference between the groups ($p=0,4098$). All subjects were in ASA I classification. The mean BMI was $19,70 \pm 5,21$ kg/cm² with a min/max of 11,11/ 32,65 kg/cm². There was no significant difference between the two groups regarding the use of 6 medications Propofol ($p=0,4470$), Rocuronium ($p=0,0991$), Fentanyl ($p=0,8354$), Pracetamol ($p=0,8313$), Lidocaine ($p=0,2236$) and Caudal ($p=0,9692$).

Regarding the vital parameters at the three monitoring times (before induction of anesthesia and 10 and 30 minutes after the start of anesthesia), the following was observed:

a) Arterial blood pressure (ABP) - Systolic pressure in G1 recorded a significant intragroup difference ($p=0,0001$), and also in G2 ($p=0,0001$). The intergroup comparison indicated a significantly higher systolic pressure in G1 compared to G2 at 10 minutes ($p=0,009$), and in the other two times the difference was insignificant; b) Diastolic pressure in G1 recorded a significant intragroup difference ($p=0,0001$), as well as in G2 ($p=0,0001$). The intergroup comparison indicated that after 10 minutes of anesthesia there was a significantly higher diastolic pressure in G1 compared to G2 ($p=0,028$), and in the other two times the difference was insignificant;

b) Heart rate, beats per minute (B/m) - A significant intragroup difference was observed in G1 ($p=0,004$) as well as in G2 ($p=0,007$). The intergroup comparison did not indicate a significant difference between the two groups in terms of heart rate at any of the three follow-up times;

c) Hemoglobin oxygen saturation (SpO_2) (peripheral) - There was a significant intragroup difference in both G1 ($p=0,007$) and G2 ($p=0,0001$). The intergroup comparison did not indicate a significant difference between the two groups in terms of SpO_2 at any of the three follow-up times; and

d) End-tidal CO_2 ($EtCO_2$) - A significant intragroup difference was observed only in G1 ($p=0,036$), but not in G2 ($p=0,244$). The intergroup comparison did not indicate a significant difference between the two groups in terms of $EtCO_2$ at any of the three follow-up times.

Regarding the level of postoperative pain (VAS) at three follow-up times (in PACU, at 6 hours and at 24 hours after surgery) there was a significant intragroup difference in both the G1 ($p=0,0001$) and the G2 ($p=0,0001$). The intergroup comparison indicated a significantly higher degree of postoperative pain in the G2 compared to the G1 in PACU ($p=0,032$), and at the other two times the difference was insignificant.

The analysis of pediatric patients in the postoperative recovery unit - PACU indicated that between those in the G1 where the average RASS (agitation and sedation) was $-0,05 \pm 1,32$ with a min/max of $-2/3$ and those in the G2 where it was $0,45 \pm 1,53$ with a min/max of $-4/4$ there was no significant difference ($p=0,285$). A significant association was found between the three RASS categories (none, moderate and severe anxiety) and the group to which the pediatric patients belonged (G1/G2) with significantly lower anxiety in those from G1 with lower sevoflurane exposure ($p=0,0492$).

Plasma protein level in the blood (S100) - It was measured at two times (before induction of anesthesia and 1 hour after the intervention). A significant intragroup difference was observed in both groups in G1 ($p=0,0001$) and G2 ($p=0,0001$). The intergroup comparison did not indicate a significant difference between the groups at either time. At 1 hour after anesthesia, the level of plasma protein S100 in G2 was higher compared to the same in G1, but the difference was statistically insignificant ($p=0,714$).

Neuron-specific enolase (NSE) - at two follow-up times (before induction of anesthesia and 1 hour after the intervention) had a significant intragroup difference in G1 ($p=0,013$) but not in G2 ($p=0,762$). Intergroup comparison did not indicate a significant difference between the two groups in terms of neuron-specific enolase - NSE levels at either of the two follow-up times. At 1 hour postoperatively, the NSE level in IG was non-significantly higher compared to the same in KG ($p=0,282$).

Discussion: Early this century, research in rodents identified the potential for harmful effects of anesthetics on the developing brain. This research has since been replicated in a variety of species, including nonhuman primates. The results of the research have raised serious concerns among professionals. This has led to a warning from the US Food and Drug Administration (FDA) about the use of anesthesia in young children. In the last decade, the results of the only prospective clinical trial to address whether anesthetics contribute to long-term neurodevelopmental delays in children were published in the Lancet and were positively optimistic. It is an accepted truth that we are currently faced with the possibility that the neurotoxicity of modern anesthesia may not exist in routine surgical procedures in early childhood. Unfortunately, it is unlikely that it will be possible to prove or disprove this nonexistence in the near future. In view of this, the accompanying Lancet editorial on the GAS study suggests that research in the perioperative domain is still needed, as it is likely that there may be high-risk patients, such as those with underlying cognitive or other coexisting disabilities or specific genetic or epigenetic backgrounds that increase the risk of exposure to anesthetics.

Conclusion: Sevoflurane is the most commonly used anesthetic agent due to its unique pharmacological properties. The findings of this study indicate that long-term exposure to sevoflurane in children causes increased postoperative agitation and an increase in the biomarkers S100 and NSE, which may later lead to the occurrence of postoperative changes in cognition in children. The induction of POCD based on sevoflurane is a complex pathological process, and the influence of plasma protein - S100 and neuron-specific enolase - NSE has a number of contradictions. Therefore, future research should be aimed at further elucidating the pathogenesis of sevoflurane-induced POCD as well as the possible predictive role of the biomarkers S100 and NSE.

1. ВОВЕД

1.1. Севофлуран - историски преглед

Севофлуранот (sevoflurane) претставува инхалаторно средство за општа анестезија, кое првпат било синтетизирано во 60-тите години на минатиот век од два одделни истражувачки тима (1). Првиот тим го предводел од д-р Бернард Реган кој заедно со своите соработници работел на создавање на севофлуранот во лабораторијата „Бакстер - Травенол“. Вториот тим бил воден од двајца искусни истражувачи д-р Рос Ц. Телер и д-р Луис Спирс од лабораторијата „Охајо Медикал Продактс“ кои биле со претходно богато портфолиот како први кои го синтетизирале енфлуран, изофлуран и десфлуран (1, 2).

И покрај промовираното откривање на севофлуранот, неговата примена во анестезиологијата не започнува вистински да се развива сè до крајот на 1980-тите, кога промените во здравствената заштита создале притисок за зголемување на бројот на амбулантски оперативни интервенции и подобрување на ефикасноста на оперативниот процес во целина. Ваквиот став на здравствените авторитети создава побарувачка за инхалаторни анестетици кои дејствуваат и исчезнуваа побрзо од енфлуранот и изофлуранот, кои биле најчесто користените инхалаторни анестетици во тоа време (1-3).

Истовремено до 1980-тите години на минатиот век регистрацијата односно одобрувањето на нови лекови генерално станало многу комплексен, долготраен и скап процес. Соочени со овие факти, двете матични лаборатории во создавањето на севофлуранот решаваат да го стопираат понатамошното развивање на овој анестетик. (1, 3) Подоцна фармацевтската компанија Mitsubishi Pharma Corporation во Јапонија продолжува со развојот и комерцијализацијата на севофлуранот. Нејзините залагања резултираат со тоа што во 90-тите години на минатиот век, севофлуранот станува одобрен за употреба во Јапонија после што многу брзо се зголемува наговата клиничка употреба и таму станува инхалационен агенс од избор (4).

Убедени во предностите на севофлуранот во однос на другите инхалациони анестетици, фармацевтската компанија Mitsubishi Pharma Corporation од Јапонија соработув со „Abot“ во САД за да го унапреди тестирањето на севофлуранот и да го подготви за одобрување од FDA (Agency for food and drug administration). Севофлуранот бил одобрен за употреба во Соединетите Американски Држави од страна на FDA во 1995 година под име Ultane и тоа за употреба во општа анестезија и за возрасни и за деца. Во Европа, севофлуранот бил воведен малку порано, со одобрение од страна на Европската агенција за лекови во 1990 година (4-6). Бидејќи предизвикува анестезија побрзо од десфлуранот и е помалку иритирачки за респираторниот тракт, тој станува еден од најчесто користените анестетици во светот. За разлика од некои поранешни инхалациски анестетици, севофлуранот не влијае на озонската обвивка. Почнувајќи од 2006 година, генерички верзии на севофлуран станауваат достапни, прво од „Baxter Healthcare“, а потоа и од „Minrad International“ (7).

1.2. Севофлуран - нова ера на инхалациона анестезија

Потрагата по нови испарливи инхалациски анестетици сè уште е актуелна. Барањето на „идеален инхалациски анестетик“ кој треба да ги исполнува критериумите за незапаливост, неиритација, брза индукција и појава на ефекти, без влијание врз виталните функции, отсуство на токсичност врз органите и економски исплатлив, продолжува (8-10).

Севофлуран (хемиско име: 1, 1, 1, 3, 3, 3-хексафлуоро-2-[флуорометокси] пропан етер) е безбојна, миризлива течност. Тој е халогениран етер со релативно низок коефициент на поделба на гасови во крвта, што значи дека е брзоделувачки и лесно се елиминира. Искуствата од пракса укажуваат дека севофлуранот предизвикува амнезија, аналгезија, кома и седација, првенствено со инхибиција на NMDA рецепторите.

Дополнително, некои *in vivo* студии навестуваат дека хипнотичките ефекти на севофлуранот се поврзани со ефектите врз ГАБА - тип А рецепторите, никотинските ацетилхолински рецептори и затворените напонски натриумови канали (9, 10). Ова му дава голема предност во однос на постарите испарливи анестетици како халотан или изофлуран, кои може да предизвикаат непријатност, па дури и вознемиреност кај педијатриските пациенти (8). Истовремено севофлуранот не предизвикува иритација на дишните патишта ниту бронхоспазам што го прави идеален за пациенти со респираторни проблеми (7, 9, 10). Севофлуранот има релативно стабилен ефект врз кардиоваскуларната функција, со помала инциденца на појава на аритмии во споредба со други постари генерации анестетици (8, 11, 12).

Севофлуранот е еден од најкористените волатилни анестетици за индукција и одржување на општа анестезија кај хируршките пациенти. Тој дава одлична респираторна толеранција и хемодинамска стабилност, обезбедувајќи безбеден анестетички процес (8, 12, 13, 14).



(Извор: <https://www.shutterstock.com> - 2138101423)

Слика 1. Севофлуран (Sevoflurane) – хемиска структура

1.3. Примена на Севофлуранот во детската хирургија

Како безбојна слабо миризлива течност севофлуранот овозможува неиритирачка индукција при анестезија кај децата. Како моќен анестетик за инхалација, севофлуранот е широко користен при хирушките интервенции кај педијатриската популација. Овој приод е од особена важност, бидејќи употребата на маски за вдишување на анестетичките гасови, што вообичаено се практикува при анестезирањето на децата, се доживува многу стресогено од самите деца (8, 12, 13).

Според некои истражувачи, севофлуранот поради своите карактеристики, се смета дека е особено прикладен да се користи при куси хируршки процедури, бидејќи децата побрзо се опоравуваат од анестезијата во споредба со употребата на другите агенци. Ова не ја исклучува и неговата примена за широка палета на педијатриски оперативни интервенции со различно времетраење (13,14).

Во однос на несаканите ефекти, докажано е дека севофлуранот има помала инциденца на хепатотоксичност и нефротоксичност кај децата, што претставува проблем при примена на халотанот и другите агенци (13 -15). Сепак ова не ја исклучува можноста за многуте полемски околу одредени негови потенцијални несакани ефекти при примена кај децата.

1.3.1. Севофлуран - полемски за несакани ефекти кај деца

Со напредокот на медицинската технологија сè поголем број деца непосредно по раѓањето или во текот на раната фаза од животот се подложуваат на хируршки зафати, интервенции или прегледи под општа анестезија. Како резултат на тоа, со големо внимание се следат несаканите ефекти при примена на општата анестезија со севофлуран кај децата и појава на невротоксичност при разни возрасти, што станува сè позначаен предизвик.

Во декември 2016 година Агенцијата за храна и лекови на САД (FDA) објавува предупредување за безбедноста на лековите во кое се наведува дека 11 најчесто користени седативни и анестетички лекови имаат потенцијални невротоксични ефекти кај бремени жени во текот на третиот триместар и кај деца под 3 години. Ова предупредување укажа на потребата од спроведување на истражувачки експериментални клинички студии со цел за разграничување на сите потенцијални причини за негативни невроразвојни последици кај децата (16).

Поради ниската растворливост во крвните гасови и брзиот почеток севофлуранот е средство за инхалациска анестезија, кое наоѓа широка генерална примена но и примена во педијатриската анестезија. Постојат низа истражувања со заедничка цел да се согледаат потенцијалните долгорочни ефекти на медицинските интервенции врз развојот на мозокот кај децата, особено во однос на ефектите на анестезијата и употребениот анестетик врз невролошкиот развој. Голем дел од клиничките студиите се развојни и без конечни усвоени ставови по низа прашања, поради што се препорачува претпазливост особено при продолжена или повторена изложеност на децата на анестетички агенси. Ваквиот приод е генерално базиран на резултатите од студии врз животни кои укажуваат на потенцијални невротоксични ефекти на севофлуранот (8).

Некои експерименталните студии врз глувци укажуваат дека мајчината анестезија со севофлуран предизвикува дефицити во социјалната интеракција кај потомството како и дека продолжената изложеност на севофлуран е невротоксична за мозокот во развој (17).

Одредени автори, базирано на истражувања на мајмуни изложени на анестезија со севофлуран во периодот на доењето, укажуваат дека тоа индицира зголемена анксиозност за време на адолесценцијата (18), а раната повторена анестезија со севофлуран на доенчето кај мајмуните резултира со анксиозен фенотип кој перзистира во текот на животот (19).

Кај глувците, неонаталната изложеност на анестезија со севофлуран како и повторената неонатална изложеност на севофлуран може да го зголеми ризикот од консеквентно когнитивна дисфункција (20) односно импулсивно однесување слично на дефицит на внимание односно хиперактивност во подоцнежната возраст (21).

Наодите најдени при истражувања кај луѓе, во однос на несаканите ефекти од експозицијата на севофлуран, се помалку убедливи. Децата под 3 години, кои биле подложени на оперативни интервенции, за 60% имале поголема веројатност да покажат развојни нарушувања во однесувањето, во споредба со децата кои немале оперативна интервенција. При дијагностицирањето на овие нарушувања, анестезијата се сметала за потенцијален независен ризик фактор (15, 22).

Две големи мултицентрични студии познати како General Anesthesia vs. Spinal (GAS) Anesthesia and Pediatric Anesthesia and Neurodevelopment Assessment (PANDA) направени во втората деценија на овој век покажале дека не постои корелација меѓу општата односно спиналната анестезија и лошиот подоцнежен невролошки развој (23, 24). GAS студиите не укажале на сигнификатна разлика во интелигенцијата меѓу децата кои како доенчиња примале еднократна, кратка изложеност на општа анестезија во однос на оние без изложеност (23). Дополнително, студијата PANDA е значајно клиничко испитување кое ја испитува врската меѓу анестезијата во раната возраст и подоцнежниот невролошки развој кај децата. Таа е мултицентрична студија раководена од Morgan Stanley Children's Hospital of New York (Columbia University) во која биле вклучени 6 центри. Целта била да се процени и спореди невролошкиот развој и когнитивните функции на возраст меѓу 8 и 15 години, на две групи деца: 1. Деца помли од три години кои биле изложени на една епизода од општа анестезија заради операција на ингвинална хернија и 2. Деца (нивни браќа/ сестри) кои не биле изложени на анестетик. Иако резултатите покажале намален IQ во групата на изложените на општа анестезија деца, разликата била статистички незначајна. Студијата потврдува поврзаност меѓу нарушен неврокогнитивен развој и ненормално однесување во покасната возраст (24). Меѓутоа, дебатата продолжува во однос

на безбедноста на подолгите или повеќекратните изложености на анестезијата и потенцијалните придобивки од локалната односно спинална анестезија (23,24).

Сепак, студијата спроведена на педијатриска популација под назив Mayo Anesthesia Tolerability in Kids study, укажува на суптилни намалувања во фината моторика и брзината на обработка на информации што потенцијално може да го попречи учењето после изложеност на севофлуран. Оваа студија укажува и на тоа дека децата кои биле еднаш односно повеќе пати изложени на севофлуран биле соочени со тешкотии при читање (25). Дополнително, споредбата на 46 селектирани исходи во невролошкиот развој кај популација од 13.433 деца укажува на тоа дека повеќекратната изложеност на севофлуран е поврзана со зголемен ризик од слаба моторна функција, намалена прецизност во координацијата на рацете и пониски социолошки резултати (15, 26).

Генерално, постојните наоди од експерименталните студии на животни како и клиничките студии покренуваат загриженост за потенцијалниот невротоксичен ефект на севофлуран кај децата, особено за неговото влијание врз критичните процеси во развојот на мозокот.

1.4. Постоперативната когнитивна дисфункција - POCD

Потенцијалната поврзаност меѓу постоперативната когнитивна дисфункција (Postoperative cognitive decline - POCD) и операција под општа анестезија за прв пат е опишана во 1955 година (27, 28). Истражувањата за POCD се фокусирани на различни аспекти на состојбата, почнувајќи од епидемиологија до дијагноза и третман, а полето на аспекти од интерес продолжува да се шири. POCD е честа појава кај постарите лица и претставува дополнителен товар за членовите на семејството и лицата кои се грижат за пациентите. Една од значајните студии за POCD под назив "IPOCDS-I" со центар во Ајндховен, Холандија и Копенхаген, Данска укажува дека инциденцата на когнитивна дисфункција се движи од 10 до 65% без позитивна корелација меѓу церебралната хипоксија односно нискиот крвен притисок и POCD. Истовремено во истата студија се укажува дека возраста, времетраењето на анестезијата, интраоперативните компликации и постоперативните инфекции позитивно корелираат со POCD (29).

Дефиницијата и дијагностичките критериуми за POCD варираат во различни временски периоди и дисциплини. Затоа, постои неопходност од конзистентна терминологија за идентификација и дијагноза на POCD. За дефинирање на клиничките аспекти на POCD во 2018 година од страна на мултипрофесионална работна група се препорачува употребата на номенклатурата на Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fifth edition (DSM-5) (30). Препорачано е воведување и користење на POCD индекс кој се однесува на период на следење од 30 дена до 12 месеци после анестезијата и операцијата. Воведувањет на POCD индексот се објаснува со укажувањето дека евентуалниот когнитивен пад како таков не може да биде објаснет со која било друга медицинска состојба (30). Поради варијабилноста во употребената терминологија во многу студии, многу често се практикува терминот POCD да биде користен наизменично со постоперативен делириум (POD) - привремена состојба на когнитивна промена што се јавува веднаш или во рок од неколку дена по операцијата (30).

Дијагнозата и истражувањето се предуслови за третман. Промените во бихејвиоралните и патолошките биомаркери се двете главни карактеристики на POCD и основа за нејзина дијагноза. Иако препораките од 2018 година даваат формална дефиниција за POCD, недостасуваат унифицирани дијагностички критериуми. Распространет критериум за POCD е пад од една стандардна девијација од пред до 3 месеци после операцијата кај најмалку две објективно мерени когнитивни функции, вклучувајќи вербална меморија, внимание, когнитивна флексибилност, јазик и визуелномоторни способности (31). Номенклатурата на Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fifth edition (DSM-5), исто така наведува шест клучни домени што треба да се земат во предвид при спроведување на дијагностички критериуми за неврокогнитивни болести и тоа: перцептивно-моторна функција, јазик, учење и меморија, социјална когниција, комплексно внимание и извршна функција (30, 32).

Овие функции генерално се проценуваат со помош на скали за когнитивна дисфункција во постоперативниот период. Мини-менталниот преглед, монреалската когнитивна проценка, проценката на конфузија и тестот за цртање часовник се инструменти што најчесто се користат за проценка на когнитивната функција во клинички услови. Овие скали за проценка се применливи за сите неврокогнитивни нарушувања, не само за POCD. Покрај тоа, различните скали се фокусираат на различни когнитивни домени. Затоа, тешко е да се утврди кои тестови се најсоодветни за дијагностицирање на POCD. Во пракса, одредени клиничари комбинираат различни скали за холистичка проценка, како на пример Z-скорови. Z-проценката е начин на мерење кој означува колку е оддалечена од средната вредност секоја следена когнитивна функција од стандардната скала. Z резултатот последователно се комбинира во композитен когнитивен резултат со пресметување на просекот на Z резултатите од секој тест од предоперативните проценки на пациентот (32, 33).

За когнитивна дисфункција може да укажуваат промени во когницијата (абнормално однесување), како и промени во концентрацијата на одредени биомаркери. Биомаркерите од интерес кои укажуваат на постоење POCD се

класифицираат во три категории. Тоа се маркери: а) добиени од мозокот; б) поврзани со воспаление; и в) базирани на невротрансмитери. Таи протеинот, β -амилоидот ($A\beta$), протеинот што врзува калциум β ($S100\beta$) и невррон-специфичната енолаза (NSE) се специфични маркери на функцијата на мозокот. Ова може да биде причината зошто биомаркерите добиени од мозокот се чини дека се златен стандард за дијагностицирање POCD. Многу моментални истражувања се фокусираа на биомаркери поврзани со воспаление, како што се С-реактивниот протеин, интерлеукините и факторот на туморска некроза- α (TNF- α). Овие маркери се многу чувствителни за дијагноза и предвидување на POCD односно се високо сензитивни но имаат ниска специфичност. Невротрансмитерите, нивните метаболити и прекурсори се одговорни за свесното поимање. Сепак, мерењето на нивото на невротрансмитери по операција не може веднаш да укаже кои пациенти ќе развијат или не POCD (33,34,35).

Бидејќи постоперативната когниција е мултифакторијален процес, не може да постои еден единствен предикативен маркер, а клиничарите обично испитуваат неколку биомаркери истовремено. За прецизна дијагноза на POCD потребен е сет на прецизно избрани биомаркери со соодветна сензитивност и специфичност за POCD (34, 35).

1.4.1. Севофлуран и POCD

Клиничката примена на севофлуран е комплексна. Тој е моментално најчесто користениот инхалациски анестетик во операционите сали. Дава одлична респираторна толеранција и хемодинамска стабилност, обезбедувајќи безбеден процес на анестезија. Сепак, електроенцефалографски знаци на епилепсија се забележани, при анестезија со севофлуран во текот на индукција во анестезија (36), како и во услови на стабилна состојба на анестезија (37). Третманот со севофлуран статистички значително ја зголемува инциденцата на POCD, особено кај повозрасните лица посебно оние на возраст над 65 години (36, 37, 38).

Во современото живеење, пред сè поради подобрувањата во целокупниот животен стандард, медицинската грижа, исхраната и образованието, повозрасните пациенти сочинуваат сè поголем дел од хируршката популација.

Во една студија, инциденцата за POCD била барем двојно поголема кај лицата постари од 60 години споредено со оние од помладите возрасни групи (38, 39). Високата инциденца на појава POCD кај повозрасните лица може да биде поврзана со специфични фактори на подложност. Прво, самото стареење е фактор на ризик за кардиоваскуларни, респираторни, бубрежни и невродегенеративни заболувања. Второ, имунолошките одговори на патолошки инсулти исто така се намалуваат со возраста. Трето, фармакокинетиката и фармакодинамиката кај повозрасните лица се значително изменети во споредба со помладите лица. Со постепена дегенерација на различните функции на органите, анестезијата базирана на севофлуран кај постари лица резултира со пониска минимална алвеоларна концентрација на севофлуран и негов зголемен кумулативен ефект (38,40). Оттука, севофлуранот може да остане во крвта подолго време кај постарите отколку кај помладите лица по анестезијата.

Кревката рамнотежа помеѓу невроинфламацијата и невролошкото функционирање кај постарите лица лесно се нарушува при патолошки инсулт (38, 41). Во неколку студии резултатите покажале зголемени плазматски концентрации на S-100 β протеин, TNF- α и IL-6 кај лица анестезирани со севофлуран (42). Согласно резултатите од експериментални студии, било утврдено дека анестезијата со севофлуранот предизвикува зголемено воспаление и апоптоза на хипокампаалните неврони кај постари стаорци (43). Особено кај повозрасни лица анестезијата со севофлуранот била причина за нарушување на рамнотежата меѓу невроинфламацијата и невроналното функционирање, зголемувајќи ја инциденцијата на POCD (42, 43).

Анализите укажале дека соодветното управување со претходно постоечките болести и одржувањето на оптимално телесно функционирање може да биде ефикасен начин за намалување на инциденцата на POCD предизвикана од севофлуран. Конечно, кај постари животни, постанестетичките дефицити во

однесувањето поврзани со севофлуран имаат тенденција да бидат поголеми и да траат подолго од оние кај помладите животни (38, 44).

Со цел да се испита механизмот на појава на севофлуран индуциран POCD кај повозрасните, е потенцирана важноста во експерименталните студии да бидат вклучени постари експериментални животни, во случајот постари глодари (44).

Дополнително, се смета дека покрај факторите поврзани со пациентот, значаен фактор кој може да влијае врз инциденцата на POCD, е видот на општата анестезија која се користи за одржување. Анестезијата индуцирана со севофлуран може да влијае предиспонирачки врз појава на POCD. Согласно студијата на Qiao и соработниците (45), кој споредувал појава на POCD кај постари пациенти подложени на ресекција на карцином на хранопровод, по инхалациска анестезија со севофлуран или интравенски пропофол, се установила поголема инциденцата при употреба на севофлуран. Во друга рандомизирана контролирана студија за лапароскопска холецистектомија, кеде е правена споредба на анестезијата индуцирана со севофлуран со пропофол, е најдено дека употребата на севофлуранот ја влошува состојбата на когниција (развилен POCD) (46). Авторот Tachibana и соработниците укажуваат на истражување на квалитетот на когнитивната функција кај повозрасни пациенти кои биле подложени на подолготрајна анестезија со десфлуран или севофлуран (47). Тие откриле дека резултатите од тестирање со Mini-Mental State Examination (ММЕ-претставува учење преку повторено тестирање), бил намален по анестезија со севофлуран, но не и по анестезија со десфлуран (47).

За разлика од горе споменатите, постојат студии со кои се потврдува дека севофлуранот има и невропротективни ефекти, кои ги врши преку специфични патишта. Во модел на стаорец со фокална церебрална исхемија, претходниот третман со севофлуран извршил невропротективен ефект со намалување на активноста на сигнализацијата Akt и активирање на автофагијата (48). Kim со соработниците покажале дека пост-третманот со севофлуран ја намалува апоптозата со активирање на фосфорилацијата на трансдјусерот на сигналот Janus kinase 2 и активаторот на транскрипцискиот пат 3, зголемувајќи го

антиапоптоичниот протеин - Bcl-2 и намалувајќи го проапоптоичниот протеин Вах (49). Покрај тоа, пост-третманот со севофлуран може да ја зголеми експресијата на miR-203, со што се намалува невроинфламацијата предизвикана при церебралната исхемија-реперфузија со таргетирање на MyD88 (50). Сепак, повеќето спроведени студии укажуваат за невропатија предизвикана од употребата на севофлуран и неговиот ефект врз постоперативната когнитивна функција (38, 49, 51).

1.4.2. Севофлуран инхалаторна анестезија и POCD

Постоперативната когнитивна дисфункција - POCD е мултифакторска, невродегенеративна состојба чии основни механизми остануваат нејасни. Серија студии врз животни и повторени клинички испитувања покажуваат дека по изложеност на инхалациона анестезија со севофлуран, луѓето и животните доживуваат различен степен на когнитивен пад.

Постојат многу хипотези во врска со патогенезата на POCD предизвикан од севофлуран, вклучувајќи невроинфламација, промени во невротрансмитерите, намалување на Brain-Derived Neurotrophic Factor, (BDNF - протеин кој е круцијален за преживување, раст и функционирање на неврните и глија клетките), митохондријалниот оксидативен стрес и промени во концентрациите на A β . Овие механизми не се целосно независни туку напротив меѓусебно комуницираат (38, 50, 51).

Во последните години сè повеќе се обрнува внимание на врската меѓу постоперативната когнитивна дисфункција (POCD) предизвикан од севофлуран и неколку параметри и тоа: а) невроинфламацијата; б) промените во невротрансмитерите; и в) намалувањето на BDNF (38).

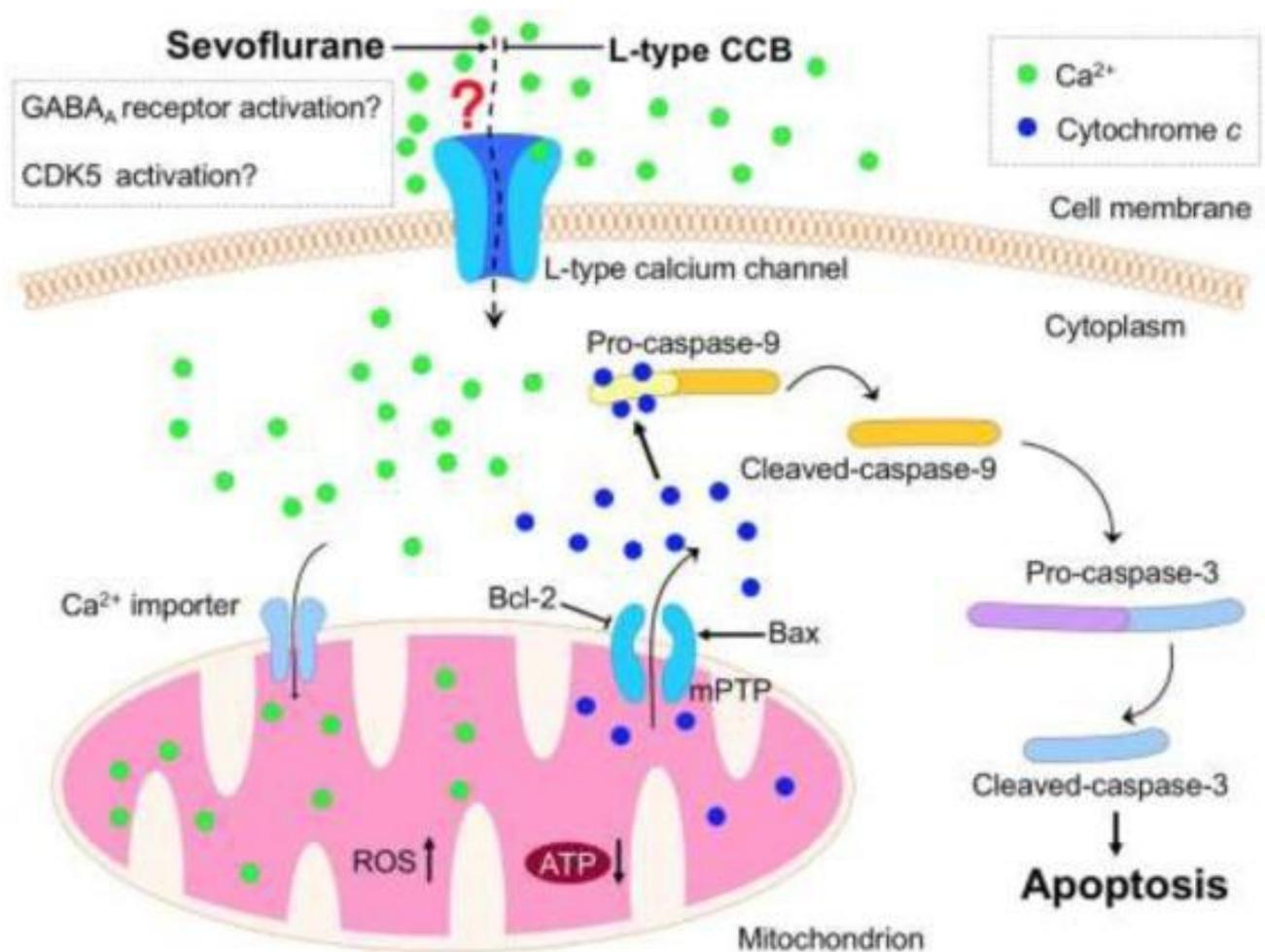
1.4.3. Невроинфламација - севофлуран – индуциран POCD

Без разлика на хируршката постапка, општата анестезија со севофлуран може да влијае врз невролошките биомаркери, но патогенезата на ова нарушување сè уште не е јасна. Кај децата, состојбата е уште покомплицирана поради незрелиот мозок и крвно-мозочна бариера, како и несигурноста во врска со можните механизми на општата анестезија. Времетраењето на експозиција со севофлуран може да доведе до глијални оштетувања кои се отчитуваат со повисоки вредности на биомаркерите и зголемена инциденцата на постоперативна когнитивна дисфункција (POCD) кај педијатриската популација.

Невроинфламацијата во мозокот, особено во хипокампусот, е докажано дека игра улога во појавата на POCD. Активацијата на микроглија може да игра клучна улога во појавата на POCD, бидејќи активираната микроглија е препознаена како главен извор на проинфламаторни цитокини и хемокини во централниот нервен систем (CNS) (51, 52). Невроинфламацијата и микроглијалната активација предизвикуваат и засилуваат сложена каскада од реакции, вклучувајќи активирање на имунолошкиот одговор, микроциркулаторни промени, зголемен оксидативен стрес во хипокампусот и зголемена пропустливост на крвно-мозочната бариера (53). Голем број на студии укажуваат дека проинфламаторните цитокини IL-1 β , IL-6 и TNF- α се статистички значително зголемени во мозоците на стаорци изложени на севофлуран (54, 55). За голем број на научни тимови механизмите со кои севофлуранот предизвикува невроинфламација се предизвик кој вреди да биде истражен и објаснет.

Севофлуранот покажа дека го зголемува интрацелуларниот Ca²⁺ со активирање на GABA рецепторите, предизвикувајќи митохондријално оштетување и зголемување на нивоата на интрацелуларни реактивни кислородни специеси (ROS) (56). Зголемувањето на интрацелуларниот Ca²⁺ предизвикано од севофлуран може да ја активира NF- κ B сигнализацијата и да доведе до зголемени концентрации на проинфламаторни цитокини (57).

Како последицата на делување на севофлуран, IL-17A цитокинетот статистички значајно се зголемува во хипокампусот на постари стаорци што може да го поттикне врзувањето на Act1 (активатор на NF- κ B) и на IL-17R што резултира со активирање на NF- κ B сигналниот пат (58).



(Извор: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0378427420304598>)

Слика 2. Свофлуран (Sevoflurane) и зголемување на интрацелуларен Ca^{2+} со поттикнување на митохондријално оштетување и апоптоза

1.5. Серумски биомаркери за невролошко оштетување

Во потрага на патогенетските причинители на POCD предизвикана од севофлуран особено се испитува улогата на невроинфламацијата, митохондријалниот оксидативен стрес, промените во невротрансмитерите, но и нивоата на некои специфични биомаркери во серумот. Како показатели кои се користат за да се следи почеток и прогресија на некое невролошко оштетување се предлага користење на разни серумски биомаркери. Тие може да обезбедат индикации и да помогнат во разјаснувањето на механизмите кои стојат зад POCD и понатамошно решение за превенција, профилакса или третман.

1.5.1. Протеин S100

Плазма протеинот S100, димер на α и/или β поединици првпат бил откриен во мозокот на говедата во 1965 година. Фамилијата на протеините S100 се состои од 24 членови (S100A1 -16, S100B, S100G, S100P, S100Z и.т.н.), функционално распоредени во три главни подгрупи и тоа: а) оние кои вршат само интрацелуларни регулаторни ефекти; б) оние со интрацелуларни и екстрацелуларни функции; и в) оние кои главно вршат екстрацелуларни регулаторни ефекти. Секој покажува уникатен модел на експресија специфична за типот ткиво / клетка (59, 60, 61).

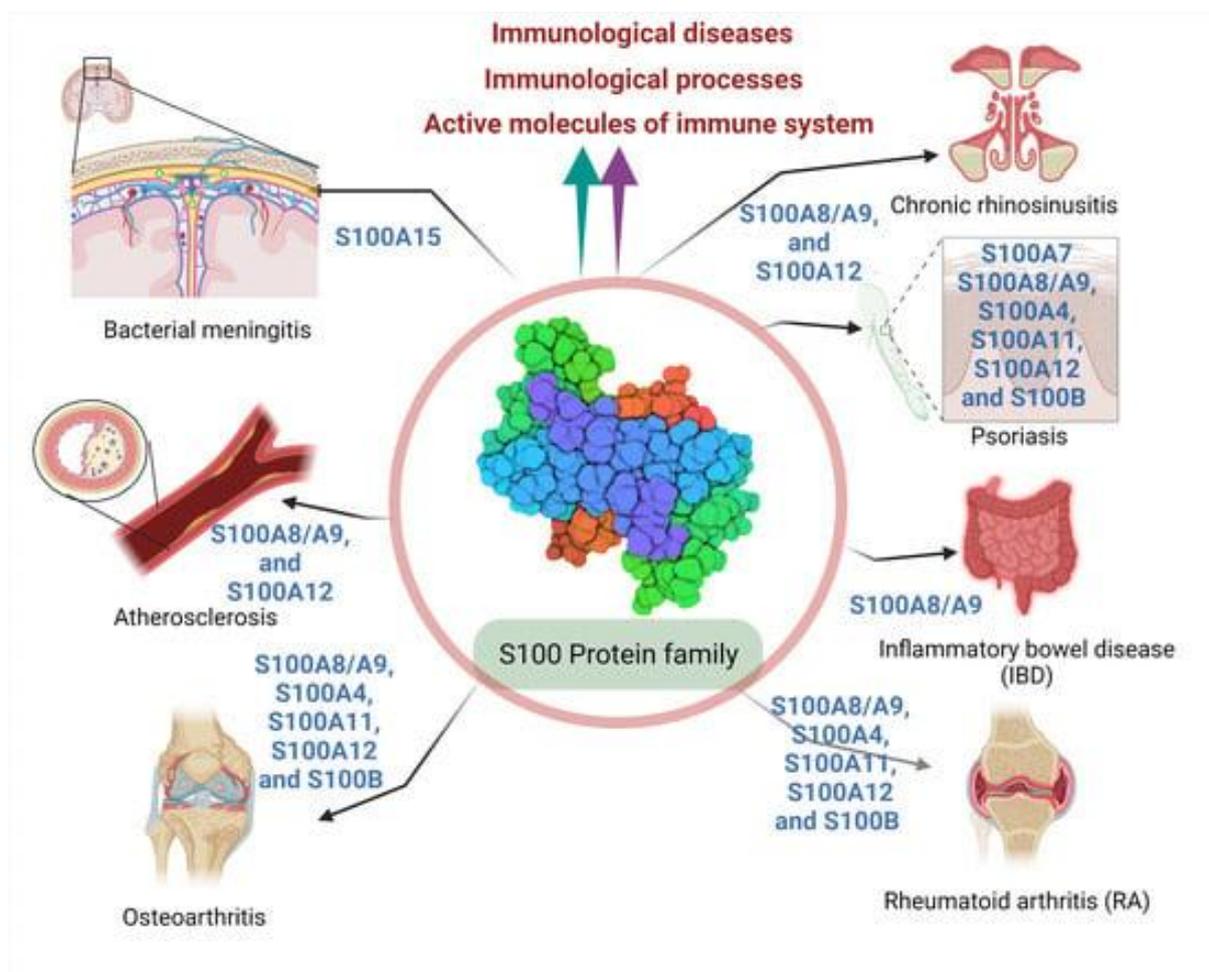
S100 протеините во клетките се вклучени во регулирање (Слика 2) на пролиферацијата, диференцијација, апоптозата, хомеостазата на Ca^{2+} , енергетскиот метаболизам, воспалението и миграција/ инвазија преку интеракции со разни целни протеини, вклучувајќи ензими, цитоскелетни под-единици, рецептори, фактори на транскрипција и нуклеински киселини. β димерот (S100 β) се наоѓа главно во глијалните и Швановите клетки, каде што е вклучен во синтезата на фибрилот и средните филаменти како и во сигнализацијата со посредство на калциум (59).

Во физиолошки услови, концентрација на S100 протеинот во серумот е многу ниска. Меѓутоа, кога нервните клетки се оштетени или при патолошки состојби се зголемува пропустливоста на крвно-мозочната бариера, со што се зголемува нивото во серумот. Исто така оштетената крвно-мозочната бариера предизвикува ослободување на протеинот S100 од клетките во цереброспиналната течност или крвта, така што нивоата на концентрација позитивно корелираат со POCD. Феноменот на зголемено ниво на S100 во серумот се забележува и кај пациентите со Алцхајмерова болест, невроглиом и хепатална енцефалопатија. Сепак се наметнува нопходноста функцијата на протеинот S100 и неговата клиничка поврзаност и значење за појавата на POCD дополнително и поопсежно да бидат испитувани (60, 62).

Во своите студии Zimmer укажува на нови информации во врска со експресијата на членови на фамилијата на S100 во мозокот и го разгледува нивниот придонес кон функцијата и болестите на нервниот систем (59-61). Во литературата се наведува дека вкупно десет членови на семејството S100 имаат експресија во мозокот и тоа S100A1, S100A2, S100A4, S100A5, S100A6, S100A10, S100A11, S100A13, S100B и S100Z. Квантитативната анализа на Northern blot не открива mRNA S100A3, S100A8, S100A9 или S100A14 во мозокот на глувци, што сугерира дека овие членови на семејството на протеинот S100 немаат генетска експресија во мозокот. Во рамките на истото истражување, согледан е 100-кратен опсег во нивоата на mRNA за шест членови на семејството кои биле откриени во мозокот на глувци: нивоата на S100A1/S100B биле 5 пати повисоки од нивоата на S100A6/S100A10 и 100 пати повисоки од нивоата на S100A4/S100A13. Пет од овие шест членови на S100 семејството (S100A1, S100A6, S100A10, S100A13 и S100B) покажале зголемување на експресијата кај адултни глувци и тоа од 5 до 20 пати зависно од возраста. (62)

Иако претходните студии за функцијата на S100 во нервниот систем биле фокусирани на S100B, другите членови на семејството (S100A1, S100A3, S100A4, S100A5) исто така имаат учество во невролошки заболувања. Како и S100B, интра- и меѓуклеточните форми на овие членови на семејството се поврзани со раст на клетките, диференцијација на клетките и апоптотични патишта. Студиите

на Zimmer и соработниците покажуваат дека аблацијата на експресијата на S100A1 во PC12 клетките резултира со зголемена отпорност кон клеточната смрт предизвикана од Abeta пептид, стабилизација на интрацелуларната $[Ca^{2+}]$ хомеостаза и намалена експресија на амилоиден прекурсорски протеин (61,62,63). Свкупно, овие резултати потврдуваат дека S100-посредуваните патишта за трансдукција на сигнали играат важна улога во функцијата/ болеста на нервниот систем и имплицираат дека S100A1 игра клучна улога во дисфункцијата/ смртта на невронските клетки што се јавува кај Алцхајмеровата болест (64).



(Извор: <https://www.mdpi.com/2073-4409/11/15/2274>)

Слика 3. Мултифункционална улога на фамилијата на протеините S100 во имунолошкиот систем

Иако дистрибуцијата на овие протеини не е ограничена само на нервниот систем, импликацијата на неколку членови од фамилијата S100 во развојот, функцијата и болестите на нервниот систем предизвикува нов интерес за нив. Познато е дека оригиналните два члена на ова семејство, S100A1 и S100B, можат да регулираат разновидна група на клеточни функции, вклучувајќи комуникација меѓу клетките, раст на клетките, структура на клетките, метаболизам на енергија, контракција и интрацелуларна трансдукција на сигнали (63, 63).

Иако некои членови на семејството може да функционираат екстрацелуларно, повеќето се чини дека функционираат како интрацелуларни калциум-модулирани протеини и ги поврзуваат екстрацелуларните стимули со клеточните одговори преку интеракција со други клеточни протеини наречени целни протеини. Интеракцијата на овие протеини со целните протеини вклучува цистеински остатоци (еден во S100A1 и два во S100B), како и дел од 13 аминокиселини, во средината на молекулата наречена линкер регион, кој ги спојува двата EF-hand домени за врзување на калциум (59, 61, 63).

Покрај аминокиселинската секвенца и секундарните структури на овие протеини, структурите на гените што ги кодираат овие протеини се високо конзервирани. Студиите за експресијата на овие протеини покажуваат дека комплексна мешавина од транскрипциони и посттранскрипциони механизми ја регулира експресијата на S100. Анализата на функцијата и експресијата на овие протеини и во нервните и во ненервните ткива овозможува важни информации во врска со улогата на изменетата експресија на S100 во развојот, функцијата и болестите на нервниот систем (59, 60, 62).

1.5.2. Неврон-специфична енолаза (NSE)

Друг потенцијален маркер за невролошко оштетување од севофлуранот е невррон-специфичната енолаза (NSE), која учествува во гликолизата во невррон-ендокрините клетки и клетките на централниот нервен систем. NSE е високо специфичен маркер за неврроните и периферните неврроендокрини клетки како и корисен индекс за нервно созревање (65).

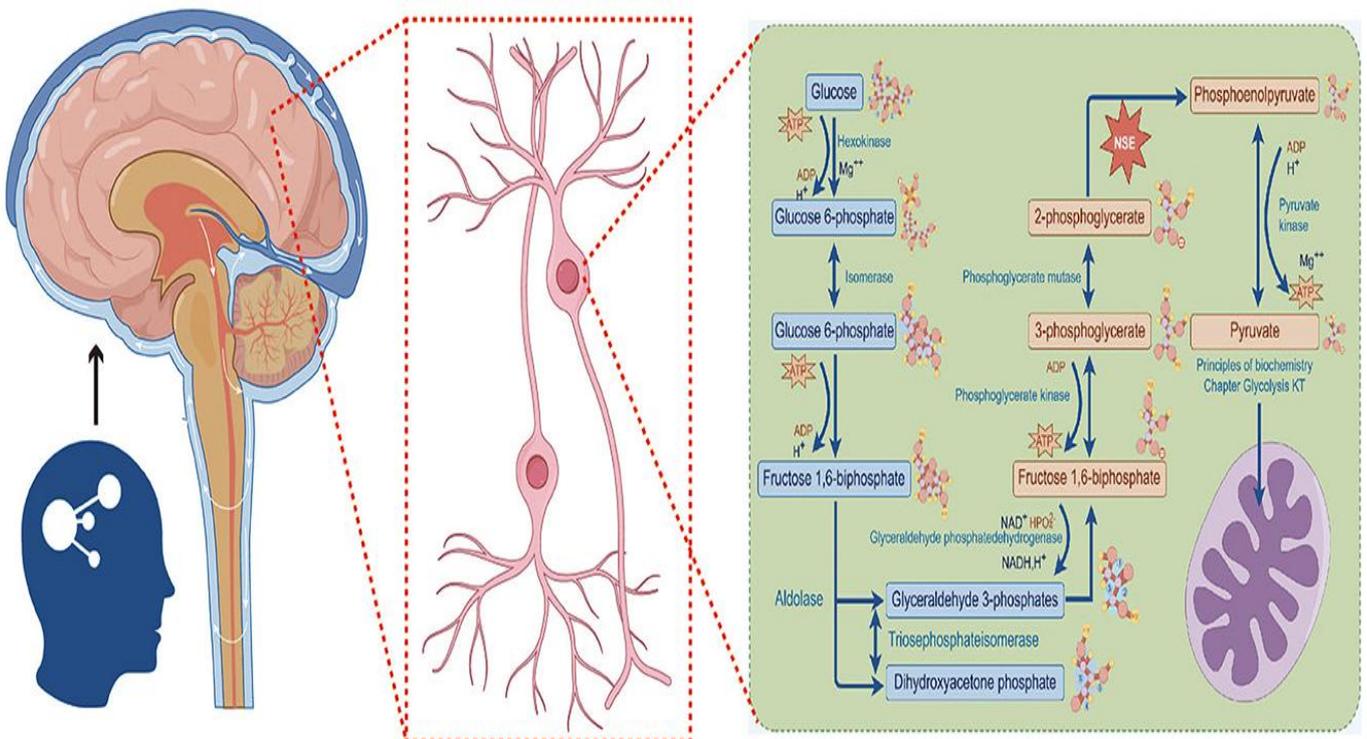
Докажано е дека невррон-специфичната енолаза - NSE обезбедува квантитативни мерки за степенот на оштетување на мозокот и/или за подобрување на дијагнозата и евалуацијата на исходот кај исхемичен мозочен удар, интрацеребрална хеморагија, напади, коматозни пациенти по кардио-пулмонална реанимација по срцев удар и трауматска повреда на мозокот. Зголемените серумски нивоа на NSE се исто така поврзани со меланом, семином, бубрежно клеточен карцином, тумор на клетките на Меркел, карциноидни тумори, дисгерминоми и незрели тератоми, малигнен феххромоцитом, Гилејн-Баре синдром и Кројцфелд-Јакоб болест. Во нормални услови, нивото во плазмата на протеинот NSE е екстремно ниско. Во услови кога неврроните се оштетени, нивото на NSE во церебро-спиналната течност и крвта се зголемуваат и таквите зголемувања се поврзани со POCD (65,66,67).

