UNIVERZITET U BEOGRADU

MEDICINSKI FAKULTET U BEOGRADU

VESNA V. STEVANOVIĆ

UTICAJ INHALACIONE PREMEDIKACIJE DEKSMEDETOMIDINOM NA PARAMETRE OKSIDATIVNOG I INFLAMATORNOG STRESA KOD TONZILOTOMIJE SA ADENOIDEKTOMIJOM U DEČIJEM UZRASTU

Doktorska disertacija

Beograd, 2026.

UNIVERSITY OF BELGRADE

FACULTY OF MEDICINE, BELGRADE

VESNA V. STEVANOVIĆ

THE IMPACT OF INHALATIONAL PREMEDICATION WITH DEXMEDETOMIDINE ON OXIDATIVE AND INFLAMMATORY STRESS PARAMETERS IN PEDIATRIC TONSILLECTOMY WITH ADENOIDECTOMY

Doctoral dissertation

Belgrade, 2026.

Mentori doktorske distertacije:

Doc dr sci med Marija Stević, specijalista anesteziologije sa reanimatologijom, Univerzitet u Beogradu Medicinski fakultet, Univerzitetska dečja klinika, Beograd

Prof dr sci med Aleksandar Vlahović, specijalista dečije i plastične hirurgije, Univerzitet u Beogradu Medicinski fakultet, Institut za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije „Dr Vukan Čupić", Beograd

Članovi komisije za odbranu doktorske disertacije:

Predsednik Prof dr Ivan Palibrk, Univerzitet u Beogradu Medicinski fakultet

Član Prof dr Ivan Soldatović, Univerzitet u Beogradu Medicinski fakultet

Član Prof dr Goran Rakić, Univerzitet u Novom Sadu Medicinski fakultet

Član Doc dr Miodrag Milenović**,** Univerzitet u Beogradu Medicinski fakultet

Član Doc dr Nikola Šutulović, Univerzitet u Beogradu Medicinski fakultet

Datum odbrane

Posveta

Doktorsku disertaciju povećujem mojim ljubljenim i najmilijim na zemlji i na nebu koji me vole, čuvaju i daju smisao mom životu.

Zahvalnosti

Neizmernu zahvalnost dugujem roditeljima bolesne dece koji su mi beskrajno verovali.

Zahvaljujem se rukovodećem kadru Instituta za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije ,,Dr Vukan Čupić" koji me je podržavao u svakom pogledu tokom doktorskih studija.

Mojim anesteziolozima, medicinskim sestrama i tehničarima Službe anestezije i intenzivne terapije, koji su moja najveća profesionalna podrška.

Službi ORL hirurgije za kolegijalost, strpljivost i želju da mi pomognu.

Mojim mentorima doc dr Mariji Stević i prof dr Aleksandru Vlahoviću za pomoć i podršku tokom stavaranja doktorske disertacije.

Prof dr Predragu Stevanoviću, mom učitelju i našem kućnom prijatelju, koji me je hrabrio sve ove godine i pokazao mi put.

Prof dr Dušici Simić, prof dr Goranu Rakiću i doc dr Miodragu Milenoviću, mojim kolegama i prijateljima što su videli potencijal ove doktorske disertacije.

Neizmerno hvala koautorima:kl ass dr Ani Mandraš, dr Ani Đurić, prof dr Ivanu Soldatoviću, dr Dragani Bojanin, dr Branku Lukiću, kao i mojoj voljenoj ćerki Nadji, suprugu Dejanu i ocu Velimiru koji su mi nesebično pomogli u objavljanju rada u stranom časopisu, što je bio najteži zadatak tokom ovog putovanja.

Filipu Ognjanoviću sa Medicinskog fakulteta u Beogradu koji nesebično pomaže doktorandima tokom studiranja.

Mojoj velikoj porodici i prijateljima koji su me hrabrili u lepim i tužnim danima.