Енолазата првично била откриена во 1934 година од научниците Lohmann и Meyerhof додека ја проучувале конверзијата на 3-фосфоглицерат во пируват во мускулни екстракти (65, 66). Дваесетина години покасно во 1965 година, тимот на Moore и McGregor го идентификувале неврронски-специфичниот протеин 14-3-2 (65, 67). Бидејќи протеинот покажувал енолазна активност, истиот подоцна бил наречен неврронски-специфична енолаза (NSE).

Енолазите се неопходни за енергетскиот метаболизам и учествуваат во гликолитичкиот пат, кој ја претвора гликозата во пируват, произведува ATP и NADH и обезбедува енергија за клеточниот метаболизам (68).

Енолазите се меѓу најзастапените и најизразените протеини во клетките, од археобактерии до цицачи, со високо конзервирана аминокиселинска секвенца (68). Експресијата на гликолитичкиот ензим енолаза може да варира во зависност од енергетските потреби на клетките, како и за време на развојот и кај метаболички нарушувања предизвикани од различни фактори (69).

Кај 'рбетниците присутни се три изозими на енолазата, изразени со различни гени: енолазата α е сеприсутна; енолазата β е специфична за мускулите, а енолазата γ е специфична за невронот. Изозимите на енолазата кај еукариотите вклучуваат енолаза 1 (α), енолаза 2 (γ) и енолаза 3 (β), кои се кодирани од гените *Ено1*, *Ено2* и *Ено3*, соодветно (70). Понатаму, енолаза поврзана со подвижноста на сперматозоидите (*ENOS/ENO4*) е идентификувана кај човечката и глувчешката сперма (71). Активната форма на енолазата е димерна. Изоформите формираат пет различни хомодимери или хетеродимери во клетките ($\alpha\alpha$, $\alpha\beta$, $\alpha\gamma$, $\beta\beta$, $\gamma\gamma$) (72).



(Извор: <https://www.frontiersin.org/journals/human-neuroscience/articles/10.3389/fnhum.2024.1392519/full>)

Слика 4. Неврон специфична енолаза (NSE) – улога во невропротекција и невродегенерација и PODS

Изозимите што содржат „ γ “ подгрупа се познати како неврoнски-специфични енoлази (NSE) (73). NSE е широко распространет во неврoните на централниот нервен систем (74). Се чини дека е маркер за сите неврoни, неврoендокрини и параневрoнални клетки (75). Нивоата на NSE варираат помеѓу мозочните региони, почнувајќи од 0,4% до 2,2% од вкупниот растворлив протеин, при што некои неврoни покажуваат нивоа на NSE високи и до 3-4% (76, 77).

Од 1970 година, бројни научни публикации се посветени на истражувањето на NSE, што е потврдено од повеќе од 13.000 статии добиени со пребарување на „неврoн-специфична енoлаза“ во базата на податоци PubMed и 88.000 извори во базата на податоци на Google Scholar (77,78). И покрај значителниот интерес, резултатите од студиите за NSE не се широко применети во клиничката пракса. Ова го поставува прашањето кои фактори придонесуваат за несовпаѓањето помеѓу интензивниот интерес за проучување на овој молекуларен маркер и недостатокот на практична примена на резултатите од студиите за NSE.

Многу студии покажаа дека мерењето на концентрациите на NSE во биолошки течности како што се серумот и цереброспиналната течност (cerebrospinal fluid - CSF) е клинички релевантно (78, 79, 80, 81). Нивоата на NSE во серумот се повисоки кај пациенти со исхемичен мозочен удар отколку кај здрави контроли и корелираат со големината на инфарктот и невролошките дефицити (82, 83). Неколку студии укажуваат на прогностичката значајност на концентрациите на NSE во серумот кај исхемичен (82, 84, 85, 86, 87, 88) и хеморагичен мозочен удар [89], хипертензија (90,91), исхемија-реперфузиона повреда на мозокот (92) и срцев застој надвор од болница (93,94,95,96). Врз основа на овие наоди, Американската академија за неврологија препорачува употреба на NSE во серум за предвидување на несакани исходи после глобална церебрална хипоперфузија кај пациенти на кои им е потребна кардиопулмонална реанимација (97). Сепак, спротивставените резултати од студиите за NSE и други објективни околности го спречуваат целосното спроведување на овие препораки (98). Според тоа, меѓународните упатства сугерираат дека само нивото на NSE не треба да се користи за предвидување на лоши невролошки исходи поради

големата можност за лажно позитивни резултати (98). Покрај тоа, граничното ниво на NSE кое е предикативно за лоши исходи варира помеѓу студиите (96).

NSE е активно проучуван и кај други болести (78, 99, 100, 101, 102, 103). Зголемени серумски нивоа на NSE се забележани кај белодробни заболувања како што се туберкулоза, хронична опструктивна белодробна болест, алвеоларна протеиноза и синдром на акутен респираторен дистрес (78). Покрај тоа, кај пациентите со силикоза е согледано дека покажуваат зголемени серумски концентрации на NSE, што е корисно во дијагностицирањето и проценката на сериозноста на болеста (99).

Кај пациентите со тешка респираторна инсуфициенција предизвикана од инфекција со SARS-CoV-2 е утврдено дека имаат повисоки серумски нивоа на NSE од оние со лесна болест и контролната група (100). Зголемени серумски нивоа на NSE се пронајдени кај пациенти со рак на белите дробови (101). Модулацијата на NSE ја регулира клеточната пролиферација, отпорноста на лекови и растот на туморот (102). NSE е предложен како потенцијален биомаркер за предвидување на прогнозата на рак на желудник (102).

Спротивно на претходното, друга група студии не пронајдоа клиничко значење при мерењето на NSE (104,105,106,107,108,109,110). Hutani и сор. не утврдија значајни разлики во серумските концентрации на NSE помеѓу пациенти со исхемичен мозочен удар и контролната група, а високите нивоа на NSE беа поврзани со подобар исход. Понатаму, нивоата на NSE не беа поврзани со функционални исходи. Студијата на Hutani и сор. ја доведе во прашање употребата на NSE како маркер за исхемичен мозочен удар (104). Систематски преглед од Ананд и соработниците (105) не укажува на врска помеѓу нивоата на NSE и функционалните исходи или сериозноста на мозочниот удар. Истовремено сеуште нема експлицитни докази дека NSE како биомаркер помага во разликувањето на исхемичен од хеморагичен мозочен удар (106).

Добиени се спротивставени резултати во врска со валидноста на концентрациите на NSE во доцната фаза на исхемичен мозочен удар по ендоваскуларен третман (107).

Peiinka и соработниците, во рамките на своите истражувања, не ја потврдиле хипотезата дека NSE е ран маркер на трауматска повреда на мозокот (TBI) кај повеќекратни трауми. Тие утврдиле дека нивоата на NSE во серум се покачени кај пациенти со TBI (traumatic brain injury) во ист степен како и кај пациенти со повеќекратни трауми без TBI (108).

Студија за одредување на нивоата на NSE за предвидување на невролошкиот исход после кардиопулмонална реанимација во кохорта на случаи на срцев застој надвор од болница не ги потврди претходно предложените прагови на NSE врз основа на упатствата на European Resuscitation Council (ERC) од 2021 година (109).

Нема убедливи податоци за употребата на NSE во други области на практичната медицина (онкологија и педијатрија). Особено, во моментот нема докази што ја поддржуваат употребата на серумски NSE за дијагноза и следење на невробластом поради високиот ризик од лажно позитивни резултати поврзани со збунувачки фактори (на пр., хемолиза на примерок) и други состојби (на пр., воспаление) (110).

Со оглед на спротивставените податоци за клиничката релевантност на NSE, од суштинско значење е да се анализираат согледувањата од студиите и да се утврдат причините за противречностите и предизвиците во имплементацијата на наодите во клиничката пракса.

2. МОТИВ НА ИСТРАЖУВАЊЕТО

Мотивот за оваа студија беше потребата од согледувања за евентуалната поврзаност меѓу нивото на S100B протеинот и NSE (неврон специфична енолаза) како специфични биолошки маркери за докажување на невролошкиот исход по општа анестезија и експозиција на севофлуран кај педијатриска популација во Република Северна Македонија.

Проучувањето на етиологијата и патогенезата на појавата на постоперативната когнитивна дисфункција (POCD) по период на општата анестезија, како и брзото откривање и евалуација на овие пациенти е од голема клиничка важност. Поради фактот дека истражувањата за POCD се сè уште во фаза на интензивен развој од голем интерес за пациентите е генерирање на специфичен приод за превенција, рано препознавање и справување со потенцијалните периоперативни фактори на ризик.

Испитувањето на степенот на свесност (когниција) кај децата е суптилен метод за кој се грижат детските психолози и психијатри. Сите отстапувања во смисол на неможност за задржување на вниманието, учењето и меморија во пред-оперативниот период треба да бидат регистрирани на начин употреблив за споредба. Фактот дека во раниот постанестезиолошки период клиничката слика на POCD кај возрасните се манифестира како ненадејна делирантна состојба ја наметнува потребата за сериозен приод кон секоја постоперативна вознемиреност после педијатриската анестезија.

Досегашните согледувања укажуваат дека превентивните стратегии треба да вклучуваат тесна соработка меѓу хирурзите и анестезиолозите со цел да се намали хоспиталниот престој преку избирање на оптимална хируршка техника со кратко времетраење како и третман за намалување на инфламаторниот одговор.

3. ЦЕЛИ НА ИСТРАЖУВАЊЕТО

Генерална цел и специфични цели во рамките на ова истражување под назив “Споредба на влијанието на кусите и долгите анестезии со севофлуран врз серумските вредности на неврон специфичната енолаза (NSE) и s100 протеинот кај педијатриски пациенти“ се посочени во текстот подолу.

3.1. Примарна цел

Примарна цел на истражувањето беше да се спореди влијанието на кусите и долгите анестезии при експозиција со севофлуран врз серумските вредности на неврон специфичната енолаза (NSE) и S100 протеинот кај педијатриски пациенти во Република Северна Македонија.

3.2. Секундарни цели

- Да се согледа дали постои поврзаност на неврон специфичната енолаза (NSE) и S100B за појава на постоперативна когнитивна дисфункција – POCD кај педијатриски пациенти после кратка/ долга експозиција на севофлуран;
- Да се утврдат евентуалните разлики во селектирани витални параметри (систолен притисок, дијастолен притисок, пулс, SpO₂, EtCO₂) после куса/ долгата експозиција со севофлуран кај педијатриските пациенти;
- Да се согледаат и споредат ефектите од кусата односно долгата експозиција со севофлуран врз појавата и интензитетот на постоперативната вознемиреност на педијатриските пациенти;
- Да се утврди влијанието на должината на експозицијата на севофлуран врз јачината на постоперативната болка кај педијатриските пациенти;

4. ХИПОТЕЗИ НА ИСТРАЖУВАЊЕТО

Согласно дефинираните цели на истражувањето беа формулирани хипотези, а истите беа тестирани во рамките на анализата на добиените резултати. Хипотези на истражувањето беа:

- Времетраењето на експозиција со севофлуран позитивно корелира со постоперативната когнитивна дисфункција - POCD кај педијатриската популација на пациенти;
- Постојат разлики во виталните параметри на педијатриските пациенти по експозиција на долга/ кратка анестезија со севофлуран.
- Нема сигнификантна корелација меѓу интензитетот на постоперативна болка и должината на експозиција на севофлуран.
- Постојат разлики во вредностите на биомаркерите за мозочна повреда (неврон специфичната енолаза - NSE и S100B протеинот) по експозиција на долга/ кратка анестезија со севофлуран.

5. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ

5.1. Дизајн на студијата

Истражувањето “Споредба на влијанието на кусите и долгите анестезии со севофлуран врз серумските вредности на неврон специфичната енолаза (NSE) и s100 протеинот кај педијатриски пациенти“ преставуваше проспективна рандомизирана моноцентрична клиничка студија.

Истражувањето за исполнување на целите на студијата беше спроведено во периодот на 2023/ 2024 година на Универзитетските клиници (УК) на медицинскиот факултет, УК за Трауматологија, Ортопедија, Анестезија, интензивно лекување и ургентен Центар (ТОАРИЛУЦ - КАРИЛ) и УК за детска хирургија, во Клиничкиот центар Мајка Тереза – Скопје.

5.2. Примерок на истражувањето

Во студијата беа вклучени вкупно 81 педијатриски пациент на возраст од 1 година до 14 години (ASA I – II), кои во периодот на имплементирање на студијата (2023 / 2024) беа примени на Универзитетската клиника за детска хирургија – Скопје за елективна хирургија во општа анестезија. За сите испитаници (педијатриски пациенти) учесници во студијата, после исцрпно информирање на родителот/ старателот беше побарана и добиена согласност за учество во студијата.

Педијатриските пациенти од целиот примерок (N=81) кои беа вклучени во истражувањето согласно почитување на поставените критериуми за селекција како и согласно должината на анестезијата произлезена од потребите на хируршката интервенција беа поделени во две испитувани групи (Г1 И Г2) според должината на експозицијата на севофлуран. Следените параметри по 24 часа се споредуваа со предоперативните вредности кои беа контролни.

ПРВАТА група (Г1) ја сочинуваа педијатриски пациенти кај кои времето на оперативна експозиција на севофлуран беше ≤ 60 минути, додека во **ВТОРАТА група (Г2)** беа педијатриски пациенти каде времето на оперативна експозиција на севофлуран беше > 60 минути. Во услови на повеќе потенцијални испитаници во исто време, селекцијата на испитаниците во секоја од групите беше правена според метод на прост случаен избор (random sampling) со целосно почитување на однапред поставените инклузии и ексклузии критериуми.

5.2.1. Критериуми за селекција

Селекцијата на испитаниците (педијатриски пациенти) во истражувањето беше направена согласно поставени инклузии и ексклузии критериуми и тоа:

Инклузии критериуми:

- кандидати за елективни, некардиолошки операции под општа анестезија со севофлуран;
- возраст од 3 месеци до 14 години;
- независно од пол, место на живеење, националност и социо-економски статус;
- индекс на телесна маса (BMI) од 25 до 35 kg/m².
- класификациона група I или II според американското здружение на анестезиолози (ASA);
- нормални вредности на предоперативни лабораториски испитувања;
- согласност на родителот / старателот за учество на малолетникот во студијата.

Ексклузиони критериуми:

- значајни кардиоваскуларни, цереброваскуларни, респираторни, црнодробни, бубрежни, ендокрини, крвни или имунолошки заболувања;
- визуелна или аудитивна болест, инфекција, хронично воспаление, нарушување на свеста или когнитивно оштетување;
- долготрајна употреба на кортикостероиди;
- политраума;
- немање на согласност од родител / старател за учество на малолетникот во студијата

5.3. Методи на истражувањето

Во рамките на истражување беа испитувани серумските вредности на NSE и S100 кај сите педијатриски пациенти од ПРВАТА односно ВТОРАТА група и тоа во две времиња: а) предоперативно; и б) 1 час по завршување на хируршката интервенција. Анализите на S100 и NSE беа изведени со користење на електрохемилуминисценциска имуноанализа „ECLIA“ на Roche Cobas e601 (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Германија).

5.3.1. Протокол на истражување

За потребите на истражувањето беше направен протокол од три целини и тоа: а) предоперативна подготовка; б) периперативен мониторинг; и в) постоперативен мониторинг. Со цел за избегнување на системски грешки направено беше детално елаборирање на секоја од целините на протоколот.

Предоперативна подготовка

- преглед, одредување на ASA класификација;
- општа проценка за ориентираност, учење и меморија;
- предоперативни лабораториски анализи;
- 2 ml крв за одредување на серумските вредности на NSE и s100;
- едукација (на дете/ родител/ старател) за проценка на болката според VAS скала.

Периоперативен мониторинг

- нотирање на должината на анестезијата и операцијата;
- нотирање на користена концентрација на севофлуран (мас);
- нотирање на времетраењето на експозиција со севофлуран и сврстување во група (ASA I / II);
- мониторинг на артериски крвен притисок (систолен/ дијастолен), срцева фреквенција, EKG, SpO₂, EtCO₂ итн.

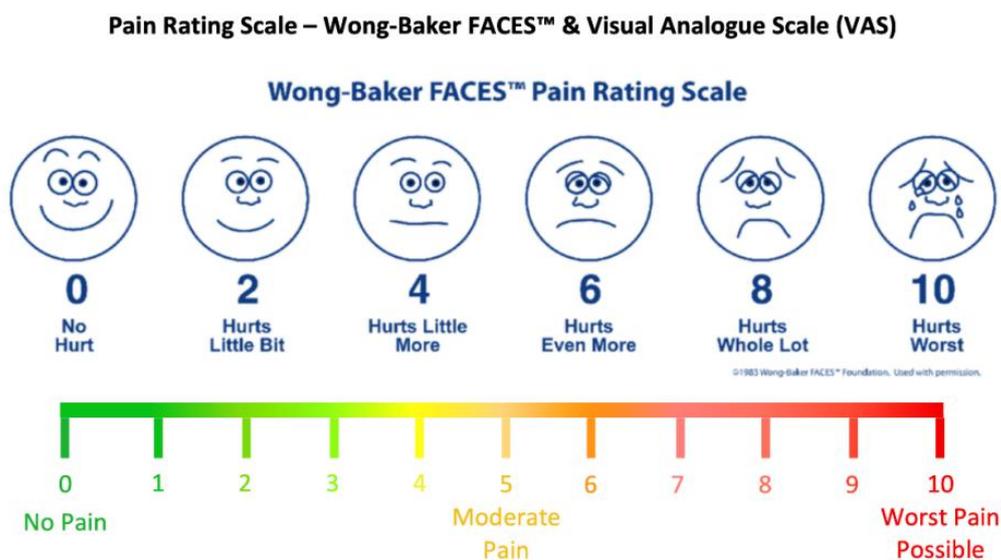
Постоперативен мониторинг

- следење на витални параметри артериски крвен притисок (систолен/ дијастолен), срцева фреквенција, EKG, SpO₂, EtCO₂;
- вознемиреност (CHEOPS scale на однесување и RICHMOND AGITATION AND SEDATION scale - RASS);
- степен на болка (VAS scale или WONG-BAKER FACES scale);
- времетраење од екстубација до комплетно будење;
- еден час по завршување на оперативната интервенција беа земани 2ml крв за одредување на серумските вредности на NSE и s100.

За избегнување на субјективност при евидентирање на потребните параметри, беше применет еднострано слеп приод односно сите податоци беа нотирани во листа од страна на непознат собирач (волонтер/ студент). Листите беа структурирани во формат идентичен на електронски табели направени во Excel посебно за целите на истражувањето. Впишувањето на добиените наодите (предоперативни, периоперативно и постоперативни) се одвиваше непосредно (многу кратко време) после нивното добивање.

5.3.2. Евалуација на постоперативна болка

Степенот на постоперативната болка беше одредуван во одделот за постоперативно будење (post-anesthesia care unit - PACU) и на 6 и 24 часа по операцијата. За децата постари од 5 години болката се одредуваше со помош на 10 степен Lickert scale - VAS скала (0→нема болка и 10→најсилна болка). Кај помалите деца од 3 месеци до 5 години беше употребувана 10 степана WONG-BAKER FACES scale со три истакнати делови и тоа нема болка/ умерена болка и неизджлива болка.



Слика 5. Wong-Baker FACES и Visual Analogue Scale (VAS) – скали за проценка на степенот на болка

5.3.3. Одредување на постоперативна агитација и седираност

Проценката на степенот на агитација/ вознемиреност беше правен со примена на CHEOPS scale на однесување и RICHMOND AGITATION AND SEDATION scale - RASS Примената на RICHMOND AGITATION AND SEDATION scale – RASS за проценка на агитација (возбуда) и седираност на педијатриските пациенти беше изведена согласно препорачаните методолошки постапки за примена на оваа алатка и тоа редоследно:

1. Набљудување на пациентот:

а. пациентот е буден, немирн или вознемирен (резултат од 0 до +4)

2. Ако не е буден, се наведува името на пациентот, му се кажува да ги отвори очите и да ве погледне:

б. пациентот се буди со отворање на очите и постојан контакт (оценка - 1)

в. пациентот се буди со отворање на очите и контакт, но непостојан (оценка 2)

г. пациентот има какво било движење како одговор на гласот, но нема контакт со очите (оценка - 3)

3. Кога нема одговор на вербална стимулација, пациентот физички се стимулира со тресење на рамото и/или градната коска:

д. пациентот има какво било движење на физичка стимулација (оценка - 4)

ѓ. пациентот нема одговор на никаква стимулација (оценка - 5)

Во принцип RICHMOND AGITATION AND SEDATION scale – RASS е 10 степена скала која се користи за утврдување на степенот на агитација на пациентот посебно на интензивна нега. Помага за утврдување на степенот на седација и претставува индикатор за понатамошната примена на медикаментозната терапија за седација.

Скорот на добиените вредности од примената на RICHMOND AGITATION AND SEDATION scale – RASS се движи од +4 (борбеност) до -5 (неразбудливост) при што нула “0” претставува будност и смиреност.

Позитивните скорови на RASS од +1 до +4 укажуваат на зголемено ниво на агитација (возбуда), а негативните скорови од -1 до -5 укажуваат на зголемено ниво на седација.

Скор	Класификација	RASS
+1	Борбен	Борбен и насилен, непосредна опасност за персоналот
+3	Многу вознемирен	Го повлекува или остранува тубусот или катетерот, или има агресивно однесување кон персоналот
+2	Агитиран	Фреквентни нецелни движења, неправилност во вентилирање
+1	Немирен	Вознемирен или загрижен, без агресивни или енергични движењата
0	Буден и смирен	Спонтано обрнува внимание на персоналот
-1	Поспан	Без потполна свесност, со одржливива будност (повеќе од 10 секунди), со очен контакт на глас
-1	Лесна седација	Кратка будност (повеќе од 10 секунди), со очен контакт на глас
-3	Умерена седација	Секое движење, без очен контакт на глас
-4	Длабока седација	Без реакција на глас, но со движење на физичка стимулација
-5	Невозбуден	Без реакција на глас и на физичка стимулација

(Извор: <https://www.grepped.com/images/9144/agitation-nursing-richmond-diagnosis-rass>)

Слика 6. Richmond agitation and sedation scale (RASS) за проценка на степенот на агитираност и седација

5.4. Согласност

Процесот на вклучување на педијатриски пациенти за учество во студијата под назив “Споредба на влијанието на кусите и долгите анестезии со севофлуран врз серумските вредности на неврон специфичната енолаза (NSE) и s100 протеинот кај педијатриски пациенти“ не вклучуваше никаков облик на принуда. На сите родители/ старатели на деца потенцијални учесници во студијата, детално им беа појаснети причините за спроведување на истражувањето. Сите родители/ старатели беа информирани за процедурите кои се превземаат за доверливост на добиените информации во однос на нивна загарантирана анонимност и исклучива употреба за истражувачки цели. Секој педијатриски пациент беше вклучен за учество во студијата само после потпишување на информативна писмена согласност од неговиот родител/ старател.

6. СТАТИСТИЧКА ОБРАБОТКА

Податоците од истражувањето беа внесени во посебно за оваа цел контурирана база во Excel, а потоа истите беа обработени во SPSS software package, version 26.0 for Windows. Добиените резултати после обработката беа прикажани табеларно и графички.

Квалитативните параметри беа анализирани преку одредување на коефициент на односи, пропорции и стапки и истите беа прикажани како апсолутни и релативни броеви. Pearson Chi square test, Fischer exact test и Fisher Feeman Halton exact test беа користени за утврдување на асоцијацијата меѓу одредени атрибутивни дихотомни белези.

Анализата на нумеричките параметри беа користени мерките на централна тенденција (просек, медијана, минимални и максимални вредности и интерактивни рангови), како и со мерките на дисперзија (стандардна девијација и стандардна грешка).

За утврдување на правилноста на дистрибуцијата на фреквенцијата на испитуваните варијабли беше користен Shapiro-Wilk W тест.

За тестирање на значајноста на разликата меѓу нумерички параметри со неправилна дистрибуција на фреквенции беа користени непараметарски тестови за два независни примероци (Mann Whitney U тест) и за повеќе независни примероци (Kruskal-Wallis H test).

Факторите на ризик беа квантифицирани преку користење на однос на веројатности (Odd ratio – OR) и интервалите на доверба - confidence intervals (CI). За споредба на пропорции беше користен Difference test.

Споредбата на две зависни нумерички варијабли (параметри во две времиња на следење) беше правена со Wilcoxon signed rank test.

Анализата на повеќе зависните нумерички варијабли (параметри во трите времиња на следење) беше правена со консеквентно Friedman ANOVA test и Wilcoxon signed rank test при што за утврдување на сигнификантноста беше користена корекција со Bonferoni. Дополнително за согледување на внатрешните промени при анализа на временските комбинации беше користен Sign test.

Spearman Rank Order Corellation беше користена за утврдување на правецот и јачината на поврзаноста помеѓу две нумерички варијабли со неправилна дистрибуција на фреквенциите.

За статистичка значајност користена беше двострана анализа со ниво на сигнификантност од $p < 0,05$.

7. РЕЗУЛТАТИ

Истражувањето беше проспективна рандомизирана моноцентрична клиничка студија. Имплементацијата на истражувањето беше спроведена во периодот на 2023/ 2024 година на Универзитетската клиника за детска хирургија и Клиника за анестезија, реанимација и интензивно лекување, при Клинички центар Мајка Тереза – Скопје.



Слика 7. Приказ на селектирани истражувачки параметри

Примерокот на истражувањето го сочинуваа педијатриски пациенти (N=81) на возраст од 1 - 14 години со исполнување на дефинирани инклузионите и ексклузионите критериуми и добиена согласност за учество од нивен родител/старател. Сите испитаници имаа елективни, некардиолошки операции под општа анестезија, а согласно должината на експозицијата на севофлуран беа поделени во две групи и тоа: а) испитувана група (N=41) – севофлуран \leq 60 мин и б) контролна група (N=40) – севофлуран $>$ 60 минути. Кај испитаниците беа следени биомаркерите S100 и NSE како и други селектирани параметри и тоа во различни временски точки согласно потребите.

7.1. Генерални карактеристики

Демографските карактеристики на пациентите од истражувањето се однесуваа на полот, возраста, BMI и ASA класификација. Истражувањето опфатени вкупно 81 (100%) пациенти распределени во 2 групи и тоа испитувани група (Г1) и група (Г2) при што (Табела 1 и График 1):

- ИСПИТУВАНАТА група 1 – Г1 (N=41) каде времетраењето на оперативната експозиција на севофлуран изнесуваше ≤ 60 минути;
- ИСПИТУВАНАТА група 2 – Г2 (N=40) каде оперативната експозиција на севофлуран беше > 60 минути.

7.1.1. Пол

Направена беше анализа примерокот на на педијатриските пациенти од истражувањето во однос на полот (девојчиња/ момчиња) во секоја од групите поединечно (Табела 1 и График 1)

Табела 1. Анализа на примерокот според групи и пол

Параметри	Групи			p	
	Г1	Г2	Вкупно		
Пол					
Девојчиња	N	8	6	14	X ² =0,2883; df=1; p=0,5913
	%	19,51%	15%	17,28%	
Момчиња	N	33	34	67	
	%	80,49%	85%	82,72%	
Вкупно	N	41	40	81	
	%	50,62%	49,38%	100%	
Г1=севофлуран ≤ 60 минути; Г2=севофлуран > 60 минути Pearson Chi-square test; *сигнификантно за $p < 0,05$					

Група 1 (Г1) – во испитуваната група со педијатриски пациенти со времетраење на оперативната експозиција на севофлуран ≤ 60 минути беа присутни 8 (19,51%) пациенти од женски пол и 33 (80,49%) од машки пол со однос помеѓу половите (девојчиња/ момчиња) од 0,24 : 1 (Табела 1 и График 1).

Група 2 (Г2) – во контролната група со педијатриски пациенти со времетраење на оперативната експозиција на севофлуран > 60 минути утврдено беше присуство на 6 (15%) пациенти од женски пол и 34 (85%) од машки пол со однос помеѓу половите (девојчиња/ момчиња) од 0,18 : 1 (Табела 1 и График 1).

Направената анализата не укажа на сигнификантна асоцијација помеѓу полот и групата на која и припаѓаат педијатриските пациенти (Г1/ Г2) односно помеѓу полот на пациентите и времетраењето на експозицијата (≤ 60 / > 60 минути) на севофлуран за Pearson Chi-square test=0,2883; df=1; p=0,5913).

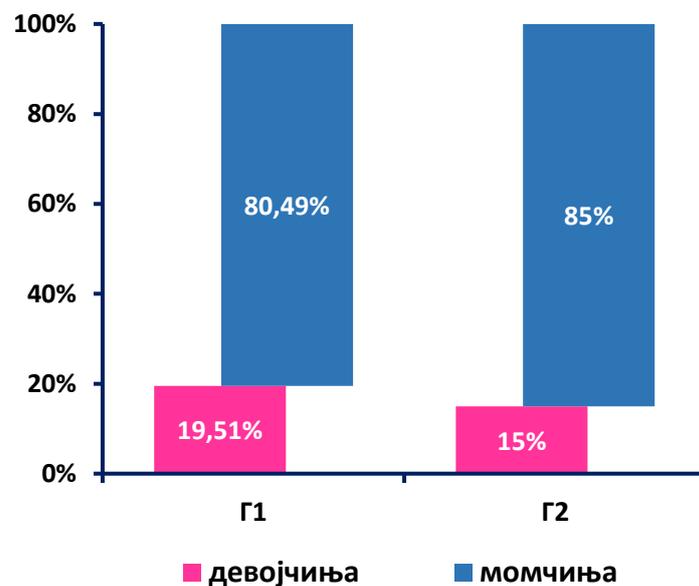


График 1. Дистрибуција на примерокот според групи и пол

7.1.2. Возраст

Анализата за возраста на пациентите од целиот примерок изразена во години, укажа на неправилна дистрибуција на фреквенциите за Shapiro-Wilk $W=0,9563$; $p=0,0076$ (График 2). Согласно утврдената дистрибуција, во анализата беа користени соодветни статистички тестови.

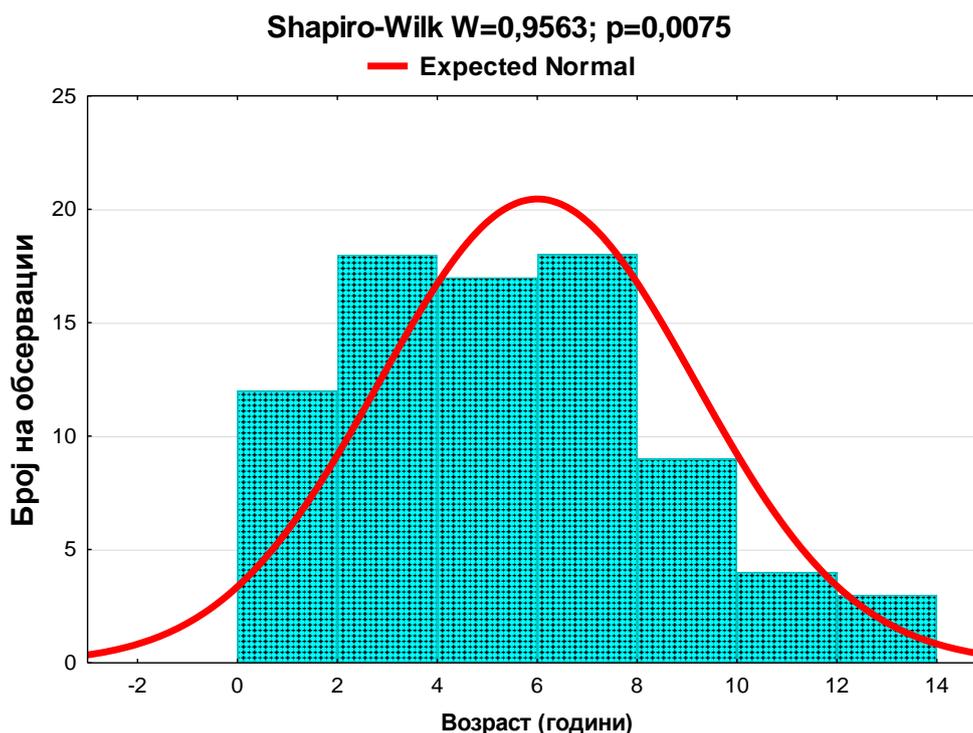


График 2. Дистрибуција на фреквенциите на возраст (години) – цел примерок

Примерок и возраст - Во групата 1 (Г1) на педијатриски пациенти со времетраење на оперативната експозиција на севофлуран ≤ 60 минути просечната возраст изнесуваше $6,18 \pm 2,80$ години со мин/мак возраст од 1/14 години. Анализата укажа дека 50% од пациентите од оваа група беа на возраст ≤ 6 година односно 75% од нив беа на возраст ≤ 8 години за Median (IQR)= 6 (4-8) (Табела 2 и График 3).

Во Група 2 (Г2) на детски пациенти со експозиција на севофлуран >60 минути, просечната возраст изнесуваше $5,82 \pm 3,51$ години со мин/ макс 1/ 14 години и 50% пациенти на возраст $\leq 5,5$ односно 75% на возраст ≤ 8 години (Табела 2 и График 3).

Табела 2. Анализа на возраст (години) според групи и пол

Параметри	Возраст (години)						p
	N	Mean \pm SD	Min/ Max	Percentiles			
				25th	50th (Median)	75th	
Групи							
Г1	41	6,18 \pm 2,80	1/ 14	4	6	8	Z=(-0,824; p=0,4098)
Г2	40	5,82 \pm 3,51	1/ 14	3	5,5	8	
Г1							
Женски	8	6,25 \pm 1,91	4/ 10	5	6	7	Z=(-0,329; p=0,7422)
Машки	33	6,17 \pm 3,01	1/ 14	4	5	8	
Вкупно	41	6,18 \pm 2,80	1/ 14	4	6	8	
Г2							
Женски	6	9,33 \pm 4,46	3/ 14	6	9,5	14	Z=2,140; p=0,0323*
Машки	34	5,20 \pm 2,99	1/ 11	2	4,5	8	
Вкупно	40	5,82 \pm 3,51	1/ 14	3	5,5	8	
Г1=севофлуран \leq 60 минути; Г2=севофлуран >60 минути Mean = Просек; SD = Стандардна девијација; Median = Медијана; Min/ Max=Мин/Мак; Percentiles=Перцентили Mann-Whitney U Test *сигнификантно за $p < 0,05$							

Во целиот примерок на истражувањето немаше сигнификантна разлика помеѓу двете групи (Г1 / Г2) во однос на возраста на педијатриските пациенти за Mann-Whitney U Test: Z=(-0,824; p=0,4098 (Табела 2 и График 3)

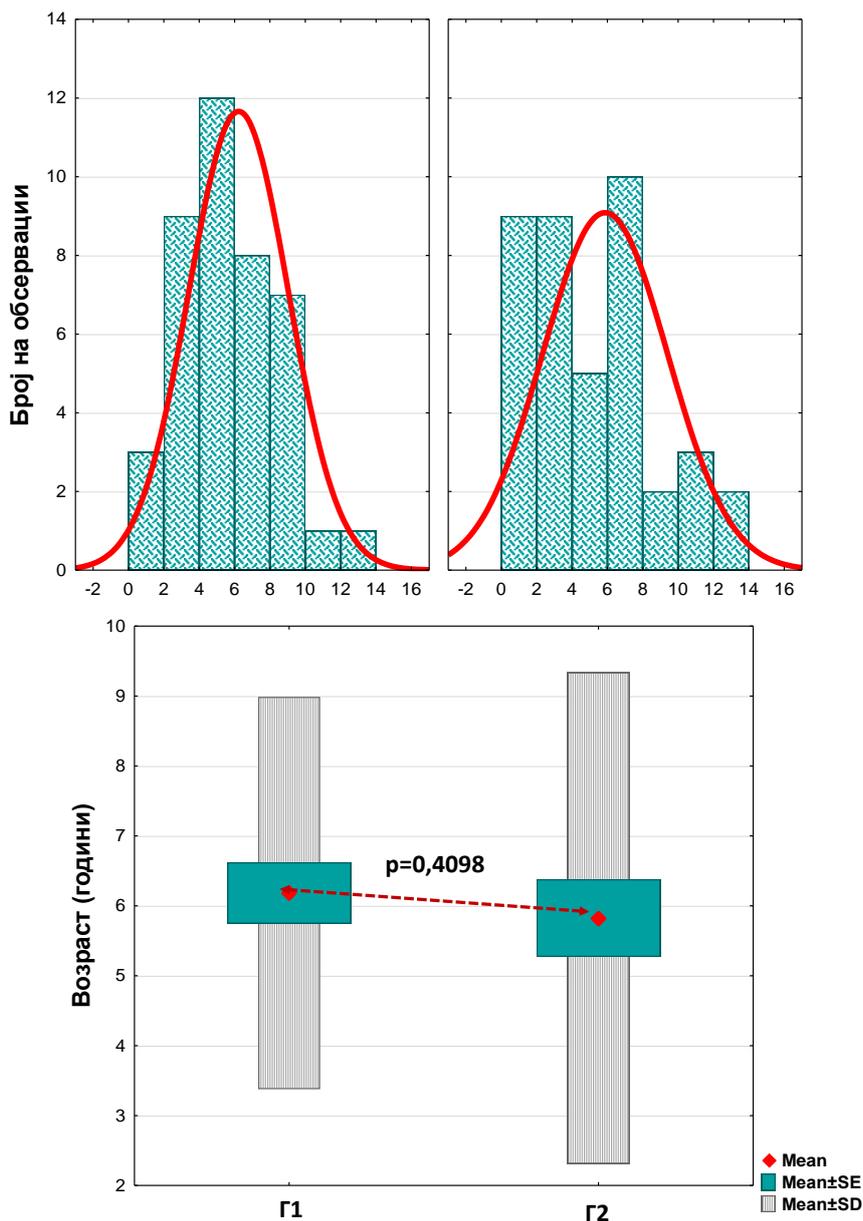


График 3. Анализа на возраст според групи (Г1 / Г2)

Група1 - пол и возраст: Кај пациентите од женски односно од машки пол од група 1 (Г1) со времетраење на оперативната експозиција на севофлуран ≤ 60 минути просечната возраст изнесуваше консеквентно $6,25 \pm 1,91$ vs. $6,17 \pm 3,01$ години. Вкупно 50% од испитаниците од женски пол во оваа група беа на возраст ≤ 6 години, а кај машкиот пол 50% беа на возраст ≤ 5 години. Дополнително кај 75% од женските односно машките испитаници во истражувањето возраста беше консеквентно < 7 години за Median (IQR)=6 (5-7) односно < 8 години за Median

(IQR)=5 (4-8). Во Г1 немаше сигнификантна разлика меѓу двата пола (женски/ машки) во однос на возраста за Mann-Whitney U Test: $Z=(-0,329; p=0,7422$ (Табела 2 и График 4).

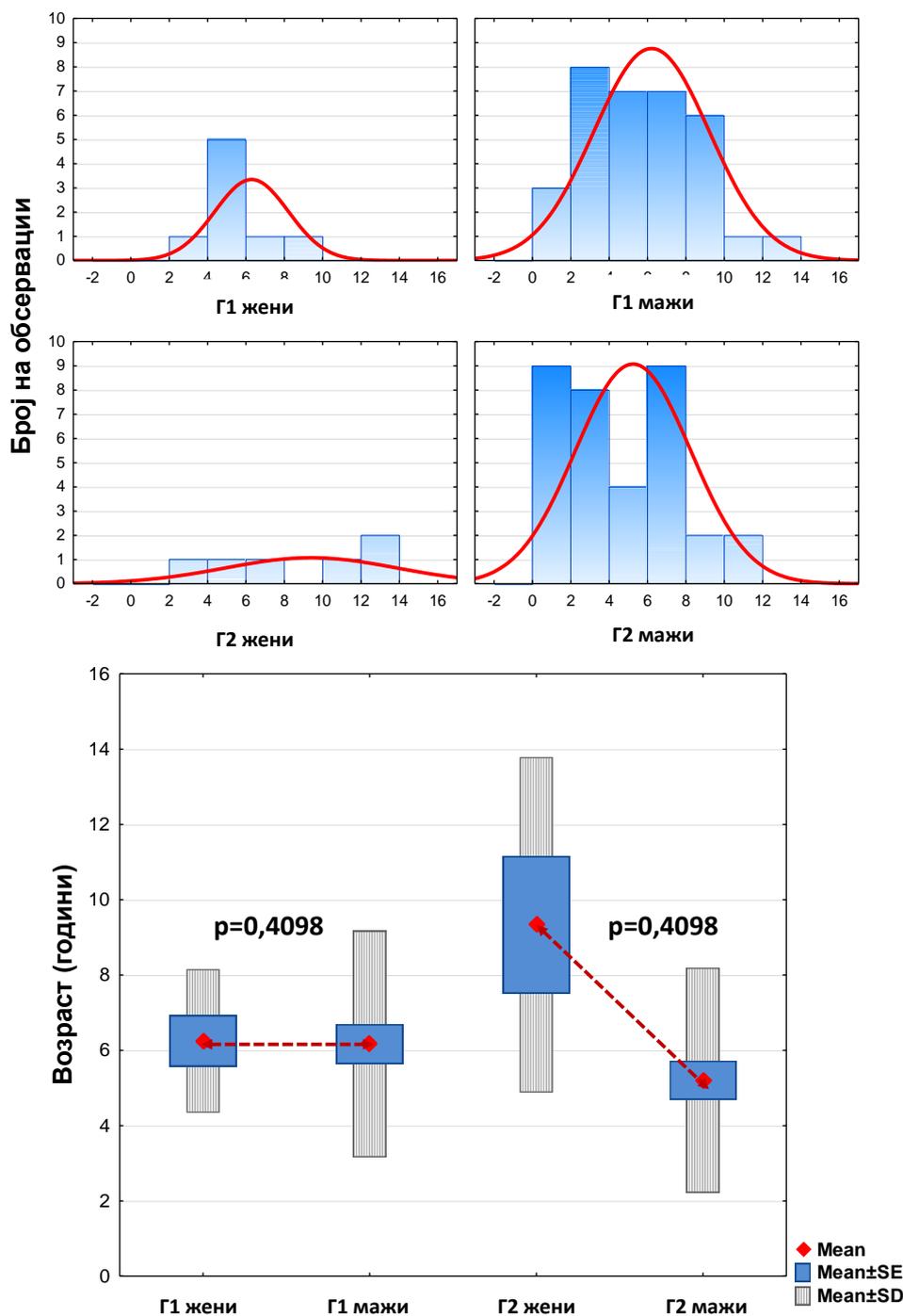


График 4. Анализа на возраст според групи и пол (Г1 / Г2)

Група 2 - пол и возраст: Во Групата 2 (Г2) со времетраење на оперативната експозиција на севофлуран >60 минути кај испитаниците од женски пол односно кај оние од машки пол просечната возраст изнесуваше консеквентно $9,33 \pm 4,46$ vs. $5,20 \pm 2,99$ години. Вкупно 50% од женските испитаници во оваа група беа на возраст $\leq 9,5$ години, а од машките испитаници 50% беа на возраст $\leq 4,5$ години. Дополнително 75% од педијатриските пациенти од женски пол во оваа група имаа ≤ 14 години за Median (IQR)=9,5 (6-14), а кај оние од машки пол 75% беа на возраст ≤ 8 години за Median (IQR)=4,5 (2-8). Во Г2 утврдена беше сигнификантна разлика помеѓу двата пола во однос на возраста за Mann-Whitney U Test: $Z=2,140$; $p=0,0323$ во прилог на сигнификантно постари пациенти од женски пол споредено со оние од машки пол (Табела 3 и График 4).

7.1.3. Индекс на телесна маса - BMI

За секој педијатриски пациент во истражувањето независно од групата на која и припаѓа (Г1/ Г2) направено беше мерење на висината и тежината, а согласно добиените вредности беше пресметан индексот на телесна маса - BMI (kg/cm^2). Согласно поставените иклузиони критериуми за истражувањето прифатени вредности за висината на BMI за испитаниците во примерокот беше од 25 до 35 kg/m^2 и истиот беше исполнет во целост

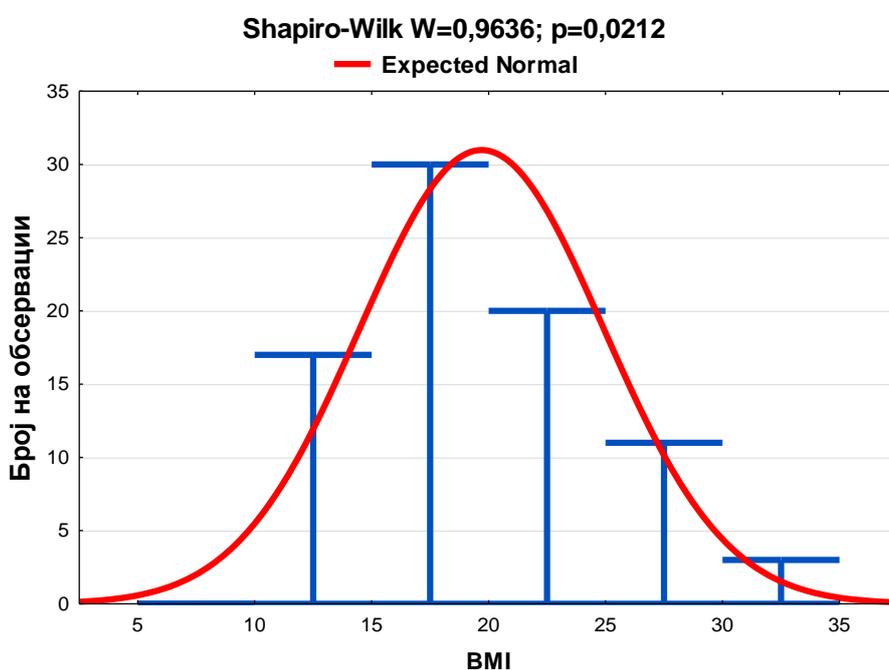


График 5. Дистрибуција на фреквенциите на BMI – цел примерок

Анализата за вредностите на BMI на пациентите од целиот примерок изразена во kg/cm^2 укажа на неправилна дистрибуција на фреквенциите за Shapiro-Wilk $W=0,9636$; $p=0,0212$ (График 5).

Согласно утврдената дистрибуција, во анализата на овој параметар беа користени соодветни статистички тестови.

Примерок и BMI – Во целиот примерок на педијатриски пациенти со просечната висина на BMI изнесуваше $19,70 \pm 5,21 \text{ kg/cm}^2$ со мин/мак вредност од 11,11/ 32,65 kg/cm^2 . Кај 50% од пациентите висината на BMI беше $\leq 18,74 \text{ kg/cm}^2$ односно само кај 25% од нив истиот беше $> 23,74 \text{ kg/cm}^2$ за Median (IQR)= 18,74 (15,36-23,74) (Табела 3 и График 6).

Табела 3. Анализа на BMI според групи

Параметри	BMI (kg/cm^2)						p
	N	Mean \pm SD	Min/ Max	Percentiles			
				25th	50th (Median)	75th	
Групи							
Г1	41	18,23 \pm 3,61	11,71/ 27,83	15,36	17,91	19,94	Z=(-2,130; p=0,0332*
Г2	40	21,11 \pm 6,14	11,11/ 32,65	15,19	22,53	26,28	
Вкупно	81	19,70 \pm 5,21	11,11/ 32,65	15,36	18,74	23,74	
Г1=севофлуран ≤ 60 минути; Г2=севофлуран > 60 минути Mean = Просек; SD = Стандардна девијација; Median = Медијана; Min/ Max=Мин/Мак; Percentiles=Перцентили Mann-Whitney U Test *сигнификантно за $p < 0,05$							

Група 1 и BMI - Во испитуваната група 1 (Г1) на педијатриски пациенти со времетраење на експозиција на севофлуран ≤ 60 минути просечната висина на BMI изнесуваше $18,23 \pm 3,61 \text{ kg/cm}^2$ со мин/мак вредност од 11,71/ 27,83 kg/cm^2 . Анализата укажа дека 50% од пациентите од оваа група имаа BMI $\leq 18,74 \text{ kg/cm}^2$ односно кај 75% од нив истиот беше $\leq 19,94 \text{ kg/cm}^2$ за Median (IQR)= 17,91 (15,36-19,94) (Табела 3 и График 6).