UTICAJ INHALACIONE PREMEDIKACIJE DEKSMEDETOMIDINOM NA PARAMETRE OKSIDATIVNOG I INFLAMATORNOG STRESA KOD TONZILOTOMIJE SA ADENOIDEKTOMIJOM U DEČIJEM UZRASTU

Sažetak

Uvod: Deksmedetomidin, selektivni α_2 adrenergički agonista, ima široku upotrebu u kliničkoj anesteziji i jedinicama intenzivnog lečenja, jer izaziva stanje nalik spavanju, bez izazivanja respiratorne depresije. Ovaj efekat se ostvaruje delovanjem leka na α_2-adrenoreceptore, pretežno u plavom jedru *(lat.locus coeruleus)* u moždanom stablu, gde inhibira oslobađanje noradrenalina u dozno zavisnom maniru. Njegova upotreba postala je široko rasprostranjena među pedijatrijskim anesteziolozima zbog brojnih prednosti.

Ciljevi: Primarni cilj našeg istraživanja bio je da se proceni efekat inhaliranog deksmedetomidina, kao leka za premedikaciju, kod operisane dece (operacija: tonzilotomija sa adenoidektomijom) na parametre oksidativnog i inflamatornog stresa. Sekundarni ciljevi bili su procena uticaja leka na kliničke parametre: perioperativnu sedaciju, hemodinamiku i respiratornu funkciju, postoperativni delirijum, analgeziju, potrošnju opioida i učestalost komplikacija.

Metodologija: Deca uzrasta od 4 do 13 godina sa indikacijom za tonzilotomiju sa adenoidektomijom bila su randomizovana u dve grupe: grupu D tretiranu deksmedetomidinom i kontrolnu-placebo N grupu. Tokom procedure procenjivani su Ramsey skor sedacije, bispektralni indeks i vitalni parametri (puls, neinvazivni krvni pritisak, respiratorna frekvenca i saturacija hemoglobina kiseonikom) u definisanim perioperativnim vremenskim tačkama. Skor postoperativnog delirijuma i skor bola zabeleženi su 15 minuta nakon ekstubacije. Skor bola je praćen 12 sati postoperativno, na svaka tri sata. Uzimani su uzorci venske krvi pre i nakon operacije kako bi se procenila redoks homeostaza. Mereni su nivoi malondialdehida, azot monoksida, glutationa, tiolnih grupa, aktivnosti superoksid dismutaze i katalaze, kao i inflamatorni parametri: krvna slika, odnos neutrofila i limfocita, C-reaktivni protein i interleukin 6. Takođe beležene su perioperativne komplikacije i potrošnja opioida tokom hirurške intervencije.

Rezultati: Dobijeni rezultati pokazali su statistički značajnu razliku u postoperativnom nivou malondialdehida (MDA) između D i N grupe (MDA 88.93±1.19 vs 95.05±1.58 $p<0.001$, ΔMDA-0.32 vs 0.98±1.34 $p=0.014$), dok nije bilo značajnih razlika u drugim istraživanim oksidativnim, antioksidativnim i inflamatornim parametrima u plazmi. Pacijenti u obe grupe bili su hemodinamski i respiratorno stabilni. Pacijenti iz grupe D postigli su željeni nivo sedacije u poređenju sa kontrolnom grupom ($p<0.001$). Vrednosti bispektralnog indeksa su bile statistički značajno različite između D i N grupe 30 minuta nakon inhalacije (86.6±11.6 vs 98.1±1.2 $p<0.001$), ali nisu pokazale razlike tokom i nakon operativne procedure. Uočene su značajne razlike između dve grupe u kontroli bola pri buđenju i jedan sat nakon operacije (bol pri buđenju $p=0.024$; bol tokom prvog sata na odeljenju $p=0.039$). Potrošnja intraoperativnih opioida bila je manja u D grupi nego u N grupi (D vs N: fentanil u µg/kg srednja vrednost±SD 3.67±0.78 vs 3.94±1.12 $p=0.445$; alfentanil u µg/kg srednja vrednost±SD 2.02±1.85 vs 2.30±2.08 $p=0.691$), bez statističke značajnosti. Takođe, nisu uočene razlike u perioperativnim komplikacijama između grupa.

Zaključak: Inhalirani deksmedetomidin u dozi od 2 µg/kg u cilju premedikacije smanjuje pojedine markere oksidativnog stresa. Iako primenjena doza deksmedetomidina značajno ne utiče na nivo inflamatornog odgovora, značajno utiče na nivo perioperativne sedacije, pruža hemodinamsku i

respiratornu stabilnost, obezbeđuje efikasnu neposrednu postoperativnu analgeziju i smanjuje potrošnju analgetika uz minimalne komplikacije, što ga čini korisnim za kraće hirurške intervencije.

Ključne reči: Deksmedetomidin, pedijatrijska anestezija, oksidativni stres, inflamatorni odgovor, tonzilotomija, adenoidektomija, premedikacija, perioperativna sedacija, analgezija, potrošnja opioida

Naučna oblast: Medicina

Uža naučna oblast: Fiziološke nauke

UDK broj:

THE IMPACT OF INHALATIONAL PREMEDICATION WITH DEXMEDETOMIDINE ON OXIDATIVE AND INFLAMMATORY STRESS PARAMETERS IN PEDIATRIC TONSILLECTOMY WITH ADENOIDECTOMY

Summary

Background: Dexmedetomidine, a selective α_2 adrenergic agonist, is widely used in clinical anesthesia and intensive care units because it induces a sleep-like state without causing respiratory depression. This effect is mediated through its action on α_2-adrenoceptors, primarily in the locus coeruleus of the pons, where it inhibits norepinephrine release in a dose-dependent manner. Its use has become widespread among pediatric anesthesiologists due to its numerous benefits.

Aims: The primary goal of our research was to evaluate the effect of inhaled dexmedetomidine, as a premedication drug, in operated children (surgery:tonsillotomy with adenoidectomy) on the parameters of oxidative and inflammatory stress. Secondary objectives were to evaluate the drug's effect on clinical parameters such as perioperative sedation, hemodynamics, respiratory function, postoperative delirium, analgesia, opioid consumption, and frequency of complications.

Metodology: Children aged 4-13 years with an indication for tonsillotomy with adenoidectomy were randomized into two groups: D–dexmedetomidine treated group and N – control, placebo group. During the procedure Ramsey's sedation score, bispectral index, and vital signs (pulse, noninvasive blood pressure, respiratory rate and hemoglobin oxygen saturation) were monitored perioperatively in defined time points. After 15 minutes of extubation, the postoperative delirium score and pain score were noticed. Pain scores were monitored for up to 12 postoperative hours, every three hours on the ward. Venous blood samples were taken before intervention and after surgery to evaluate redox homeostasis. Levels of malondialdehyde, nitrogen monoxide, glutathione and sulfhydryl groups and the activity of superoxide dismutase and catalase as well as the inflammatory parameters: blood count, neutrophile/lymphocyte ratio, C-reactive protein and Interleukin 6 were measured. Perioperative complications as well as the consumption of opioids, were noted.

Results: The obtained results of oxidative stress and inflammatory response markers showed that there was a statistically significant difference in the MDA level between D and N groups (MDA 88.93±1.19 vs 95.05±1.58 $p<0.001$, ΔMDA-0.32 vs 0.98±1.34 $p=0.014$), with no difference observed in other investigated oxidative, antioxidative and inflammatory parameters in plasma samples. Patients in both groups were hemodynamically and respiratory stable. Still, the patients in the treated (D) group achieved the desired level of sedation compared to the control group ($p <0.001$). The values of bispectral index were statistically significantly different between the D and N groups 30 minutes after inhalation (86.6±11.6 vs 98.1±1.2 $p<0.001$), but showed no differences during and after the surgical procedure. There was a significant difference between the two groups in pain control upon awakening and one hour after the operation, respectively (pain on awakening $p=0.024$; pain during the first hour of stay in the ward $p=0.039$). The consumption of intraoperative opioids was lower in the D group than in the N group (D vs N group: fentanyl in μg/kg mean 3.67 ±0.78 vs 3.94 ±1.12 $p=0.445$, i.e., alfentanil in μg/kg mean 2.02±1.85 vs 2.30±2.08 $p=0.691$), without statistical significance. Also, there were no differences in observed perioperative complications between groups.