Група 2 и BMI - Во испитуваната група 2 (Г2) на педијатриски пациенти со времетраење на експозиција на севофлуран > 60 минути просечната висина на BMI изнесуваше $21,11 \pm 6,14 \text{ kg/cm}^2$ со мин/мак вредност од 11,11/ 32,65 kg/cm^2 . Анализата укажа дека 50% пациенти од оваа група имаа BMI $\leq 22,53 \text{ kg/cm}^2$ односно кај 75% од нив истиот беше $\leq 26,28 \text{ kg/cm}^2$ за Median (IQR)= 22,53 (15,19-26,28) (Табела 3 и График 6).

Во целиот примерок на педијатриски пациенти утврдена беше сигнификантна разлика помеѓу двете испитувани групи (Г1 / Г2) во однос на висината на BMI за Mann-Whitney U Test: $Z=(-2,130; p=0,0332$ во прилог на сигнификантно повисок BMI во КГ (Табела 3 и График 6)

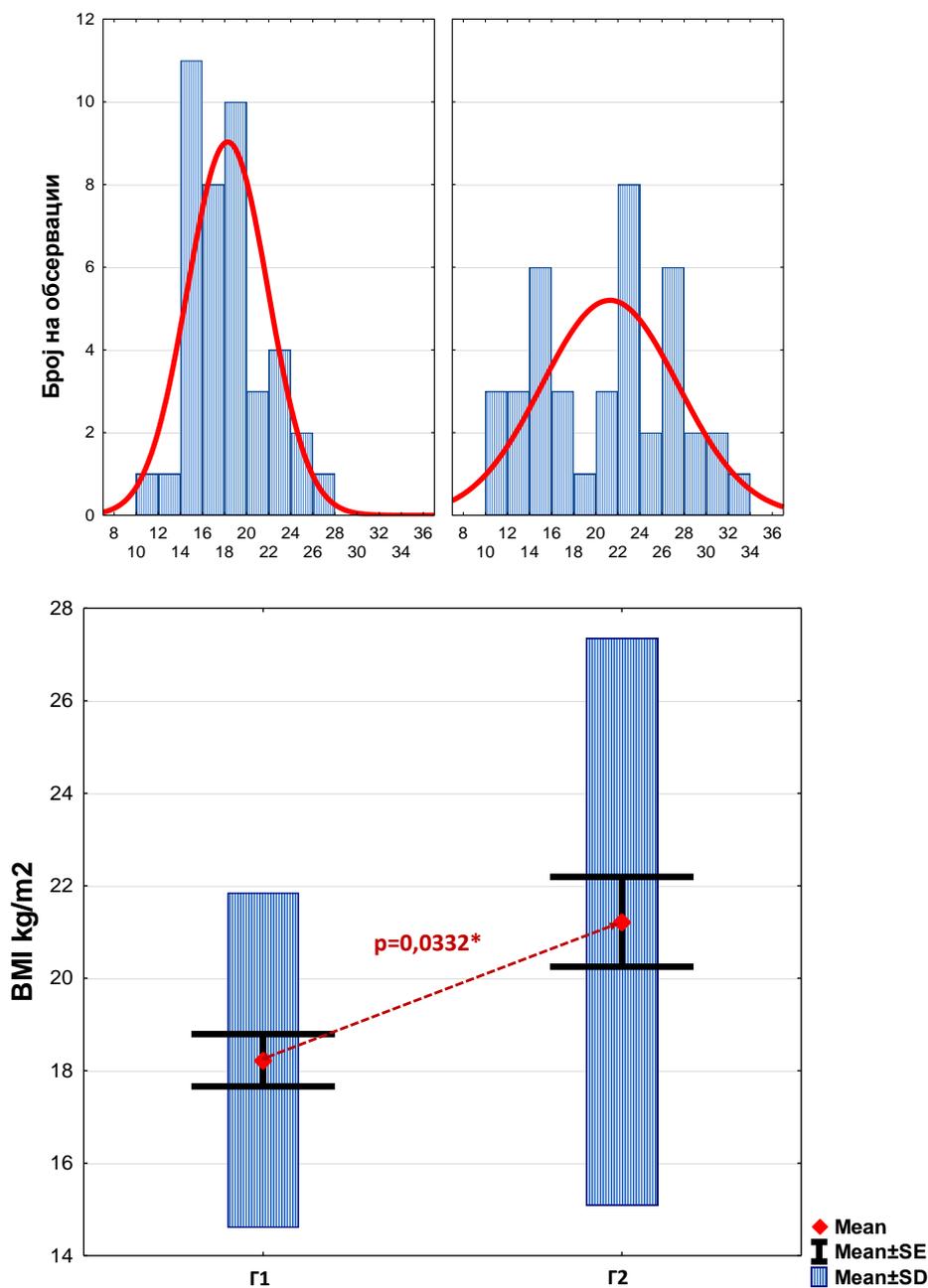


График 6. Анализа на BMI според групи (Г1/ Г2)

7.1.4. ASA

ASA класификацијата, или ASA класификација на физичката состојба, е систем што го користат анестезиолозите за да ја проценат целокупната здравствена состојба и кондиција на пациентот пред операција. Тоа е начин за категоризирање на пациентите врз основа на нивните медицински состојби и како тие состојби можат да влијаат на нивниот одговор на анестезија и операција. Класификацијата се движи од ASA I (здрав пациент) до ASA VI (донатор на органи со мозочна смрт).

Согласно инклузионите критериуми за истражувањето, педијатриските пациенти од двете испитувани групи (Г1/Г2) беа во класификација ASA I (здрав пациент без системска болест) (График 7).

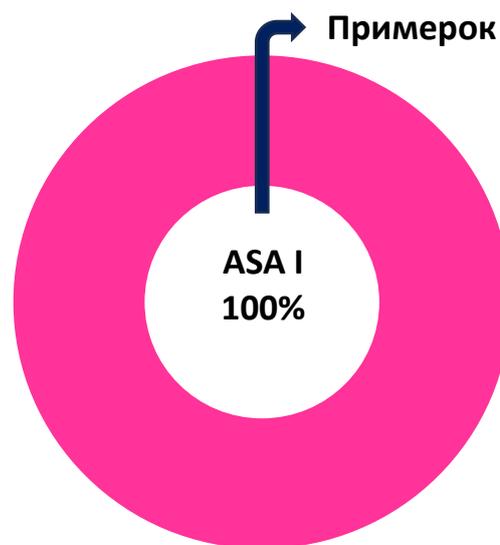


График 7. Анализа според ASA класификација

7.2. Анестезија – експозиција на севофлуран

Во рамките на истражувањето направена беше дополнителна анализа во секоја од двете групи поединечно (Г1 / Г2) во однос на должината на анестезијата односно должината на експозицијата на севофлуран врз база на што беше направена поделбата по групи (Табела 4 и График 8).

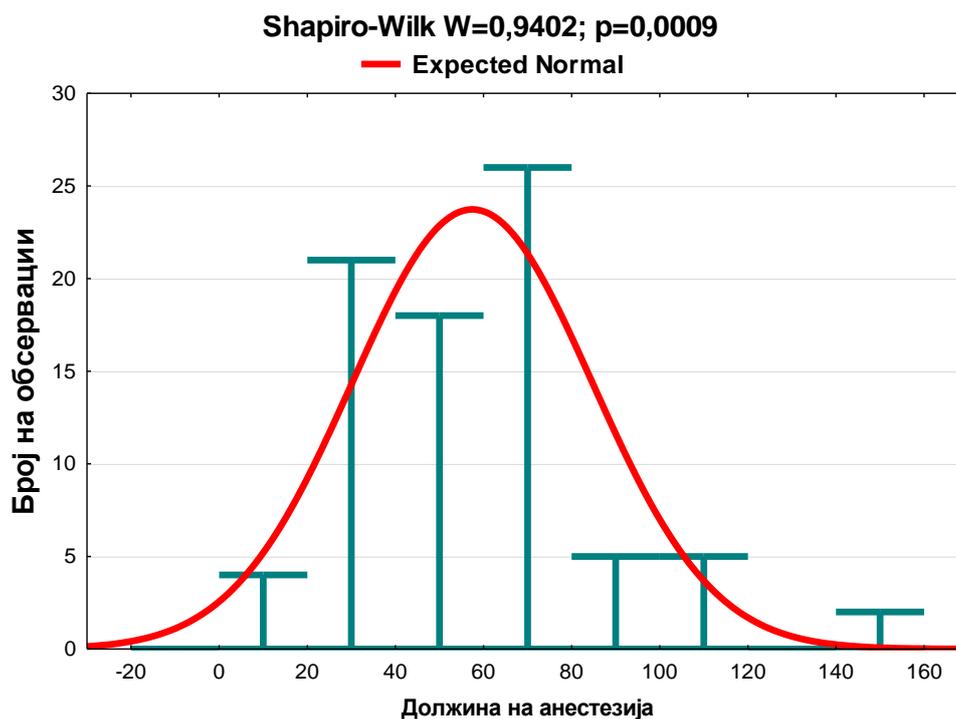


График 8. Дистрибуција на фреквенциите на должина на анестезијата – цел примерок

Анализата за вредностите добиени за должината на анестезијата односно експозицијата на севофлуран укажа на неправилна дистрибуција на фреквенциите за Shapiro-Wilk $W=0,9402$; $p=0,0009$ (График 8).

Група 1 и анестезија - Во испитуваната група 1 (Г1) на педијатриски пациенти со времетраење на експозиција на севофлуран ≤ 60 минути просечната должина на анестезијата изнесуваше $36,85 \pm 11,19$ минути со мин/мак вредност од 12/ 55 мин. Кај 50% од пациентите од оваа група просечната должина на

анестезијата беше ≤ 38 минути односно кај 75% од нив таа беше ≤ 45 минути за Median (IQR)= 38 (30-45) (Табела 4 и График 8).

Табела 4. Анализа на должина на анестезија според групи

Параметри	Должина на анестезија (мин)						p
	N	Mean \pm SD	Min/ Max	Percentiles			
				25th	50th (Median)	75th	
Групи							
Г1	41	36,85 \pm 11,19	12/ 55	30	38	45	Z=(-7,741; p=0,00001*
Г2	40	78,57 \pm 22,10	60/ 145	62,5	68,5	90	
Вкупно	81	57,47 \pm 27,23	12/ 145	38	55	67	
Г1=севофлуран ≤ 60 минути; Г2=севофлуран >60 минути Mean = Просек; SD = Стандардна девијација; Median = Медијана; Min/ Max=Мин/Мак; Percentiles=Перцентили Mann-Whitney U Test *сигнификантно за $p < 0,05$							

Група 2 и анестезија - Во групата 2 (Г2) на педијатриски пациенти со времетраење на експозиција на севофлуран >60 минути просечната должина на анестезијата изнесуваше 78,57 \pm 22,10 минути со мин/мак вредност од 60/ 145 минути. Кај 50% пациенти од оваа група должината на анестезијата беше $\leq 68,5$ минути односно кај 75% од нив истата беше ≤ 90 минути за Median (IQR)= 68,5 (62,5-90,0) (Табела 4 и График 8).

Во целиот примерок на педијатриски пациенти утврдена беше сигнификантна разлика меѓу двете групи (Г1 / Г2) во однос на должината на анестезијата за Mann-Whitney U Test: Z=(-7,741; p=0,00001 во прилог на сигнификантно подолга должина на анестезијата во Г2 (Табела 4 и График 8).

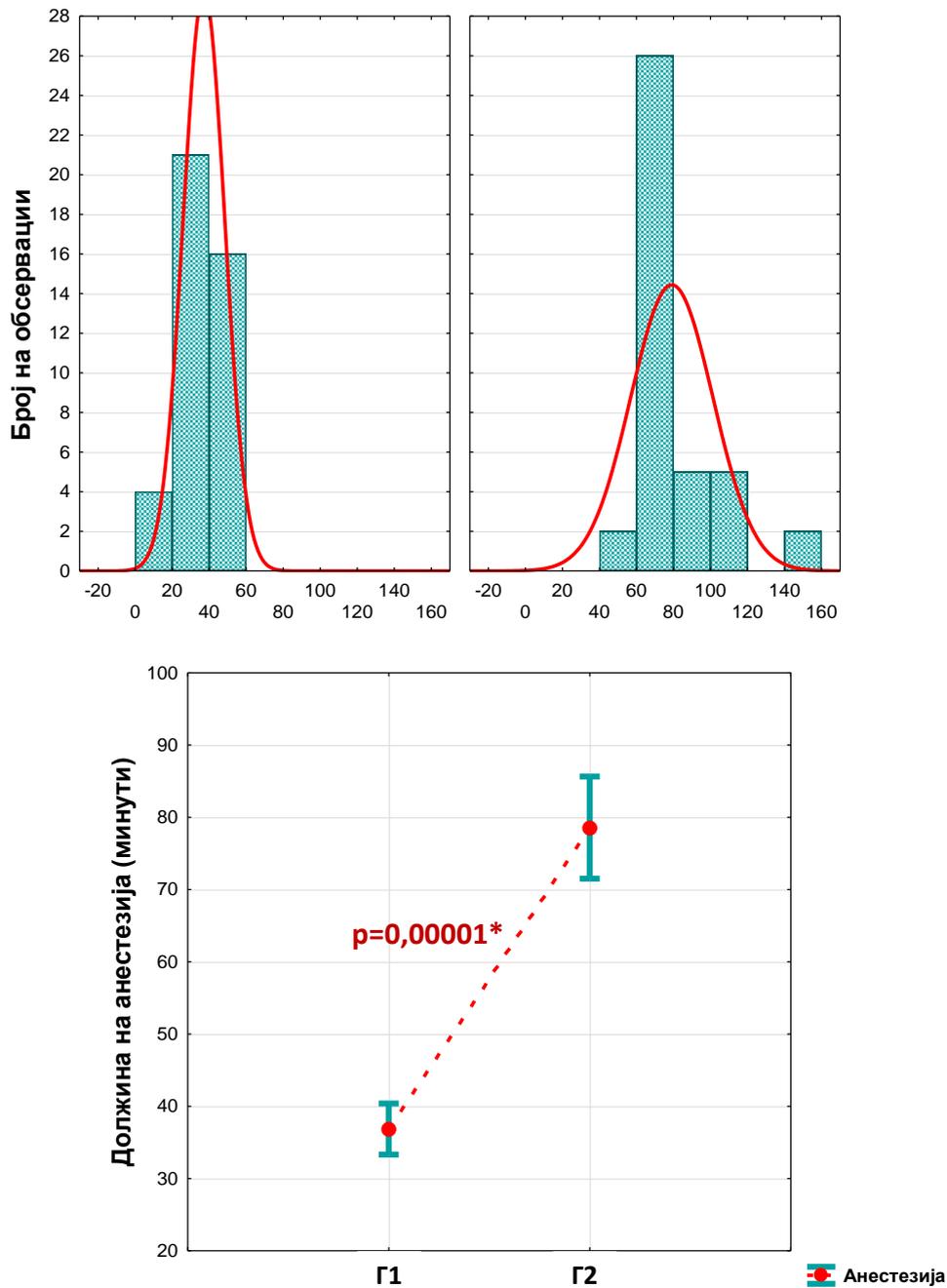


График 8. Анализа на должина на анестезија според групи

7.3. Медикаментозна терапија

Педијатриски пациенти од двете групи и тоа Г1 со времетраење на експозиција на севофлуран ≤ 60 минути и Г2 со експозиција на севофлуран > 60 минути беа анализирани во однос на медикаментозниот третман. Сите пациенти од двете групи имаа примено премедикација мидазолам 0,5 mg/ kg и sevoflurane (MAC 0.8 Vol%).

Двете групи беа анализирани во однос на вкупно 6 медикаментозни препарати. Во првиот дел анализата се однесуваше на Propofol (mg), Rocuronium (mg) и Fentanyl (mg) (Табела 5 и График 9-11).

Табела 5. Анализа на пероперативна медикаментозна терапија според групи

Параметри	Медикаментозна терапија						p
	N	Mean \pm SD	Min/ Max	Percentiles			
				25th	50th (Median)	75th	
Propofol (mg)							
Г1	41	107,07 \pm 37,83	40/ 200	80	100	130	Z=0,760; p=0,4470
Г2	40	100,25 \pm 34,82	50/ 180	70	100	125	
Rocuronium (mg)							
Г1	28	15,28 \pm 7,46	10/ 40	10	11,5	20	Z=(-1,649; p=0,0991)
Г2	30	17,77 \pm 7,03	5/ 30	12,5	15	25	
Fentanyl (mg)							
Г1	41	0,08 \pm 0,04	0,03/ 0,20	0,05	0,07	0,12	Z=(-0,208; p=0,8354)
Г2	40	0,09 \pm 0,05	0,03/ 0,20	0,05	0,08	0,14	
Г1=севофлуран ≤ 60 минути; Г2=севофлуран > 60 минути Mean = Просек; SD = Стандардна девијација; Median = Медијана; Min/ Max=Мин/Мак; Percentiles=Перцентили; Mann-Whitney U Test; *сигнификантно за $p < 0,05$							

Propofol (mg) – терапија со Propofol (mg) имаа примено сите испитаници од двете групи. Просечната доза на примен Propofol (mg) кај педијатриските пациенти во Г1 односно Г2 изнесуваше консеквентно $107,07 \pm 37,83$ vs. $100,25 \pm 34,82$ mg. Кај 50% од пациентите од двете групи дозата на примениот Propofol беше ≤ 100 mg за Median IQR=100 (80-130) mg во Г1 и Median IQR=100 (70-125) mg за Г2. Немаше сигнификатна разлика помеѓу пациентите од двете групи (Г1/Г2) во однос на примената доза на Propofol (mg) за Mann-Whitney U Test: $Z=0,760$; $p=0,4470$ (Табела 5 и График 9)

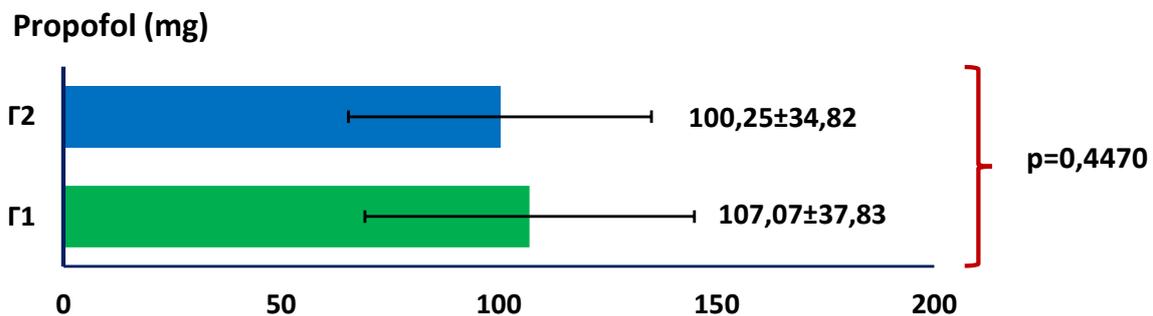


График 9. Просечна терапија со Propofol (mg) според групи

Rocuronium (mg) – просечната доза на терапија со Rocuronium (mg) кај педијатриските пациенти во Г1 односно Г2 изнесува консеквентно $15,28 \pm 7,46$ vs. $17,77 \pm 7,03$ mg. Кај 50% од пациентите во Г1 дозата на примениот Rocuronium (mg) беше $\leq 11,5$ mg за Median IQR=11,5 (10-20), а во КГ истиот кај 50 % беше ≤ 15 mg за Median IQR=15 (12,5-25). Анализата не укажа на сигнификатна разлика помеѓу пациентите од двете групи (Г1 / Г2) во однос на примената доза на Rocuronium (mg) за Mann-Whitney U Test: $Z=(-1,649)$; $p=0,0991$ (Табела 5 и График 10).

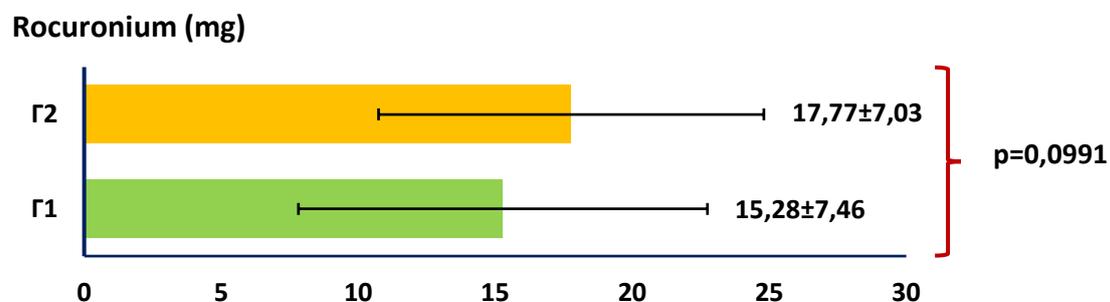


График 10. Просечна терапија со Rocuronium (mg) според групи

Fentanyl (mg) – терапија со Fentanyl (mg) имаа примено сите испитаници од двете групи. Просечната доза на примен Fentanyl (mg) кај педијатриските пациенти во Г1 односно Г2 изнесуваше консеквентно $0,08 \pm 0,04$ vs. $0,09 \pm 0,05$ mg. Кај 50% од пациентите во Г1 група дозата на примениот Fentanyl (mg) беше $\leq 0,07$ mg за Median IQR= $0,07$ ($0,05$ - $0,12$) mg, а во Г2 кај 50% таа изнесуваше $\leq 0,08$ mg за Median IQR= $0,08$ ($0,05$ - $0,14$) mg.

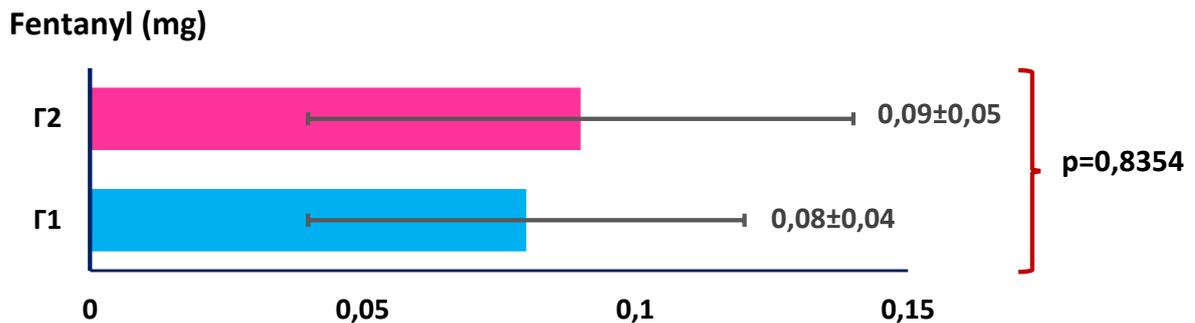


График 10. Просечна терапија со Rocuronium (mg) според групи

Анализата не укажа на сигнификатна разлика помеѓу пациентите од двете групи (Г1 / Г2) во однос на примената доза на Fentanyl (mg) за Mann-Whitney U Test: $Z = (-0,208; p = 0,8354)$ (Табела 5 и График 11).

Во вториот дел на анализа на медикаментозната терапија според групи и тоа Г1 со времетраење на експозиција на севофлуран ≤ 60 минути и Г2 со експозиција на севофлуран > 60 минути опфатени беа Paracetamol (mg), Lidocaine 1% (mg) и Caudal (Bupivacaine 0,25%) ml (Табела 6 и График 11-13).

Табела 6. Анализа на медикаментозната терапија против болка според групи

Параметри	Медикаментозна терапија						p
	N	Mean \pm SD	Min/ Max	Percentiles			
				25th	50th (Median)	75th	
Paracetamol (mg)							
Г1	32	414,69 \pm 224,80	120/ 1000	250	365	475	Z=0,213; p=0,8313
Г2	27	411,11 \pm 237,36	150/ 1000	200	350	500	
Lidocaine 1% (mg)							
Г1	5	8,00 \pm 2,74	5/ 10	10	5	10	Z=0,200; p=0,2236
Г2	9	8,33 \pm 5,00	5/ 20	5	5	10	
Caudal (Bupivacaine 0,25%) ml							
Г1	8	17,62 \pm 3,96	13/ 26	15,5	16,5	19,0	Z=0,038; p=0,9692
Г2	12	17,00 \pm 3,86	11/ 22	13,5	17,0	20,0	
Г1=севофлуран ≤ 60 минути; Г2=севофлуран > 60 минути Mean = Просек; SD = Стандардна девијација; Median = Медијана; Min/ Max=Мин/Мак; Percentiles=Перцентили; Mann-Whitney U Test; *сигнификантно за $p < 0,05$							

Paracetamol (mg) – просечната доза на терапија со Paracetamol (mg) кај педијатриските пациенти во Г1 односно Г2 изнесува консеквентно 414,69 \pm 224,80 vs. 411,11 \pm 237,36mg. Кај 50% од пациентите во Г1 дозата на терапијата со Paracetamol (mg) беше ≤ 365 mg за Median IQR=365 (250-475), а во Г2 истиот кај 50% од педијатриските пациенти беше ≤ 350 mg за Median IQR=350 (200-500) mg. Не беше утврдена сигнификатна разлика помеѓу пациентите од двете групи (Г1/Г2) во однос на примената доза на Paracetamol (mg) за Mann-Whitney U Test: Z=0,213; p=0,8313 (Табела 6 и График 11).

Paracetamol (mg)

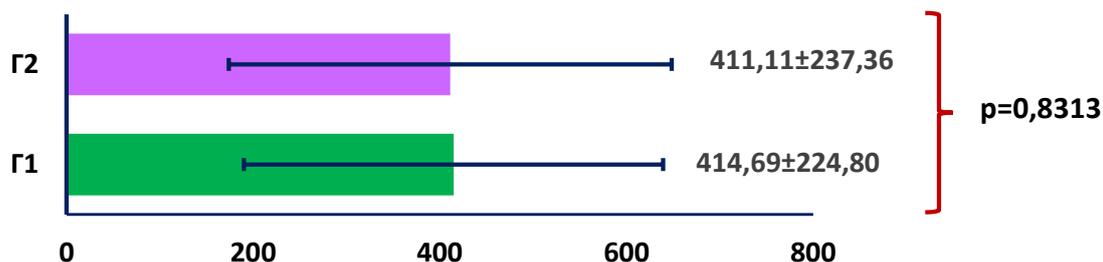


График 11. Просечна терапија со Paracetamol (mg) според групи

Lidocaine 1% (mg) – само 14 пациенти од двете групи ја примиле терапијата со Lidocaine 1% (mg). Просечната доза на примен Lidocaine 1% (mg) кај педијатриските пациенти во Г1 односно Г2 изнесуваше консеквентно $17,00 \pm 18,57$ vs. $8,33 \pm 5,00$ mg. Кај 50% од пациентите во Г1 група дозата на примениот Lidocaine 1% (mg) беше ≤ 10 mg за Median IQR=10 (10-10), а во Г2 кај 50% таа изнесуваше ≤ 5 mg за Median IQR=5 (5-10) mg (Табела 6 и График 12).

Lidocaine 1% (mg)

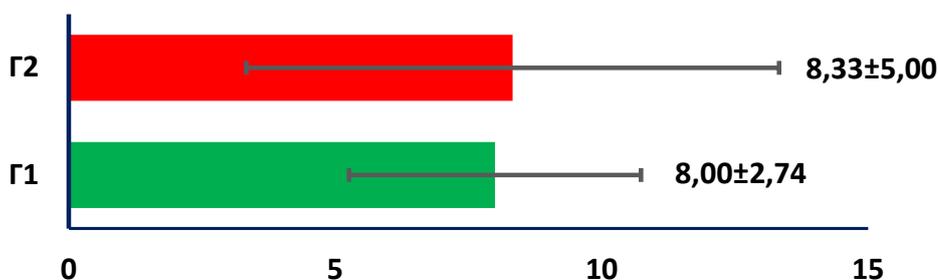


График 12. Просечна терапија со Lidocaine 1% (mg) според групи

Немаше сигнификатна разлика помеѓу педијатриските пациенти од двете групи (Г1/Г2) во однос на примената доза на Lidocaine 1% (mg) за Mann-Whitney U Test: $Z=0,200$; $p=0,2236$ (Табела 6 и График 12).

Caudal (Bupivacaine 0,25%) ml – вкупно 20 пациенти од двете групи ја примиле терапијата со Caudal (Bupivacaine 0,25%) ml. Просечната доза на примен Caudal (Bupivacaine 0,25%) ml кај педијатриските пациенти во Г1 односно Г2 изнесуваше консеквентно $17,62 \pm 3,96$ vs. $17,00 \pm 3,86$ ml. Кај 50% од пациентите во Г1 група дозата на примениот Caudal (Bupivacaine 0,25%) ml беше $\leq 16,6$ ml за Median IQR=16,5 (15,5-19,0), а во Г2 кај 50% таа беше ≤ 17 ml за Median IQR=17 (13,5-20) ml (Табела 6 и График 13).

Caudal (Bupivacaine 0,25%) ml

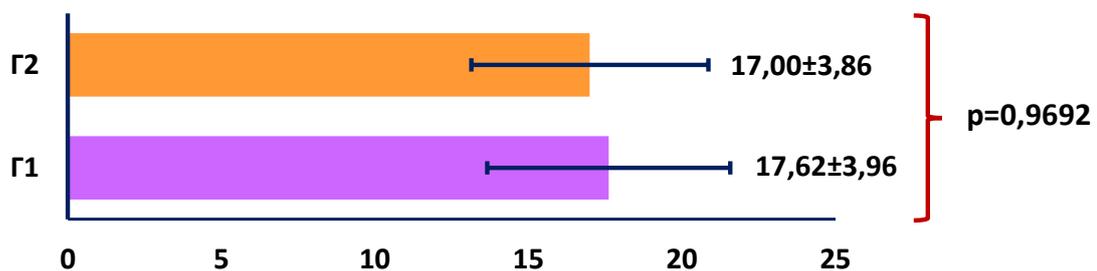


График 13. Просечна терапија со Caudal (Bupivacaine 0,25%) ml според групи

Анализата не укажа на сигнификатна разлика помеѓу пациентите од двете групи (Г1/Г2) во однос на терапијата со Caudal (Bupivacaine 0,25%) ml за Mann-Whitney U Test: $Z=0,038$; $p=0,9692$ (Табела 6 и График 13).

7.4. Следење на витални параметри

Во рамките на истражувањето, педијатриски пациенти од двете групи и тоа Г1 со времетраење на експозиција на севофлуран ≤ 60 минути и Г2 со експозиција на севофлуран >60 беа следени во однос на селектирани витални параметри и тоа (Табела 7-26 и График 14 - 28):

- систолен притисок (mmHg);
- дијастолен притисок (mmHg);
- пулс (f/min);
- SpO₂ (периферна кислородна сатурација);
- EtCO₂ (end-tidal carbon dioxide) количина на јаглероден диоксид присутен на крајот на издишувањето.

Следењето на 5-те селектирани параметри беше изведено во 3 времиња и тоа пред вовед во анестезија и 10 и 30 минути од почетокот на анестезијата. Во трите времиња на следење, вредностите на селектираните параметри беа проценувани од анестезиологот за секој педијатриски пациент поединечно.

За секоја од двете групи и тоа Г1 со времетраење на експозиција на севофлуран ≤ 60 минути и Г2 со експозиција на севофлуран >60 минути направена беше интрагрупна и меѓугрупна споредба во однос на секој од 5-те селектирани параметри во 3те времиња на следење - пред, 10 минути и 30 минути од анестезијата.

Сигнификантноста при интрагрупната споредба на секој од параметрите во трите времиња на следење во секоја од двете групи поединечно беше тестирана со Friedman Test. За согледување на што се должи сигнификантната аплицирана беше Post Hoc Test анализа. Анализирани беа разликите во трите временски комбинации преку тестирање со Wilcoxon signed rank test. За избегнување на Тип 1 грешка, согласно корекцијата со Bonferroni, прифатено беше ниво на сигнификантност од $p < 0,016$.

7.4.1. Систолен притисок / севофлуран

ИНТРАГРУПНА споредба на систолен притисок - Во двете групи и тоа Г1 со времетраење на експозиција на севофлуран ≤ 60 минути и Г2 со експозиција на севофлуран > 60 минути согледано беше опаѓање систолниот притисок (mmHg) на 10 мин од анестезијата, а потоа негово благо покачување на 30 минути од анестезијата (Табела 7 и График 14).

Табела 7. Интрагрупна споредба на систолен притисок во три времиња

Интрагрупна споредба	Систолен притисок (mmHg)					p
	Број (N)	Mean \pm SD	Мин/ Мак (Min/ Max)	Median (IQR)	Mean Rank	
Г1						
Пред	32	120,09 \pm 16,64	95/ 150	120 (106-133)	2,73	X ² (32)=28,114; df=2; p=0,0001*
10 минути	32	107,38 \pm 13,56	87/ 140	107 (97 – 115,7)	1,50	
30 минути	32	107,44 \pm 14,58	86/ 149	103,5 (99-115)	1,77	
Г2						
Пред	40	117,8 \pm 14,04	90/ 160	114,5 (110-124,7)	2,88	X ² (40)=51,253; df=2; p=0,0001*
10 минути	40	100 \pm 12,96	80/ 148	100 (90 – 108)	1,40	
30 минути	40	102,2 \pm 14,62	72/ 152	101,5 (91,2-112,7)	1,73	
Г1=севофлуран ≤ 60 минути; Г2=севофлуран > 60 минути IQR = 25 th – 75 th percentiles; Friedman test; *сигнификантна p<0,05						

Група1 (Г1) – систолен притисок: во Г1 со експозиција на севофлуран ≤ 60 минути просечниот систолен притисок беше највисок пред анестезијата со вредност 120,09 \pm 16,64 mm/Hg и мин/мак од 95/ 150 mm/Hg. Најнизок систолен притисок беше регистриран на 10 минути од почетокот на анестезијата кога изнесуваше 107,38 \pm 13,56 mm/Hg по што следеше покачување до 30 минути со просечна вредност од 107,44 \pm 14,58 mm/Hg. Кај 50% пациенти од оваа група на 30 минути од анестезијата систолниот притисок беше $\geq 103,5$ mm/Hg, а кај 25% истиот беше > 115 mm/Hg за Median IQR= 103,5 (99-115) (Табела 7 и График 14).

Во Г1 со експозиција на севофлуран ≤ 60 минути утврдена беше сигнификатна разлика меѓу трите времиња на мерење во однос на висината на систолниот притисок (Friedman Test: $N=32$; Chi-Square= $28,114$; $df=2$; $p=0,0001$) (Табела 7 и График 14).

Табела 8. Споредба на систолен притисок во три временски комбинации – Г1

Г1	Систолен притисок (mmHg)		
	10 мин / пред	30 мин / пред	30 мин / 10 мин
Z	(-4,034) ^c	(-3,774) ^c	(-0,559) ^c
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,0001*	0,0001*	0,576
Утврдена промена	SIS10<SIS0 -35 SIS10>SIS0 -6 SIS10=SIS0 -0	SIS30<SIS0 -27 SIS30>SIS0 -4 SIS30=SIS0 -1	SIS30<SIS10 -10 SIS30>SIS10 -18 SIS30=SIS10 -4
Г1- севофлуран ≤ 60 минути; SIS0 – пред; SIS 10 – 10 минути; SIS30 – 30 минути; Wilcoxon Signed Ranks Test: согласно корекција со Bonferroni сигнификантно за $p < 0,016$ с. базирано на позитивни рангови;			

Во Г1 со експозиција на севофлуран ≤ 60 минути, за корекција со Bonferroni од $p < 0,016$, со Wilcoxon Signed Ranks Test беше утврдена сигнификантна разлика во систолниот притисок кај 2 од 3 анализирани временски комбинации и тоа при споредба со преоперативните контролни вредности (Табела 8 и График 14):

- 10 мин/ пред за $Z=(-4,034; p=0,0001)$ – сигнификантно намалување на систолниот притисок кај 35 педијатриски пациенти, кај 6 имаше зголемување, а кај ниеден од испитаниците не беше утврдена непроменета состојба;
- 30 мин/ пред за $Z=(-3,774; p=0,0001)$ – сигнификантно намалување на систолниот притисок имаше кај 27 педијатриски пациенти, кај 4 имаше зголемување, а кај 1 состојбата беше непроменета;
- 30 мин/ 10 мин за $Z=(-0,559; p=0,576)$ – несигнификантно зголемување на систолниот притисок имаше 18 пациенти, кај 10 имаше намалување, а кај 4 состојбата беше непроменета.

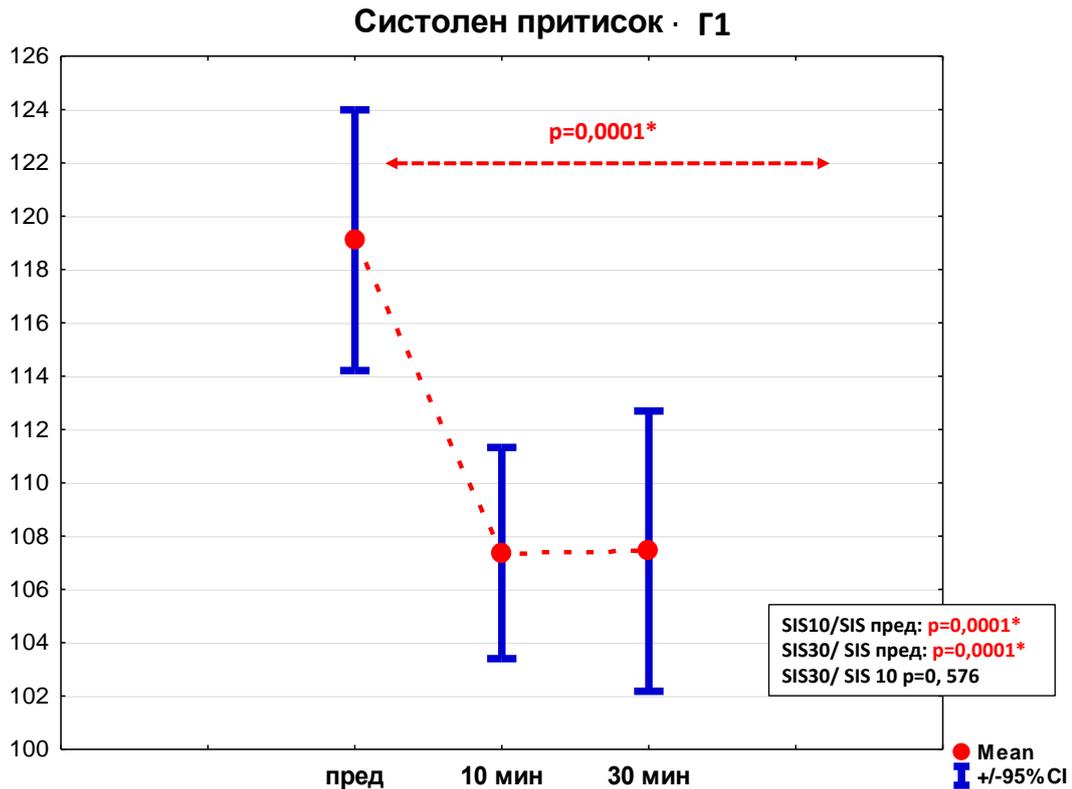


График 14. Споредба на систолен притисок (SIS) во три времиња – Г1

Г2 – систолен притисок: Г2 со експозиција на севофлуран >60 минути просечниот систолен притисок беше највисок пред анестезијата со вредност $117,8 \pm 14,04$ mm/Hg и мин/мак од 90/ 160 mm/Hg. Најнизок систолен притисок беше регистриран на 10 минути од почетокот на анестезијата кога изнесуваше $100 \pm 12,96$ mm/Hg после што следеше покачување до 30 минути со просечна вредност од $102,2 \pm 14,62$ mm/Hg. Кај 50% пациенти од оваа група на 30 минути од анестезијата систолниот притисок беше $\leq 101,5$ mm/Hg, а кај 25% истиот беше $> 112,7$ mm/Hg за Median IQR= 1,1,5 (91,2-112,7) (Табела 7 и График 15).

Во Г2 утврдена беше сигнификатна разлика во систолниот притисок меѓу трите времиња на мерење (Friedman Test: N=40; Chi-Square=51,253; df=2; p=0,0001) (Табела 7 и График 15).

Табела 9. Споредба на систолен притисок во три временски комбинации – Г2

Г2	Систолен притисок - SIS (mmHg)		
	10 мин / пред	30 мин / пред	30 / 10 мин
Z	(-5,343) ^c	(-5,172) ^c	(-1,531) ^c
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,0001*	0,0001*	0,126
Утврдена промена	SIS10<SIS0 -38 SIS10>SIS0 -1 SIS10=SIS0 -1	SIS30<SIS0 -36 SIS30>SIS0 -3 SIS30=SIS0 -1	SIS30<SIS10 -11 SIS30>SIS10 -22 SIS30=SIS10 -7

Г2=севофлуран >60 минути; SIS0 – пред; SIS 10 – 10 минути; SIS30 – 30 минути;
Wilcoxon Signed Ranks Test: согласно корекција со Bonferroni сигнификантно за $p < 0,016$
с. базирано на позитивни рангови;

Во Г2 со експозиција на севофлуран >60 минути, за корекција со Bonferroni од $p < 0,016$, со Wilcoxon Signed Ranks Test беше утврдена сигнификантна разлика во систолниот притисок кај 2 од 3 анализирани временски комбинации и тоа (Табела 9 и График 15):

- 10 мин/ пред за $Z = (-5,343; p = 0,0001)$ – сигнификантно намалување на систолниот притисок кај 38 педијатриски пациенти, кај 1 имаше зголемување, а кај 1 состојбата беше непроменета;
- 30 мин/ пред за $Z = (-5,172; p = 0,0001)$ – сигнификантно намалување на систолниот притисок имаше кај 36 педијатриски пациенти, кај 3 имаше зголемување, а кај 1 состојбата беше непроменета;
- 30 мин/ 10 мин за $Z = (-1,531; p = 0,126)$ – несигнификантно зголемување на систолниот притисок имаше 22 пациенти, кај 11 имаше намалување, а кај 7 состојбата беше непроменета.

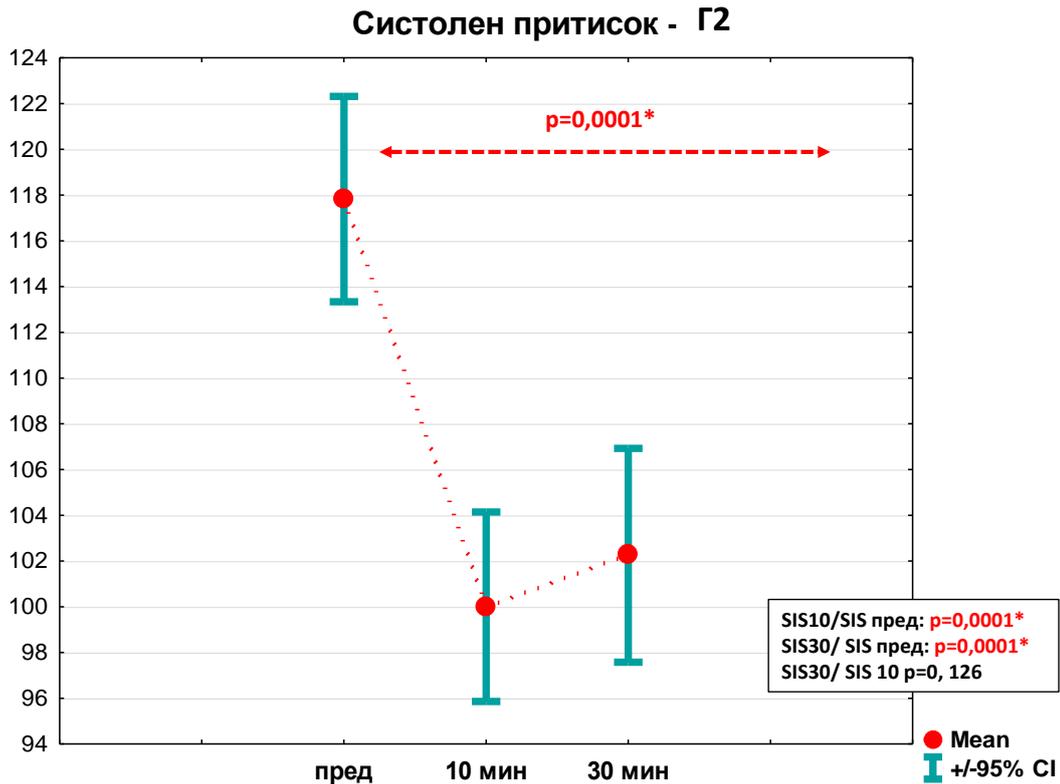


График 15. Споредба на систолен притисок (SIS) во три времиња – Г2

МЕЃУГРУПНА споредба на систолен притисок - Направена беше споредба помеѓу двете групи и тоа Г1 со времетраење на експозиција на севофлуран ≤ 60 минути и Г2 со експозиција на севофлуран > 60 минути во однос на висината на систолниот притисок поединечно во секое од трите времиња на следење (пред, 10 минути и 30 минути од анестезијата) (Табела 11 и График 16).