Conclusion: Inhaled dexmedetomidine at a dose of 2 μg/kg as premedication reduces oxidative stress. While it does not significantly impact inflammatory response, it significantly enhances perioperative

sedation, provides hemodynamic and respiratory stability, offers effective immediate postoperative analgesia, and reduces opioid consumption with minimal complications. These attributes make it especially useful for shorter surgical interventions.

Keywords: Dexmedetomidine, pediatric anesthesia, oxidative stress, inflammatory response, tonsillotomy, adenoidectomy, premedication, perioperative sedation, analgesia, opioid consumption

Scientific field: Medicine

Specific scientific field: Physiological sciences

UDC number:

SADRŽAJ

1.UVOD 1
1.1. ZNAČAJ PREMEDIKACIJE U PEDIJATRIJSKOJ ANESTEZIJI 3
1.1.1. Putevi administracije lekova za premedikaciju kod pedijatrijskih pacijenata 3
1.2.DEKSMEDETOMIDIN U PEDIJATRIJSKOJ ANESTEZIJI 3
1.2.1. Farmakodinamika DEX-a 4
1.2.2. Farmakokinetika DEX-a 7
1.2.3. Indikacije za primenu DEX-a u dečijem uzrastu 9
1.2.4. Preporučene doze DEX-a u dečijem uzrastu 11
1.3. OKSIDATIVNI STRES I ANTIOKSIDATIVNA ODBRANA 12
1.3.1. Oksidativni stres i anestezija 14
1.4. METABOLIČKI I SISTEMSKI INFLAMATORNI ODGOVOR NA HIRURGIJU I ANESTEZIJU 15
1.4.1. Hirurški stres i neurohumoralni odgovor 16
1.4.2. Hirurški stres i imunološki odgovor organizma 17
1.4.3.Uticaj anestezije na metabolički i inflamatorni stres 18
1.4.4.DEX: uticaj na perioperativni stres, inflamaciju i imuni odgovor 18
1.5. ADENOIDEKTOMIJA SA TONZILOTOMIJOM U PEDIJATRIJSKIH PACIJENATA 20
2.CILJEVI ISTRAŽIVANJA 21
3. MATERIJAL I METODE 25
3.1.Kriterijumi za uključivanje u studiju 27
3.2.Kriterijumi za isključivanje iz studije 27
3.3.Randomizacija 27
3.4.Protokol studije 28
3.5.Priprema uzoraka venske krvi 30
3.5.1.Određivanje MDA 30
3.5.2.Određivanje azot-monoksida (NO) 30
3.5.3.Određivanje ukupnog glutationa (tGSH) 31
3.5.4.Određivanje ukupne aktivnosti superoksid-dismutaze (tSOD) 31
3.5.5.Određivanje aktivnosti katalaze (CAT) 31
3.5.6.Određivanje sulfhidrilnih (-SH) grupa 31
3.5.7.Enzimski imunoesej (ELISA) za interleukin-6 31

3.6.Statistička obrada podataka 32
4.REZULTATI 33
5.DISKUSIJA 45
6. ZAKLJUČCI 55
7. LITERATURA 59