Поединечната анализа пред анестезијата како и 10 минути и 30 минути од почетокот на анестезијата укажа на сигнификантна разлика меѓу двете групи (Г1/Г2) во однос на систолниот притисок само во 1/ 3 времиња на следење. На 10 минути од почетокот на анестезијата утврден беше сигнификантно повисок систолен притисок во Г1 споредено со Г2. Во другите две времиња (пред и 30 минути од почетокот на анестезијата) немаше сигнификантна разлика меѓу двете групи во однос на систолниот притисок (Табела 10 и График 16)

Табела 10. Меѓугрупна споредба на систолен притисок во три времиња

Меѓугрупна споредба	Систолен притисок - SIS (mmHg)				p
	Број (N)	Mean± SD	Мин/Мак (Min/ Max)	Median (IQR)	
Пред (T1)					
Г1	32	120,09±16,64	95/ 150	120 (106-133)	Z=(-0,459; p=0,646)
Г2	40	117,8±14,04	90/ 160	114,5 (110-124,7)	
10 минути (T2)					
Г1	32	107,38±13,56	87/ 140	107 (97 – 115,7)	Z=(-2,597; p=0,009*
Г2	40	100±12,96	80/ 148	100 (90 – 108)	
30 минути (T3)					
Г1	32	107,44±14,58	86/ 149	103,5 (99-115)	Z=(-1,384; p=0,166)
Г2	40	102,2±14,62	72/ 152	101,5 (91,2-112,7)	
Г1=севофлуран ≤60 минути; Г2=севофлуран >60 минути IQR = 25 th – 75 th percentiles Z=Mann-Whitney U Test; *сигнификантна p<0,05					

Во однос на систолниот артериски притисок мерен во трите времиња T1, T2 и T3, беше согледано дека (Табела 10 и График 16):

- 10 мин/ пред – анализата пред анестезијата односно при вовед во анестезијата укажа дека помеѓу педијатриските пациенти од Г1 каде просечна висина на систолниот притисок изнесуваше 120,09±16,64 mmHg со мин/мак од 95/ 150 mmHg и оние од Г2 каде истата беше 117,8±14,04 со мин/мак од 90/ 160 mmHg нема сигнификантна разлика за Mann-Whitney U Test: Z=(-0,459; p=0,646;
- 30 мин/ пред – анализата на 10 минути од почетокот на анестезијата укажа дека во Г1 односно Г2 просечниот систолен притисок беше со вредност од консеквентно 107,38±13,56 mmHg vs. 100±12,96 mmHg. Кај 50% педијатриски пациенти, 10 минути по почетокот на анестезијата висината на систолниот притисок беше ≤107mmHg vs. ≤100mmHg. На ова мерење, утврден беше сигнификантно повисок систолен притисок кај пациентите до Г1 со експозиција на севофлуран ≤60 минути со споредено со оние од Г2 со експозиција на севофлуран >60 минути за Mann-Whitney U Test: Z=(-2,597; p=0,009;

- 30 мин/ 10 мин – на 30 минути по почетокот на анестезијата просечниот систолен притисок во Г1 изнесуваше $107,44 \pm 14,58$ mmHg со мин/мак од 86/ 149 mmHg, а во Г2 истата беше $102,2 \pm 14,62$ со мин/мак од 72/ 152mmHg. После 30 минути од почетокот на анестезиката меѓу двете групи (Г1/ Г2) не беше утврдена сигнификантна разлика во однос на висината на систолниот притисок за Mann-Whitney U Test: $Z=(-1,384; p=0,166$;

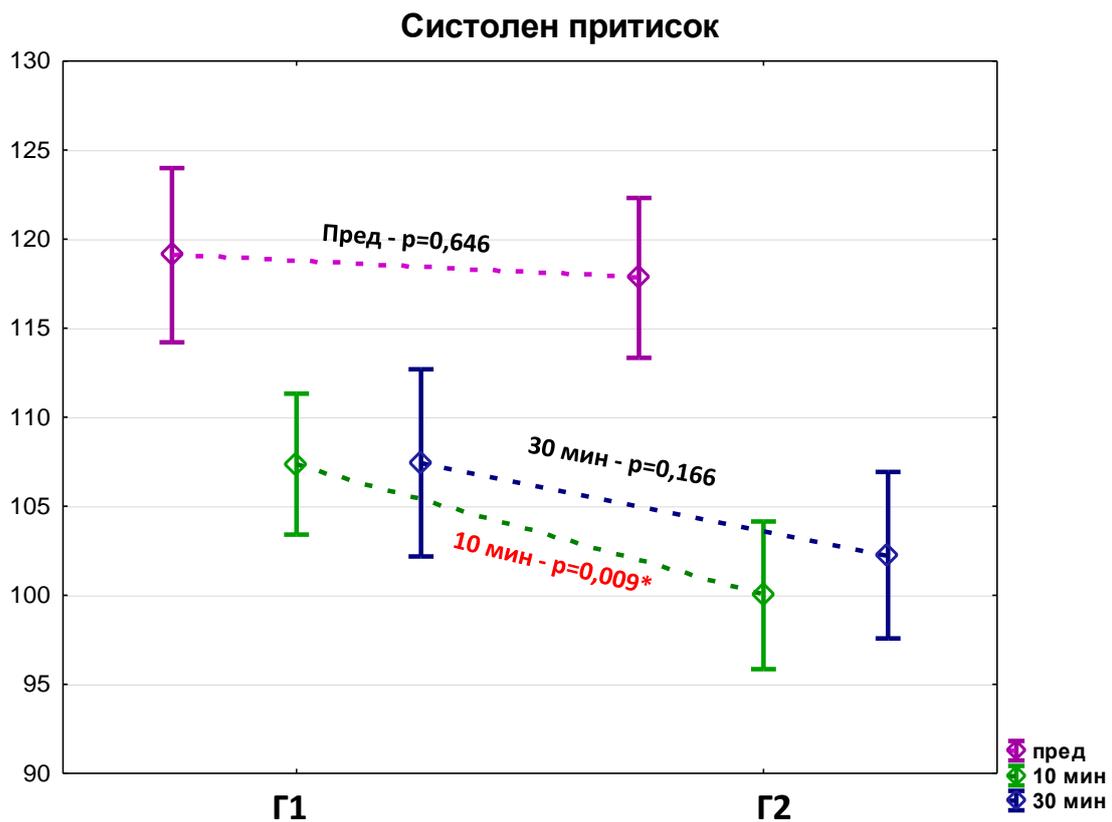


График 16. Меѓугрупна споредба на систолен притисок во три времиња

7.4.2. Дијастолен притисок / севофлуран

ИНТРАГРУПНА споредба на дијастолен притисок - Во двете групи и тоа Г1 со времетраење на експозиција на севофлуран ≤ 60 минути и КГ со експозиција на севофлуран < 60 минути утврдено беше промена на дијастолен притисок (mmHg) од времето пред анестезијата до 30 минути од почетокот на анестезијата (Табела 11 и График 17).

Табела 11. Интрагрупна споредба на дијастолен притисок во три времиња

Интрагрупна споредба	Дијастолен притисок (mmHg)					p
	Број (N)	Mean \pm SD	Мин/ Мак (Min/ Max)	Median (IQR)	Mean Rank	
Г1						
Пред (Т1)	32	68,19 \pm 11,81	48/ 85	70 (60-80)	2,66	X ² (32)=22,317; df=2; p=0,0001*
10 мин. (Т2)	32	57,75 \pm 13,86	39/ 89	55 (46,2-70)	1,73	
30 мин. (Т3)	32	53,81 \pm 10,93	35/ 80	55 (44,7-59)	1,61	
Г2						
Пред (Т1)	40	65,85 \pm 9,83	45/ 85	65 (60-73,7)	2,74	X ² (40)=35,796; df=2; p=0,0001*
10 мин. (Т2)	40	51,92 \pm 10,32	39/ 70	50 (41,2-60)	1,58	
30 мин. (Т3)	40	53,42 \pm 11,81	33/ 80	50 (45,2-62,2)	1,69	
Г1=севофлуран ≤ 60 минути; Г2=севофлуран > 60 минути IQR = 25 th – 75 th percentiles; Friedman test; *сигнификантна p<0,05						

Г1 – дијастолен притисок: во Г1 со експозиција на севофлуран ≤ 60 минути просечниот дијастолен притисок беше највисок пред анестезијата со вредност 68,19 \pm 11,81 mm/Hg и мин/мак од 48/ 85 mm/Hg. На 10 и 30 минути од почетокот на анестезијата следеше опаѓање на дијастолен притисок со просечна вредност од 57,75 \pm 13,86 mm/Hg на 10 минути и најниска вредност од 53,81 \pm 10,93 mm/Hg на 30 минути. Кај 50% пациенти од оваа група на 30 минути од анестезијата дијастолен притисок беше ≤ 55 mm/Hg, а кај 25% истиот беше > 59 mm/Hg за Median IQR=55 (44,7-59) (Табела 11 и График 17).

Во Г1 со експозиција на севеофлуран ≤ 60 минути утврдена беше сигнификатна разлика меѓу трите времиња на мерење во однос на висината на дијастолниот притисок (Friedman Test: $N=32$; Chi-Square=22,317; $df=2$; $p=0,0001$) (Табела 11 и График 17).

Табела 12. Споредба на дијастолен притисок во три временски комбинации – Г1

Г1	Дијастолен притисок – DIJ (mmHg)		
	10 мин / пред	30 мин / пред	30 / 10 мин
Z	(-3,991) ^c	(-4,314) ^c	(-1,630) ^c
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,0001*	0,0001*	0,103
Утврдена промена	DIJ 10<DIJ 0 -31 DIJ 10>DIJ 0 -7 DIJ 10=DIJ 0 -3	DIJ 30<DIJ 0 -26 DIJ 30>DIJ 0 -5 DIJ 30=DIJ 0 -1	DIJ 30<DIJ 10 -16 DIJ 30>DIJ 10 -12 DIJ 30=DIJ 10 -4

Г1 = севеофлуран ≤ 60 минути; DIJ0 – пред; SIS 10 – 10 минути; DIJ30 – 30 минути;
Wilcoxon Signed Ranks Test: согласно корекција со Bonferroni сигнификантно за $p<0,016$
с. базирано на позитивни рангови;

Во Г1 со експозиција на севеофлуран ≤ 60 минути, за корекција со Bonferroni од $p<0,016$, со Wilcoxon Signed Ranks Test беше утврдена сигнификантна разлика во дијастолен притисок кај 2 од 3 анализирани временски комбинации и тоа (Табела 12 и График 17):

- 10 мин/ пред - за $Z=(-3,991; p=0,0001)$ имаше сигнификантно намалување на дијастолен притисок кај 31 педијатриски пациент, кај 7 имаше зголемување, а кај 3 состојбата беше непроменета;
- 30 мин/ пред - за $Z=(-4,314; p=0,0001)$ имаше сигнификантно намалување на дијастолен притисок имаше кај 28 педијатриски пациенти, кај 5 имаше зголемување, а кај 1 состојбата беше непроменета;
- 30 мин/ 10 мин - за $Z=(-0,559; p=0,576)$ имаше несигнификантно намалување на дијастолен притисок имаше 16 пациенти, кај 12 имаше зголемување, а кај 4 состојбата беше непроменета.

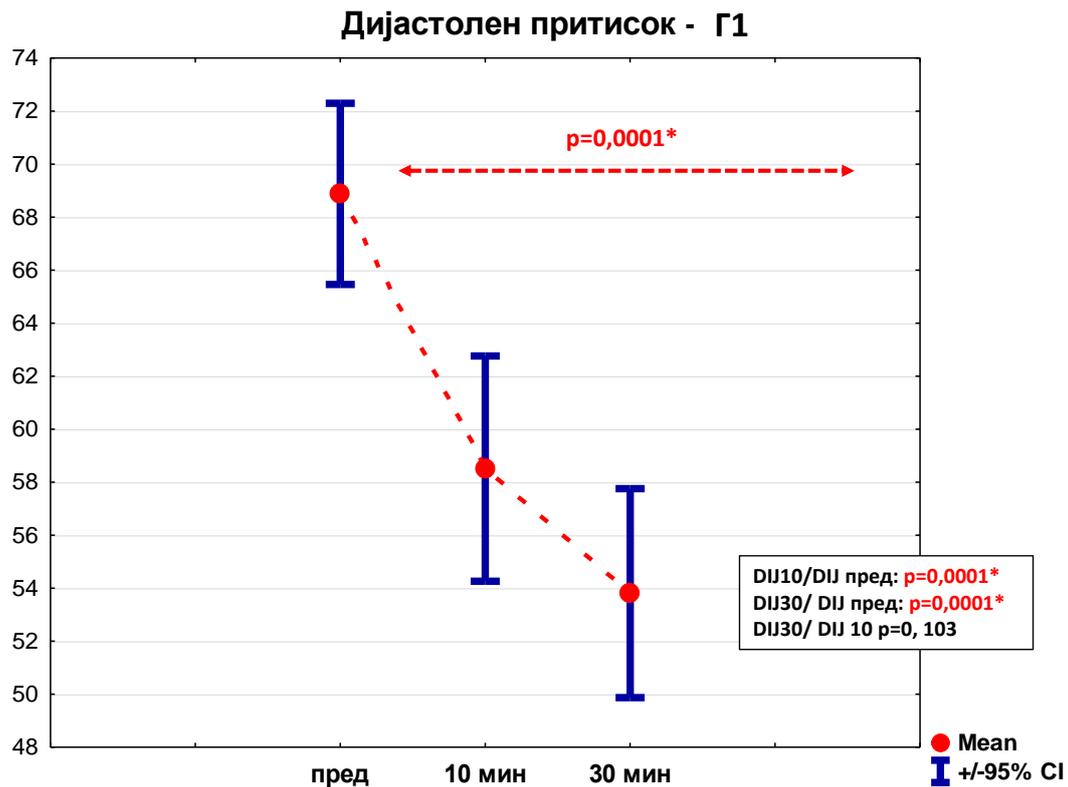


График 17. Споредба на дијастолен притисок (DIJ) во три времиња – Г1

Г2 – дијастолен притисок: Г2 со експозиција на севофлуран >60 минути просечниот дијастолен притисок беше највисок пред анестезијата со вредност $65,85 \pm 9,83$ mm/Hg и мин/мак од 45/ 85 mm/Hg. Најнизок дијастолен притисок беше регистриран на 10 минути од почетокот на анестезијата кога изнесуваше $51,92 \pm 10,32$ mm/Hg после што следеше покачување до 30 минути со просечна вредност од $53,42 \pm 11,81$ mm/Hg. Кај 50% пациенти од оваа група на 30 минути од анестезијата дијастолен притисок беше ≥ 50 mm/Hg, а кај 25% истиот беше $>62,2$ mm/Hg за Median IQR=50 (45,2-62,2) (Табела 11 и График 18).

Во Г2 утврдена беше сигнификатна разлика во висината на дијастолен притисок меѓу трите времиња на мерење (Friedman Test: N=40; Chi-Square=35,796; df=2; p=0,0001) (Табела 11 и График 18).

Табела 13. Споредба на дијастолен притисок во три временски комбинации – Г2

Г2	Дијастолен притисок – DIJ (mmHg)		
	10 мин / пред	30 мин / пред	30 / 10 мин
Z	(-4,993) ^c	(-4,657) ^c	(-0,769) ^c
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,0001*	0,0001*	0,442
Утврдена промена	DIJ 10<DIJ 0 -34 DIJ 10>DIJ 0 -4 DIJ 10=DIJ 0 -2	DIJ 30<DIJ 0 -33 DIJ 30>DIJ 0 -4 DIJ 30=DIJ 0 -3	DIJ 30<DIJ 10 -14 DIJ 30>DIJ 10 -18 DIJ 30=DIJ 10 -8

Г2=севофлуран >60 минути; DIJ0 – пред; SIS 10 – 10 минути; DIJ30 – 30 минути;
Wilcoxon Signed Ranks Test: согласно корекција со Bonferroni сигнификантно за $p<0,016$
с. базирано на позитивни рангови;

Во Г2 со експозиција на севофлуран >60 минути, за корекција со Bonferroni од $p<0,016$, со Wilcoxon Signed Ranks Test беше утврдена сигнификантна разлика во дијастолен притисок кај 2 од 3 анализирани временски комбинации и тоа (Табела 13 и График 18):

- 10 мин/ пред - за $Z=(-4,998; p=0,0001)$ имаше сигнификантно намалување на дијастолен притисок кај 34 педијатриски пациенти, кај 4 имаше зголемување, а кај 2 состојбата беше непроменета;
- 30 мин/ пред - за $Z=(-4,657; p=0,0001)$ имаше сигнификантно намалување на дијастолен притисок имаше кај 33 педијатриски пациенти, кај 4 имаше зголемување, а кај 3 состојбата беше непроменета;
- 30 мин/ 10 мин – за $Z=(-0,769; p=0,442)$ имаше несигнификантно зголемување на дијастолен притисок имаше 18 пациенти, кај 14 имаше намалување, а кај 8 состојбата беше непроменета.

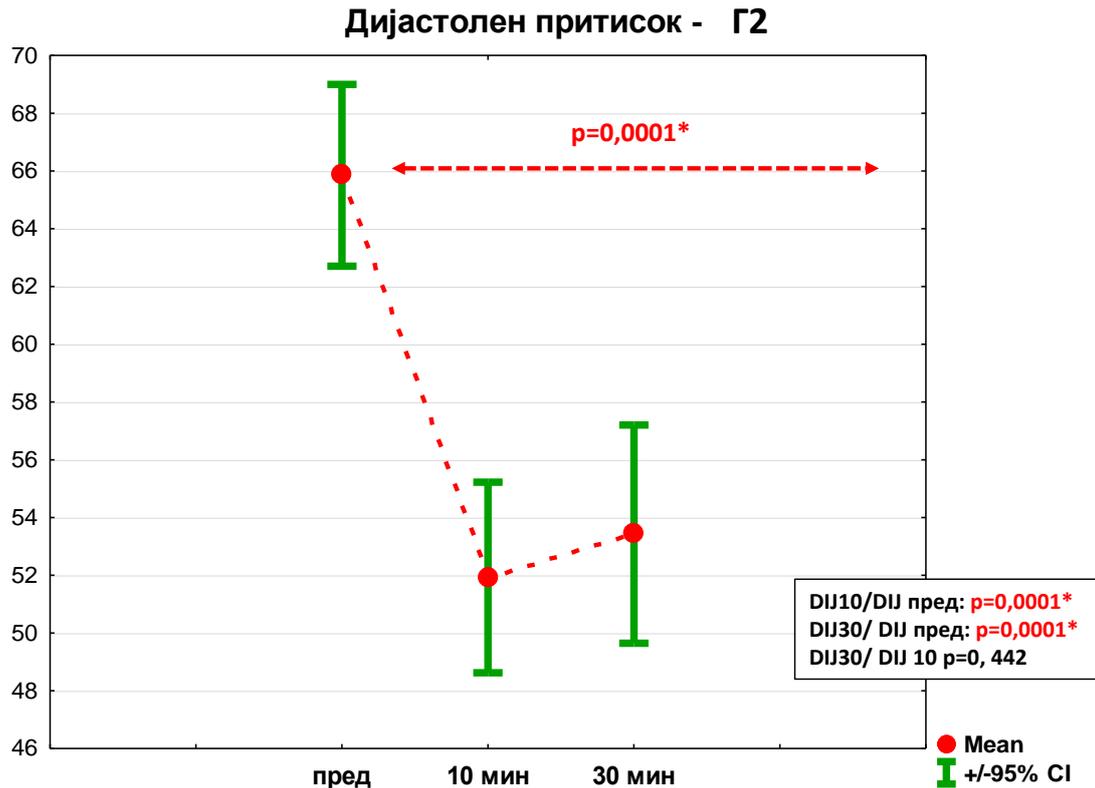


График 18. Споредба на дијастолен притисок (DIJ) во три времиња – Г2

МЕЃУГРУПНА споредба на дијастолен притисок - Направена беше споредба помеѓу двете групи и тоа Г1 со времетраење на експозиција на севофлуран ≤ 60 минути и Г2 со експозиција на севофлуран > 60 минути во однос на висината на дијастолен притисок поединечно во секое од трите времиња на следење (пред, 10 минути и 30 минути од анестезијата) (Табела 14 и График 19).

Поединечната анализа пред анестезијата (Т1) како и 10 минути (Т2) и 30 минути (Т3) од почетокот на анестезијата укажа на сигнификантна разлика во дијастолниот притисок помеѓу двете групи (Г1/Г2) само во 1/ 3 времиња на следење. На 10 минути од почетокот на анестезијата утврден беше сигнификантно повисок дијастолен притисок во Г1 споредено со Г2. Во другите две времиња на следење (пред и 30 минути од почетокот на анестезијата) немаше сигнификантна разлика меѓу двете групи во однос на висината на дијастолниот притисок (Табела 14 и График 19)

Табела 14. Меѓугрупна споредба на дијастолен притисок во три времиња

Меѓугрупна споредба	Дијастолен притисок (mmHg)				p
	Број (N)	Mean± SD	Мин/Мак (Min/ Max)	Median (IQR)	
Пред -Т1					
Г1	32	68,19±11,81	48/ 85	70 (60-80)	Z=(-1,470; p=0,142)
Г2	40	65,85±9,83	45/ 85	65 (60-73,7)	
10 минути -Т2					
Г1	32	57,75±13,86	39/ 89	55 (46,2-70)	Z=(-2,199; p=0,028*
Г2	40	51,92±10,32	39/ 70	50 (41,2-60)	
30 минути -Т3					
Г1	32	53,81±10,93	35/ 80	55 (44,7-59)	Z=(-0,312; p=0,755)
Г2	40	53,42±11,81	33/ 80	50 (45,2-62,2)	
Г1=севофлуран ≤60 минути; Г2=севофлуран >60 минути IQR = 25 th – 75 th percentiles Z=Mann-Whitney U Test; *сигнификантна p<0,05					

Поединечната анализа на секое од трите времиња на следење укажа дека (Табела 14 и График 19):

- **Пред (Т1)** – анализата при вовед во анестезијата укажа дека помеѓу педијатриските пациенти од Г1 каде просечна висина на дијастолниот притисок изнесуваше 68,19±11,81 mmHg со мин/мак од 48/ 85 mmHg и оние од Г2 каде истата беше 65,85±9,83 со мин/мак од 45/ 85 mmHg нема сигнификантна разлика за Mann-Whitney U Test: Z=(-1,470; p=0,142;
- **10 минути (Т2)** – анализата на 10 минути од почетокот на анестезијата укажа дека во секоја од двете групи (Г1/ Г2) просечниот дијастолен притисок имаше вредности од консеквентно 57,75±13,86 mmHg vs. 51,92±10,32 mmHg. Кај 50% педијатрски пациенти, 10 минути по почетокот на анестезијата висината на дијастолниот притисок беше ≥55mmHg во ИГ vs. ≥50mmHg во Г2. На ова мерење, утврден беше сигнификантно повисок дијастолен притисок кај пациентите до Г1 со експозиција на севофлуран ≤60 минути споредено со оние од Г2 со експозиција на севофлуран >60 минути за Mann-Whitney U Test: Z=(-2,199; p=0,028;

- **30 минути (T3)** – на 30 минути после почетокот на анестезијата просечниот дијастолен притисок во Г1 изнесуваше $53,81 \pm 10,93 \text{ mmHg}$ со мин/мак од 35/ 80 mmHg, а во Г2 истата беше $53,42 \pm 11,81$ со мин/мак од 33/ 80 mmHg. После 30 минути од почетокот на анестезиката помеѓу двете групи (Г1/Г2) не беше утврдена сигнификантна разлика во однос на висината на дијастолниот притисок за Mann-Whitney U Test: $Z=(-0,312; p=0,755;$

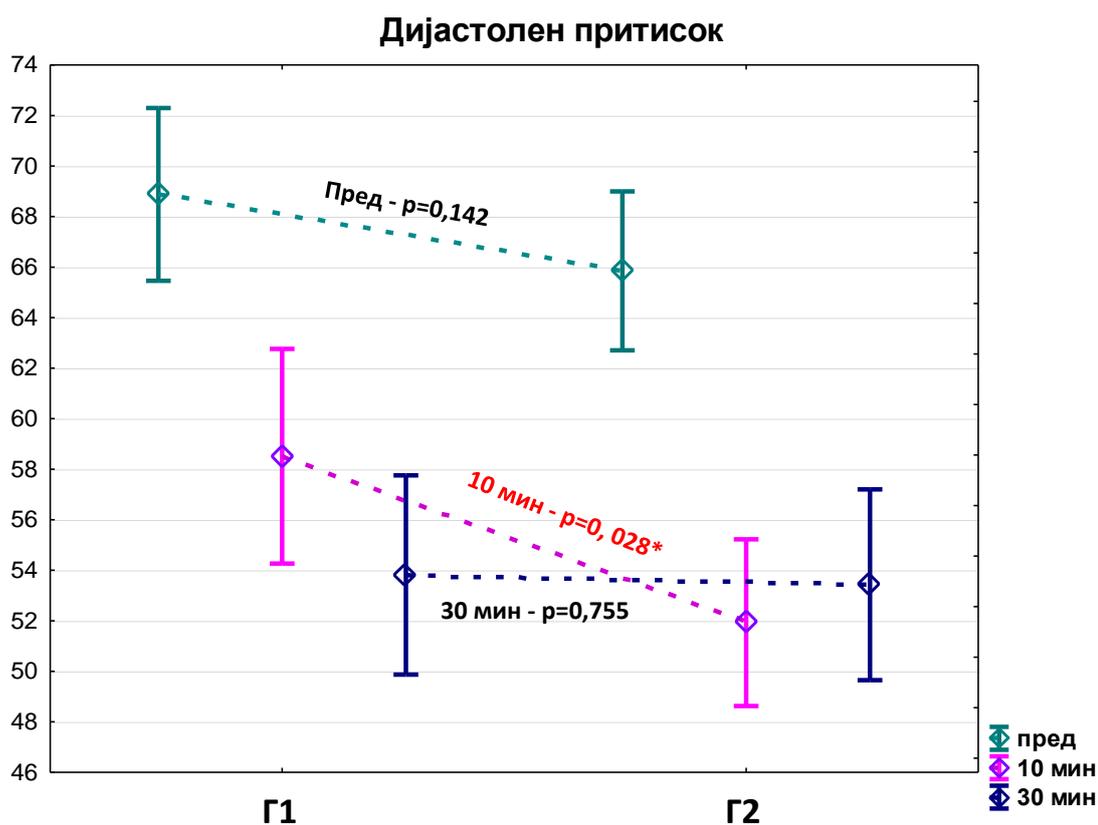


График 19. Меѓугрупна споредба на дијастолен притисок во три времиња

7.4.3. Пулсна фреквенција / севофлуран

ИНТРАГРУПНА споредба на пулс/минута – Висината на пулсот (f/min) беше следена во Г1 со времетраење на експозиција на севофлуран ≤ 60 минути и во Г2 со експозиција на севофлуран > 60 минути. Следењето беше направено во во три времиња и тоа пред анестезијата (Т1) и 10 минути (Т2) односно 30 минути од почетокот на анестезијата (Т3) (Табела 15 и График 20).

Табела 15. Интрагрупна споредба на пулс во три времиња

Интрагрупна споредба	Пулс (f/min)					p
	Број (N)	Mean \pm SD	Мин/ Мак (Min/ Max)	Median (IQR)	Mean Rank	
Г1						
пред	32	110,16 \pm 21,53	66/ 152	105 (92,5 - 124,7)	2,33	X ² (32)=11,286; df=2; p=0,004*
10 минути	32	105,09 \pm 16,84	70/ 150	105,5 (92 - 115)	2,14	
30 минути	32	99,12 \pm 17,85	66/145	99 (86 - 110,5)	2,53	
Г2						
пред	40	106,57 \pm 16,67	70/ 140	106 (95,5-115,7)	2,13	X ² (40)=10,050; df=2; p=0,007*
10 минути	40	107,02 \pm 13,82	83/ 138	109 (95,7 – 116,5)	2,28	
30 минути	40	101,20 \pm 15,04	70/ 136	101,5 (90,2 – 110,7)	1,60	
Г1=севофлуран ≤ 60 минути; Г2=севофлуран > 60 минути IQR = 25 th – 75 th percentiles; Friedman test; *сигнификантна p<0,05						

Г1 – пулс: во Г1 со експозиција на севофлуран ≤ 60 минути просечната вредност на пулсот беше највисок пред анестезијата со вредност 110,16 \pm 21,53 f/min и мин/мак од 66/ 152 f/min. На 10 и 30 минути од почетокот на анестезијата следеше континуирано опаѓање на пулсот со просечна вредност од 105,09 \pm 16,84 f/min на 10 минути и најниска вредност од 99,12 \pm 17,85 f/min на 30 минути. Кај 50% пациенти од оваа група на 30 минути од анестезијата пулсот беше ≤ 99 f/min, а кај 25% истиот беше $> 110,5$ f/min за Median IQR=99 (86 - 110,5) (Табела 15 и График 20).

Во Г1 со експозиција на севофлуран ≤ 60 минути утврдена беше сигнификатна разлика меѓу трите времиња на мерење во однос на висината на пулсот (Friedman Test: $N=32$; $\text{Chi-Square}=11,286$; $\text{df}=2$; $p=0,004$) (Табела 15 и График 20).

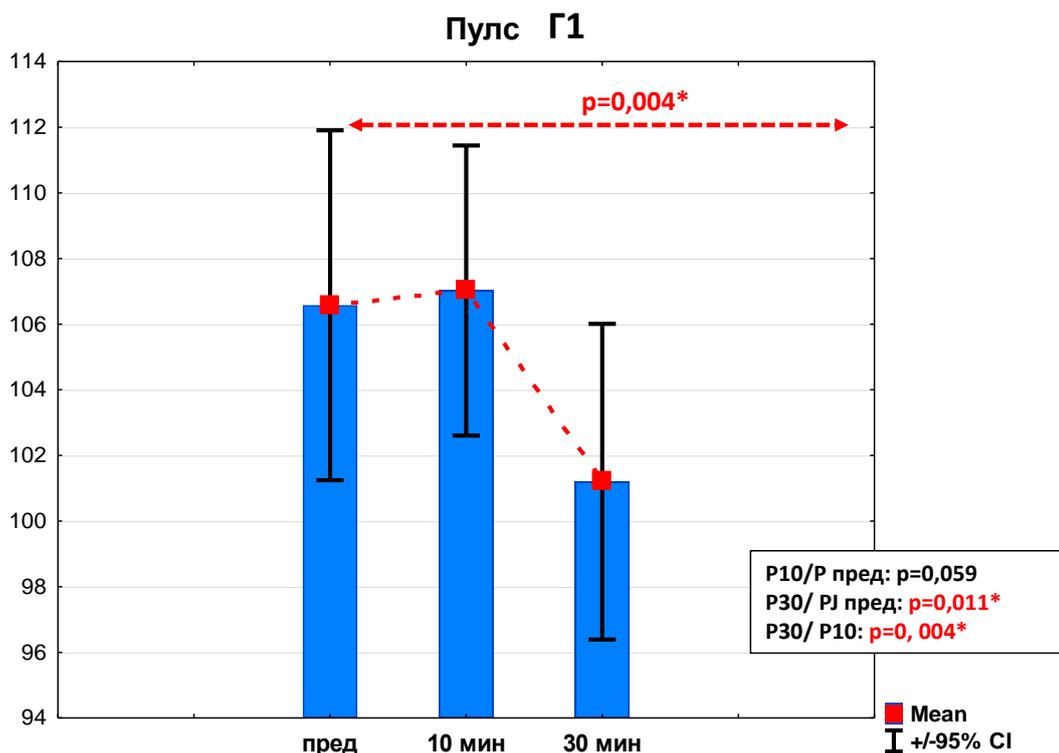
Табела 16. Споредба на пулс во три временски комбинации – ИГ

Г1	Пулс (f/min)		
	10 мин / пред	30 мин / пред	30 / 10 мин
Z	(-1,886) ^c	(-2,549) ^c	(-2,912) ^c
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,059	0,011*	0,004*
Утврдена промена	P 10<P 0 -27 P 10>P 0 -14 P 10=P 0 -0	P 30<P 0 -22 P 30>P 0 -9 P 30=P 0 -1	P 30<P 10 -24 P 30>P 10 -7 P 30=P 10 -1

Г1=севофлуран ≤ 60 минути; T1 – пред; T2 – 10 минути; T3 – 30 минути;
Wilcoxon Signed Ranks Test: согласно корекција со Bonferroni сигнификантно за $p < 0,016$
с. базирано на позитивни рангови;

Во Г1 со експозиција на севофлуран ≤ 60 минути, за корекција со Bonferroni од $p < 0,016$, со Wilcoxon Signed Ranks Test беше утврдена сигнификантна разлика во пулсот само кај 2 од 3 анализирани временски комбинации и тоа (Табела 16 и График 20):

- 10 мин/ пред - за $Z=(-1,886; p=0,059)$ имаше несигнификантно намалување на пулсот имаше кај 27 педијатриски пациенти, кај 14 имаше зголемување, а кај ниеден од пациентите не беше утврдена непроменета состојба на пулсот;
- 30 мин/ пред - за $Z=(-2,549; p=0,011)$ имаше сигнификантно намалување на пулсот имаше кај 22 педијатриски пациенти, кај 9 имаше зголемување, а кај 1 пациент состојбата беше непроменета;
- 30 мин/ 10 мин - за $Z=(-2,912; p=0,004)$ имаше сигнификантно намалување на пулсот имаше 24 пациенти, кај 7 имаше зголемување, а кај 1 пациент состојбата беше непроменета.



Г2 – пулс/минута: во Г2 со експозиција на севофлуран >60 минути просечниот пулс беше највисок на 10 мин од почетокот на анестезијата со вредност $107,02 \pm 13,82$ f/min и мин/мак од 83/ 138 f/min. Најнизок пулс беше регистриран на 30 минути од почетокот на анестезијата кога изнесуваше $101,20 \pm 15,04$ f/min со . мин/мак од 70/ 136 f/min. Кај 50% пациенти од оваа група на 30 минути од анестезијата пулсот беше $\leq 101,5$ mm/Hg, а кај 75% истиот беше $\leq 110,7$ mm/Hg за Median IQR=101,5 (90,2 – 110,7) (Табела 15 и График 18).

Во Г2 имаше сигнификатна разлика во висината на пулсот меѓу трите времиња на мерење (Friedman Test: N=40; Chi-Square=10,050; df=2; p=0,007) (Табела 17 и График 21).

Табела 17. Споредба на пулс во три временски комбинации – Г2

Г2	Пулс (f/min)		
	10 мин / пред	30 мин / пред	30 / 10 мин
Z	(-0,350) ^c	(-2,071) ^c	(-3,551) ^c
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,727	0,038	0,0001*
Утврдена промена	P 10<P 0 -20 P 10>P 0 -20 P 10=P 0 -0	P 30<P 0 -25 P 30>P 0 -15 P 30=P 0 -0	P 30<P 10 -31 P 30>P 10 -9 P 30=P 10 -0

Г2=севофлуран >60 минути; P0 – пред; P10 – 10 минути; P30 – 30 минути;
Wilcoxon Signed Ranks Test: согласно корекција со Bonferroni сигнификантно за $p < 0,016$
с. базирано на позитивни рангови;

Во Г2 со експозиција на севофлуран >60 минути, за корекција со Bonferroni од $p < 0,016$, со Wilcoxon Signed Ranks Test беше утврдена сигнификантна разлика во вредностите добиени за пулсот кај 1 од 3 анализирани временски комбинации и тоа (Табела 17 и График 21):

- 10 мин/ пред – за $Z = (-0,350; p = 0,727)$ имаше несигнификантно намалување на пулсот кај 20 педијатриски пациенти, кај 20 имаше зголемување, а ниеден не беше со непроменета состојба;
- 30 мин/ пред – за $Z = (-2,071; p = 0,038)$ имаше несигнификантно намалување на пулсот имаше кај 25 педијатриски пациенти, кај 15 имаше зголемување, а ниеден не беше со непроменета состојба;
- 30 мин/ 10 мин - за $Z = (-3,551; p = 0,0001)$ имаше сигнификантно зголемување на пулсот имаше кај 31 пациент, кај 9 имаше намалување, а ниеден од пациентите не беше со непроменета состојба.

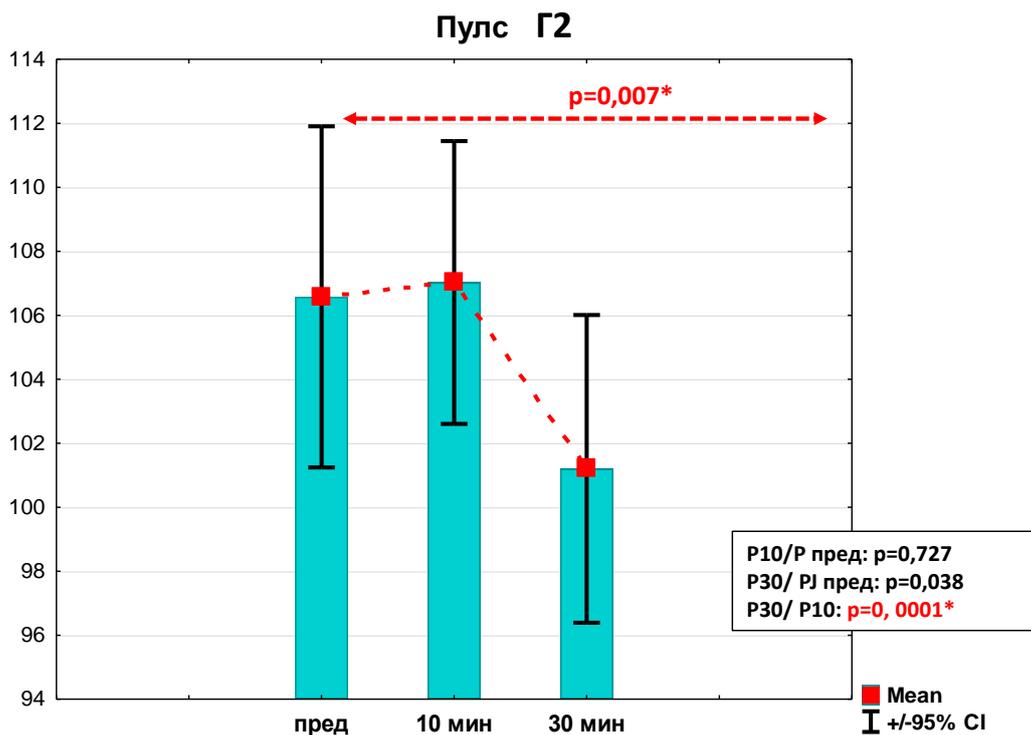


График 21. Споредба на пулс во три времиња – Г2

МЕЃУГРУПНА споредба на пулс - Направена беше споредба меѓу пациентите од двете групи и тоа Г1 со времетраење на експозиција на севофлуран ≤ 60 минути и Г2 со експозиција на севофлуран >60 минути во однос на висината на пулсот поединечно во секое од трите времиња на следење (пред, 10 минути и 30 минути од анестезијата) (Табела 18 и График 22).

Анализата пред анестезијата како и 10 минути и 30 минути од почетокот на анестезијата укажа на несигнификантна разлика помеѓу испитаниците од двете групи (Г1/Г2) во однос на висината на пулсот во секое од трите времиња на следење (Табела 18 и График 22)

Табела 18. Меѓугрупна споредба на пулс во три времиња

Меѓугрупна споредба	Пулс (f/min)				p
	Број (N)	Mean± SD	Мин/Мак (Min/ Max)	Median (IQR)	
Пред					
Г1	32	110,16±21,53	66/ 152	105 (92,5 - 124,7)	Z=(-0,080; p=0,936)
Г2	40	106,57±16,67	70/ 140	106 (95,5-115,7)	
10 минути					
Г1	32	105,09±16,84	70/ 150	105,5 (92 - 115)	Z=(-1,300; p=0,194)
Г2	40	107,02±13,82	83/ 138	109 (95,7 – 116,5)	
30 минути					
Г1	32	99,12±17,85	66/145	99 (86 - 110,5)	Z=(-0,765; p=0,444)
Г2	40	101,20±15,04	70/ 136	101,5 (90,2 – 110,7)	
Г1=севофлуран ≤60 минути; Г2=севофлуран >60 минути IQR = 25 th – 75 th percentiles Z=Mann-Whitney U Test; *сигнификантна p<0,05					

Поединечната анализа на секое од трите времиња на следење укажа дека (Табела 18 и График 22):

- **Пред** – анализата при вовед во анестезијата укажа дека меѓу педијатриските пациенти од Г1 каде просечна висина на пулсот изнесуваше 110,16±21,53 f/min со мин/мак од 66/ 152 f/min и оние од Г2 каде истата беше 106,57±16,67 со мин/мак од 70/ 140 f/min нема сигнификантна разлика за Mann-Whitney U Test: Z=(-0,080; p=0,936;
- **10 минути** – анализата на 10 минути од почетокот на анестезијата укажа дека во секоја од двете групи (Г1/Г2) просечниот пулс имаше вредности од консеквентно 105,09±16,84 f/min vs. 107,02±13,82 f/min. Кај 50% педијатриски пациенти, 10 минути после почетокот на анестезијата, вредноста на пулсот беше ≥105,5 f/min во Г1 vs. ≥109 f/min во Г2. Немаше сигнификантна разлика во пулсот помеѓу педијатриските пациенти од двете групи за Mann-Whitney U Test: Z=(-1,300; p=0,194;

- **30 минути** – на 30 минути по почетокот на анестезијата просечниот пулс во Г1 изнесуваше $99,12 \pm 17,85$ f/min со мин/мак од 66/145 f/min, а во Г2 истата беше $101,20 \pm 15,04$ f/min со мин/мак од 70/ 136 f/min. После 30 минути од почетокот на анестезиката помеѓу двете групи (Г1/Г2) немаше сигнификантна разлика во однос на висината на пулсот за Mann-Whitney U Test: $Z=(-0,765; p=0,444$.

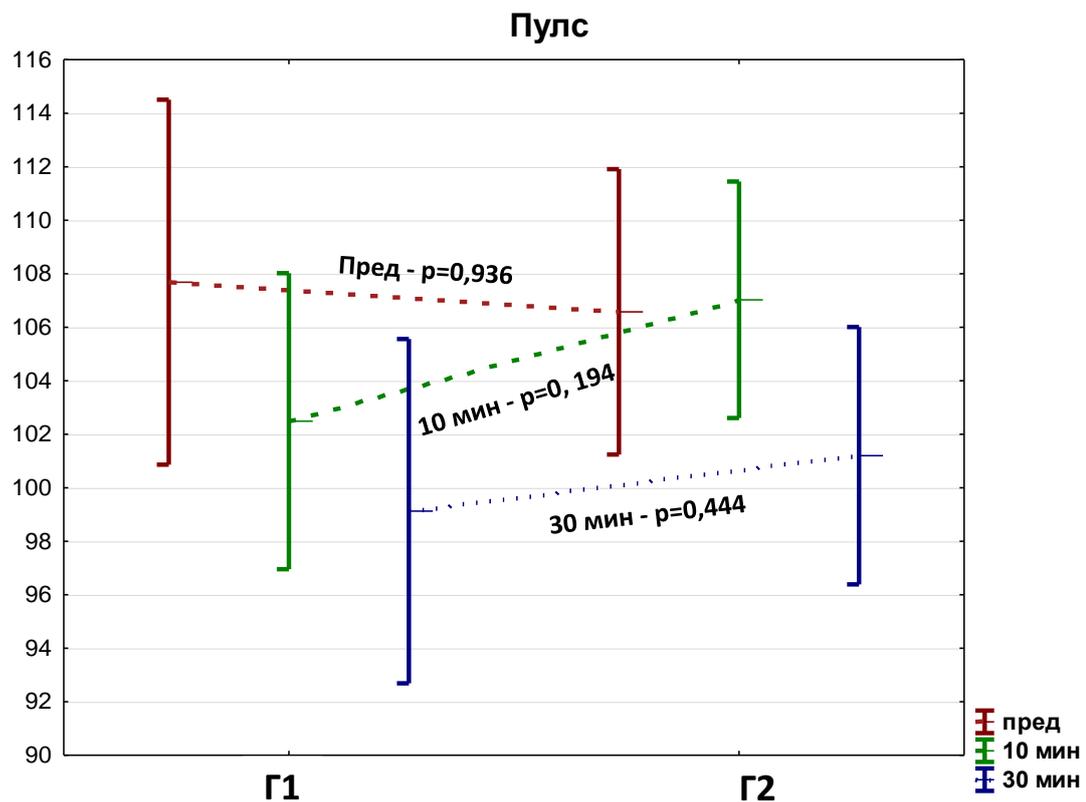


График 22. Меѓугрупна споредба на пулс во три времиња

7.4.4. SpO₂ / севофлуран

ИНТРАГРУПНА споредба на SpO₂ – Висината на SpO₂ (периферна кислородна сатурација) беше следена во Г1 со времетраење на експозиција на севофлуран ≤60 минути и во Г2 со експозиција на севофлуран >60 минути. Следењето беше направено во три времиња и тоа пред анестезијата и 10 минути односно 30 минути од почетокот на анестезијата (Табела 19 и График 23).

Табела 19. Интрагрупна споредба на SpO₂ во три времиња

Интрагрупна споредба	SpO ₂ - периферна кислородна сатурација					p
	Број (N)	Mean± SD	Мин/ Мак (Min/ Max)	Median (IQR)	Mean Rank	
Г1						
пред	32	98,84±1,05	96/ 100	99 (98 – 100)	1,67	X ² (32)=10,030; df=2; p=0,007*
10 минути	32	99,37±0,79	97/ 100	100 (99 – 100)	2,16	
30 минути	32	99,44±0,67	97/ 100	99,5 (99 – 100)	2,17	
Г2						
пред	40	98,50±1,28	95/ 100	99 (98 – 99)	1,57	X ² (40)=18,196; df=2; p=0,0001*
10 минути	40	99,15±0,89	97/ 100	99 (98 – 100)	2,15	
30 минути	40	99,25±0,78	98/ 100	99 (99 – 100)	2,26	
Г1=севофлуран ≤60 минути; Г2=севофлуран >60 минути IQR = 25 th – 75 th percentiles; Friedman test; *сигнификантна p<0,05						

Г1 – SpO₂: во Г1 со експозиција на севофлуран ≤60 минути просечната SpO₂ (периферна кислородна сатурација) беше најниска пред анестезијата со вредност 98,84±1,05 и мин/мак од 96/ 100. На 10 и 30 минути од почетокот на анестезијата следеше континуирано зголемување на SpO₂ со просечна вредност од 99,37±0,79 на 10 минути и највисока вредност од 99,44±0,67 на 30 минути. Кај 50% пациенти од оваа група на 30 минути од анестезијата SpO₂ беше ≥99,5, а кај 25% истиот беше >100 за Median IQR=99,5 (99 – 100) (Табела 19 и График 23).

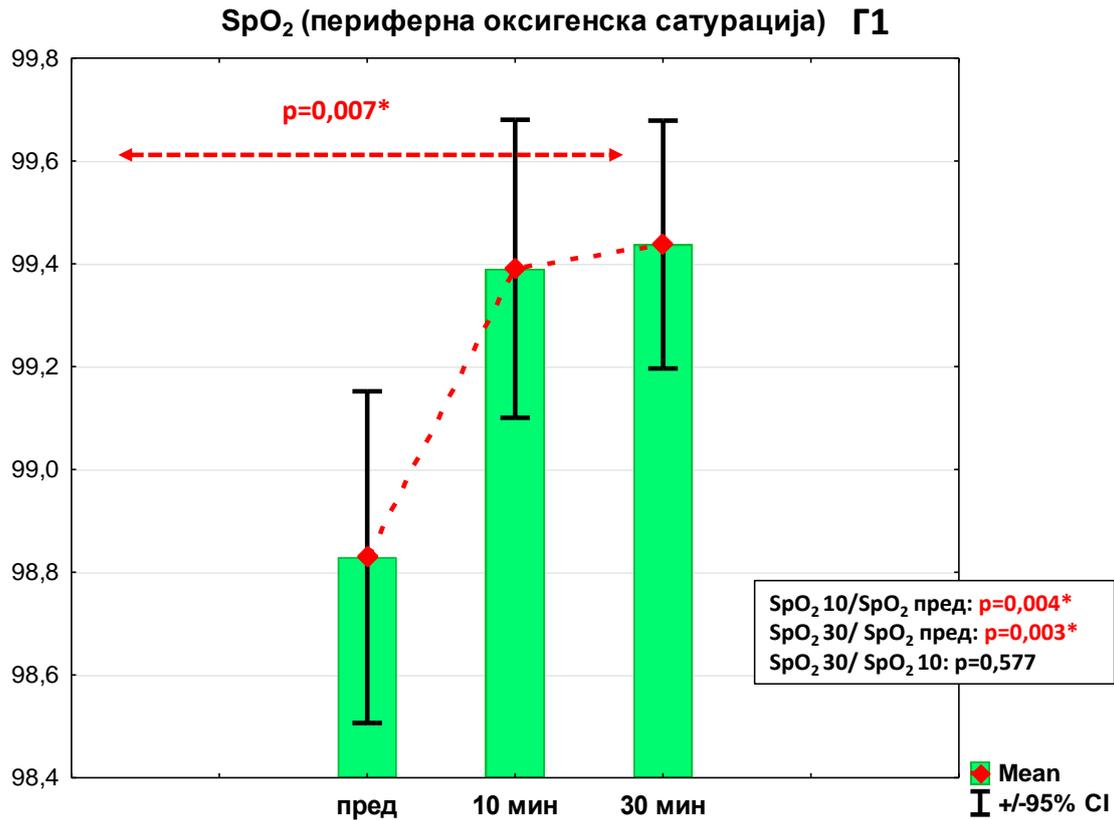
Во Г1 со експозиција на севофлуран ≤ 60 минути утврдена беше сигнификатна разлика меѓу трите времиња на мерење во однос на висината на SpO₂ (периферна кислородна сатурација) (Friedman Test: N=32; Chi-Square=10,030; df=2; p=0,007) (Табела 19 и График 23).

Табела 20. Споредба на SpO₂ во три временски комбинации – Г1

Г1	SpO ₂ - периферна кислородна сатурација		
	10 мин / пред	30 мин / пред	30 / 10 мин
Z	(-2,875) ^c	(-3,014) ^c	(-0,558) ^c
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,004*	0,003*	0,577
Утврдена промена	SPO ₂ 10<SPO ₂ 0 -6 SPO ₂ 10>SPO ₂ 0 -20 SPO ₂ 10=SPO ₂ 0 -15	SPO ₂ 30<SPO ₂ 0 -2 SPO ₂ 30>SPO ₂ 0 -14 SPO ₂ 30=SPO ₂ 0 -16	SPO ₂ 30<SPO ₂ 10 -6 SPO ₂ 30>SPO ₂ 10 -5 SPO ₂ 30=SPO ₂ 10 -21
Г1=севофлуран ≤ 60 минути; SpO ₂ 0 – пред; SpO ₂ 10 – 10 минути; SpO ₂ 30 – 30 минути; Wilcoxon Signed Ranks Test: согласно корекција со Bonferroni сигнификантно за p<0,016 с. базирано на позитивни рангови;			

Во Г1 со експозиција на севофлуран ≤ 60 минути, за корекција со Bonferroni од p<0,016, со Wilcoxon Signed Ranks Test беше утврдена сигнификантна разлика во SpO₂ от само кај 2 од 3 анализирани временски комбинации и тоа (Табела 20 и График 23):

- 10 мин/ пред за Z=(-2,875; p=0,004) – сигнификантно намалување на SpO₂ имаше кај 6 педијатриски пациенти, кај 20 имаше зголемување, а кај 15 пациенти беше утврдена непроменета состојба на SpO₂;
- 30 мин/ пред за Z=(-3,014; p=0,003) – сигнификантно намалување на SpO₂ имаше кај 2 педијатриски пациенти, кај 14 имаше зголемување, а кај 16 пациент состојбата беше непроменета;
- 30 мин/ 10 мин за Z=(-0,558; p=0,577) – несигнификантно намалување на SpO₂ имаше 6 пациенти, кај 5 беше утврдено зголемување, а кај 21 пациент имаше непроменета состојба.



Г2 – SpO₂: во Г2 со експозиција на севофлуран >60 минути просечната SpO₂ (периферна кислородна сатурација) беше најниска пред анестезијата за $98,50 \pm 1,28$ и мин/мак од 95/ 100. Следеше континуирано растење на SpO₂ со највисока вредност регистрирана на 30 минути од почетокот на анестезијата кога изнесуваше $99,25 \pm 0,78$ со . мин/мак од 98/ 100. Кај 50% пациенти од оваа група на 30 минути од почетокот на анестезијата вредноста на SpO₂ беше ≥ 99 , а кај 25% истиот беше >100 за Median IQR=99 (99 – 100) (Табела 19 и График 21).

Во Г2 имаше сигнификатна разлика меѓу трите времиња на мерење во однос на висината на SpO₂ (периферна кислородна сатурација) (Friedman Test: N=40; Chi-Square=18,196; df=2; p=0,0001) (Табела 19 и График 21).

Табела 21. Споредба на SpO₂ во три временски комбинации – Г2

Г2	SpO ₂ - периферна кислородна сатурација		
	10 мин / пред	30 мин / пред	30 / 10 мин
Z	(-3,261) ^c	(-3,613) ^c	(-1,000) ^c
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,001*	0,0001*	0,317
Утврдена промена	SPO ₂ 10<SPO ₂ 0 -4 SPO ₂ 10>SPO ₂ 0 -19 SPO ₂ 10=SPO ₂ 0 -17	SPO ₂ 30<SPO ₂ 0 -4 SPO ₂ 30>SPO ₂ 0 -22 SPO ₂ 30=SPO ₂ 0 -14	SPO ₂ 30<SPO ₂ 10 -5 SPO ₂ 30>SPO ₂ 10 -8 SPO ₂ 30=SPO ₂ 10 -27

Г2=севофлуран >60 минути; SpO₂ 0 – пред; SpO₂ 10 – 10 минути; SpO₂ 30 – 30 минути;
Wilcoxon Signed Ranks Test: согласно корекција со Bonferroni сигнификантно за p<0,016
с. базирано на позитивни рангови;

Во Г2 со експозиција на севофлуран >60 минути, за корекција со Bonferroni од p<0,016, со Wilcoxon Signed Ranks Test беше утврдена сигнификантна разлика во вредностите добиени за SpO₂ од кај 2 од 3 анализирани временски комбинации и тоа (Табела 21 и График 21):

- 10 мин/ пред за Z=(-3,261; p=0,001) – сигнификантно намалување на SpO₂ кај 4 педијатриски пациенти, кај 19 имаше зголемување, а кај 17 состојбата беше непроменета;
- 30 мин/ пред за Z=(-3,613; p=0,0001) – сигнификантно намалување на SpO₂ имаше кај 4 педијатриски пациенти, кај 22 беше регистрирано зголемување, а кај 14 состојбата беше непроменета;
- 30 мин/ 10 мин за Z=(-1,000; p=0,317) – несигнификантно намалување на SpO₂ имаше кај 5 пациенти, кај 8 согледано беше зголемување, а кај 27 состојбата беше непроменета.

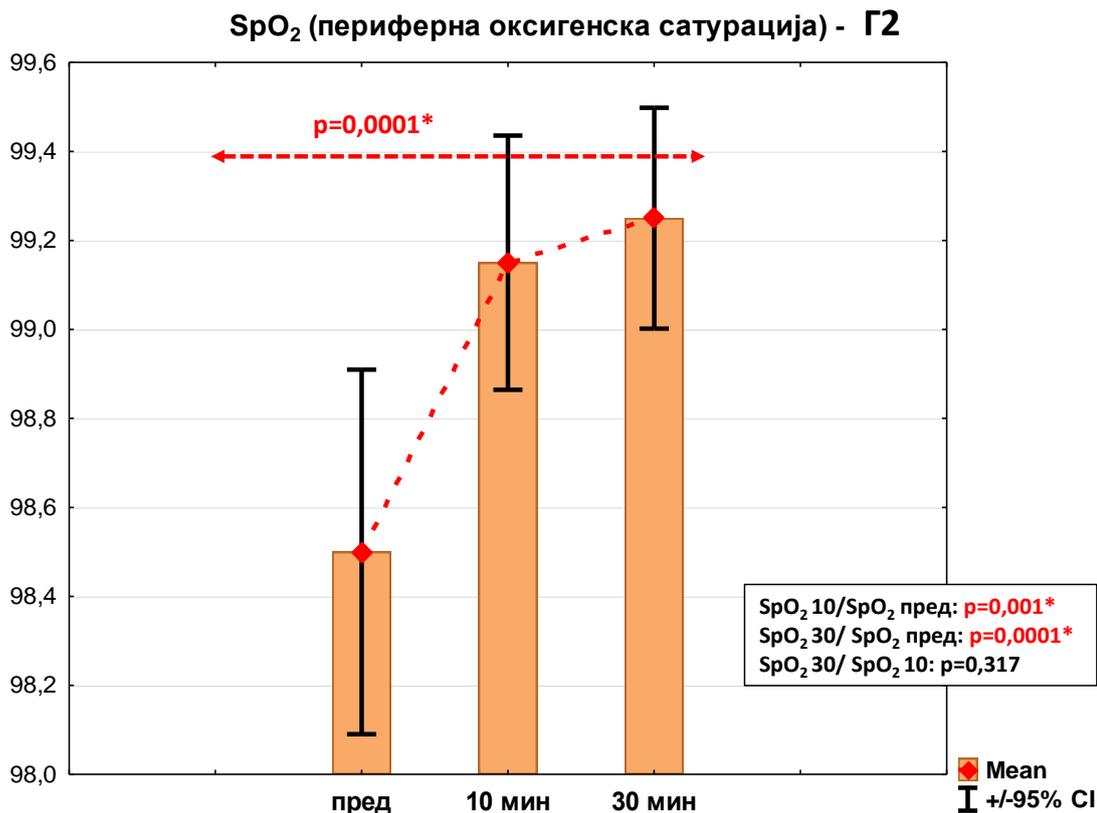


График 24. Споредба на SpO₂ во три времиња – Г2

МЕЃУГРУПНА споредба на SpO₂ - Направена беше споредба помеѓу пациентите од двете групи и тоа Г1 со времетраење на експозиција на севофлуран ≤ 60 минути и Г2 со експозиција на севофлуран > 60 минути во однос на висината на SpO₂ (периферна кислородна сатурација) и тоа поединечно во секое од трите времиња на следење (пред, 10 минути и 30 минути од анестезијата) (Табела 22 и График 25).

Поединечната анализа пред анестезијата како и 10 минути и 30 минути од почетокот на анестезијата укажа на несигнификантна разлика помеѓу испитаниците од двете групи (Г1/Г2) во однос на нивото на SpO₂ во секое од трите времиња на следење (Табела 18 и График 22).

Табела 22. Меѓугрупна споредба на SpO₂ во три времиња

Меѓугрупна споредба	SpO ₂ - периферна кислородна сатурација				p
	Број (N)	Mean± SD	Мин/Мак (Min/ Max)	Median (IQR)	
Пред					
Г1	32	98,84±1,05	96/ 100	99 (98 – 100)	Z=(-0,909; p=0,363)
Г2	40	98,50±1,28	95/ 100	99 (98 – 99)	
10 минути					
Г1	32	99,37±0,79	97/ 100	100 (99 – 100)	Z=(-1,454; p=0,146)
Г2	40	99,15±0,89	97/ 100	99 (98 – 100)	
30 минути					
Г1	32	99,44±0,67	97/ 100	99,5 (99 – 100)	Z=(-1,009; p=0,313)
Г2	40	99,25±0,78	98/ 100	99 (99 – 100)	
Г1=севофлуран ≤60 минути; Г2=севофлуран >60 минути IQR = 25 th – 75 th percentiles Z=Mann-Whitney U Test; *сигнификантна p<0,05					

Поединечната анализа на секое од трите времиња на следење укажа дека (Табела 22 и График 25):

- **Пред** – анализата при вовед во анестезијата укажа дека помеѓу педијатриските пациенти од Г1 каде просечна висина на SpO₂ изнесуваше 98,84±1,05 со мин/мак од 96/ 100 и оние од Г2 каде истата беше 98,50±1,28 со мин/мак од 95/ 100 нема сигнификантна разлика за Mann-Whitney U Test: Z=(-0,909; p=0,363;
- **10 минути** – анализата на 10 минути од почетокот на анестезијата укажа дека во секоја од двете групи (Г1/Г2) просечниот SpO₂ имаше вредности од консеквентно 99,37±0,79 vs. 99,15±0,89. Кај 50% педијатриски пациенти, 10 минути после почетокот на анестезијата висината на SpO₂ беше ≥99,5 во Г1 vs. ≥99 во Г2. На 10 мин од почетокот на анестезијата немаше сигнификантна разлика во висината на SpO₂ помеѓу педијатриските пациенти од двете групи за Mann-Whitney U Test: Z=(-1,454; p=0,146;

- **30 минути** – на 30 минути после почетокот на анестезијата просечниот SpO₂ во Г1 изнесуваше 99,44±0,67 со мин/мак од 97/ 100, а во Г2 истата беше 99,25±0,78 со мин/мак од 98/ 100. После 30 минути од почетокот на анестезијата помеѓу двете групи (Г1/Г2) немаше сигнификантна разлика во однос на висината на SpO₂ за Mann-Whitney U Test: Z=(-1,009; p=0,313;

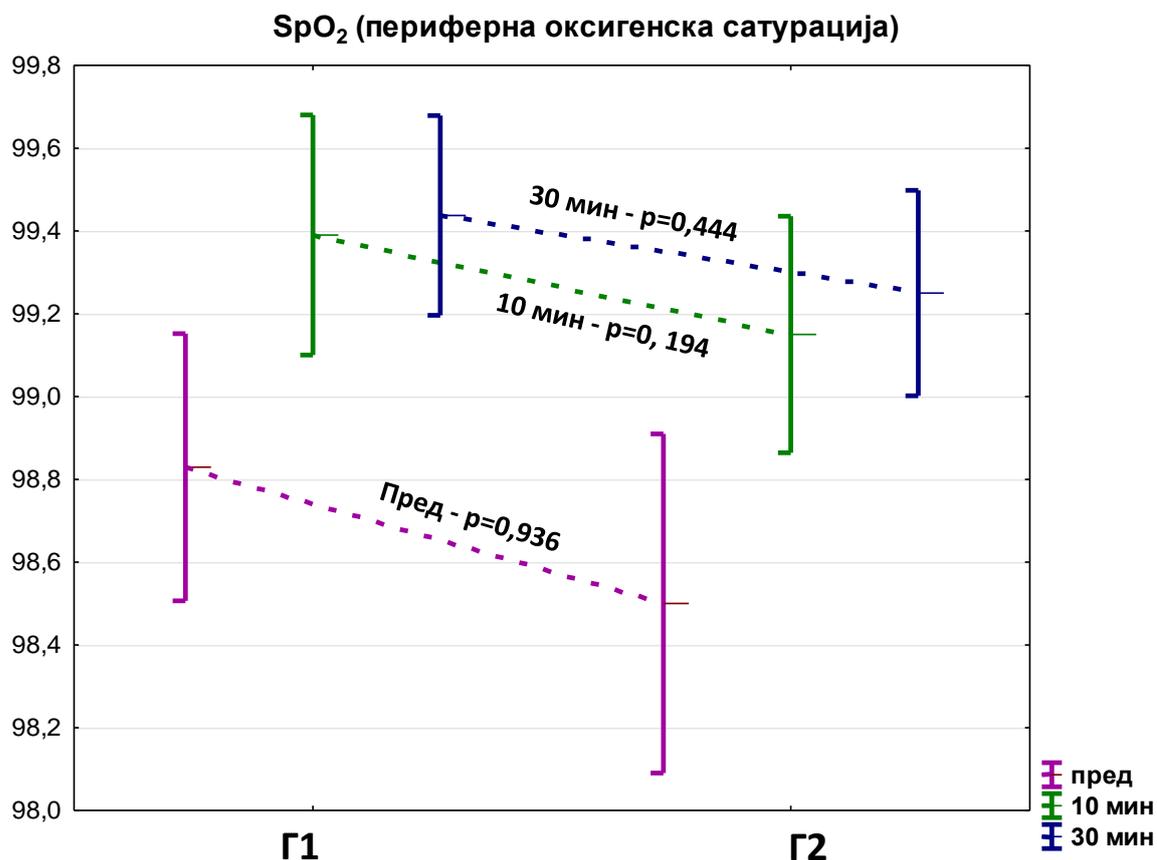


График 25. Меѓугрупна споредба на SpO₂ во три времиња

7.4.5. EtCO₂ / севофлуран

ИНТРАГРУПНА споредба на EtCO₂ – EtCO₂ (end-tidal carbon dioxide) претставува количина на CO₂ присутен на крајот на издишувањето. Ова е неинвазивна метода за проценка на вентилацијата односно за индиректна проценка на циркулацијата. Висината на EtCO₂ (количина на CO₂ на крај на издишување) беше следена во Г1 со експозицијата на севофлуран ≤60 минути и во Г2 со експозиција на севофлуран >60 минути. Следењето беше во три времиња и тоа пред анестезијата и 10 минути односно 30 минути од почетокот на анестезијата (Табела 23 и График 26).

Табела 23. Интрагрупна споредба на EtCO₂ во три времиња

Интрагрупна споредба	EtCO ₂ - количина на CO ₂ на крај на издишување					p
	Број (N)	Mean± SD	Мин/ Мак (Min/ Max)	Median (IQR)	Mean Rank	
Г1						
Пред	32	38,53±4,29	30/ 48	39,0 (35,2 – 41,7)	2,23	X ² (32)=6,649; df=2; p=0,036*
10 минути	32	38,19±5,68	25/ 50	37,5 (34,2 – 42,7)	2,11	
30 минути	32	37,03±6,04	21/ 49	35,5 (33,0 – 40,7)	2,66	
Г2						
пред	40	38,15±5,05	27/ 52	38,0 (35,0 – 41,0)	2,03	X ² (40)=2,823; df=2; p=0,244
10 минути	40	38,55±6,27	25/ 58	38,5 (34,2 – 41,0)	2,16	
30 минути	40	38,02±5,65	27/ 55	39,0 (34,2 – 41,0)	1,81	
Г1=севофлуран ≤60 минути; Г2=севофлуран >60 минути IQR = 25 th – 75 th percentiles; Friedman test; *сигнификантна p<0,05						

Г1 – EtCO₂: во Г1 со експозиција на севофлуран ≤60 минути просечната EtCO₂ (количина на CO₂ на крајот на издишувањето) беше највисока пред анестезијата со вредност 38,53±4,29 и мин/мак од 30/ 48. На 10 и 30 минути од почетокот на анестезијата следеше континуирано намалување на EtCO₂ со просечна вредност од 38,19±5,68 на 10 минути и најниска вредност од 37,03±6,04 на 30 минути. Кај 50% педијатриски пациенти од оваа група на 30 минути од анестезијата EtCO₂ беше ≤35,5, а кај 75% истиот беше ≤40,7 за Median IQR=35,5 (33,0 – 40,7) (Табела 23 и График 26).

Во Г1 со експозиција на севофлуран ≤ 60 минути утврдена беше сигнификатна разлика меѓу трите времиња на мерење во однос на висината на EtCO₂ (количина на CO₂ на крајот на издишувањето) (Friedman Test: N=32; Chi-Square=6,649; df=2; p=0,036) (Табела 23 и График 26).

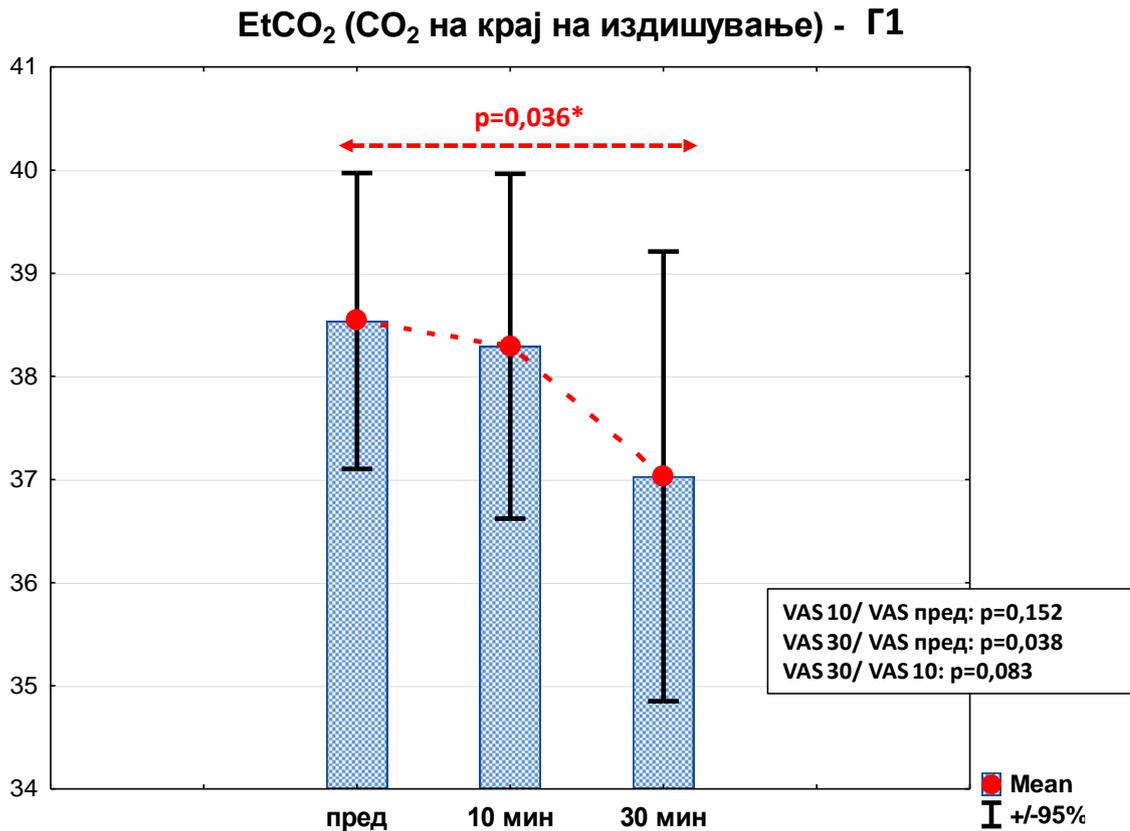
Табела 24. Споредба на EtCO₂ во три временски комбинации – Г1

Г1	EtCO ₂ - количина на CO ₂ на крај на издишување		
	10 мин / пред	30 мин / пред	30 / 10 мин
Z	(-1,433) ^c	(-2,078) ^c	(-1,732) ^c
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,152	0,038	0,083
Утврдена промена	ETCO ₂ 10<ETCO ₂ 0 -19 ETCO ₂ 10>ETCO ₂ 0 -15 ETCO ₂ 10=ETCO ₂ 0 -7	ETCO ₂ 30<ETCO ₂ 0 -20 ETCO ₂ 30>ETCO ₂ 0 -8 ETCO ₂ 30=ETCO ₂ 0 -4	ETCO ₂ 30<ETCO ₂ 10 -19 ETCO ₂ 30>ETCO ₂ 10 -9 ETCO ₂ 30=ETCO ₂ 10 -4

Г1=севофлуран ≤ 60 минути; EtCO₂ 0 – пред; EtCO₂ 10 – 10 минути; EtCO₂ 30 – 30 минути;
Wilcoxon Signed Ranks Test: согласно корекција со Bonferroni сигнификантно за p<0,016
с. базирано на позитивни рангови;

Во Г1 со експозиција на севофлуран ≤ 60 минути, за корекција со Bonferroni од p<0,016, со Wilcoxon Signed Ranks Test беше утврдена несигнификантна разлика во однос на EtCO₂ во ни една од трите анализирани временски комбинации и тоа (Табела 24 и График 26):

- 10 мин/ пред за Z=(-1,433; p=0,152) – сигнификантно намалување на EtCO₂ имаше кај 19 педијатриски пациенти, кај 15 имаше зголемување, а кај 7 пациенти беше утврдена непроменета состојба на EtCO₂;
- 30 мин/ пред за Z=(-2,078; p=0,038 – сигнификантно намалување на EtCO₂ имаше кај 20 педијатриски пациенти, кај 8 имаше зголемување, а кај 4 пациенти состојбата беше непроменета;
- 30 мин/ 10 мин за Z=(-1,732; p=0,083 – несигнификантно намалување на EtCO₂ имаше кај 19 пациенти, кај 9 беше регистрирано зголемување, а кај 4 пациенти состојбата беше непроменета.



Г2 – EtCO₂: во Г2 со експозиција на севофлуран >60 минути просечната EtCO₂ (количина на CO₂ на крајот на издишувањето) беше највисока на 10 минути од почетокот на анестезијата за 38,55±6,27 со мин/ мак од 25/ 58. Најниска просечна вредност на EtCO₂ беше регистрирана на 30 минути од почетокот на анестезијата кога истата изнесуваше 38,02±5,65 со мин/ мак од 27/ 55. Кај 50% пациенти од оваа група на 30 минути од почетокот на анестезијата вредноста на EtCO₂ беше ≤39, а кај 75% истиот беше ≤41 за Median IQR=39 (34,2 – 41) (Табела 23 и График 27).

Во Г2 немаше сигнификатна разлика меѓу трите времиња на мерење во однос на висината на EtCO₂ (количина на CO₂ на крајот на издишувањето) (Friedman Test: N=40; Chi-Square=2,823; df=2; p=0,244) (Табела 23 и График 27).

Табела 25. Споредба на EtCO₂ во три временски комбинации – Г2

Г2	EtCO ₂ - количина на CO ₂ на крај на издишување		
	10 мин / пред	30 мин / пред	30 / 10 мин
Z	(-0,479) ^c	(-0,387) ^c	(-1,528) ^c
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,632	0,699	0,126
Утврдена промена	ETCO ₂ 10<ETCO ₂ 0 -15 ETCO ₂ 10>ETCO ₂ 0 -18 ETCO ₂ 10=ETCO ₂ 0 -7	ETCO ₂ 30<ETCO ₂ 0 -21 ETCO ₂ 30>ETCO ₂ 0 -16 ETCO ₂ 30=ETCO ₂ 0 -3	ETCO ₂ 30<ETCO ₂ 10 -21 ETCO ₂ 30>ETCO ₂ 10 -11 ETCO ₂ 30=ETCO ₂ 10 -8

Г2=севофлуран >60 минути; EtCO₂ 0 – пред; EtCO₂ 10 – 10 минути; EtCO₂ 30 – 30 минути;
Wilcoxon Signed Ranks Test: согласно корекција со Bonferroni сигнификантно за p<0,016
с. базирано на позитивни рангови;

Во Г2 со експозиција на севофлуран >60 минути, за корекција со Bonferroni од p<0,016, со Wilcoxon Signed Ranks Test немаше сигнификантна разлика во вредностите добиени за EtCO₂ во ни една од трите анализирани временски комбинации и тоа (Табела 25 и График 27):

- 10 мин/ пред за Z=(-0,479; p=0,632) – несигнификантно намалување на EtCO₂ кај 15 педијатриски пациенти, кај 18 имаше зголемување, а кај 7 состојбата беше непроменета;
- 30 мин/ пред за Z=(-0,387; p=0,699 – несигнификантно намалување на EtCO₂ имаше кај 21 педијатриски пациенти, кај 16 имаше зголемување, а кај 3 имаше непроменета состојба;
- 30 мин/ 10 мин за Z=(-1,528; p=0,126 – несигнификантно намалување на EtCO₂ имаше кај 21 пациент, кај 11 имаше зголемување, а кај 8 состојбата беше непроменета.

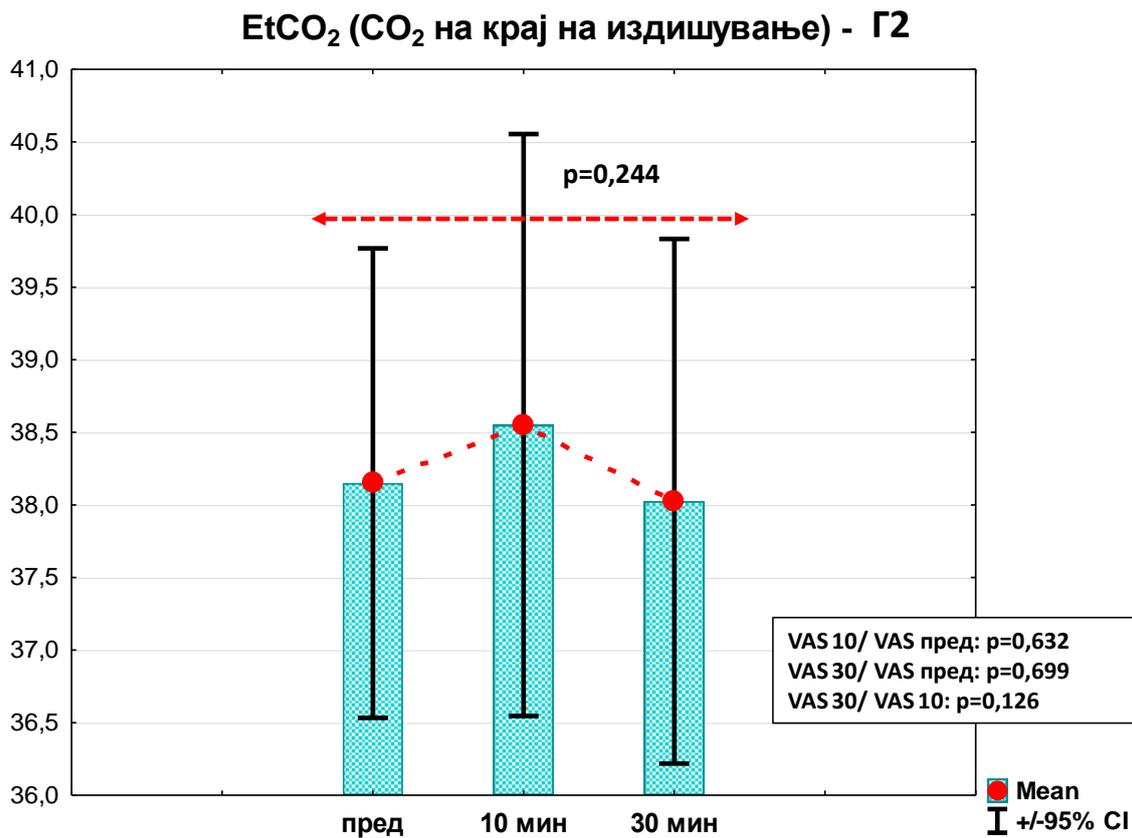


График 27. Споредба на EtCO₂ во три времиња – Г2

МЕЃУГРУПНА споредба на EtCO₂ - Направена беше споредба помеѓу пациентите од двете групи и тоа Г1 со времетраење на експозиција на севофлуран ≤ 60 минути и Г2 со експозиција на севофлуран >60 минути во однос на висината на EtCO₂ (количина на CO₂ на крајот на издишувањето) и тоа поединечно во секое од трите времиња на следење (пред, 10 минути и 30 минути од анестезијата) (Табела 26 и График 28).

Поединечната анализа пред анестезијата како и 10 минути и 30 минути од почетокот на анестезијата укажа на несигнификантна разлика помеѓу испитаниците од двете групи (Г1/Г2) во однос на нивото на EtCO₂ во секое од трите времиња на следење (Табела 26 и График 28).

Табела 26. Меѓугрупна споредба на EtCO₂ во три времиња

Меѓугрупна споредба	EtCO ₂ - количина на CO ₂ на крај на издишување				p
	Број (N)	Mean± SD	Мин/Мак (Min/ Max)	Median (IQR)	
Пред					
Г1	32	38,53±4,29	30/ 48	39,0 (35,2 – 41,7)	Z=(-0,716; p=0,474)
Г2	40	38,15±5,05	27/ 52	38,0 (35,0 – 41,0)	
10 минути					
Г1	32	38,19±5,68	25/ 50	37,5 (34,2 – 42,7)	Z=(-0,062; p=0,951)
Г2	40	38,55±6,27	25/ 58	38,5 (34,2 – 41,0)	
30 минути					
Г1	32	37,03±6,04	21/ 49	35,5 (33,0 – 40,7)	Z=(-0,813; p=0,416)
Г2	40	38,02±5,65	27/ 55	39,0 (34,2 – 41,0)	
Г1=севофлуран ≤60 минути; Г2=севофлуран >60 минути IQR = 25 th – 75 th percentiles Z=Mann-Whitney U Test; *сигнификантна p<0,05					

Поединечната анализа на секое од трите времиња на следење укажа дека (Табела 26 и График 28):

- **Пред** – анализата при вовед во анестезијата укажа дека меѓу педијатриските пациенти од Г1 каде просечна висина на EtCO₂ изнесуваше 38,53±4,29 со мин/мак од 30/ 48 и оние од Г2 каде истата беше 38,15±5,05 со мин/мак од 27/ 52 нема сигнификантна разлика за Mann-Whitney U Test: Z=(-0,716; p=0,474;
- **10 минути** – анализата на 10 минути од почетокот на анестезијата укажа дека во секоја од двете групи (Г1/Г2) просечниот EtCO₂ имаше вредности од консеквентно 38,19±5,68 vs. 38,55±6,27. На 10 мин од почетокот на анестезијата немаше сигнификантна разлика во висината на EtCO₂ помеѓу педијатриските пациенти од двете групи за Mann-Whitney U Test: Z=(-0,062; p=0,951;

- **30 минути** – на 30 минути после почетокот на анестезијата просечниот EtCO₂ во Г1 изнесуваше 37,03±6,04 со мин/мак од 21/ 49, а во Г2 истата беше 38,02±5,65 со мин/мак од 27/ 55. После 30 минути од почетокот на анестезијата меѓу двете групи (Г1/Г2) немаше сигнификантна разлика во однос на висината на EtCO₂ за Mann-Whitney U Test: Z=(-0,813; p=0,416;

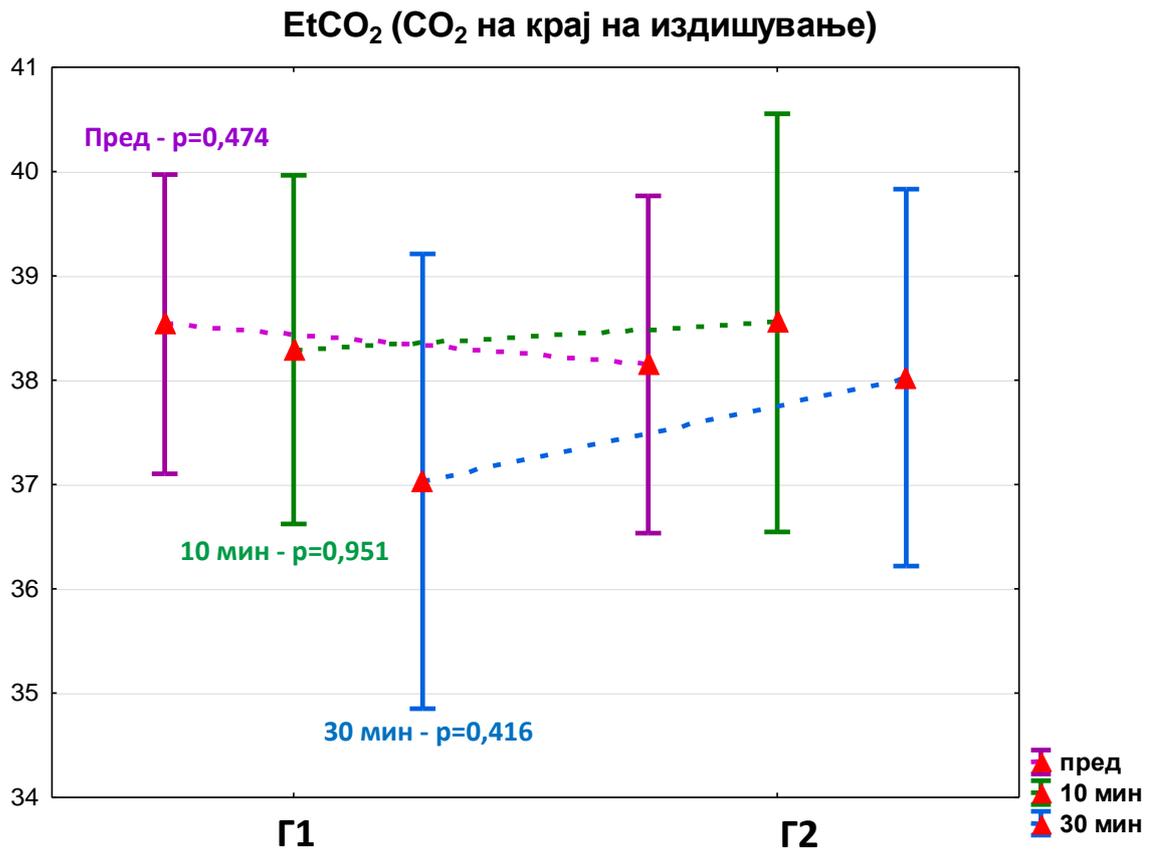


График 28. Меѓугрупна споредба на EtCO₂ во три времиња

7.5. Постоперативна болка, агитација и седација

Во овој дел од истражувањето педијатриските пациенти од двете групи и тоа Г1 со времетраење на експозиција на севофлуран ≤ 60 минути и Г2 со експозиција на севофлуран >60 минути беа анализирани во однос на:

- интензитет на болка
- степен на агитација и степен на седација

Болката беше одредувана со помош на десетстепената Визуелната Анлогна Скала (VAS) каде нула означуваше отсуство на болка, а 10 означуваше болка со најголем интензитет. Анализата на интензитетот на болка беше направена за секоја од двете групи интрагрупно во три времиња и тоа на одделот за постоперативно будење (post-anesthesia care unit - PACU), на 6 часа и потоа на 24 часа пос операцијата. Сигнификантноста при интрагрупната споредба на VAS интензитетот на болка во трите времиња на следење во секоја од двете групи поединечно беше тестирана со Friedman Test. За согледување на што се должи сигнификантната аплицирана беше Post Hoc Test анализа. Дополнително анализирани беа и разликите во трите временски комбинации преку тестирање со Wilcoxon signed rank test. За избегнување на Тип 1 грешка, согласно корекцијата со Bonferroni, прифатено беше ниво на сигнификантност од $p < 0,016$. Дополнително направена беше и меѓугрупна споредба (Г1/Г2) во секое од трите времиња на следење.

Степенот на агитација и седација беше одредуван преку RICHMOND AGITATION AND SEDATION scale – RASS. Бодирањето на оваа скала беше користено за утврдување на степенот на агитација на пациентот посебно на одделот за будење по анестезија (post-anesthesia care unit - PACU). Истовремено со оваа скала беше утврден и степенот на седација кој беше прифатен како индикатор за понатамошната примена на медикаментозната терапија за седација.

7.5.1. VAS – интензитет на болка/ севофлуран

ИНТРАГРУПНА споредба на болка (VAS) – Степенот на постоперативната болка (VAS) во три времиња, и тоа на одделот за постоперативно будење (post-anesthesia care unit - PACU), а потоа на 6 и 24 часа после операцијата. За децата постари од 5 години болката се одредуваше со помош на 10 степенa Likert scale - VAS скала (0→нема болка и 10→ болка со најсилен интензитет). Кај помалите деца од 3 месеци до 5 години беше употребувана 10 степана WONG-BAKER FACES scale со три истакнати делови и тоа нема бола (Табела 27 и График 29).

Табела 27. Интрагрупна споредба на VAS во три времиња

Интрагрупна споредба	VAS - интензитет на болка					p
	Број (N)	Mean± SD	Мин/ Мак (Min/ Max)	Median (IQR)	Mean Rank	
Г1						
PACU	41	3,23±2,74	0/ 8	4 (0 – 6)	2,43	X ² (41)=44,947; df=2; p=0,0001*
6 часа	41	2,68±1,82	0/ 8	2 (2 – 4)	2,34	
24 часа	41	0,10±0,44	0/ 2	0 (0 – 0)	1,23	
Г2						
PACU	40	4,55±2,48	0/ 10	5 (2 – 6)	2,83	X ² (40)=68,400; df=2; p=0,0001*
6 часа	40	2,55±1,50	0/ 6	2 (2 - 4)	2,08	
24 часа	40	0,30±0,72	0/ 2	0 (0 – 0)	1,10	
Г1=севофлуран ≤60 минути; Г2=севофлуран >60 минути IQR = 25 th – 75 th percentiles; Friedman test; *сигнификантна p<0,05						

Вредноста на VAS интензитетот на болка беше регистриран за секое од трите времиња на следење во секоја од двете групи и тоа Г1 со експозицијата на севофлуран ≤60 минути и во Г2 со експозиција на севофлуран >60 минути (Табела 27 и График 29).

Г1 – VAS болка: во испитуваната група – Г1 со експозиција на севофлуран ≤ 60 минути просечната VAS (интензитет на болка) беше највисока во PACU со вредност $3,23 \pm 2,74$ и мин/мак од 0/ 8. На 6 и 24 часа од почетокот на анестезијата следеше континуирано опаѓање на интензитетот на болка – VAS со просечна вредност од $2,68 \pm 1,82$ на 6 часа и најниска вредност од $0,10 \pm 0,44$ после 24 часа. Кај 50% односно 75% од педијатриски пациенти од оваа група после 24 часа од интервенцијата интензитетот на болка беше “0“ за Median IQR=0 (0 – 0) (Табела 27 и График 29).

Во Г1 со експозиција на севофлуран ≤ 60 минути утврдена беше сигнификатна разлика меѓу трите времиња на мерење во однос на висината на VAS (интензитетот на болка) за Friedman Test: N=32; Chi-Square=44,947; df=2; p=0,0001 (Табела 27 и График 29).

Табела 28. Споредба на интензитет на болка (VAS) во три временски комбинации – Г1

Г1	VAS - интензитет на болка		
	6 часа / PACU	24 часа / PACU	24 / 6 часа
Z	(-1,186) ^c	(-4,721) ^c	(-5,315) ^c
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,236	0,0001*	0,0001*
Утврдена промена	VAS 6<VAS0 -19 VAS 6>VAS0 -12 VAS 6=VAS0 -10	VAS 24<VAS0 -29 VAS 24>VAS0 -1 VAS 24=VAS 0 -11	VAS24<VAS6 -35 VAS 24>VAS6 -0 VAS 24=VAS6 -6
Г1=севофлуран ≤ 60 минути; VAS0 – PACU; VAS6 – 6 часа; VAS24 – 24 часа; Wilcoxon Signed Ranks Test: согласно корекција со Bonferroni сигнификантно за $p < 0,016$ с. базирано на позитивни рангови;			

Во Г1 со експозиција на севофлуран ≤ 60 минути, за корекција со Bonferroni од $p < 0,016$, со Wilcoxon Signed Ranks Test беше утврдена сигнификантна разлика во однос на VAS (интензитетот на болка) во 2/3 анализирани временски комбинации и тоа (Табела 28 и График 29):

- 6 часа – во PACU за $Z = (-1,186; p = 0,236)$ утврдено беше несигнификантно намалување на VAS интензитетот на болка имаше кај 19 педијатриски пациенти, кај 12 имаше зголемување, а кај 10 пациенти беше утврдена непроменета состојба;

- 24 часа - во PACU за $Z=(-4,721; p=0,0001)$ имаше сигнификантно намалување на VAS интензитетот на болка имаше кај 29 педијатриски пациенти, кај 1 имаше зголемување, а кај 11 пациенти состојбата беше непроменета;
- 24 часа/ 6 часа за $Z=(-5,315; p=0,0001)$ – сигнификантно намалување на VAS болката имаше кај 35 пациенти, кај ниеден пациент не беше регистрирано зголемување на болката, а кај 6 пациенти состојбата беше непроменета.

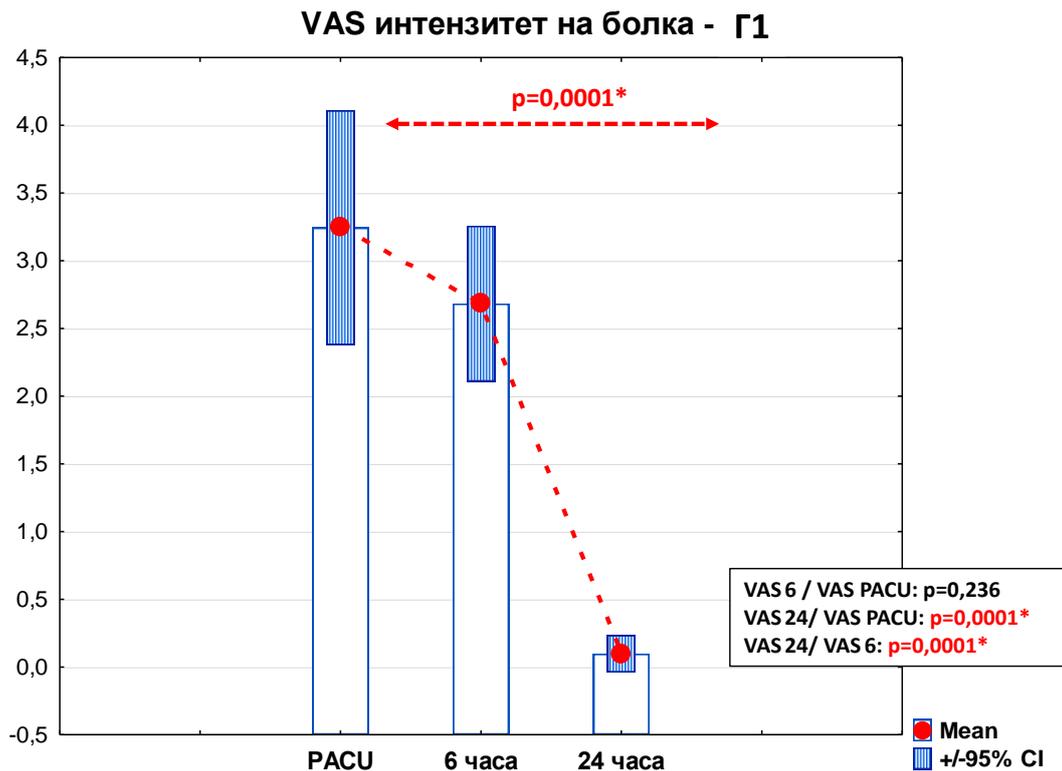


График 29. Споредба на интензитет на болка (VAS) во три времиња – Г1

Г2 – VAS болка: во Г2 со експозиција на севофлуран >60 минути просечната VAS болка беше највисока во PACU за $4,55 \pm 2,48$ со мин/ мак од 0/ 10. Најниска просечна вредност на интензитетот на болка - VAS беше регистрирана на 24 часа од после интервенцијата кога истата изнесуваше $0,30 \pm 0,72$ со мин/ мак од 0/ 2. Кај 50% односно 75% од пациенти од оваа група на 24 часа после интервенцијата интензитетот на болка VAS беше “нула” односно немаше болка за Median IQR=0 (0 – 0) (Табела 27 и График 30).

Во Г2 согледана беше сигнификатна разлика меѓу трите времиња на мерење во однос на висината на VAS (интензитетот на болка) (Friedman Test: N=40; Chi-Square=68,400; df=2; p=0,0001) (Табела 27 и График 30).

Табела 29. Споредба на интензитет на болка (VAS) во три временски комбинации – Г2

Г2	VAS - интензитет на болка		
	6 часа / PACU	24 часа / PACU	24 / 6 часа
Z	(-0,4797) ^c	(-5,444) ^c	(-5,327) ^c
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,0001*	0,0001*	0,0001*
Утврдена промена	VAS 6<VAS0 -29 VAS 6>VAS0 -1 VAS 6=VAS0 -10	VAS 24<VAS0 -38 VAS 24>VAS0 -0 VAS 24=VAS 0 -2	VAS24<VAS6 -34 VAS 24>VAS6 -0 VAS 24=VAS6 -6

Г2=севофлуран >60 минути; VAS0 – PACU; VAS6 – 6 часа; VAS24 – 24 часа;
Wilcoxon Signed Ranks Test: согласно корекција со Bonferroni сигнификантно за p<0,016
с. базирано на позитивни рангови;

Во Г2 со експозиција на севофлуран >60 минути, за корекција со Bonferroni од p<0,016, со Wilcoxon Signed Ranks Test утврдена беше сигнификантна разлика во вредностите добиени за интензитетот на болка – VAS во сите три анализирани временски комбинации и тоа (Табела 29 и График 30):

- 6 часа - во PACU за Z=(-0,4797; p=0,0001) – имаше сигнификантно намалување на VAS интензитетот на болка имаше кај 29 педијатриски пациенти, кај 1 имаше зголемување, а кај 10 пациенти беше утврдена непроменета состојба;
- 24 часа – во PACU за Z=(-5,444; p=0,0001 утврдено беше сигнификантно намалување на VAS интензитетот на болка имаше кај 38 педијатриски пациенти, зголемување не беше регистрирано кај ниеден пациент, а кај 2 пациенти состојбата беше непроменета;
- 24 часа/ 6 часа за Z=(-5,327; p=0,0001 – сигнификантно намалување на VAS болката имаше кај 34 пациенти, кај ниеден пациент не беше регистрирано зголемување на болката, а кај 6 пациенти состојбата беше непроменета.

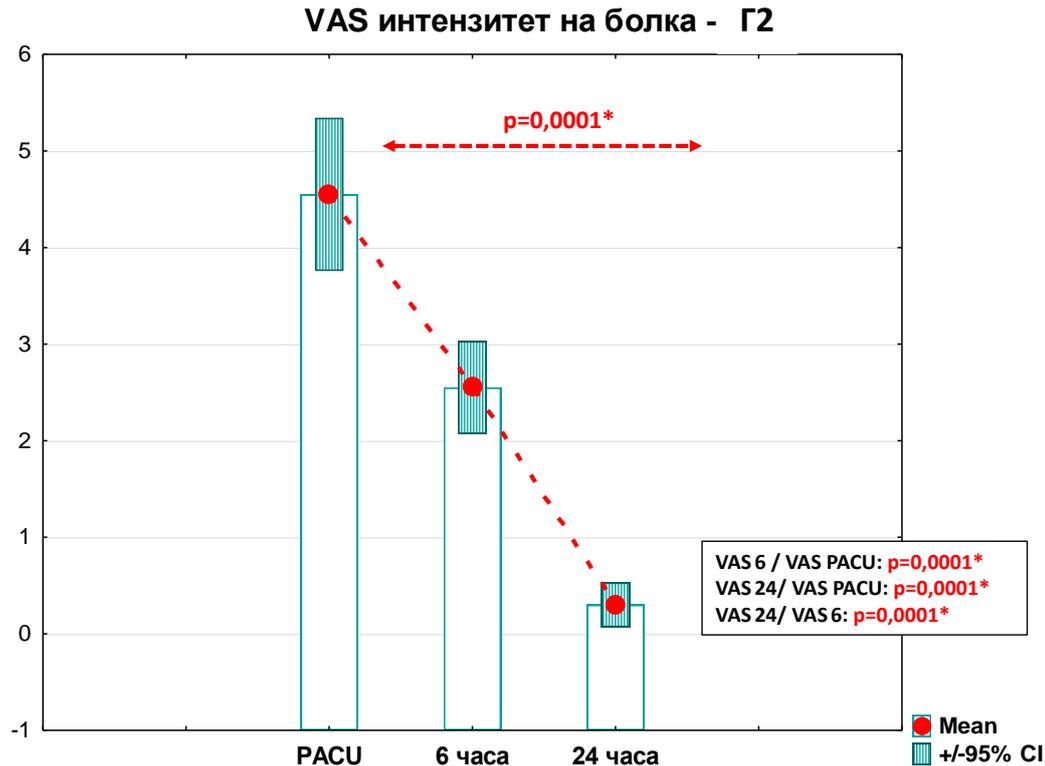


График 30. Споредба на интензитет на болка (VAS) во три времиња – Г2

МЕЃУГРУПНА споредба на VAS - Направена беше споредба помеѓу пациентите од двете групи и тоа Г1 со времетраење на експозиција на севофлуран ≤ 60 минути и Г2 со експозиција на севофлуран >60 минути во однос на висината на VAS (интензитетот на болка) и тоа поединечно во секое од трите времиња на следење (на одделот за постоперативно бужење - PACU, а потоа на 6 и 24 часа по операцијата) (Табела 30 и График 31).