1.UVOD

1.1. ZNAČAJ PREMEDIKACIJE U PEDIJATRIJSKOJ ANESTEZIJI

Premedikacija je neodvojivi deo procesa anestezije. Svaka medicinska procedura narušava integritet tela i duše, a kada su deca u pitanju u patnji su i bolesno dete i porodica. Dečiji strahovi mogu imati dugoročne posledice na psihički razvoj ličnosti. Smatra se da više od 60% dece u ovim okolnostima pokazuje anksioznost, a čak 20% zahteva medikamentoznu intervenciju (1,2). Zbog stresa dete je agitirano, plačljivo, odbija da jede, ima napade panike, povećano je lučenje hormona stresa i želudačne kiseline, prisutna je nesanica, povećana je reaktivnost disajnih puteva i postoji mentalna iscrpljenost. Dete ne sarađuje, odbija pomoć medicinskog osoblja zbog čega je teško odvojiti dete od roditelja, postaviti monitoring ili plasirati vensku liniju. Stoga su primarni ciljevi premedikacije anksioliza preemptivna analgezija i amnezija, što povoljno utiče na smanjenje incidence komplikacija, kontrolu bola i sveukupne troškove lečenja, a pacijentu pruža značajan benefit i satisfakciju (3,4). Premedikacija se određuje po individualnim zahtevima pacijenta (telesna masa, psihološki profil i kognitivne sposobosti deteta, tip i hitnost hirurške intervencije, komorbiditeti, prethodne hospitalizacije, uzrast deteta). Premedikacija podrazumeva psihološku pripremu deteta i primenu anksiolitika, analgetika, antiholinergika, antiemetika, beta blokatora, H_2 blokatora i antibiotika datih u profilaktičke svrhe. Administracija lekova za premedikaciju zahteva medicinski nadzor deteta na matičnom odeljenju ili u sobi za indukciju u anesteziju, jer su respiratorni incidenti i smrtni ishodi mogući u najmlađe i teško bolesne dece (58). Kontraindikacije za primenu anksiolitika su otežano uspostavljanje disajnog puta, rizik od aspiracije, opstruktivne noćne apneje, povećan intrakranijalni pritisak, snižen nivo svesti, desaturacija, infekcija gornjih disajnih puteva, alergija ili sepsa (5).

Premedikaciju treba dati na vreme, da bi lekovi ispoljili maksimum dejstva neposredno pred indukciju u anesteziju. Takođe je važno da je dete pripremljeno za elektivnu hiruršku proceduru po protokolu za neuzimanje hrane i tečnosti pre primene lekova za premedikaciju (6-8). Za premedikaciju dece najčešće se koriste benzodiazepini, barbiturati, hloral-hidrat, a nešto ređe melatonin, triklofos-natrijum, antihistaminici (trimeprazin), opioidi i ketamin. U novije vreme veliku popularnost u pedijatrijskoj anesteziji pokazuju alfa$_2$ agonisti (deksmedetomidin i klonidin).

1.1.1. Putevi administracije lekova za premedikaciju kod pedijatrijskih pacijenata

Kod dece starije od devet meseci lekovi za premedikaciju se administriraju u različitim formulacijama primerenim uzrastu. Najčešće se daju oralnim putem. Alternativni putevi administracije lekova su rektalni, sublingvalni, bukalni, transdermalni, nazalni put i u novije vreme nebulizacijom.

1.2.DEKSMEDETOMIDIN U PEDIJATRIJSKOJ ANESTEZIJI

Deksmedetomidin (DEX) selektivni α_2 adrenergički agonista, ima široku upotrebu u kliničkoj anesteziji i jedinicama intenzivnog lečenja još od 1999.godine. Američka Uprava za hranu i lekove (*engl. Food and Drug Administration – FDA, United States of America – USA*) od 2009. godine dozvoljava upotrebu ovog leka za sedaciju odraslih pacijenata u stanju opšte anestezije i na mehaničkoj ventilaciji, dok slične zdravstvene organizacije Evropske Unije donose ovakvu odluku tek 2011. godine (9,10). Bezbednost primene DEX-a pokazana je na brojnim kliničkim studijama kod dece različitog uzrasta, tako da je pitanje dana kada će lista FDA i drugih sličnih organizacija biti proširena za upotrebu ovog leka kod dece (11,12).

1.2.1. Farmakodinamika DEX-a

Alfa adrenergički agonisti mogu pripadati imidazolinima, feniletilaminima ili oksalozepinima. DEX i klonidin pripadaju imidazolinima i imaju veliku selektivnost ka α_2 adrenergičkim receptorima, pri čemu je DEX kompletni α_2 agonista (odnos selektivnosti α_2:α_1 je 1620:1). DEX je sa hemijskog stanovišta deksto-enantiomer medetomidina: 4-[(1S)-1-)2,3 dimetilfenil)etil]-1H-imidazol sa hemijskom formulom $C_{13}H_{16}N_2$ (13,14).