Поединечната анализа на одделот за постоперативно бужење - PACU, а потоа на 6 и 24 часа после операцијата укажа на сигнификантна разлика меѓу испитаниците од двете групи (Г1/Г2) во однос на нивото на болка - VAS во одделот за бужење - PACU но не и во другите две времиња - 6 односно 24 часа после интервенцијата (Табела 30 и График 31).

Табела 30. Меѓугрупна споредба на интензитет на болка (VAS) во три времиња

Меѓугрупна споредба	VAS - интензитет на болка				p
	Број (N)	Mean± SD	Мин/Мак (Min/ Max)	Median (IQR)	
PACU					
Г1	32	3,23±2,74	0/ 8	4 (0 – 6)	Z=(-2,146; p=0,032*
Г2	40	4,55±2,48	0/ 10	5 (2 – 6)	
6 часа					
Г1	32	2,68±1,82	0/ 8	2 (2 – 4)	Z=(-0,144; p=0,886
Г2	40	2,55±1,50	0/ 6	2 (2 - 4)	
24 часа					
Г1	32	0,10±0,44	0/ 2	0 (0 – 0)	Z=(-1,517; p=0,129
Г2	40	0,30±0,72	0/ 2	0 (0 – 0)	
Г1=севофлуран ≤60 минути; Г2=севофлуран >60 минути IQR = 25 th – 75 th percentiles Z=Mann-Whitney U Test; *сигнификантна p<0,05					

Поединечната анализа интензитет на болка (VAS) во секое од трите времиња на следење укажа дека (Табела 30 и График 31):

- PACU** – анализата на одделот за постоперативно будење PACU укажа дека меѓу педијатриските пациенти од Г1 каде просечна VAS болка изнесуваше 3,23±2,74 со мин/мак од 0/ 8 и оние од Г2 каде истата беше 4,55±2,48 со мин/мак од 0/ 10 постои сигнификантна разлика во прилог на поголема болка во Г2 за Mann-Whitney U Test: Z=(-2,146; p=0,032. Добиениот наод сугерира дека зголемената експозиција на севофлуран води кон пролонгирана постоперативна болка.
- 6 часа** – анализата на 6 часа после интервенцијата укажа дека во секоја од двете групи (Г1/Г2) просечниот VAS имаше вредности од консеквентно 2,68±1,82 vs. 2,55±1,50. На 6 часа после интервенцијата не беше регистрирана сигнификантна разлика во VAS болката помеѓу педијатриските пациенти од двете групи за Mann-Whitney U Test: Z=(-0,144; p=0,886;

24 часа – на 24 часа по интервенцијата просечната VAS болка во Г1 изнесуваше $0,10 \pm 0,44$, а во КГ истата беше $0,30 \pm 0,72$. И во двете групи мин/мак вредноста на VAS болката изнесуваше од 0/ 2. По 24 часа од интервенцијата меѓу двете групи (Г1/Г2) немаше сигнификантна разлика во однос на висината на VAS болката за Mann-Whitney U Test: $Z = (-1,517; p = 0,129)$.

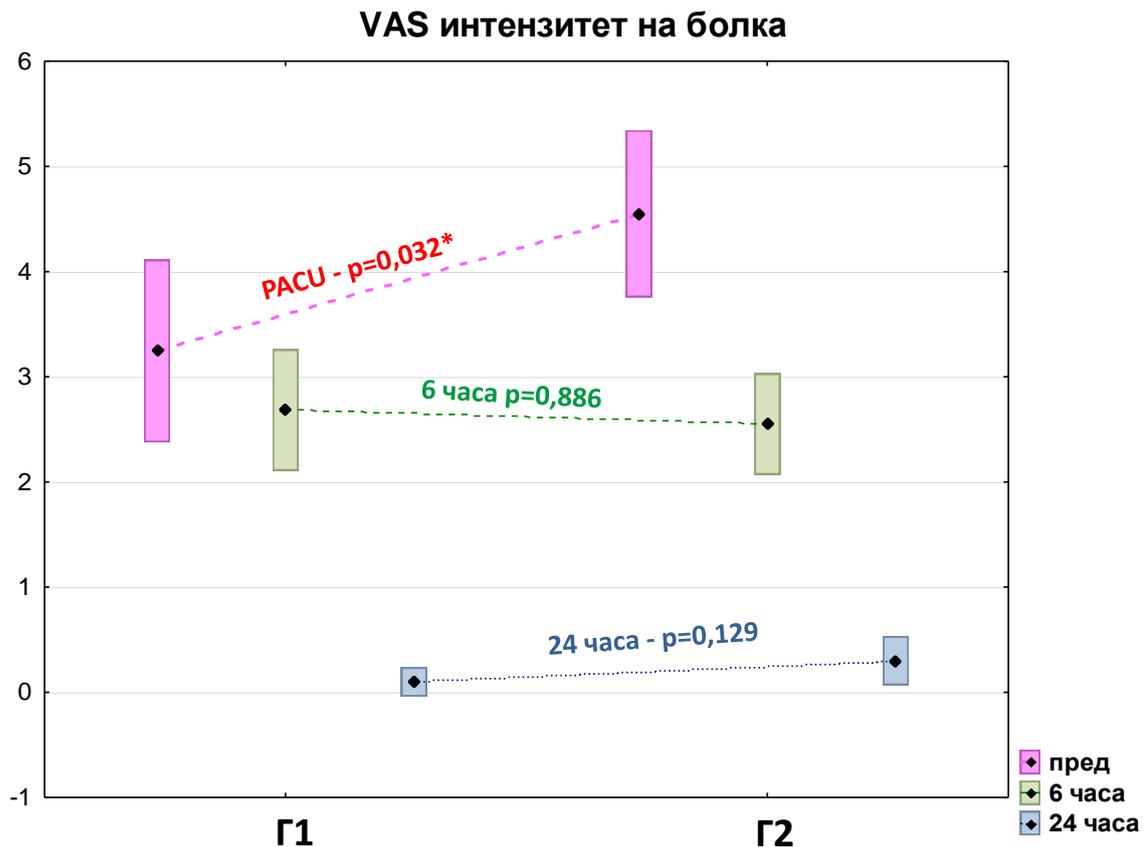


График 31. Меѓугрупна споредба на интензитет на болка (VAS) во три времиња

7.5.2. RASS - Агитација и седација / севофлуран

Споредба на агитација и седација (RASS) – Принцип на RICHMOND AGITATION AND SEDATION scale – RASS е 10 степен скала која се користи за утврдување на степенот на агитација/ седација на пациентот на одделот за интензивна нега (post-anesthesia care unit - PACU) непосредно после оперативната интервенција. Одредувањето на RASS скорот беше направено одделно за пациентите од секоја од двете групи (Г1/Г2) само во едно време односно само при постоперативно будење. Дополнително направена беше меѓугрупна споредба помеѓу пациентите од Г1 со експозиција на севофлуран ≤ 60 минути и Г2 со експозиција на севофлуран >60 минути во однос на добиените RASS скорови.

Скорот на добиените вредности од примената на RICHMOND AGITATION AND SEDATION scale – RASS се движи од +4 (борбеност) до -5 (неразбудливост) при што нула “0” претставува будност и смиреност. Позитивните скорови на RASS од +1 до +4 укажуваат на зголемено ниво на агитација (возбуда), а негативните скорови од -1 до -5 укажуваат на зголемено ниво на седација.

Табела 31. Меѓугрупна споредба на агитација / седација (RASS)

Меѓугрупна споредба	RASS скор - агитација и седација				p
	Број (N)	Mean \pm SD	Мин/ Мак (Min/ Max)	Median (IQR)	
RASS во PACU					
Г1	41	-0,05 \pm 1,32	-2/ 3	-1 (3-1)	Z=(-1,068; p=0,285)
Г2	40	0,45 \pm 1,53	-4/ 4	0 (0-1)	
Г1=севофлуран ≤ 60 минути; Г2=севофлуран >60 минути IQR = 25 th – 75 th percentiles; Z=Mann-Whitney U Test; *сигнификантна p<0,05					

МЕЃУГРУПНА споредба на RASS - Направена беше споредба меѓу пациентите од двете групи и тоа Г1 со времетраење на експозиција на севофлуран ≤ 60 минути и Г2 со експозиција на севофлуран >60 минути во однос на висината на RASS (агитација и седација) единственото време на следење (на одделот за постоперативно будење - PACU) (Табела 31 и График 32).

Анализата на педијатриските пациенти на одделот за постоперативно будење - PACU укажа дека меѓу оние од Г1 каде просечна RASS (агитација и седација) изнесуваше $-0,05 \pm 1,32$ со мин/мак од $-2/ 3$ и оние од Г2 каде истата беше $0,45 \pm 1,53$ со мин/мак од $-4/ 4$ нема сигнификантна разлика за Mann-Whitney U Test: $Z=(-1,068; p=0,285$.

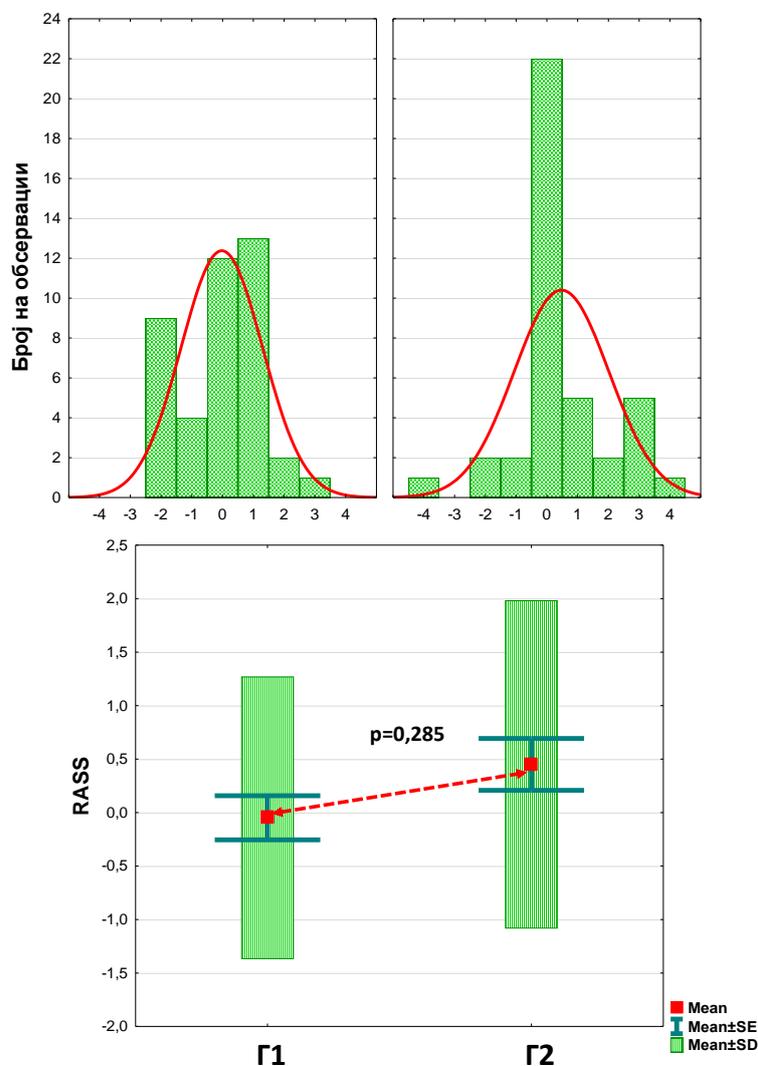


График 32. Меѓугрупна споредба на агитација / седација (RASS) во PACU

Постоперативната вознемиреност беше анализирана во однос на три RASS категории и тоа: а) нема вознемиреност; б) средна вознемиреност и в) голема вознемиреност (Табела 32 и График 33)

Табела 32. RASS клатегории во PACU според групи

Параметри	Групи			P	
	Г1	Г2	Вкупно		
RASS категории на вознемиреност во PACU					
Нема	N	27	19	46	p=0,0492*
	%	65,85%	47,50%	56,79%	
Средна	N	13	14	27	
	%	31,71%	35,00%	33,33%	
Голема	N	1	7	8	
	%	2,44%	17,50%	9,88%	
Вкупно	N	41	40	81	
	%	50,62%	49,38%	100%	
Г1=севофлуран ≤60 минути; Г2=севофлуран > 60 минути Fisher Freeman Halton Exact test; *сигнификантно за p<0,05					

Во Г1 со педијатриски пациенти со времетраење на оперативната експозиција на севофлуран ≤60 минути, согласно три RASS категории во PACU без вознемиреност беа присутни 27 (65,85%), со средна вознемиреност беа 13 (31,71%) пациенти, а со голема вознемиреност беше само 1 (2,44%) пациент (Табела 32 и График 31).

Во Г2 со педијатриски пациенти со времетраење на оперативната експозиција на севофлуран >60 минути утврдено беше дека во PACU присуство на 19 (47,50%) пациенти кај кои немаше вознемиреност, 14 (35%) кај кои постоеше средна вознемиреност и 7 (17,50%) пациенти со голема вознемиреност (Табела 32 и График 31).

Утврдена беше сигнификантна асоцијација меѓу трите RASS категории и групата на која и припаѓаат педијатриските пациенти (Г1/Г2) односно времетраењето на експозицијата (≤ 60 / >60 минути) на севофлуран во прилог на сигнификантна помала вознемиреност кај пациентите со помала експонираност на севофлуран - Г1 за Fisher Freeman Halton test: $p=0,0492$).

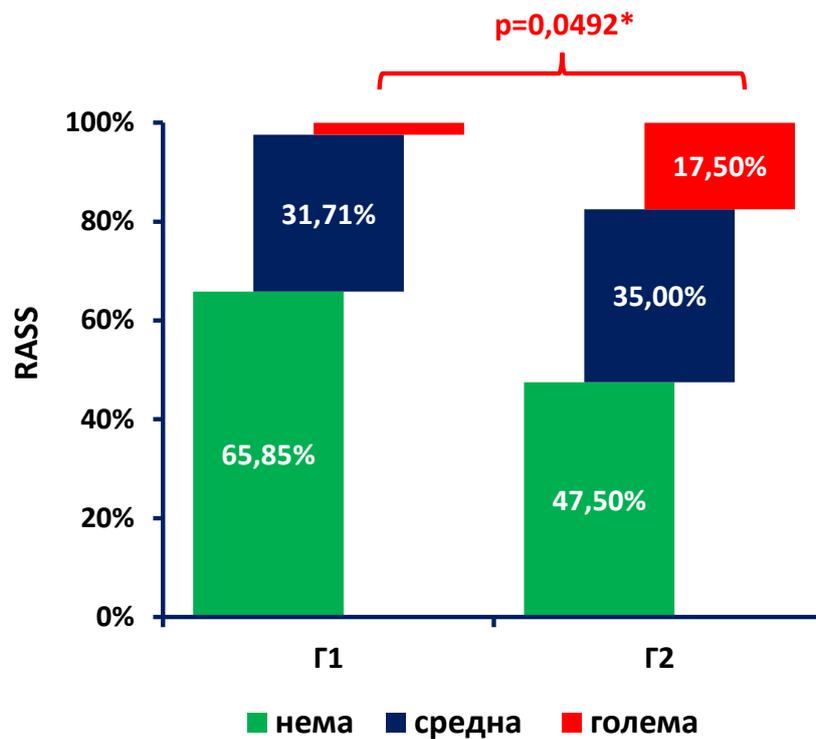


График 31. RASS категории во PACU според групи

7.6. Специфични биолошки маркери

Посебен дел од истражувањето се однесуваше на педијатриски пациенти од двете групи и тоа Г1 со времетраење на експозиција на севофлуран ≤ 60 минути и Г2 со експозиција на севофлуран > 60 кои беа следени во однос на селектирани биолошки маркери и тоа (Табела 33-35 и График 32 - 34):

- плазма протеинот S100
- неврн-специфичната енолаза (NSE)

Следењето на двата селектирани специфични биолошки маркери (плазма протеин - S100 и неврн специфична енолаза – NSE) беше изведено во 2 времиња и тоа пред вовед во анестезија и 1 час по завршувањето на интервенцијата. Во двете времиња на следење, на секој педијатриски пациент поединечно му беа одредувани специфичните биолошки маркери во крвта со цел да се докаже дали времетраење на експозиција на севофлуран влијае врз невролошки оштетувања по општа анестезија.

За секоја од двете групи и тоа Г1 со времетраење на експозиција на севофлуран ≤ 60 минути и Г2 со експозиција на севофлуран > 60 минути направена беше интрагрупна и меѓугрупна споредба во однос на секој од 2-та специфични биолошки маркери (плазма протеин S100 и неврн специфична енолаза (NSE) во 2-те времиња на следење – пред и 1 час по завршувањето на интервенцијата.

Сигнификантноста при интрагрупната споредба на секој од параметрите во двете времиња на следење во секоја од двете групи поединечно беше тестирана со Wilcoxon signed rank test, а меѓугрупната споредба беше направена со примена на Mann-Whitney U Test.

7.6.1. Плазма протеин - S100 / севофлуран

ИНТРАГРУПНА споредба на плазма протеин (S100) - Во Г1 со времетраење на експозиција на севофлуран ≤ 60 минути и Г2 со експозиција на севофлуран > 60 минути согледано беше зголемување на плазма протеин - S100 од пред анестезијата до 1 час после завршување на интервенцијата (Табела 33 и График 32).

Табела 33. Интрагрупна споредба на плазма протеин - S100 во две времиња

Интрагрупна споредба	Плазма протеин - S100					p
	Број (N)	Mean \pm SD	Мин/ Мак (Min/ Max)	Median (IQR)	Mean Rank	
Г1						
Пред	41	0,09 \pm 0,72	0,02/ 0,42	0,08 (0,64 - 0,09)	19,70	Z=(-4,303; p=0,0001*
1 час [^]	41	0,14 \pm 0,09	0,03/ 0,60	0,11 (0,09 – 0,17)	21,18	
Г2						
Пред	40	0,09 \pm 0,05	0,03/ 0,23	0,74 (0,05 – 0,10)	7,25	Z=(-4,953; p=0,0001*
1 час [^]	40	0,17 \pm 0,17	0,05/ 0,97	0,11 (0,08 – 0,17)	20,94	
[^] 1 час = 1 час после завршување на интервенцијата; Г1=севофлуран ≤ 60 минути; Г2=севофлуран > 60 минути IQR = 25 th – 75 th percentiles; Wilcoxon Signed Ranks Test; *сигнификантна p<0,05						

Г1 – плазма протеин (S100): во Г1 со експозиција на севофлуран ≤ 60 минути просечниот плазма протеин - S100 беше највисок пред анестезијата со вредност 0,09 \pm 0,72 и мин/мак од 0,02/ 0,42. Најнизок плазма протеин - S100 беше регистриран после 1 час од завршувањето на оперативната интервенција кога изнесуваше 0,14 \pm 0,09 со мин/мак од 0,03/ 0,60. Кај 50% пациенти од оваа група на 1 час после интервенцијата висината на плазма протеин - S100 беше $\geq 0,11$, а кај 25% истиот беше $> 0,17$ за Median IQR= 0,11 (0,09 – 0,17 (Табела 33 и График 32).

Во Г1 утврдена беше сигнификантна разлика меѓу двете времиња на мерење во однос на повисока вредноста на плазма протеинот (S100) после 1 час (Wilcoxon Signed Ranks Test: Z=(-4,303; p=0,0001 (Табела 33 и График 32).

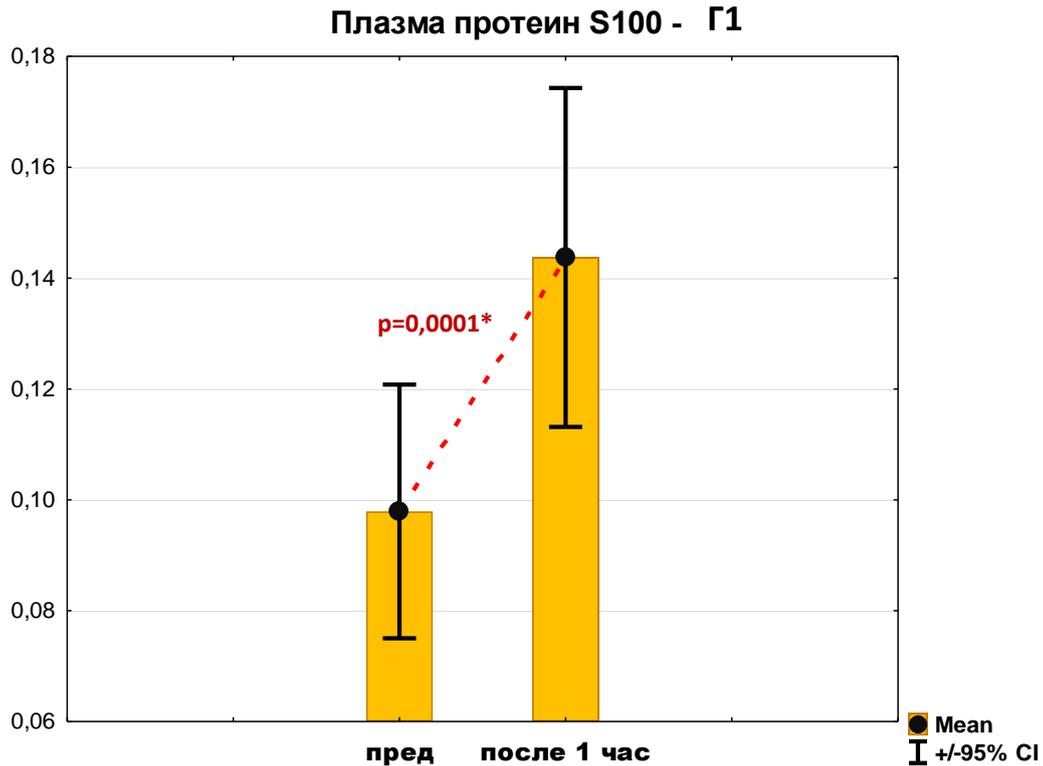


График 32. Интрагрупна споредба на плазма протеин - S100 во Г1 во две времиња

Г2 – плазма протеин (S100): во Г2 со експозиција на севофлуран >60 минути просечниот плазма протеин - S100 беше најнизок пред анестезијата со вредност $0,09 \pm 0,05$ и мин/мак од 0,03/ 0,23. Највисок плазма протеин - S100 беше регистриран после 1 час од завршувањето на оперативната интервенција кога изнесуваше $0,17 \pm 0,17$ со мин/мак од 0,05/ 0,97. Кај 50% пациенти од оваа група на 1 час по интервенцијата висината на плазма протеин - S100 беше $\geq 0,11$, а кај 25% истиот беше $> 0,17$ за Median IQR= 0,11 (0,08 – 0,17) (Табела 33 и График 33).

Во Г2 утврдена беше сигнификатна разлика меѓу двете времиња на мерење во однос на повисока вредност на плазма протеинот по 1 час (S100) (Wilcoxon Signed Ranks Test: $Z = -4,953$; $p = 0,0001$) (Табела 33 и График 32).

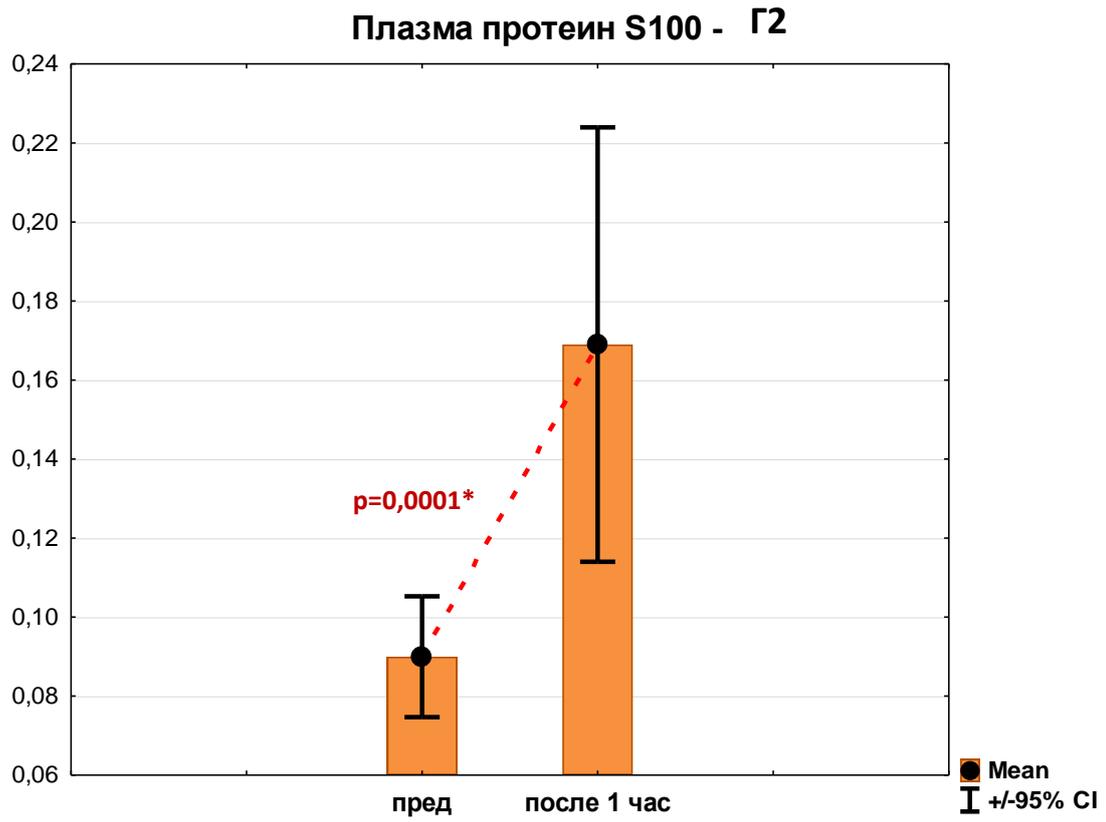


График 33. Интрагрупна споредба на плазма протеин - S100 во Г2 во две времиња

МЕЃУГРУПНА споредба на плазма протеин (S100) - Направена беше споредба на вредностите на плазма протеин (S100) во серумот меѓу пациентите од двете групи и тоа Г1 со времетраење на експозиција на севофлуран ≤ 60 минути и Г2 со експозиција на севофлуран >60 минути. Анализата беше направена поединечно во секое од двете времиња на следење (пред и 1 час после оперативната интервенција) (Табела 34 и График 34).

Поединечната анализа пред анестезијата како и 1 час после интервенцијата укажа дека (Табела 34 и График 34):

- пред анестезијата нема сигнификантна разлика меѓу двете групи (Г1/Г2) во однос на висината на плазма протеинот - S100 во серумот, за Mann-Whitney U Test: $Z=(-0,813; p=0,416;$
- 1 час по интервенцијата нема сигнификантна разлика меѓу двете групи (Г1/Г2) во однос на висината на плазма протеинот - S100 за Mann-Whitney U Test: $Z=(-0,368; p=0,714;$
- споредбата на плазма протеинот - S100 во серум во двете групи во секое од двете времиња на следење укажа дека времетраењето на експозиција на севофлуран не е важно, туку од важност е самата експозиција.

Табела 34. Меѓугрупна споредба на плазма протеин - S100 во две времиња

Меѓугрупна споредба	Плазма протеин - S100				p
	Број (N)	Mean \pm SD	Мин/Мак (Min/ Max)	Median (IQR)	
Пред					
Г1	41	0,09 \pm 0,72	0,02/ 0,42	0,08 (0,64 - 0,09)	Z=(-0,813; p=0,416
Г2	40	0,09 \pm 0,05	0,03/ 0,23	0,74 (0,05 – 0,10)	
1 час постоперативно					
Г1	41	0,14 \pm 0,09	0,03/ 0,60	0,11 (0,09 – 0,17)	Z=(-0,368; p=0,714
Г2	40	0,17 \pm 0,17	0,05/ 0,97	0,11 (0,08 – 0,17)	
Г1=севофлуран ≤ 60 минути; Г2=севофлуран >60 минути IQR = 25 th – 75 th percentiles Z=Mann-Whitney U Test; *сигнификантна $p<0,05$					

Графичкиот приказ на меѓугрупна споредба на плазма протеин - S100 во две времиња е даден и на График 34.

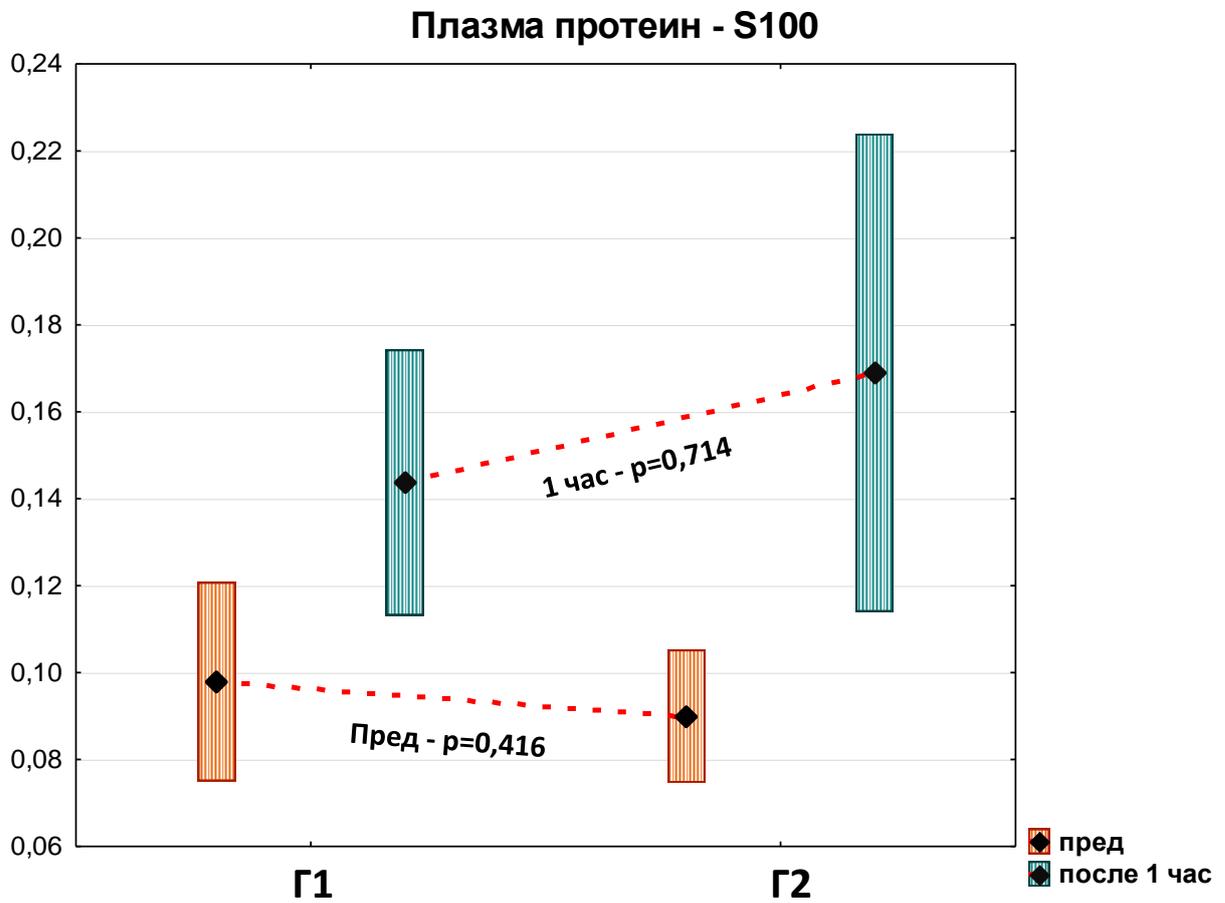


График 34. Меѓугрупна (Г1/Г2) споредба на плазма протеин - S100 во две времиња

7.6.2. Неврон специфична енолаза – NSE / севофлуран

ИНТРАГРУПНА споредба на неврн специфична енолаза (NSE) - Во Г1 со времетраење на експозиција на севофлуран ≤ 60 минути согледано беше зголемување на неврн специфична енолаза - NSE по 1 час од завршување на интервенцијата. За истото време на следење во Г2 со експозиција на севофлуран >60 минути согледано беше благо намалување на нивото на неврн специфична енолаза - NSE (Табела 35 и График 35).

Табела 35. Интрагрупна споредба на неврн специфична енолаза - NSE во две времиња

Интрагрупна споредба	Неврн специфична енолаза - NSE					p
	Број (N)	Mean \pm SD	Мин/ Мак (Min/ Max)	Median (IQR)	Mean Rank	
Г1						
Пред	41	19,95 \pm 5,26	12,83/ 38,38	18,82 (16,56-21,50)	14,91	Z=(-2,488; p=0,013*
1 час [^]	41	22,68 \pm 6,89	12,73/ 47,36	21,92 (17,63-25,69)	24,90	
Г2						
Пред	40	21,96 \pm 12,05	10,47/ 90,93	19,53 (17,08-23,72)	18,02	Z=(-0,302; p=0,762
1 час [^]	40	21,43 \pm 6,26	13,41/ 43,38	19,43 (17,25-23,70)	24,22	
[^] 1 час = 1 час после завршување на интервенцијата; Г1=севофлуран ≤ 60 минути; Г2=севофлуран >60 минути IQR = 25 th – 75 th percentiles; Wilcoxon Signed Ranks Test; *сигнификантна p<0,05						

Г1 – неврн специфична енолаза (NSE): во Г1 со експозиција на севофлуран ≤ 60 минути просечната вредност на неврн специфичната енолаза - NSE беше најниска пред анестезијата со вредност 19,95 \pm 5,26 и мин/мак од 12,83/ 38,38. Неврн специфична енолаза - NSE беше највисока 1 час после завршувањето на оперативната интервенција кога изнесуваше 22,68 \pm 6,89 со мин/мак од 12,73/ 47,36. Кај 50% од педијатриските пациенти од оваа група на 1 час после оперативната интервенција висината на неврн специфична енолаза - NSE беше $\geq 21,92$, а кај 25% истиот беше $>25,69$ за Median IQR= 21,92 (17,63-25,69) (Табела 34 и График 34).

Во Г1 утврдена беше сигнификатна разлика помеѓу двете времиња на мерење во однос на повисока вредност на неврон специфичната енолаза (NSE) после 1 час (Wilcoxon Signed Ranks Test: $Z = -2,488$; $p = 0,013$ (Табела 34 и График 34).

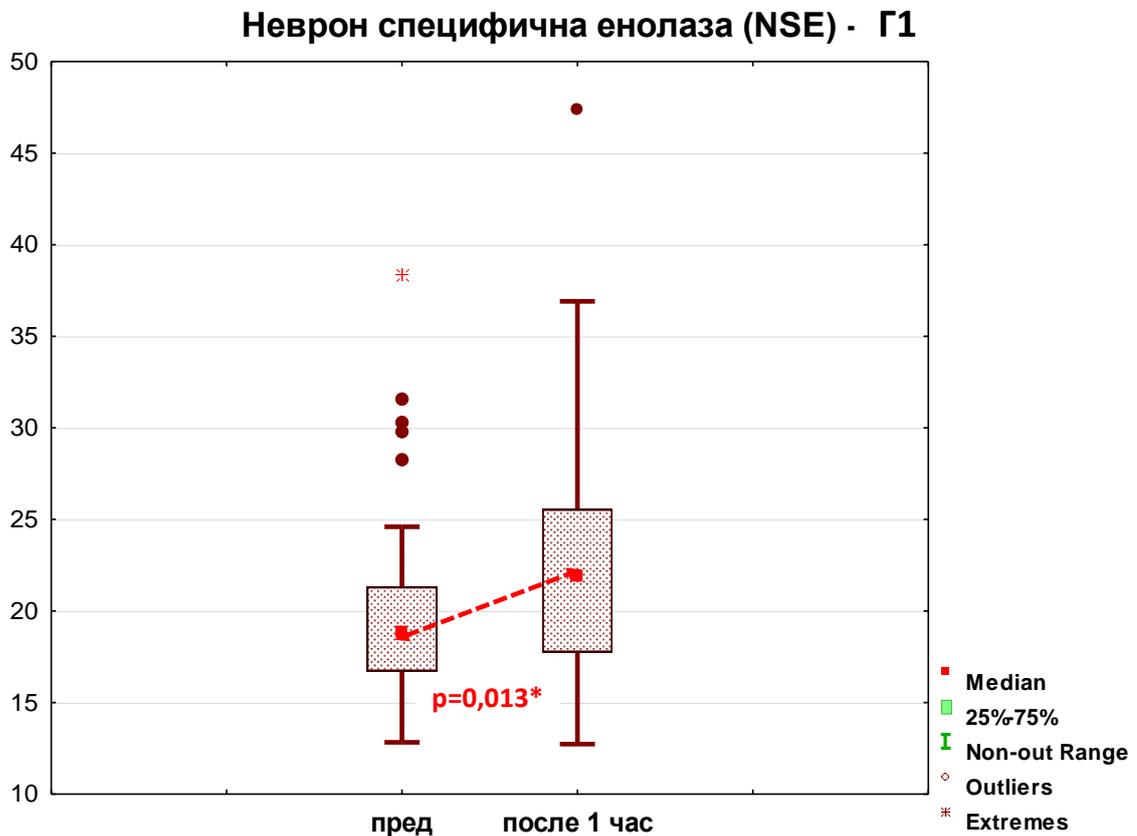


График 34. Интрагрупна споредба на неврон специфична енолаза (NSE) во две времиња - Г1

Г2 – неврон специфична енолаза (NSE): во Г2 со експозиција на севофлуран >60 минути просечната вредност на неврон специфичната енолаза - NSE беше највисок пред анестезијата со вредност $21,96 \pm 12,05$ и мин/мак од 10,47/ 90,93. Најниска вредност на неврон специфична енолаза - NSE беше регистрирана по 1 час од завршувањето на оперативната интервенција кога изнесуваше $21,43 \pm 6,26$ со мин/мак од 13,41/ 43,38. Кај 50% пациенти од оваа група на 1 час по интервенцијата висината на неврон специфичната енолаза - NSE беше $\geq 19,43$, а кај 25% истиот беше $> 23,70$ за Median IQR= 19,43 (17,25-23,70) (Табела 34 и График 35).

Во Г2 немаше сигнификатна разлика меѓу двете времиња на мерење во однос на висината на неврон специфичната енолаза (NSE) кај педијатриските пациенти (Wilcoxon Signed Ranks Test: $Z=(-0,302; p=0,762$ (Табела 34 и График 35).

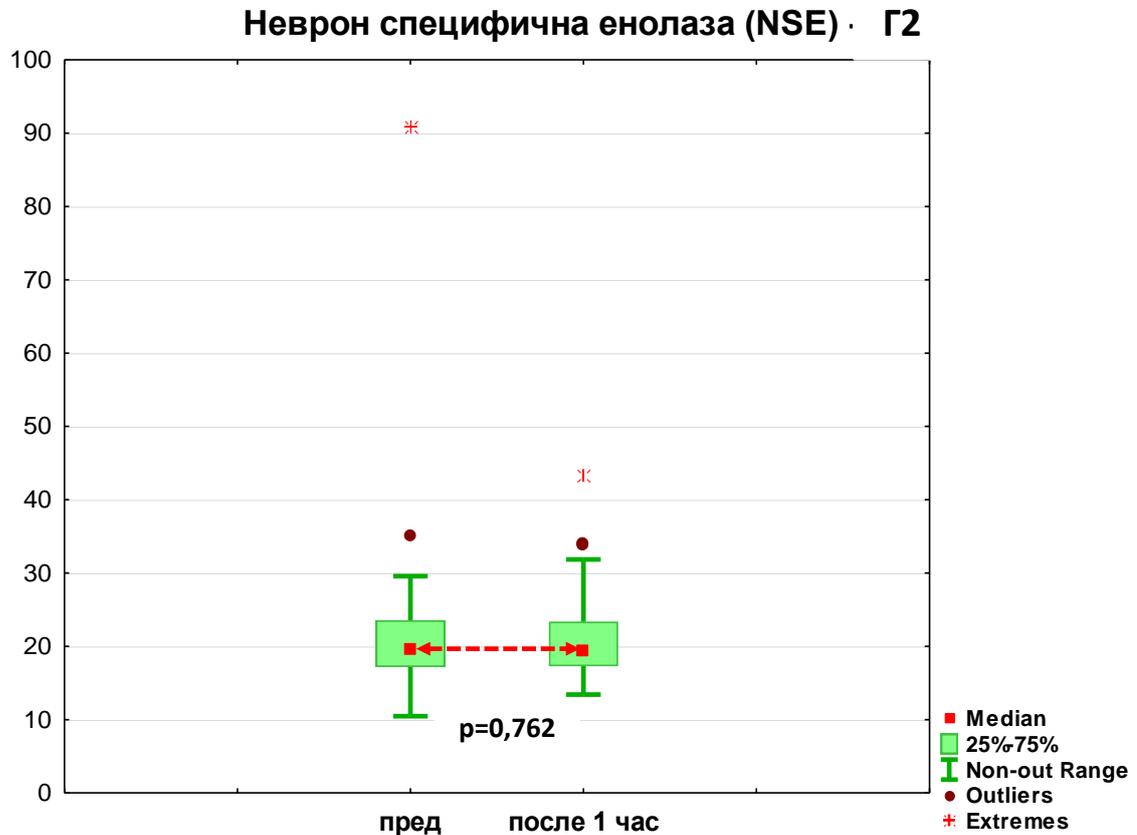


График 35. Интрагрупна споредба на неврон специфична енолаза (NSE) во во две времиња - Г2

МЕЃУГРУПНА споредба на неврон специфична енолаза (NSE) -

Направена беше споредба помеѓу педијатриските пациенти од двете групи и тоа Г1 со експозиција на севофлуран ≤ 60 минути и Г2 со експозиција на севофлуран >60 минути во однос на висината на неврон специфична енолаза - NSE. Анализата се однесуваше поединечно за секое од двете времиња на следење (пред и 1 час после оперативната интервенција) (Табела 34 и График 36).

Табела 35. Меѓугрупна споредба на неврн специфична енолаза - NSE во две времиња

Меѓугрупна споредба	Неврн специфична енолаза – NSE				p
	Број (N)	Mean± SD	Мин/Мак (Min/ Max)	Median (IQR)	
Пред					
Г1	41	19,95±5,26	12,83/ 38,38	18,82 (16,56-21,50)	Z=(-0,954; p=0,340)
Г2	40	21,96±12,05	10,47/ 90,93	19,53 (17,08-23,72)	
1 час постоперативно					
Г1	41	22,68±6,89	12,73/ 47,36	21,92 (17,63-25,69)	Z=(-1,077; p=0,282)
Г2	40	21,43±6,26	13,41/ 43,38	19,43 (17,25-23,70)	
Г1=севофлуран ≤60 минути; Г2=севофлуран >60 минути IQR = 25 th – 75 th percentiles Z=Mann-Whitney U Test; *сигнификантна p<0,05					

Графичкиот приказ на меѓугрупна споредба (Г1/Г2) на неврн специфична енолаза - NSE во две времиња е даден и на График 34.

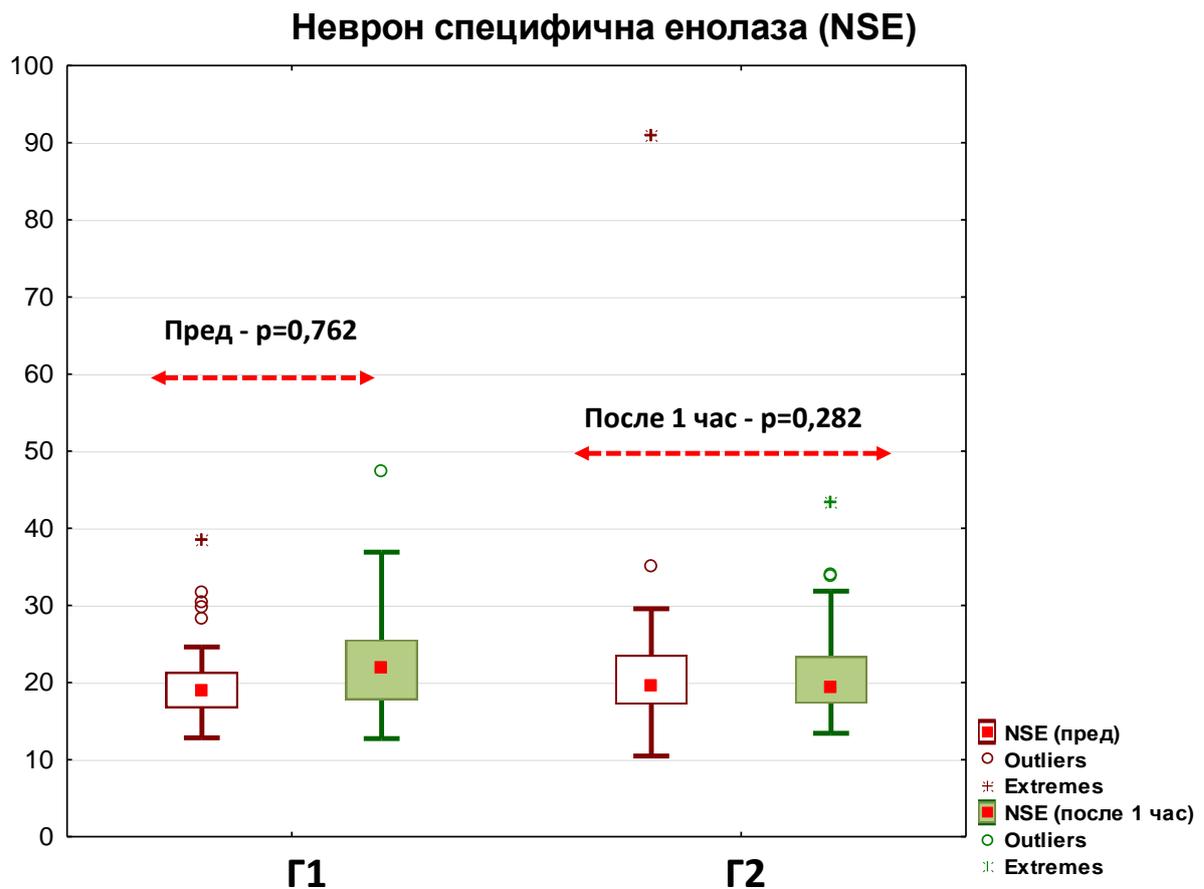


График 34. Меѓугрупна (Г1/Г2) споредба на неврн специфична енолаза - NSE во две времиња

Поединечната анализа пред анестезијата како и 1 час после интервенцијата укажа дека (Табела 34 и График 36):

- пред анестезијата нема сигнификантна разлика меѓу двете групи (Г1/Г2) во однос на висината на неврон специфична енолаза - NSE за Mann-Whitney U Test: $Z=(-0,954; p=0,340;$
- 1 час после интервенцијата нема сигнификантна разлика помеѓу двете групи (Г1/Г2) во однос на висината на неврон специфична енолаза - NSE за Mann-Whitney U Test: $Z=(-1,077; p=0,282;$
- должината на експозицијата на севофлуран не влијае на висината на специфична енолаза - NSE специфична енолаза - NSE

7.7. Корелации – поврзаност на испитуваните параметри

7.7.1. Поврзаност на севофлуран со витални параметри

Направена беше анализа со непараметарска корелација - Spearman Rank order coreallations (R) за утврдување на правецот и јачината на поврзаноста на должината на анестезијата со севофлуран и витални параметри мерени на 10 мин и 30 мин од почеток на анестезијата (систолен притисок (mmHg); дијастолен притисок (mmHg); пулс (f/min); SpO₂ (периферна кислородна сатурација); и EtCO₂ (end-tidal carbon dioxide) количина на јаглероден диоксид присутен на крајот на издишувањето.

Табела 36. Корелација помеѓу должина на анестезија со севофлуран и витални параметри во две времиња

Spearman Rank order coreallations (R)		
Параметри	Должина на анестезија со севофлуран (мин)	
	Мерење - 10 мин [^]	Мерење - 30 мин [^]
систолен притисок	$R_{(81)}=(-0,283; p=0,0104^*$	$R_{(72)}=(-0,193; p=0,1039$
дијастолен притисок	$R_{(81)}=(-0,295; p=0,0075^*$	$R_{(72)}=(-0,005; p=0,9675$
Пулс	$R_{(81)}=0,181; p=0,1058$	$R_{(72)}=0,061; p=0,6076$
SpO ₂	$R_{(81)}=(-0,129; p=0,2494$	$R_{(72)}=(-0,008; p=0,9446$
EtCO ₂	$R_{(81)}=(-0,001; p=0,9955$	$R_{(72)}=0,069; p=0,5649$
[^] време од почеток на анестезија		
*сигнификантно за $p<0,05$		

Систолен притисок и должина на анестезија со севофлуран – анализата со непараметарска Spearman Rank order coreallations (R) укажа дека меѓу висината на систолниот притисок и должина на анестезија со севофлуран постоеше на: а) 10 минути од почеток на анестезија - сигнификантна линеарна негативна слаба корелација $R_{(81)}=-0,283; p=0,0104$ односно со растење на должината на анестезијата со севофлуран сигнификантно се намалуваше

систолен притисок; и б) 30 минути од почеток на анестезија – несигнификантна линеарна негативна корелација $R_{(72)}=0,193$; $p=0,1039$ односно со растење на должината на анестезијата со севофлуран несигнификантно се намалуваше систолен притисок (Табела 36 и График 36).

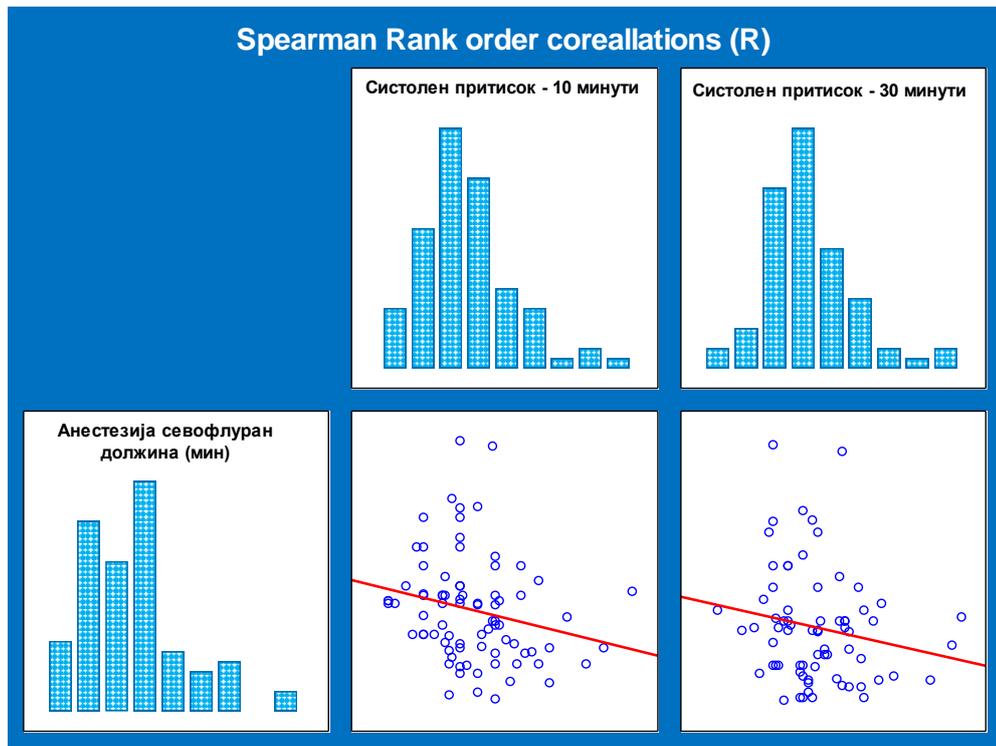


График 36. Корелација должина на анестезија со севофлуран и систолен притисок на 10 и 30 минути после интервенција

Дијастолен притисок и должина на анестезија со севофлуран – анализата со непараметарска Spearman Rank order coreallations (R) за утврдување на јачината на поврзаноста меѓу висината на дијастолниот притисок и должина на анестезија со севофлуран укажа дека на: а) 10 минути од почеток на анестезија – има сигнификантна линеарна негативна слаба корелација $R_{(81)}=0,295$; $p=0,0075$ односно со растење на должината на анестезијата со севофлуран сигнификантно се намалуваше дијастолниот притисок; б) 30 минути од почеток на анестезија – несигнификантна линеарна негативна корелација $R_{(72)}=0,005$; $p=0,9675$ односно со растење на должината на анестезијата со севофлуран несигнификантно се намалуваше дијастолниот притисок (Табела 36 и График 37).

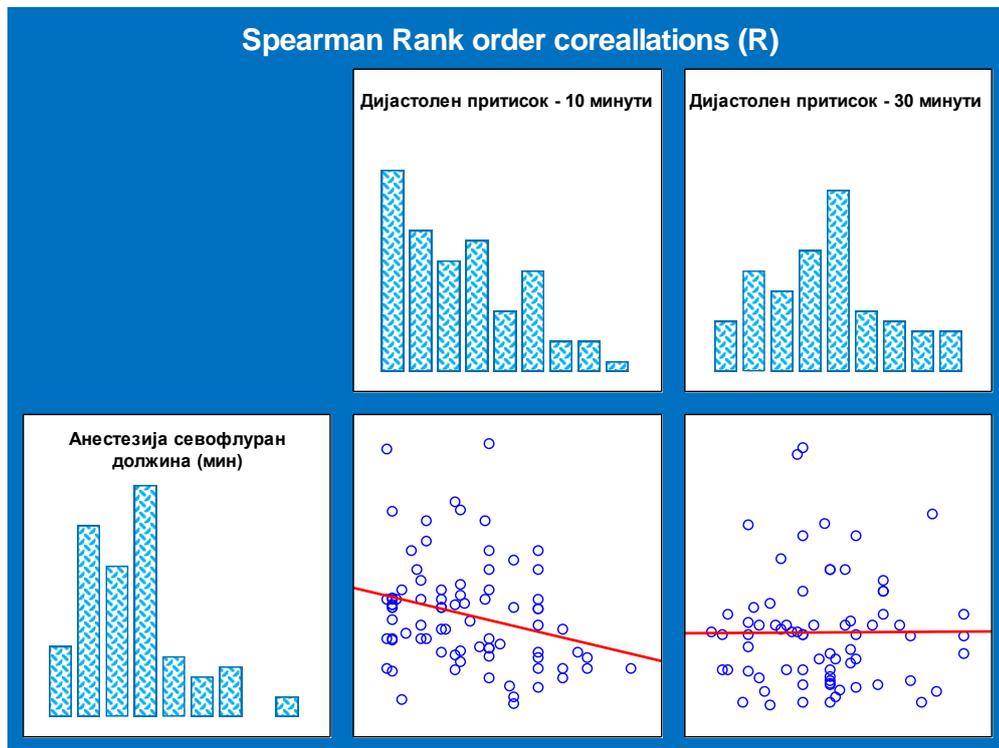


График 37. Корелација меѓу должина на анестезија со севофлуран и дијастолен притисок на 10 и 30 минути после интервенција

Пулс/ мин и должина на анестезија со севофлуран – анализата со непараметарска Spearman Rank order coreallations (R) на поврзаноста на висината на пулсот и должина на анестезија со севофлуран укажа дека на: а) 10 минути – не беше согледана сигнификантна линеарна корелација помеѓу должината на анестезијата со севофлуран и висината на пулсот за $R_{(81)}=0,181$; $p=0,1058$; б) 30 минути – не беше утврдена сигнификантна линеарна корелација помеѓу должината на анестезијата со севофлуран и висината на пулсот за $R_{(72)}=0,061$; $p=0,6076$ (Табела 36 и График 38).

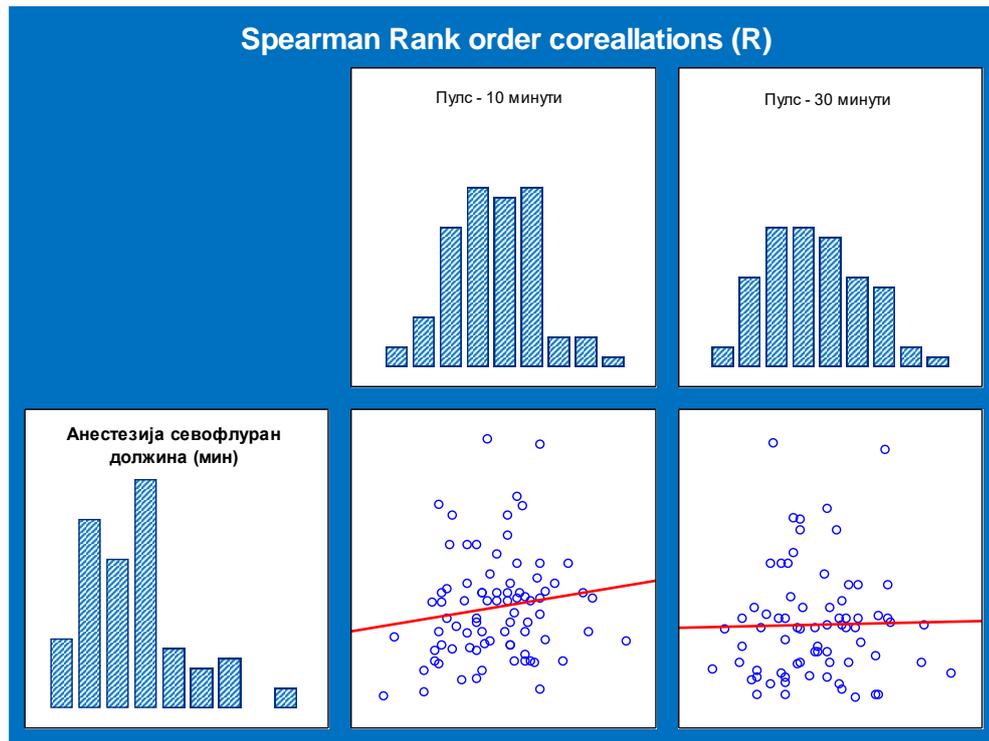


График 38. Корелација помеѓу должина на анестезија со севофлуран и висина на пулсот на 10 и 30 минути после интервенција

Зависност меѓу SpO_2 (периферна кислородна сатурација) и должината на анестезија со севофлуран – утврдено беше дека меѓу висината на SpO_2 (периферна кислородна сатурација) и должина на анестезија со севофлуран имаше на: а) 10 минути - несигнификантна линеарна негативна корелација $R_{(81)}=(-0,129; p=0,2494$ односно со растење на должината на анестезијата со севофлуран несигнификантно се намалуваше висината на SpO_2 (периферна кислородна сатурација); б) 30 минути – несигнификантна линеарна негативна корелација $R_{(72)}=(-0,008; p=0,9446$ односно со растење на должината на анестезијата со севофлуран несигнификантно се намалуваше и висината на SpO_2 (Табела 36 и График 39).

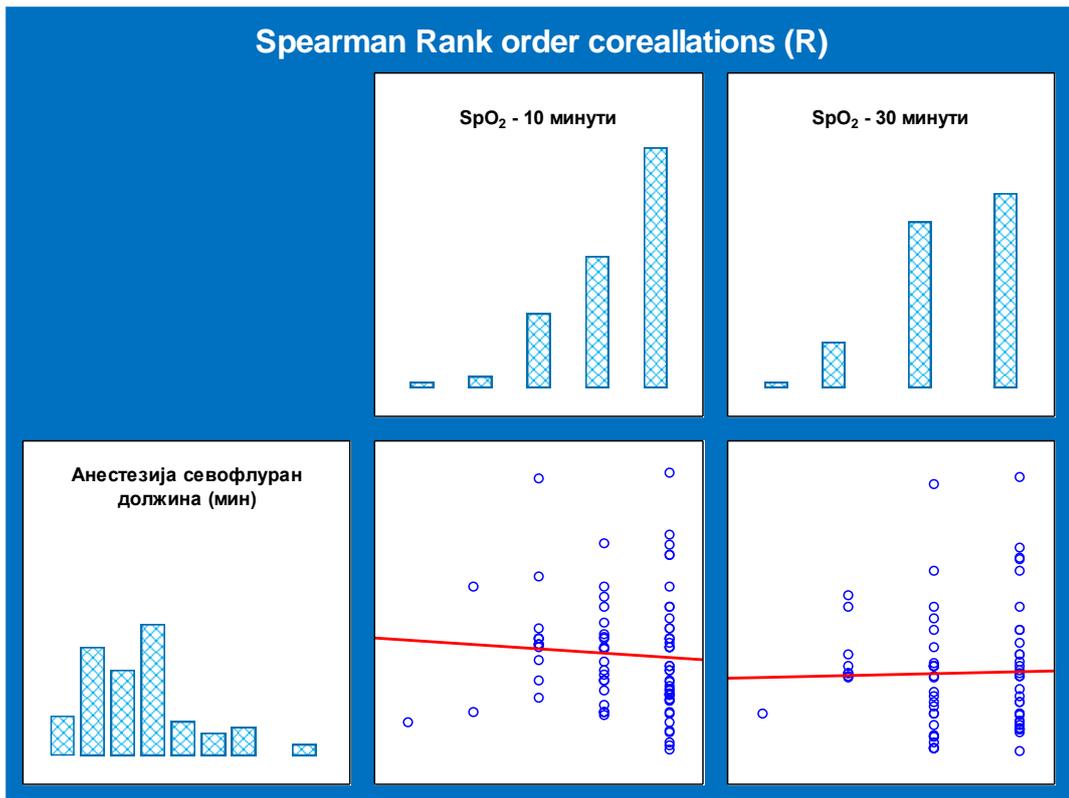


График 39. Корелација висина на должина на анестезија со севофлура и SpO₂ на 10 и 30 минути после интервенција

EtCO₂ (end-tidal carbon dioxide) и должина на анестезија со севофлуран – утврдено беше дека помеѓу висината на EtCO₂ (end-tidal carbon dioxide) количина на јаглероден диоксид присутен на крајот на издишувањето и должина на анестезија со севофлуран имаше на: а) 10 минути - несигнификантна линеарна негативна корелација $R_{(81)} = -0,001$; $p = 0,9955$ односно со растење на должината на анестезијата со севофлуран несигнификантно се намалуваше висината на EtCO₂ (end-tidal carbon dioxide); б) 30 минути – несигнификантна линеарна негативна корелација $R_{(72)} = 0,069$; $p = 0,5649$ односно со растење на должината на анестезијата со севофлуран несигнификантно се намалуваше и висината на EtCO₂ (end-tidal carbon dioxide) (Табела 36 и График 40).

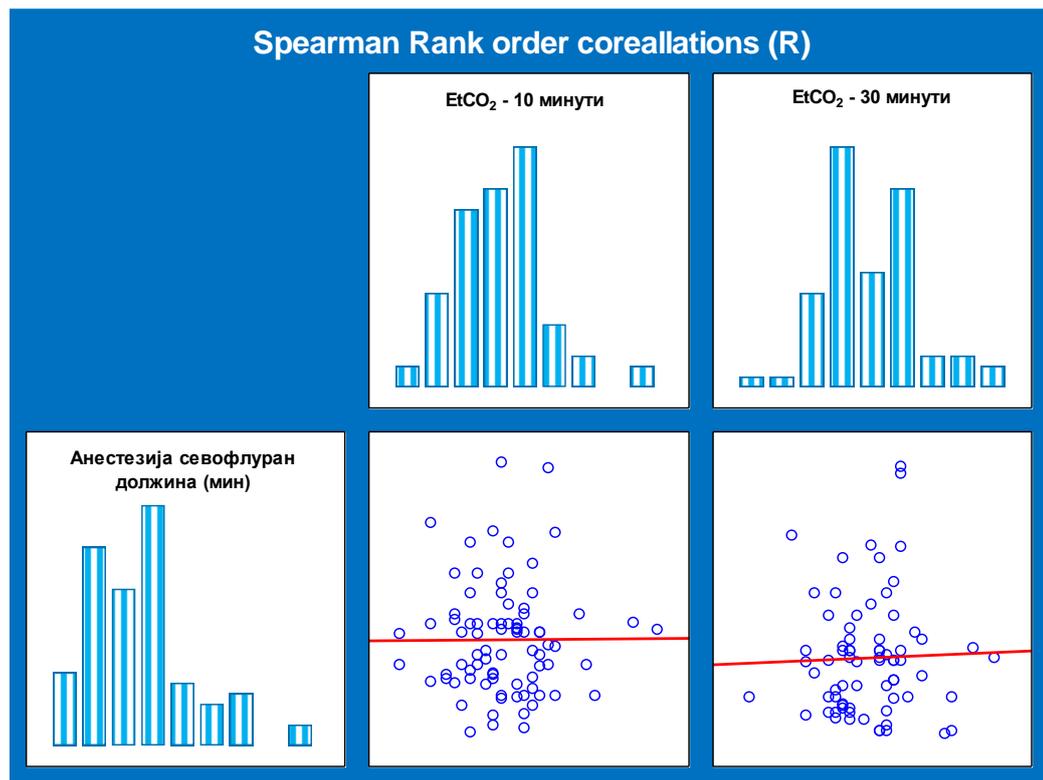


График 40. Корелација должина на анестезија со севофлуран и висина на EtCO₂ на 10 и 30 минути по интервенција

7.7.2. Поврзаност на севофлуран со интензитет на болка (VAS)

Направена беше анализа со непараметарска корелација - Spearman Rank order correlations (R) за утврдување на правецот и јачината на поврзаноста на должината на анестезијата со севофлуран и интензитетот на болка - VAS кај педијатриските пациенти. Интензитетот на болка - VAS беше одредуван во три времиња и тоа на одделот за постоперативно будење (post-anesthesia care unit - PACU) на 6 часа и потоа на 24 часа после операцијата (Табела 37 и График 41).

Табела 37. Корелација помеѓу должина на анестезија со севофлуран и VAS интензитетот на болка во три времиња

Spearman Rank order correlations (R)	
Интензитет на болка	Должина на анестезија со севофлуран (мин)
VAS болка - PACU	$R_{(81)}=0,266$; $p=0,0162^*$
VAS болка – 6 часа	$R_{(81)}=0,001$; $p=0,9918$
VAS болка – 24 часа	$R_{(81)}=0,222$; $p=0,0461^*$
*сигнификантно за $p<0,05$	

Зависност меѓу VAS интензитет на болка и должина на анестезија со севофлуран – анализата со непараметарска Spearman Rank order укажа дека меѓу VAS интензитетот на болка и должина на анестезија со севофлуран постоеше зависност прикажани во (Табела 37 и График 41):

а) PACU - сигнификантна линеарна позитивна слаба корелација $R_{(81)}=0,266$; $p=0,0162$ односно кај подолгите анестезии со севофлуран сигнификантно е поголем VAS бодирањто за интензитетот на болка;

б) 6 часа – несигнификантна линеарна позитивна корелација $R_{(81)}=0,001$; $p=0,9918$ односно со растење на должината на анестезијата со севофлуран несигнификантно се зголемуваше и VAS интензитетот на болка;

в) 24 часа - сигнификантна линеарна позитивна слаба корелација $R_{(81)}=0,222$; $p=0,0461$ односно со растење на должината на анестезијата со севофлуран сигнификантно се зголемуваше и VAS интензитетот на болка.

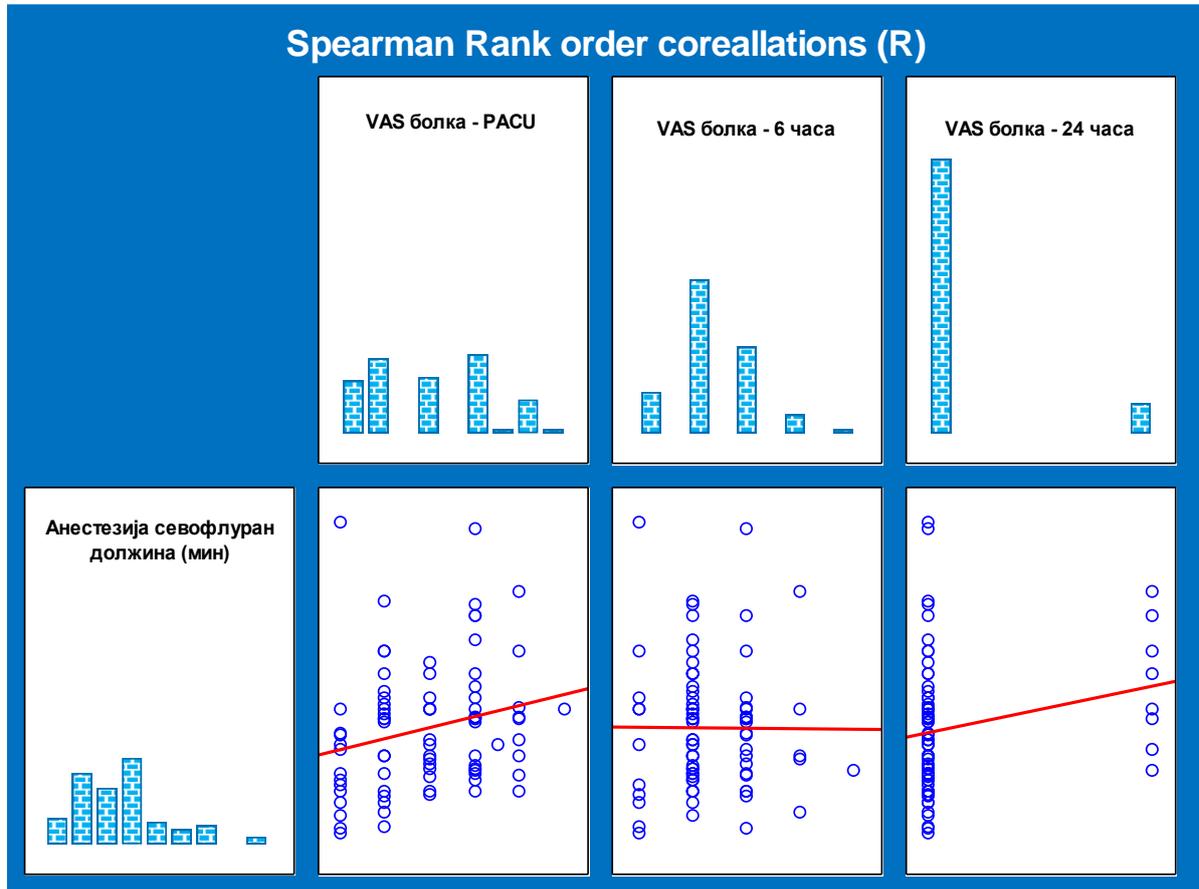


График 41. Корелација должина на анестезија со севофлуран и VAS интензитетот на болка во три времиња

7.7.3. Поврзаност на севофлуран со агитација/ седација (RASS)

Направена беше анализа со непараметарска корелација - Spearman Rank order coreallations (R) за утврдување на правецот и јачината на поврзаноста на должината на анестезијата со севофлуран и трите RASS категории (нема, средна и голема вознемиреност) на педијатриските пациенти на одделот за интензивна нега (post-anesthesia care unit - PACU) непосредно после оперативната интервенција (Табела 38 и График 42).

Табела 38. Корелација помеѓу должина на анестезија со севофлуран и агитација и седација (RASS) во едно време

Spearman Rank order coreallations (R)	
Агитација и седација	Должина на анестезија со севофлуран (мин)
RASS – PACU ¹	$R_{(81)}=0,236; p=0,0339^*$
¹ три RASS категории (нема, средна и голема вознемиреност) *сигнификантно за $p<0,05$	

RASS (агитација/ седација) и должина на анестезија со севофлуран – анализата со непараметарска Spearman Rank order укажа дека помеѓу RASS степенот на агитација/ седација и должина на анестезија со севофлуран во PACU има сигнификантна линеарна позитивна слаба корелација $R_{(81)}=0,236; p=0,0339$ односно со растење на должината на анестезијата со севофлуран сигнификантно се зголемуваше и степенот на RASS (агитација/ седација) кај педијатриската популација (Табела 38 и График 41)

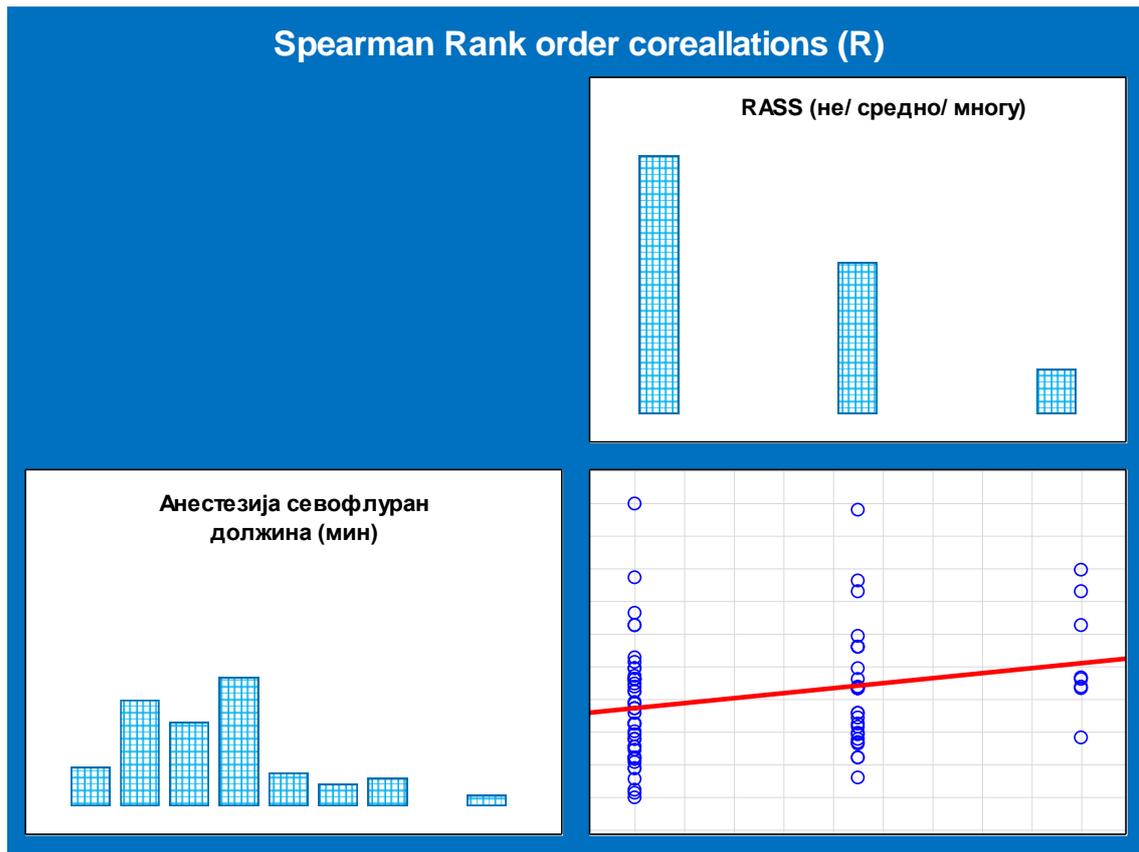


График 42. Корелација должина на анестезија со севофлуран и RASS агитација/ седација во едно време (PACU)

7.7.4. Поврзаност на севофлуран со биомаркерите S100 и NSE

Направена беше анализа со непараметарска корелација - Spearman Rank order coreallations (R) за утврдување на правецот и јачината на поврзаноста на должината на анестезијата со севофлуран и нивото на двата селектирани специфични биолошки маркери (плазма протеин - S100 и неврон специфична енoлаза – NSE). Нивото на плазма протеинот - S100 и неврон специфична енoлаза – NSE беше одредувано на одделот за постоперативно будeње (post-anesthesia care unit - PACU) и тоа 1 час после будeњето (Табела 39 и График 43).

Табела 39. Корелација помеѓу должина на анестезија со севофлуран и S100 и NSE во едно време

Spearman Rank order coreallations (R)	
Параметри	Должина на анестезија со севофлуран (мин)
S100 – 1 час постоперативно	$R_{(81)}=(-0,118; p=0,2931$
NSE – 1 час постоперативно	$R_{(81)}=(-0,142; p=0,2043$
*сигнификантно за $p<0,05$	

Плазма протеин - S100 и должина на анестезија со севофлуран – анализата со непараметарска Spearman Rank order coreallations (R) на 1 час укажа дека кај педијатриската популација помеѓу должина на анестезија со севофлуран и нивото на плазма протеин - S100 мерен во PACU на 1 час после интервенцијата нема сигнификантна линеарна корелација $R_{(81)}=(-0,118; p=0,2931$ (Табела 39 и График 43).

Неврон специфична енолаза – NSE и должина на анестезија со севофлуран – анализата со непараметарска Spearman Rank order coreallations (R) на примерокот на педијатриската популација укажа дека помеѓу должина на анестезија со севофлуран и нивото на неврон специфична енолаза – NSE мерен во PACU на 1 час после интервенцијата има несигнификантна линеарна негативна корелација за $R_{(81)}=(-0,142; p=0,2043$ – со растењето на должината на анестезијата несигнификантно се намалуваше нивото на неврон специфичната енолаза - NSE (Табела 39 и График 43).

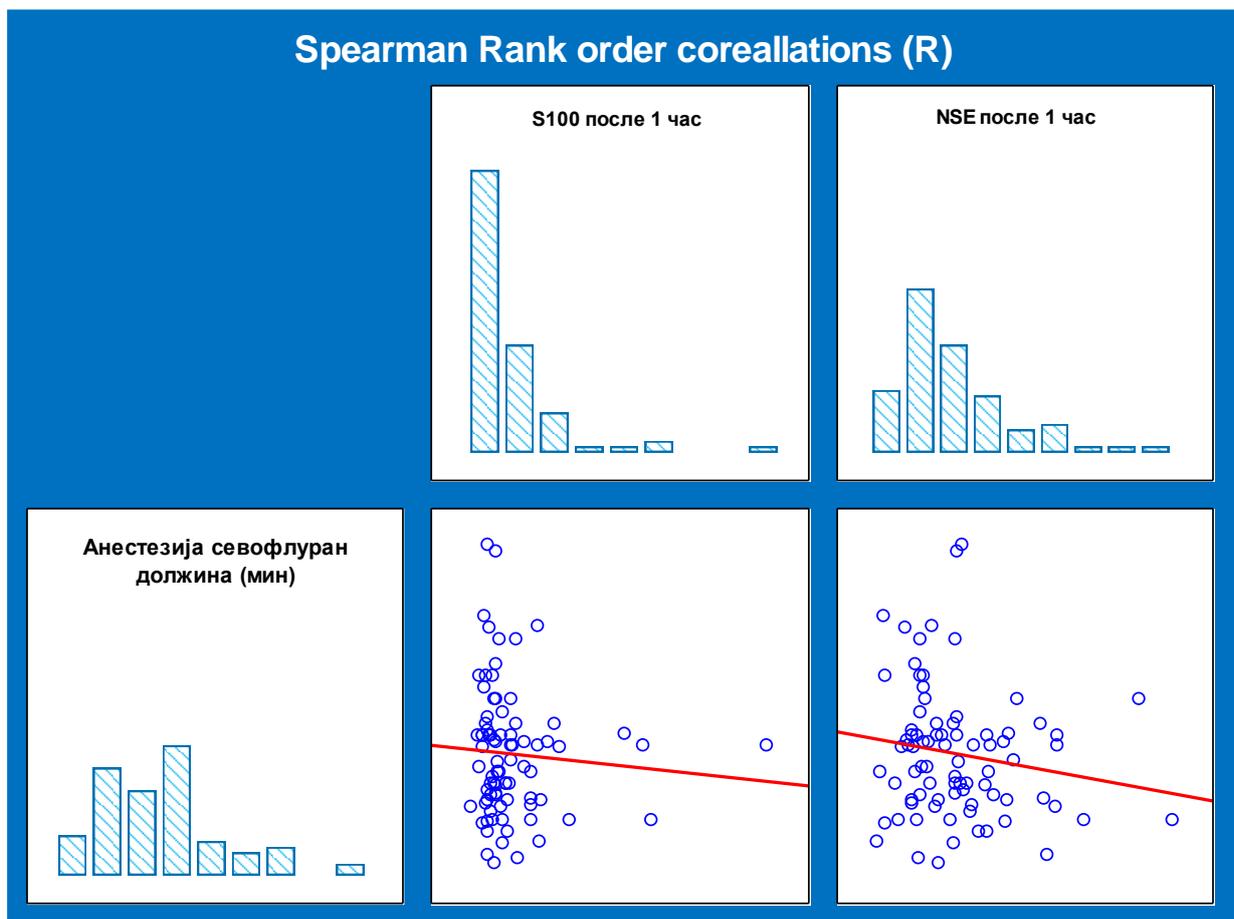


График 42. Корелација должина на анестезија со севофлуран и S100 и NSE во едно време (PACU)

8. ДИСКУСИЈА

Ова истражување со наслов: “Споредба на влијанието на кусите и долгите анестезии со севофлуран врз серумските вредности на неврон специфичната енолаза (NSE) и s100 протеинот кај педијатриски пациенти“ е проспективна, рандомизирана клиничка студија која е изработена на Медицинскиот факултет при УКИМ во Скопје, на УК ТОАРИЛУЦ (КАРИЛ) и УК за детска хирургија. Студијата обработуваше примерок на 81 болно дете со потреба за елективно хируршко лекување при што беше користена, согалсно потребите, куса односно долга анестезија со севофлуран.

Резултатите во студијата одговорија на примарно и секундарно поставените цели на истражувањето.

Во студијата како главен наод беше дека севофлуранот кој е испарлив анестетик обезбеди задоволителна хипноза, амнезија, аналгезија, акинезија и автономна блокада во текот на хируршките и процедурални интервенции, кај вклучените деца во оваа студија. Истовремено употребата на севофлуранот обезбеди брз вовед, стабилни витални параметри и релативно мирно постоперативно будење. Овие наоди се во сооднос со начинот на дејство на севофлуранот и ја истакнуваат улогата на професионалниот тим во безбедната администрација на анестезијата (111).

Се покажа дека нивото на плазма протеинот - S100 на 1 час по завршувањето на интервенцијата споредено со вредностите пред воведот во анестезија се значително повисоки ($p=0,0001$) во двете испитувани групи. Меѓугрупната споредба не укажа на сигнификантна разлика ($p=0,714$), додека Неврон специфична енолаза - NSE во две времиња на следење покажа сигнификантна интрагрупна разлика при куси анестезии ($p=0,013$) но не и при долга експозиција на севофлуран ($p=0,762$). Меѓугрупната споредба не укажа на сигнификантна разлика меѓу двете групи во однос на нивото на неврон специфична енолаза - NSE во ни едно од двете времиња на следење. На 1 час

постоперативно нивото на NSE во Г1 беше несигнификантно повисоко споредено со истиот во Г2 ($p=0,282$).

Севофлуранот како халогениран инхалационен анестетик е одобрен од FDA за индукција и одржување на општа анестезија кај возрасни и педијатриски пациенти за хоспитални и амбулантски хируршки интервенции. Клиничката употреба генерално се однесува на инхалациска индукција на општа анестезија кај неонатални и педијатриски пациенти во услови на несоодветен интравенски пристап пред индукција. Исто така севофлуранот може да се користи и за целосно одржување на општа анестезија како единечен анестетик или истовремено со други интравенозни анестетици за одржување на општа анестезија кај возрасни и педијатриски пациенти (112, 113).

Како и другите халогенизирани инхалациски анестетици, прецизниот механизам на севофлуран за индуцирање и одржување на општа анестезија е непознат. Имало повеќе обиди да се идентификува унитарна хипотеза. Сепак, ниту еден предложен механизам на дејство не ги објаснил целосно нивните клинички ефекти. Тековната работна хипотеза е дека инхалациските анестетици ја зголемуваат инхибиторната постсинаптичка активност на каналите (гамма-аминобутерна киселина - GABA и глицин) и ја инхибираат возбудливата активност на синаптичките канали (N-метил-D-аспартат (NMDA), никотински ацетилхолин, серотонин и глутамат) во централниот нервен систем (114).

Во однос на несаканите ефекти, севофлуранот предизвикува дозно-зависно намалување на крвниот притисок и срцевиот минутен волумен првенствено преку намалување на системскиот васкуларен отпор. Што беше потврдено и со ова истражување. Како и сите испарливи анестетици, севофлуранот може да направи иритација на дишните патишта и да предизвика кашлање, апнеја и/ или ларингоспазам (111).

Според препораките на Американското здружение на анестезиолози (ASA), во текот на администрацијата на севофлуран за општа анестезија, неопходно е

континуирано следење на длабочината на анестезија како и на виталните параметри (111). Ова беше почитувано и имплементирано и во ова истражување.

Демографија во испитувањето

Резултатите од оваа студијата покажаа дека испитуваните групи (Г1 и Г2) беа хомогени, без сигнификантна асоцијација меѓу просечна возраст и полот во групите: возраст ($6,18 \pm 2,80$ vs. $5,82 \pm 3,51$) години ($p=0,4098$); полот ($p=0,5913$).

Стандардниот пероперативен ASA мониторинг вклучува континуирано мерење на пулсната фреквенција (f/min), електрокардиографија (ЕКГ), следење на крвниот притисок и температурата, мерење SpO₂ (периферна кислородна сатурација) и EtCO₂ (количина на јаглероден диоксид присутен на крајот на издишувањето) како и континуирано присуство на анестезиолог (111, 115). За целите на истражувањето беа следени и евидентирани сите препорачани ASA параметри: артериски крвен притисок (систолен и дијастолен), пулсна фреквенција, SpO₂ и EtCO₂. Тие беа нотирани во три временски рамки: пред вовед во анестезија како и на 10 минути и 30 минути од анестезијата.

Ефекти на севофлуранот врз мозокот во развој

Повеќе автори во експериментални студии го испитувале штетниот ефект на анестетиците врз мозокот во развој (1, 116). Нивните резултати предизвикале сериозна загриженост меѓу анестезиолозите по што Администрацијата за храна и лекови (FDA) на САД предупреди за употребата на анестетици кај малите деца (5, 6). Ова доведе до полемики во однос на ризиците наспроти придобивките од општата анестезија и хирургијата кај педијатриската популација (117, 118). Причина за оваа дебата е што некои студии укажаа на поврзаност меѓу раното изложување на анестезија и последователните невроразвојни промени, додека во други студии ваквите наоди не беа потврдени (119). Сепак повеќе автори, во своите студии покажале разлика помеѓу децата изложени на анестезија со севофлуран споредено со неекспонираните деца, додека други студии не укажуваат на разлика (120,121,122,123, 124).

Во студијата на DiMaggio и соработниците била следена породилна кохорта од 383 деца кои биле оперирани од ингвинална хернија во текот на првите 3 години од животот и примерок од 5050 деца без историја на оперативна интервенција на хернија пред 3-годишна возраст. Децата со оперативна интервенција под 3 години споредено со оние без имале повеќе од двојно поголема веројатност да бидат дијагностицирани со развојно пореметување или пореметување во однесувањето (121). Спротивно на претходните наоди голема студија спроведена во Данска од Hansen и соработниците во периодот 1986-1990 година на 2689 деца оперирани од ингвинална хернија и мечувана група од 14.575 лица не укажала на сигнификантна разлика во невролошкиот развој со исклучок кај деца со конгенитални малформации (122). Овие наоди се надополнуваат на плеадата разновидни согледувања за потенцијалната поврзаност на операцијата и нејзиното истовремено изложување на анестетички агенси со невротоксичност и ја нагласуваат потребата од поригорозни клинички истражувања за долгорочните ефекти од операција и анестезија кај децата.

Поточно, разлики се идентификувани кај неколку студии со потекло од Австралија и САД, но истото не било потврдено кај многу европски истражувања. Утврдени се голем број разлики меѓу овие студии, но една важна разлика е што повеќето студии во европските испитувања се потпираат на резултатите од академските достигнувања за кои е утврдено дека се помалку чувствителни од другите апликативни методи во студиите за анестетичка невротоксичност (125). Важноста на користењето на низа исходи е забележана и во студиите за други токсични експозиции, како што е труењето со олово (126).

Покрај користените невроразвојни исходи, во рамките на литературата за анестетичка невротоксичност постојат и други значајни варијации, вклучувајќи ги контролните субјекти што биле избрани, возраста и дозите на изложеност, како и видовите на анестетички лекови што се користеле и хируршките процедури што биле извршени. Оваа хетерогеност во опсервациските студии ја комплицира интерпретацијата на објавените податоци, но главната идентификувана пречка е тоа што причинско-последичната врска помеѓу изложеноста на анестетик и невроразвојниот дефицит не може соодветно да се утврди само со користење на

опсервациски студии. Разликите во невроразвојот кај децата изложени и неизложени на операција и анестезија може да се должат на операцијата, анестезијата или на збунувачките фактори предизвикани од други периперативни или клинички фактори. Како резултат на тоа, иако се пронајдени асоцијации, кај луѓето сè уште не е потврдена цврста врска меѓу анестезијата и невроразвојните дефицити.

Во нашето истражување поради карактерот на студијата не беа следени оперираните пациенти долгорочно по оперативниот период (месеци/години). Нашата анализата на педијатриските пациенти на одделот за постоперативно будење - PACU укажа дека меѓу изложеност на севофлуран ≤ 60 минути нема сигнификантна разлика за ($p=0,285$). Дополнително, беше утврдена сигнификантна асоцијација меѓу трите RASS категории (нема, средна и голема вознемиреност), во прилог на сигнификантна помала вознемиреност кај оние со помала експонираност на севофлуран ($p=0,0492$).

Во последната деценија, резултатите од единственото проспективно клиничко испитување кое се занимаваше со тоа дали анестетиците придонесуваат за долгорочни невроразвојни доцнења кај децата беа објавени во *Lancet* и истите беа позитивно оптимистички (127). Ова мултицентрично рандомизирано контролирано клиничко испитување ја споредува регионалната со општата анестезија и нивните ефекти врз невроразвојниот исход и апнеата кај доенчињата. Во оваа студија, попозната како студија за општа спинална анестезија (GAS), беа вклучени повеќе од 700 деца подложени на оперативна интервенција во рана возраст поради ингвинална хернија (128). Резултатите од оваа клиничка студија се во согласност со резултатите од две други студии и тоа PANDA (Pediatric Anesthesia Neurodevelopment Assessment) и MASK (Mayo Anesthesia Safety in Kids), кои даваат силни докази дека краткото изложување на општа анестезија на млада возраст не резултира со забележливи промени во невроразвојниот исход (128, 129, 130).

Ова е важно, бидејќи повеќето доенчиња кои се подложени на анестезија и операција имаат изложеност на анестетици. Базирано врз ова изградена е претпоставката дека наодите од овие студии се релевантни за широк спектар на доенчиња кои имаат општа анестезија за кратки елективни хируршки процедури. Она што останува непознато е дали подолгите изложености на анестетици имаат ефект врз долгорочните когнитивни перформанси. Овие хируршки процедури се релативно ретки и може да бидат поврзани со основни болести, така што секој негативен исход идентификуван во текот на таквите студии може да биде само маркер на фенотип предиспониран за невротоксичност (128, 129, 130).

Севофлуран и перопертивно користење на други лекови

Во рамките на нашето истражување немаше сигнификантна разлика меѓу двете групи во однос на примената на 6 медикаментозни препарати Propofol ($p=0,4470$), Rocuronium ($p=0,0991$), Fentanyl ($p=0,8354$), Pracetamol ($p=0,8313$), Lidocaine ($p=0,2236$) и Caudal ($p=0,9692$).

Севофлуран и витални параметри

Меѓугрупната споредба укажа на сигнификантно повисок систолен и дијастолен притисок во при изложеност на севофлуран ≤ 60 минути споредено со изложеност на севофлуран >60 минути на 10 минути за консеквентно ($p=0,009$) vs. ($p=0,009$). Меѓугрупната споредба во другите две времиња во нашето истражување беше несигнификатна.

Резултатите од голема Meta - анализа на 11 студии со 448 учесници укажа дека инциденцата на епилептиформни ЕЕГ кај деца за време на анестезија со севофлуран варираше околу 19,1%-59,2%. Согалсно резултатите од оваа студија техниката со ниска почетна концентрација и пократкото време на изложеност на висока концентрација на севофлуран може да бидат поврзани со намалена инциденца на овие епилептиформни празнења во ЕЕГ (131).

Во нашето истражување, следење на пулсната фреквенција во три времиња (пред вовед во анестезија и 10 и 30 минути од почетокот на анестезијата) имаше сигнификантна интрагрупна разлика при изложеност на севофлуран ≤ 60 минути ($p=0,004$) како и при изложеност на севофлуран >60 минути ($p=0,007$). Меѓугрупната споредба не укажа на сигнификантна разлика меѓу двете групи во однос на пулсот во ни едно од трите времиња на следење. Дополнително SpO_2 (периферна кислородна сатурација) во трите времиња на следење (пред вовед во анестезија и 10 и 30 минути од почетокот на анестезијата) имаше сигнификантна интрагрупна разлика ($p=0,007$) vs ($p=0,0001$). Меѓугрупната споредба не укажа на сигнификантна разлика меѓу двете групи во однос на SpO_2 во ни едно од трите времиња на следење ($p>0,05$). Во однос на $EtCO_2$ (количина на CO_2 на крајот на издишувањето) во трите времиња на следење (пред вовед во анестезија и 10 и 30 минути од почетокот на анестезијата) имаше сигнификантна интрагрупна разлика при кусата експозиција ($p=0,036$) но не и при експозиција >60 минути ($p=0,244$). Меѓугрупната споредба не укажа на сигнификантна разлика меѓу двете групи во однос на $EtCO_2$ во ни едно од трите времиња на следење.

Дилеми околу невротоксичноста на севофлуранот

Во последните години се наметнува прашањето дали предупредувањето на Администрацијата за храна и лекови (FDA) за употреба на анестетици кај мали деца треба да се отстрани поради недостаток на разумни клинички докази дека општите анестетици или седативи се поврзани со негативни неврокогнитивни исходи кај луѓето или дали одложувањето на хируршките процедури од страв од непознатото е оправдано (132, 133). Сепак постојат уште дилеми околу ова прашање (134,135).

Анестезиолозите вклучени во основни научни истражувања признаваат дека лабораториските истражувања за разбирање на добро дефиниран клинички проблем се разликуваат од клиничките истражувања на проблем идентификуван во лабораторијата. Додека првото овозможува навлегување во потенцијалните механизми на клиничкиот проблем, второто бара потенцијално непостоечки

клинички проблем, кој е малку веројатно да доведе до значајни промени во клиничката пракса, но може да доведе до други непредвидени исходи (134,135).

Прифатлива вистина е дека во моментот експертите се соочуваат со веројатноста дека невротоксичноста на модерната анестезија можеби не постои во рутинските хируршки процедури во раната детска возраст. За жал, малку е веројатно дека во скора иднина ќе биде можно да се докаже или отфрли ова непостоење. Со оглед на тоа, придружниот уреднички текст на „Lancet“ за студијата GAS сугерира дека истражувањата во периоперативниот домен се сè уште потребни, бидејќи е веројатно дека може да има пациенти со висок ризик, како што се оние со основни когнитивни или други коегзистирачки попречености или специфични генетски или епигенетски позадини што го зголемуваат ризикот при изложеност на анестетици (136, 137).

Севофлуран и специфичните биолошки маркери

Во однос на специфичните биолошки маркери правени се многубројни истражувања од различни автори. Од откривањето на невронски-специфичниот протеин десетици илјади студии го истражувале основното и применетото значење на невронски-специфичната енолаза (NSE). Овој ветувачки биомаркер, според многу истражувачи, не нашол широка употреба во клиничката пракса. Покрај тоа, неколкуте студии што ја побиваат корисноста од мерењето на серумскиот NSE кај критично болни пациенти нè наведуваат да ги разгледаме причините за ваквите контрадикторни заклучоци. Одредени автори укажуваат на несоодветниот метод за евалуација на NSE како маркер на оштетување на централниот нервен систем (65).

Во нашето истражување неврон специфична енолаза - NSE беше одредеувана во две времиња на следење (пред вовед во анестезија и 1 час по завршувањето на интервенцијата). Согледаваме сигнификантна интрагрупна разлика при изложеност на севофлуран ≤ 60 минути ($p=0,013$) и несигнификантна интрагрупна разлика при изложеност на севофлуран >60 минути ($p=0,762$). Меѓугрупната споредба на времетраењето на експозиција (≤ 60 минути vs. >60

минути) не укажа на сигнификантна разлика помеѓу двете групи во однос на нивото на неврон специфична енолаза - NSE во ниедно од двете времиња на следење. На 1 час постоперативно нивото на NSE при изложеност на севофлуран ≤ 60 минути беше повисоко споредено со изложеност >60 минути, но оваа разлика беше статистички незначајна ($p=0,282$).

Високите вредности на плазма протеин - S100 имаат предиктивна улога за лош исход. Плазма протеинот - S100 мерен по 24 часа и потоа има ограничена вредност во предвидувањето на клиничкиот исход (138). Други автори (Nehra и соработниците укажуваат дека меѓу различните маркери релевантни за бариерна дисфункција, плазматскиот S100 β е најперспективниот дијагностички биомаркер за откривање на промени поврзани со Алцхајмерова болест. Сепак и според овие автори потребни се понатамошни истражувања за да се процени како нивоата на S100 β во плазмата се поврзани со овие промени и дали тие можат да предвидат клинички исходи при продромалните и раните фази на одредени болести (139).

Во нашето истражување плазма протеин - S100 беше одредуван пред воведот во анестезија и 1 час по завршувањето на интервенцијата. Утврдена беше сигнификантна интрагрупна разлика при изложеност на севофлуран ≤ 60 минути ($p=0,0001$) и при изложеност на севофлуран >60 минути ($p=0,0001$). Меѓугрупната споредба не укажа на сигнификантна разлика меѓу двете групи во однос на нивото на плазма протеин - S100 во ниедно од двете времиња на следење. На 1 час постоперативно нивото на плазма протеинот S100 при изложеност на севофлуран >60 минути несигнификантно повисоко споредено со ≤ 60 минути ($p=0,714$).

Севофлуран и ефекти врз когницијата

Резултатите од нашето истражување кај деца со различна должина на изложување на севофлуран укажаа дека степенот на RASS (агитација/ седација) по интервенцијата во PACU за $R_{(81)}=0,236$; $p=0,0339$ сигнификантно се зголемува со должината на анестезијата. Истовремено во PACU на 1 час по интервенцијата со растење на должината на анестезијата со севофлуран несигнификантно се

намалуваше нивото на плазма протеин - S100 ($R_{(81)}=-0,118$; $p=0,2931$) и неврон специфичната енолаза – NSE ($R_{(81)}=-0,142$; $p=0,2043$).

Сумираните согледувања укажуваат на потребата од свесност дека како човештво сме на самиот почеток од процесот на разбирање на ефектите на анестетиците врз невроинфламацијата предизвикана од операцијата и периоперативниот стрес и како тие можат да влијаат на невролошкиот развој. Идните истражувања треба да водат кон разработување на непознаниците во овие области, што пак за возврат ќе помогне во подобрување на планирањето на идните клинички испитувања врз луѓе. Сепак, останува непријатната непознаница дали ќе постои можност да се убедат идните финансиери за промовирање истражувања за овие прашања во сегашната фаза на постоење на клинички (не)докази.

Освен што демонстрираше еквивалентност помеѓу две техники на анестезија, студијата GAS имаше уште еден многу важен индиректен придонес во детската анестезиолошка пракса. Таа помогна да се соберат голем број посветени педијатриски анестезиолози за да размислат за оптимална периоперативна нега кај децата што доведе до разбирање дека периоперативната нега на оваа млада, ранлива популација на пациенти треба да ја пружа специјално обучен здравствен персонал. Како резултат на тоа, прашања како што се „Кое е соодветното ниво на анестезија кај новороденчиња и доенчиња?“ и „Кој е оптималниот крвен притисок?“ сега активно се дискутираат во елитните експертски кругови на педијатриската анестезиологија. Научните одговори поттикнати од овие дискусии на крајот може да резултираат со промени во клиничката пракса што ќе биде од корист за сите педијатриски пациенти.

9. ЗАКЛУЧОЦИ

Согласно направените анализи и добиените резултати од истражувањето беа донесени следните заклучоци:

1. Согласно должината на анестезијата со севофлуран на педијатриски пациенти при експозиција на севофлуран ≤ 60 минути и >60 минути се обезбедува стабилна анестезија согледано со мали варијации во АКП, пулсната фреквенција, SpO_2 , и $EtCO_2$.
2. Степенот на постоперативната болка (VAS) при анестезија со севофлуран на педијатриски пациенти мерен во три времиња покажува сигнификантен пораст и при експозиција на севофлуран ≤ 60 минути и >60 минути без интрагрупна разлика ($p=0,0001$) и во Г2 ($p=0,0001$).
3. Меѓугрупната споредба на ВАС мерен непосредно по будењето од анестезија, укажа дека експозицијата на севофлуран >60 минути е поврзана со сигнификантно повисок степен на постоперативна болка ($p=0,032$), но истата подоцна (мерено во други временски периоди) е несигнификатна.
4. Степенот на агитација и седација (RASS) на педијатриските пациенти по куси и долги анестезии не се разликува значајно ($p=0,285$), но сепак експозицијата на севофлуран ≤ 60 минути покажува сигнификантна асоцијација меѓу трите RASS категории (нема, средна и голема вознемиреност), во прилог на сигнификантна помала вознемиреност кај оние со помала експонираност на севофлуран од ($p=0,0492$).
5. Плазма протеин - S100 мерен 1 час по завршувањето на интервенцијата и спореден со предоперативните вредности покажува сигнификантен пораст и при експозиција на севофлуран ≤ 60 минути и >60 минути, ($p=0,0001$) вс. ($p=0,0001$).

6. Плазма протеин - S100 мерен 1 час по завршувањето на интервенцијата и спореден со предоперативните вредности при експозиција на севофлуран >60 минути (долга експозиција), покажа несигнификантно повисоко пораст споредено со експозиција на севофлуран ≤ 60 минути ($p=0,714$).
7. Неврон специфична енолаза - NSE во две времиња на следење (пред вовед во анестезија и 1 час по завршувањето на интервенцијата) покажува сигнификантна интрагрупна разлика при експозиција на севофлуран ≤ 60 минути ($p=0,013$) и несигнификантна интрагрупна разлика при експозиција на севофлуран >60 минути ($p=0,762$).
8. Нивото на Неврон специфична енолаза – NSE, постоперативно во споредба со контролните (предоперативни) вредности при меѓугрупната споредба покажува несигнификантна разлика при куса и долга експозиција на севофлуран ($p>0,05$). Постоперативно нивото на NSE при експозиција на севофлуран ≤ 60 минути, несигнификантно е повисоко споредено со вредностите при експозиција на севофлуран >60 минути ($p=0,282$).

10. ОГРАНИЧУВАЊА ВО ИСТРАЖУВАЊЕТО

Ова истражување е прво од овој вид во РСМ. Истражувањето беше моноцентрично и изведено на мала испитувана група (вкупно 81 испитаник). Добиените резултати се охрабрувачки и ја налагаат потребата од проширување на испитувањето низ сите центри во државата (мултицентрично). Исто така имаше тешкотии околу воведување на методологијата за испитување на маркерите за невротоксичност, обезбедување на лабораториски материјал и слично. Сето тоа зборува за потребата од формирање на фондови за научноистражувачка работа, со што би се овозможило да се прошири и палетата на испитувани маркери.

Заради малиот број на испитаници не можеше да се направи поделба на испитаниците по возрастни групи, за да се согледа каква е разликата на куси и долги анестезии со севофлуран по возраст. Најголема лимитираност на истражувањето е што за ваков кус временски период не може да се согледаат последиците во однос на когницијата, за што е потребно следење најмалку од три години, а можеби и повеќе.

11. ПРИДОНЕС НА ИСТРАЖУВАЊЕТО ВО НАУКАТА И ПРАКСАТА

Со ова истражување се покажа дека експозицијата на севофлуран на педијатриските пациенти е поврзано со промени во серумските вредности на маркерите Плазма протеин - S100 и Неврон специфична енолаза – NSE, кои се покажа дека корелираат со постоперативната возбуда при будење од анестезија.

Ова истражување исто така покажа дека од клиничка важност е да се следи секое дете кое во периодот на постоперативното будење од анестезија ќе развие средна или голема возбуда, што може да биде предвестие за развој на когнитивно нарушување во подоцната возраст на детето.

12. РЕФЕРЕНЦИ

1. Vutskits, Laszlo M.D., Ph.D.; Culley, Deborah J. M.D.. GAS, PANDA, and MASK: No Evidence of Clinical Anesthetic Neurotoxicity!. *Anesthesiology* 131(4):p 762-764, October 2019. | DOI: 10.1097/ALN.0000000000002863
2. Baker MT. Sevoflurane: are there differences in products? *Anesth Analg* 2007;104:1447-51.
3. Baker MT, Naguib M. Propofol: the challenges of formulation. *Anesthesiology* 2005;103:860-76.
4. Dalbey W, Dunn B, Bannister R, et al. Acute effects of 10-minute exposure to hydrogen fluoride in rats and derivation of a short-term exposure limit for humans. *Regul Toxicol Pharmacol* 1998;27:207-16.
5. FDA2016: FDA Drug Safety Communication: FDA review results in new warnings about using general anesthetics and sedation drugs in young children and pregnant women. 2016. Available at: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm532356.htm>.
6. FDA2017: FDA Drug Safety Communication: FDA approves label changes for use of general anesthetic and sedation drugs in young children. 2017. Available at: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM554644.pdf>
7. Lumsden S, Kharasch ED, Cata J. In Response. *Anesth Analg*. 2024 Oct 1;139(4):e44-e45. doi: 10.1213/ANE.0000000000007159. Epub 2024 Sep 4. PMID: 39284152; PMCID: PMC11527124.
8. Roy PK, Garg S. SEVOFLURANE - A new era in inhalation anaesthesia. *Med J Armed Forces India*. 2002 Apr;58(2):152. doi: 10.1016/S0377-1237(02)80051-X. Epub 2011 Jul 21. PMID: 27365678; PMCID: PMC4923957.
9. Wallin RF, Regan 8M, Napoli MD, Stem U. Sevoflurane. a new inhalational anesthetic agent. *Anesth Analg* 1975;54: 758-66.
10. Smith I, Ding Y, White PF. Comparison of induction, maintenance and recovery characteristics of Sevoflurane-Nitrous Oxide and Propofol-Sevoflurane-Nitrous Oxide and Propofol-Isflurane-Nitrous Oxide. *Anesth Analg* 1992;74:253-9. 3. Eger EI II. New inhaled anesthetics. *Anesthesiology*. 1994; 80:906-22.
11. Cabrera OH, Tesic V, Tat QL, Chastain S, Quillinan N, Jevtovic-Todorovic V. Sevoflurane-induced dysregulation of cation-chloride cotransporters NKCC1 and KCC2 in Neonatal Mouse Brain. *Mol Neurobiol*. 2019;57:1–10.
12. Chai D, Yan J, Li C, Sun Y, Jiang H. Sevoflurane inhibits neuronal migration and axon growth in the developing mouse cerebral cortex. *Aging (alban NY)*. 2020;12:6436–55.
13. Chen Y, Li S, Zhong X, Kang Z, Chen R. PDE-7 Inhibitor BRL-50481 reduces neurodegeneration and long-term memory deficits in mice following devoflurane exposure. *ACS Chem Neurosci*. 2020;11:1353–8.
14. Choi EH, Blasiak A, Lee J, Yang IH. Modulation of neural activity for myelination in the central nervous system. *Front Neurosci*. 2019;13:952.
15. Sun M, Xie Z, Zhang J, Leng Y. Mechanistic insight into sevoflurane-associated developmental neurotoxicity. *Cell Biol Toxicol*. 2022 Dec;38(6):927-943. doi: 10.1007/s10565-021-09677-y. Epub 2021 Nov 12. PMID: 34766256; PMCID: PMC9750936.
16. U.S. Food and Drug Administration: Drug safety communication: FDA review results in new warnings about using general anesthetics and sedation drugs in young children and pregnant women. 2016. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-review-results-new-warnings-about-using-general-anesthetics-and>.

17. Chen Q, Chu W, Sheng R, Song S, Yang J, Ji F, Jin X. Maternal anesthesia with sevoflurane during the mid-gestation induces social interaction deficits in offspring C57BL/6 mice. *Biochem Biophys Res Commun.* 2021;553:65–71.
18. Raper J, Alvarado MC, Murphy KL, Baxter MG. Multiple anesthetic exposure in infant monkeys alters emotional reactivity to an acute stressor. *Anesthesiology.* 2015;123:1084–92.
19. Raper J, De Biasio JC, Murphy KL, Alvarado MC, Baxter MG. Persistent alteration in behavioural reactivity to a mild social stressor in rhesus monkeys repeatedly exposed to sevoflurane in infancy. *Br J Anaesth.* 2018;120:761–7.
20. Dai CL, Li H, Hu X, Zhang J, Liu F, Iqbal K, Gong CX. Neonatal exposure to anesthesia leads to cognitive deficits in old age: prevention with intranasal administration of insulin in mice. *Neurotox Res.* 2020;38:299–311.
21. Xie L, Liu Y, Hu Y, Wang B, Zhu Z, Jiang Y, Suo Y, Hu M, Gao J, Ullah R, et al. Neonatal sevoflurane exposure induces impulsive behavioral deficit through disrupting excitatory neurons in the medial prefrontal cortex in mice. *Transl Psychiatry.* 2020;10:202.
22. DiMaggio C, Sun LS, Li, G. Early childhood exposure to anesthesia and risk of developmental and behavioral disorders in a sibling birth cohort. *Anesth Analg.* 2011;113:1143–1151.
23. Davidson AJ, Disma N, de Graaff JC, Withington DE, Dorris L, Bell G, Stargatt R, Bellinger DC, Schuster T, Arnup SJ, et al. Neurodevelopmental outcome at 2 years of age after general anaesthesia and awake-regional anaesthesia in infancy (GAS): an international multicentre, randomised controlled trial. *Lancet.* 2016;387:239–50.
24. Sun LS, Li G, Miller TL, Salorio C, Byrne MW, Bellinger DC, Ing C, Park R, Radcliffe J, Hays SR, et al. Association between a single general anesthesia exposure before age 36 months and neurocognitive outcomes in later childhood. *JAMA.* 2016;315:2312–20.
25. Warner DO, Zaccariello MJ, Katusic SK, Schroeder DR, Hanson AC, Schulte PJ, Buenvenida SL, Gleich SJ, Wilder RT, Sprung J, et al. Neuropsychological and behavioral outcomes after exposure of young children to procedures requiring general anesthesia: the Mayo Anesthesia Safety in Kids (MASK) Study. *Anesthesiology.* 2018;129:89–105.
26. Walkden GJ, Gill H, Davies NM, Peters AE, Wright I, Pickering AE. Early childhood general anesthesia and neurodevelopmental outcomes in the Avon Longitudinal Study of Parents and Children Birth cohort. *Anesthesiology.* 2020;133:1007–20.
27. Bedford, P. D. Adverse cerebral effects of anaesthesia on old people. *Lancet.* 1955; 269, 259–263. doi: 10.1016/s0140-6736(55)92689-1.
28. Belrose, J. C., and Noppens, R. R. Anesthesiology and cognitive impairment: a narrative review of current clinical literature. *BMC Anesthesiology.* 2019; 19:241. doi: 10.1186/s12871-019-0903-7.
29. Boone, M. D., Sites, B., von Recklinghausen, F. M., Mueller, A., Taenzer, A. H., and Shaefi, S. Economic burden of postoperative neurocognitive disorders among US Medicare patients. *JAMA Netw. Open.* 2020; 3:e208931. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.8931.
30. Evered, L., Silbert, B., Knopman, D. S., Scott, D. A., DeKosky, S. T., Rasmussen, L. S., et al. Recommendations for the nomenclature of cognitive change associated with anaesthesia and Surgery-2018. *Anesthesiology.* 2018; 129, 872–879. doi: 10.1097/ALN.0000000000002334.
31. Butz, M., El Shazly, J., Sammer, G., Tschernatsch, M., Kastaun, S., Yenigün, M., et al. Decreasing postoperative cognitive deficits after heart surgery: protocol for a randomized controlled trial on cognitive training. *Trials.* 2019; 201; 20:733. doi: 10.1186/s13063-019-3799-0.
32. Olotu, C. Postoperative neurocognitive disorders. *Curr. Opin. Anaesthesiol.* 2020; 33, 101–108. doi: 10.1097/ACO.0000000000000812.
33. Li, Y., Huang, D., Su, D., Chen, J., and Yang, L. Postoperative cognitive dysfunction after robot-assisted radical cystectomy (RARC) with cerebral oxygen monitoring an observational prospective cohort pilot study. *BMC Anesthesiol.* 2019; 19:202. doi: 10.1186/s12871-019-0877-5.

34. Schaefer, S. T., Koenigsperger, S., Olotu, C., and Saller, T.. Biomarkers and postoperative cognitive function: Could it be that easy? *Curr. Opin. Anaesthesiol.* 2019; 32, 92–100. doi: 10.1097/ACO.0000000000000676.
35. Majewski, P., Zegan-Barańska, M., Karolak, I., Kaim, K., Żukowski, M., and Kotfis, K. Current evidence regarding biomarkers used to aid postoperative delirium diagnosis in the field of cardiac surgery-review. *Medicina.* 2020; 56:493. doi: 10.3390/medicina56100493.
36. Julliac, B., Cotillon, P., Guehl, D., Richez, B., and Sztark, F. Target-controlled induction with 2.5% sevoflurane does not avoid the risk of electroencephalographic abnormalities. *Ann. Fr. Anesth. Reanim.* 2013; 32, e143–e148. doi: 10.1016/j.annfar.2013.07.812.
37. Cui, R. S., Wang, K., and Wang, Z. L. Sevoflurane anesthesia alters cognitive function by activating inflammation and cell death in rats. *Exp. Ther. Med.* 2018; 15, 4127–4130. doi: 10.3892/etm.2018.5976.
38. Wang CM, Chen WC, Zhang Y, Lin S, He HF. Update on the Mechanism and Treatment of Sevoflurane-Induced Postoperative Cognitive Dysfunction. *Front Aging Neurosci.* 2021 Jul 8;13:702231. doi: 10.3389/fnagi.2021.702231. PMID: 34305576; PMCID: PMC8296910.
39. Alalawi, R., and Yasmeen, N. Postoperative cognitive dysfunction in the elderly: a review comparing the effects of desflurane and sevflurane. *J. Perianesth. Nurs.* 2018. 33, 732–740. doi: 10.1016/j.jopan.2017.04.009.
40. Cooter, M., Ni, K., Thomas, J., Gupta, D. K., Hopkins, T. J., Miller, T. E., et al. Age-dependent decrease in minimum alveolar concentration of inhaled anaesthetics: a systematic search of published studies and meta-regression analysis. *Br. J. Anaesth.* 2020; 124, e4–e7. doi: 10.1016/j.bja.2019.09.036.
41. Luo, A. L., Yan, J., Tang, X. L., Zhao, Y. L., Zhou, B. Y., and Li, S. Y. Postoperative cognitive dysfunction in the aged: the collision of neuroinflammation with perioperative neuroinflammation. *Inflammopharmacology.* 2019; 27, 27–37. doi: 10.1007/s10787-018-00559-0.
42. Qiao, Y., Feng, H., Zhao, T., Yan, H., Zhang, H., and Zhao, X. Postoperative cognitive dysfunction after inhalational anesthesia in elderly patients undergoing major surgery: the influence of anesthetic technique, cerebral injury and systemic inflammation. *BMC Anesthesiol.* 2015; 15:154. doi: 10.1186/s12871-015-0130-9.
43. Yang, L. H., Xu, Y. C., and Zhang, W. Neuroprotective effect of CTRP3 overexpression against sevoflurane anesthesia-induced cognitive dysfunction in aged rats through activating AMPK/SIRT1 and PI3K/AKT signaling pathways. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2020; 24, 5091–5100. doi: 10.26355/eurrev_202005_21202.
44. Peng, S., Li, P., Liu, P., Yan, H., Wang, J., Lu, W., et al. Cistanches alleviates sevoflurane-induced cognitive dysfunction by regulating PPAR- γ -dependent antioxidant and anti-inflammatory in rats. *J. Cell. Mol. Med.* 2020; 24, 1345–1359. doi: 10.1111/jcmm.14807.
45. Qiao, Y., Feng, H., Zhao, T., Yan, H., Zhang, H., and Zhao, X. Postoperative cognitive dysfunction after inhalational anesthesia in elderly patients undergoing major surgery: the influence of anesthetic technique, cerebral injury and systemic inflammation. *BMC Anesthesiol.* 2015; 15:154. doi: 10.1186/s12871-015-0130-9.
46. Geng, Y. J., Wu, Q. H., and Zhang, R. Q. Effect of propofol, sevoflurane, and isoflurane on postoperative cognitive dysfunction following laparoscopic cholecystectomy in elderly patients: a randomized controlled trial. *J. Clin. Anesth.* 2017; 38, 165–171. doi: 10.1016/j.jclinane.2017.02.007.
47. Tachibana, S., Hayase, T., Osuda, M., Kazuma, S., and Yamakage, M. Recovery of postoperative cognitive function in elderly patients after a long duration of desflurane anesthesia: a pilot study. *J. Anesth.* 2015; 29, 627–630. doi: 10.1007/s00540-015-1979-y.
48. Lu, G., Rao, D., Zhou, M., Xu, L., Zhang, L., Zhang, S., et al. Autophagic network analysis of the dual effect of sevoflurane on neurons associated with GABARAPL1 and 2. *Biomed Res. Int.* 2020. 2020;1587214. doi: 10.1155/2020/1587214.

49. Kim, H. C., Kim, E., Bae, J. I., Lee, K. H., Jeon, Y. T., Hwang, J. W., et al. Sevoflurane postconditioning reduces apoptosis by activating the JAK-STAT pathway after transient global cerebral ischemia in rats. *J. Neurosurg. Anesthesiol.* 2017; 29, 37–45. doi: 10.1097/ANA.0000000000000331.
50. Zhong, H., Chen, H., and Gu, C. Sevoflurane post-treatment upregulated miR-203 expression to attenuate cerebral ischemia-reperfusion-induced neuroinflammation by targeting MyD88. *Inflammation.* 2020. 43, 651–663. doi: 10.1007/s10753-019-01147-2.
51. Block, M. L., Zecca, L., and Hong, J. S. Microglia-mediated neurotoxicity: uncovering the molecular mechanisms. *Nat. Rev. Neurosci.* 2007; 8, 57–69. doi: 10.1038/nrn2038.
52. Lu, B., Yuan, H., Zhai, X., Li, X., Qin, J., Chen, J., et al. High-pressure pneumoperitoneum aggravates surgery-induced neuroinflammation and cognitive dysfunction in aged mice. *Mediators Inflamm.* 2020; 2020:6983193. doi: 10.1155/2020/6983193.
53. Su, W., Xie, M., Li, Y., Gong, X., and Li, J. Topiramate reverses physiological and behavioral alterations by postoperative cognitive dysfunction in rat model through inhibiting TNF signaling pathway. *Neuromolecular Med.* 2020; 22, 227–238. doi: 10.1007/s12017-019-08578-y.
54. Wadhwa, M., Prabhakar, A., Ray, K., Roy, K., Kumari, P., Jha, P. K., et al. Inhibiting the microglia activation improves the spatial memory and adult neurogenesis in rat hippocampus during 48 h of sleep deprivation. *J. Neuroinflammation.* 2017; 14:222. doi: 10.1186/s12974-017-0998-z.
55. Huang, L., Huang, K., and Ning, H. Hispidulin prevents sevoflurane- Induced memory dysfunction in aged rats. *Biomed. Pharmacother.* 2018. 97, 412–422. doi: 10.1016/j.biopha.2017.10.142.
56. Zhu, X., Yao, Y., Guo, M., Li, J., Yang, P., Xu, H., et al. Sevoflurane increases intracellular calcium to induce mitochondrial injury and neuroapoptosis. *Toxicol. Lett.* 2021; 336, 11–20. doi: 10.1016/j.toxlet.2020.11.002.
57. Shen, X., Dong, Y., Xu, Z., Wang, H., Miao, C., Soriano, S. G., et al. Selective anesthesia-induced neuroinflammation in developing mouse brain and cognitive impairment. *Anesthesiology.* 2013; 118, 502–515. doi: 10.1097/ALN.0b013e3182834d77.
58. Yang, Z. Y., and Yuan, C. X. (2018). IL-17A promotes the neuroinflammation and cognitive function in sevoflurane anesthetized aged rats via activation of NF- κ B signaling pathway. *BMC Anesthesiol.* 2018; 18:147. doi: 10.1186/s12871-018-0607-4.
59. Zimmer DB, Cornwall EH, Landar A, Song W. The S100 protein family: history, function, and expression. *Brain Res Bull.* 1995;37(4):417-29. doi: 10.1016/0361-9230(95)00040-2. PMID: 7620916.
60. Zimmer DB, Chaplin J, Baldwin A, Rast M. S100-mediated signal transduction in the nervous system and neurological diseases. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand).* 2005 Sep 5;51(2):201-14. PMID: 16171556.
61. Zimmer DB, Wright Sadosky P, Weber DJ. Molecular mechanisms of S100-target protein interactions. *Microsc Res Tech.* 2003 Apr 15;60(6):552-9. doi: 10.1002/jemt.10297. PMID: 12645003.
62. Landar A, Caddell G, Chessher J, Zimmer DB. Identification of an S100A1/S100B target protein: phosphoglucomutase. *Cell Calcium.* 1996 Sep;20(3):279-85. doi: 10.1016/s0143-4160(96)90033-0. PMID: 8894274.
63. Li ZH, Dulyaninova NG, House RP, Almo SC, Bresnick AR. S100A4 regulates macrophage chemotaxis. *Mol Biol Cell.* 2010 Aug 1;21(15):2598-610. doi: 10.1091/mbc.e09-07-0609. Epub 2010 Jun 2. PMID: 20519440; PMCID: PMC2912347.
64. Cristóvão JS, Gomes CM. S100 Proteins in Alzheimer's Disease. *Front Neurosci.* 2019 May 16;13:463. doi: 10.3389/fnins.2019.00463. PMID: 31156365; PMCID: PMC6532343.

65. Babkina AS, Lyubomudrov MA, Golubev MA, Pisarev MV, Golubev AM. Neuron-Specific Enolase- What Are We Measuring? *Int J Mol Sci.* 2024 May 6;25(9):5040. doi: 10.3390/ijms25095040. PMID: 38732258; PMCID: PMC11084499.
66. Pancholi V. Multifunctional α -enolase: Its role in diseases. *Cell. Mol. Life Sci.* 2001;58:902–920. doi: 10.1007/pl00000910.
67. Moore B.W., McGregor T. Chromatographic and electrophoretic fractionation of soluble proteins of brain and liver. *J. Biol. Chem.* 1965;240:1647–1653. doi: 10.1016/S0021-9258(18)97483-1.
68. Piast M., Kustrzeba-Wójcicka I., Matusiewicz M., Banaś T. Molecular evolution of enolase. *Acta Biochim. Pol.* 2005;52:507–513. doi: 10.18388/abp.2005_3466.
69. Xu C.-M., Luo Y.-L., Li S., Li Z.-X., Jiang L., Zhang G.-X., Owusu L., Chen H.-L. Multifunctional neuron-specific enolase: Its role in lung diseases. *Biosci. Rep.* 2019;39:BSR20192732. doi: 10.1042/bsr20192732.
70. Tracy M.R., Hedges S.B. Evolutionary history of the enolase gene family. *Gene.* 2000;259:129–138. doi: 10.1016/s0378-1119(00)00439-x.
71. Nakamura N., Dai Q., Williams J., Goulding E.H., Willis W.D., Brown P.R., Eddy E.M. Disruption of a Spermatogenic Cell-Specific Mouse Enolase 4 (Eno4) Gene Causes Sperm Structural Defects and Male Infertility. *Biol. Reprod.* 2013;88:90. doi: 10.1095/biolreprod.112.107128.
72. Dai J., Zhou Q., Chen J., Rexius-Hall M.L., Rehman J., Zhou G. Alpha-enolase regulates the malignant phenotype of pulmonary artery smooth muscle cells via the AMPK-Akt pathway. *Nat. Commun.* 2018;9:3850.
73. Yang H., Mi R., Wang Q., Wei X., Yin Q., Chen L., Zhu X., Song Y. Expression of Neuron-Specific Enolase in Multiple Myeloma and Implications for Clinical Diagnosis and Treatment. *PLoS ONE.* 2014;9:e94304.
74. Wang Q., Wang G., Lu X., Guo X., Du Q., Lin F., Fan Q., Zhang G., Wang D. A correction formula for neuron-specific enolase measurement in hemolyzed neonatal serum samples. *Biomed. Rep.* 2018;8:491–496.
75. Yaman O., Baltaci S., Arıkan N., Özdiler E., Göğüş O., Müftüoğlu Y.Z. Serum neuron specific enolase: Can it be a tumour marker for renal cell carcinoma? *Int. Urol. Nephrol.* 1996;28:207–210. doi: 10.1007/bf02550862.
76. Marangos P.J., Schmechel D.E. Neuron Specific Enolase, A Clinically Useful Marker for Neurons and Neuroendocrine Cells. *Annu. Rev. Neurosci.* 1987;10:269–295. doi: 10.1146/annurev.ne.10.030187.001413.
77. Isgrò M.A., Bottoni P., Scatena R. Neuron-Specific Enolase as a Biomarker: Biochemical and Clinical Aspects. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2015;867:125–143. doi: 10.1007/978-94-017-7215-0_9.
78. Hu J., Xie S., Xia W., Huang F., Xu B., Zuo Z., Liao Y., Qian Z., Zhang L. Meta-analysis of evaluating neuron specific enolase as a serum biomarker for sepsis-associated encephalopathy. *Int. Immunopharmacol.* 2024;131:111857. doi: 10.1016/j.intimp.2024.111857.
79. Mochetti M.M., Silva E.G.P., Correa A.A.F., Cabette M.R., Perissinotti I.N., Silva L.O.J.E., Pessoa A.d.S., de Oliveira R.C., da Silva L.F.F., de Souza H.P., et al. Neuron-specific enolase at admission as a predictor for stroke volume, severity and outcome in ischemic stroke patients: A prognostic biomarker review. *Sci. Rep.* 2024;14:2688. doi: 10.1038/s41598-024-53080-6.
80. Ekmektzoglou K.A., Xanthos T., Papadimitriou L. Biochemical markers (NSE, S-100, IL-8) as predictors of neurological outcome in patients after cardiac arrest and return of spontaneous circulation. *Resuscitation.* 2007;75:219–228. doi: 10.1016/j.resuscitation.2007.03.016.
81. Mu R.-Z., Liu S., Liang K.-G., Jiang D., Huang Y.-J. A Meta-Analysis of Neuron-Specific Enolase Levels in Cerebrospinal Fluid and Serum in Children with Epilepsy. *Front. Mol. Neurosci.* 2020;13:24. doi: 10.3389/fnmol.2020.00024.

82. Dagonnier M., Donnan G.A., Davis S.M., Dewey H.M., Howells D.W. Acute Stroke Biomarkers: Are We There Yet? *Front. Neurol.* 2021;12:619721. doi: 10.3389/fneur.2021.619721.
83. Golubev A.M., Grechko A.V., Zakharchenko V.E., Kanarsky M.M., Petrova M.V., Borisov I.V. Comparative Characterization of Candidate Molecular Markers in Ischemic and Hemorrhagic Stroke. *Obs. Reanimatol.* 2021;17:23–34. doi: 10.15360/1813-9779-2021-5-23-34.
84. Khandare P., Saluja A., Solanki R.S., Singh R., Vani K., Garg D., Dhamija R.K. Serum S100B and NSE Levels Correlate with Infarct Size and Bladder-Bowel Involvement Among Acute Ischemic Stroke Patients. *J. Neurosci. Rural. Pract.* 2022;13:218–225. doi: 10.1055/s-0042-1743214.
85. Kim B.J., Kim Y.-J., Ahn S.H., Kim N.Y., Kang D.-W., Kim J.S., Kwon S.U. The Second Elevation of Neuron-Specific Enolase Peak after Ischemic Stroke Is Associated with Hemorrhagic Transformation. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2014;23:2437–2443. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.05.020.
86. Gójska-Grymajło A., Zieliński M., Wardowska A., Gaścecki D., Piłkuła M., Karaszewski B. CXCR7+ and CXCR4+ stem cells and neuron specific enolase in acute ischemic stroke patients. *Neurochem. Int.* 2018;120:134–139. doi: 10.1016/j.neuint.2018.08.009.
87. Kurakina A., Semenova T., Guzanova E., Nesterova V., Schelchkova N., Mukhina I., Grigoryeva V. Prognostic Value of Investigating Neuron-Specific Enolase in Patients with Ischemic Stroke. *Sovrem. Teh. Med.* 2021;13:68–72. doi: 10.17691/stm2021.13.2.08.
88. Kawle A.P., Nayak A.R., Lande N.H., Kabra D.P., Chandak N.H., Badar S.R., Raje D.V., Taori G.M., Dagainawala H.F., Kashyap R.S. Comparative evaluation of risk factors, outcome and biomarker levels in young and old acute ischemic stroke patients. *Ann. Neurosci.* 2015;22:70–77. doi: 10.5214/ans.0972.7531.220204.
89. Alatas D., Gürger M., Ateşçelik M., Yıldız M., Demir C.F., Ekingen E., Kalayci M., İlhan N., Acar E. Neuron-Specific Enolase, S100 Calcium-Binding Protein B, and Heat Shock Protein 70 Levels in Patients with Intracranial Hemorrhage. *Medicine.* 2015;94:e2007. doi: 10.1097/md.0000000000002007.
90. Bharosay A., Bharosay V.V., Saxena K., Varma M. Role of Brain Biomarker in Predicting Clinical Outcome in Hypertensive Cerebrovascular Ischemic Stroke. *Indian. J. Clin. Biochem.* 2018;33:178–183. doi: 10.1007/s12291-017-0664-3.
91. Gao L., Xie J., Zhang H., Zheng H., Zheng W., Pang C., Cai Y., Deng B. Neuron-specific enolase in hypertension patients with acute ischemic stroke and its value forecasting long-term functional outcomes. *BMC Geriatr.* 2023;23:294. doi: 10.1186/s12877-023-03986-z.
92. Iłzecki M., Iłzecka J., Przywara S., Terlecki P., Grabarska A., Stepulak A., Zubilewicz T. Serum neuron-specific enolase as a marker of brain ischemia-reperfusion injury in patients undergoing carotid endarterectomy. *Acta Clin. Croat.* 2016;55:579–584. doi: 10.20471/acc.2016.55.04.07.
93. Kang C., You Y., Ahn H.J., Park J.S., Jeong W., Min J.H., In Y.N., Yoo I., Cho Y., Ryu S., et al. Blood-brain barrier disruption as a cause of various serum neuron-specific enolase cut-off values for neurological prognosis in cardiac arrest patients. *Sci. Rep.* 2022;12:2186. doi: 10.1038/s41598-022-06233-4.
94. Vondrakova D., Kruger A., Janotka M., Malek F., Dudkova V., Neuzil P., Ostadal P. Association of neuron-specific enolase values with outcomes in cardiac arrest survivors is dependent on the time of sample collection. *Crit. Care.* 2017;21:172. doi: 10.1186/s13054-017-1766-2.
95. Kim S.H., Kim H.J., Park K.N., Choi S.P., Lee B.K., Oh S.H., Jeung K.W., Cho I.S., Youn C.S. Neuron-specific enolase and neuroimaging for prognostication after cardiac arrest treated with targeted temperature management. *PLoS ONE.* 2020;15:e0239979. doi: 10.1371/journal.pone.0239979.
96. Lee J.H., Kim Y.H., Lee J.H., Lee D.W., Hwang S.Y., Youn C.S., Kim J.-H., Sim M.S., Jeung K.W. Combination of neuron-specific enolase measurement and initial neurological examination for the

- prediction of neurological outcomes after cardiac arrest. *Sci. Rep.* 2021;11:15067. doi: 10.1038/s41598-021-94555-0.
97. Kawata K., Liu C.Y., Merkel S.F., Ramirez S.H., Tierney R.T., Langford D. Blood biomarkers for brain injury: What are we measuring? *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2016;68:460–473. doi: 10.1016/j.neubiorev.2016.05.009.
98. Callaway C.W., Donnino M.W., Fink E.L., Geocadin R.G., Golan E., Kern K.B., Leary M., Meurer W.J., Peberdy M.A., Thompson T.M., et al. Part 8: Post-Cardiac Arrest Care: 2015 American Heart Association guidelines update for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. *Circulation.* 2015;132(Suppl. 2):S465–S482. doi: 10.1161/cir.0000000000000262.
99. Huang H.-B., Huang J.-L., Xu X.-T., Huang K.-B., Lin Y.-J., Lin J.-B., Zhuang X.-B. Serum neuron-specific enolase: A promising biomarker of silicosis. *World J. Clin. Cases.* 2021;9:1016–1025. doi: 10.12998/wjcc.v9.i5.1016.
100. Cione E., Siniscalchi A., Gangemi P., Cosco L., Colosimo M., Longhini F., Luciani F., De Sarro G., Berrino L., D'agostino B., et al. Neuron-specific enolase serum levels in COVID-19 are related to the severity of lung injury. *PLoS ONE.* 2021;16:e0251819. doi: 10.1371/journal.pone.0251819.
101. Li L., Zhang Z.M., Hu Y. Neuron-Specific enolase predicts the prognosis in advanced small cell lung cancer patients treated with first-line PD-1/PD-L1 inhibitors. *Medicine.* 2021;100:e27029. doi: 10.1097/md.00000000000027029.
102. Lu L., Zha Z., Zhang P., Wang P., Liu X., Fang X., Weng C., Li B., Mao H., Wang L., et al. Neuron-specific enolase promotes stem cell-like characteristics of small-cell lung cancer by downregulating NBL1 and activating the BMP2/Smad/ID1 pathway. *Oncogenesis.* 2022;11:21. doi: 10.1038/s41389-022-00396-5.
103. Park T., Lee Y.-J., Jeong S.-H., Choi S.-K., Jung E.-J., Ju Y.-T., Jeong C.-Y., Park M., Hah Y.-S., Yoo J., et al. Overexpression of Neuron-Specific Enolase as a Prognostic Factor in Patients with Gastric Cancer. *J. Gastric Cancer.* 2017;17:228–236. doi: 10.5230/jgc.2017.17.e28.
104. Huțanu A., Iancu M., Bălașa R., Maier S., Dobreanu M. Predicting functional outcome of ischemic stroke patients in Romania based on plasma CRP, sTNFR-1, D-Dimers, NGAL and NSE measured using a biochip array. *Acta Pharmacol. Sin.* 2018;39:1228–1236. doi: 10.1038/aps.2018.26.
105. Anand N., Stead L.G. Neuron-Specific Enolase as a Marker for Acute Ischemic Stroke: A Systematic Review. *Cerebrovasc. Dis.* 2005;20:213–219. doi: 10.1159/000087701.
106. Topuzova M.P., Alekseeva T.M., Panina E.B., Vavilova T.V., Kovzelev P.D., Portik O.A., Skoromets A.A. The possibility of using neuron-specific enolase as a biomarker in the acute period of stroke. *S.S. Korsakov J. Neurol. Psychiatry.* 2019;119:53–62. doi: 10.17116/jnevro201911908253.
107. Pujol-Calderón F., Zetterberg H., Portelius E., Hendén P.L., Rentzos A., Karlsson J.-E., Höglund K., Blennow K., Rosengren L.E. Prediction of Outcome After Endovascular Embolectomy in Anterior Circulation Stroke Using Biomarkers. *Transl. Stroke Res.* 2022;13:65–76. doi: 10.1007/s12975-021-00905-5.
108. Pelinka L.E., Hertz H., Mauritz W., Harada N., Jafarmadar M., Albrecht M., Redl H., Bahrami S. Nonspecific increase of systemic neuron-specific enolase after trauma: Clinical and experimental findings. *Shock.* 2005;24:119–123. doi: 10.1097/01.shk.0000168876.68154.43.
109. Östlund E.L., Levin H., Nielsen N., Frigyesi A., Lybeck A. Neuron-specific enolase and long-term neurological outcome after OHCA—A validation study. *Resuscitation.* 2021;168:206–213. doi: 10.1016/j.resuscitation.2021.09.001.
110. Ferraro S., Braga F., Luksch R., Terenziani M., Caruso S., Panteghini M. Measurement of Serum Neuron-Specific Enolase in Neuroblastoma: Is There a Clinical Role? *Clin. Chem.* 2020;66:667–675. doi: 10.1093/clinchem/hvaa073.

111. Edgington TL, Muco E, Maani CV. Sevoflurane. 2023 Jun 5. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan–PMID: 30521202.
112. Miller AL, Theodore D, Widrich J. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; Treasure Island (FL): May 1, 2023. Inhalational Anesthetic.
113. Michel F, Constantin JM. Sevoflurane inside and outside the operating room. *Expert Opin Pharmacother*. 2009 Apr;10(5):861-73.
114. Campagna JA, Miller KW, Forman SA. Mechanisms of actions of inhaled anesthetics. *N Engl J Med*. 2003 May 22;348(21):2110-24.
115. Blondonnet R, Quinson A, Lambert C, Audard J, Godet T, Zhai R, Pereira B, Futier E, Bazin JE, Constantin JM, Jabaudon M. Use of volatile agents for sedation in the intensive care unit: A national survey in France. *PLoS One*. 2021;16(4):e0249889.
116. Jevtovic-Todorovic V, Hartman RE, Izumi Y, Benshoff ND, Dikranian K, Zorumski CF, Olney JW, Wozniak DF: . Early exposure to common anesthetic agents causes widespread neurodegeneration in the developing rat brain and persistent learning deficits. *J Neurosci* . 2003; 23:876–82.
117. Jevtovic-Todorovic V: . Exposure of developing brain to general anesthesia: What is the animal evidence? *ANESTHESIOLOGY* . 2018; 128:832–9.
118. Davidson AJ, Sun LS: . Clinical evidence for any effect of anesthesia on the developing brain. *ANESTHESIOLOGY*. 2018; 128:840–53.
119. Vutskits L, Xie Z: . Lasting impact of general anaesthesia on the brain: Mechanisms and relevance. *Nat Rev Neurosci* . 2016; 17:705–17.
120. Bartels M, Althoff RR, Boomsma DI. Anesthesia and cognitive performance in children: no evidence for a causal relationship. *Twin Res Hum Genet*. 2009;12:246–53. doi: 10.1375/twin.12.3.246.
121. DiMaggio C, Sun LS, Kakavouli A, Byrne MW, Li G. A retrospective cohort study of the association of anesthesia and hernia repair surgery with behavioral and developmental disorders in young children. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2009;21:286–91. doi: 10.1097/ANA.0b013e3181a71f11.
122. Hansen TG, Pedersen JK, Henneberg SW, et al. Academic performance in adolescence after inguinal hernia repair in infancy: a nationwide cohort study. *Anesthesiology*. 2011;114:1076–85. doi: 10.1097/ALN.0b013e31820e77a0.
123. Ing C, Dimaggio C, Whitehouse A, et al. Long-term Differences in Language and Cognitive Function After Childhood Exposure to Anesthesia. *Pediatrics*. 2012;130:e476–85. doi: 10.1542/peds.2011-3822.
124. Wilder RT, Flick RP, Sprung J, et al. Early exposure to anesthesia and learning disabilities in a population-based birth cohort. *Anesthesiology*. 2009;110:796–804. doi: 10.1097/01.anes.0000344728.34332.5d.
125. Ing CH, DiMaggio CJ, Malacova E, et al. Comparative analysis of outcome measures used in examining neurodevelopmental effects of early childhood anesthesia exposure. *Anesthesiology*. 2014;120:1319–32. doi: 10.1097/ALN.0000000000000248.
126. Bellinger DC. Very low lead exposures and children's neurodevelopment. *Curr Opin Pediatr*. 2008;20:172–7. doi: 10.1097/MOP.0b013e3282f4f97b.
127. McCann ME, de Graaff JC, Dorris L, Disma N, Withington D, Bell G, Grobler A, Stargatt R, Hunt RW, Sheppard SJ, Marmor J, Giribaldi G, Bellinger DC, Hartmann PL, Hardy P, Frawley G, Izzo F, von Ungern Sternberg BS, Lynn A, Wilton N, Mueller M, Polaner DM, Absalom AR, Szmuk P, Morton N, Berde C, Soriano S, Davidson AJ; GAS Consortium: . Neurodevelopmental outcome at 5 years of age after general anaesthesia or awake-regional anaesthesia in infancy (GAS): An international, multicentre, randomised, controlled equivalence trial. *Lancet* . 2019; 393:664–77.

128. Davidson AJ, Disma N, de Graaff JC, Withington DE, Dorris L, Bell G, Stargatt R, Bellinger DC, Schuster T, Arnup SJ, Hardy P, Hunt RW, Takagi MJ, Giribaldi G, Hartmann PL, Salvo I, Morton NS, von Ungern Sternberg BS, Locatelli BG, Wilton N, Lynn A, Thomas JJ, Polaner D, Bagshaw O, Szmuk P, Absalom AR, Frawley G, Berde C, Ormond GD, Marmor J, McCann ME; GAS consortium: . Neurodevelopmental outcome at 2 years of age after general anaesthesia and awake-regional anaesthesia in infancy (GAS): An international multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* . 2016; 387:239–50.
129. Sun LS, Li G, Miller TL, Salorio C, Byrne MW, Bellinger DC, Ing C, Park R, Radcliffe J, Hays SR, DiMaggio CJ, Cooper TJ, Rauh V, Maxwell LG, Youn A, McGowan FX: . Association between a single general anesthesia exposure before age 36 months and neurocognitive outcomes in later childhood. *JAMA* . 2016; 315:2312–20.
130. Warner DO, Zaccariello MJ, Katusic SK, Schroeder DR, Hanson AC, Schulte PJ, Buenvenida SL, Gleich SJ, Wilder RT, Sprung J, Hu D, Voigt RG, Paule MG, Chelonis JJ, Flick RP: . Neuropsychological and behavioral outcomes after exposure of young children to procedures requiring general anesthesia: The Mayo Anesthesia Safety in Kids (MASK) Study. *ANESTHESIOLOGY* . 2018; 129:89–105.
131. Mengrong M, Yaqian H, Ying Z, Yuehua Xu, Liyuan Z, Yitian Y, Mingyang S, Jiaqiang Z. Epileptiform EEG discharges during sevoflurane anesthesia in children: A meta-analysis, *Clinical Neurophysiology*, Volume 143, 2022, Pages 48-55, ISSN 1388-2457,
132. Bartels DD, McCann ME, Davidson AJ, Polaner DM, Whitlock EL, Bateman BT: . Estimating pediatric general anesthesia exposure: Quantifying duration and risk. *Paediatr Anaesth* . 2018; 28:520–7.
133. Hansen TG: . Use of anaesthetics in young children: Consensus statement of the European Society of Anaesthesiology, the European Society for Paediatric Anaesthesiology, the European Association of Cardiothoracic Anaesthesiology and the European Safe Tots Anaesthesia Research Initiative. *Eur J Anaesthesiol* . 2017; 34:327–8.
134. Eger EI II: . Dragons and other scientific hazards. *ANESTHESIOLOGY* . 1979; 50:1.
135. Kharasch ED: . The challenges of translation. *ANESTHESIOLOGY* . 2018; 128:693–6.
136. O’Leary JD, Orser BA: . Neurodevelopment after general anaesthesia in infants. *Lancet*. 2019; 393:614–5
137. Warner DO, Shi Y, Flick RP: . Anesthesia and neurodevelopment in children: Perhaps the end of the beginning. *Anesthesiology*. 2018; 128:700–3.
138. Stammet P, Dankiewicz J, Nielsen N, Fays F, Collignon O, Hassager C, Wanscher M, Undèn J, Wetterslev J, Pellis T, Aneman A, Hovdenes J, Wise MP, Gilson G, Erlinge D, Horn J, Cronberg T, Kuiper M, Kjaergaard J, Gasche Y, Devaux Y, Friberg H; Target Temperature Management after Out-of-Hospital Cardiac Arrest (TTM) trial investigators. Protein S100 as outcome predictor after out-of-hospital cardiac arrest and targeted temperature management at 33 °C and 36 °C. *Crit Care*. 2017 Jun 20;21(1):153. doi: 10.1186/s13054-017-1729-7. PMID: 28629472; PMCID: PMC5477102.
139. Nehra G, Maloney BJ, Smith RR, Chumboatong W, Abner EL, Nelson PT, Bauer B, Hartz AMS. Plasma S100 β is a predictor for pathology and cognitive decline in Alzheimer's disease. *Fluids Barriers CNS*. 2025 Jan 9;22(1):4. doi: 10.1186/s12987-024-00615-8. PMID: 39789614; PMCID: PMC11720585.