DEX različitim molekularnim mehanizmima deluje na mnogobojne funkcije organizma preko α_2 adrenergičkih receptora koji su kao izo-receptori (α_2A, α_2B i α_2C) zastupljeni u krvnim sudovima, centralnom nervnom sistemu, autonomnim ganglijama, očima i vitalnim organima. Stimulacijom α_2A receptora koji se nalaze se u centralnom nervnom sistemu (mozgu, kičmenoj moždini i plavom jedru) molekuli DEX-a utiču na budnost i pažnju, proces analgezije, obrasce ponašanja, simpatikolizu i neuroprotekciju (15,16). Delovanjem DEX-a na α_2B receptore u jetri, talamusu, srcu i krvnim sudovima nastaju vazokonstrikcija sa inicijalnom hipertenzijom, promene termoregulacije i antinociceptivni efekti. U trombocitima, plavom jedru, hipokampusu i bazalnim ganglijama najviše su zastupljeni α_2C receptori. Njihovom stimulacijom nastaju modulacija dopaminergičke neurotransmisije, promene u ponašanju, anksioloza, analgezija, sedacija i hipnoza. Farmakološko delovanje DEX-a posledica je interakcije stimulativnih efekata leka na sva tri subtipa α_2 receptora (17).

Sa molekularnog aspekta DEX deluje preko postsinaptičkih α_2 adrenergičkih receptora na aktivnost Gi proteina inhibišući aktivnost adenil-ciklaze, čime indirektno utiče na smanjenje intracelularne proizvodnje cikličnog adenozin monofosfata (cAMP) i cAMP protein zavisne kinaze. S druge strane, DEX deluje i preko Go proteina blokirajući translokaciju jona kalcijuma (Ca^{2+}) čime inhibira aktivnost fosfolipaze i posledično aktivnost protein kinaze C (PKC). DEX se osim za α_2 adrenergičke receptore vezuje i za imidazolinske receptore (subtipovi I_1, I_2 i I_3). Ciljna grupa su I_2 receptori koji se nalaze na spoljašnosti mitohondrija i čijom aktivacijom nastaje influks jona Ca^{2+} koji štiti nervne ćelije od oštećenja. Ovi receptori se prevashodno nalaze u produženoj moždini i frontalnom korteksu (18).

U zavisnosti od zastupljenosti adrenergičkih i imidazolinskih receptora u tkivima, verifikuju se različite biološke i kliničke reakcije organizma. Antinflamatorno i antiapoptotično dejstvo aktivacijom endotelne azot-oksid sintetaze (eNOS), kao i anti – apoptoznih (*engl*. *pro- survival)* kinaza su glavni biološki efekti DEX dokazani brojnim kliničkim studijama (19).

1.2.1.1. Dejstvo DEX-a na nervni sistem

Protektivno dejstvo DEX na nervno tkivo objašnjava se redukcijom centralne i periferne produkcije noradrenalina (što smanjuje vaskularni spazam na nivou krvnih sudova mozga), inhibicijom oslobađanja glutamata kao ekscitatornog neurotransmitera, povećanim oslobađanjem gama aminobuterične kiseline (GABA) i aktivacijom $GABA_A$ receptora. Njegovo antiinflamatorno i antiapoptotično dejstvo ima velikog značaja u neuroinflamaciji posle ishemije, hipoksije ili zbog delovanja anestetika(16). Smatra se da DEX to ostvaruje aktivacijom α_2A podtipa adrenergičkih receptora. Antinflamatorno dejstvo od značaja za nervni sistem DEX uzrokuje smanjujući aktivnost proinflamatornih citokina: interleukina IL-1ß, IL 6, faktora nekroze tumora alfa (*engl. Tumor Necrosis Factor-alpha* - TNF-α) i nuklearnog faktora kapa B (*engl*. *Nuclear Factor kappa* - *B*-NF - ƙB), dok istovremeno stimuliše proizvodnju moždanog neurotrofičnog faktora (*engl. Brain-Derived Neurotrophic Factor* - BDNF) koji ima značajnu ulogu u sinaptičkoj plastičnosti, aksonalnom rastu i neuroprotekciji. Takođe neuroprotektivno dejstvo DEX pokazuje vezujući se za imidazolinski receptor I_1 čime moduliše histonsku acetilaciju (20). DEX smanjuje oksidativni stres, kako sistemski tako i lokalno u mozgu, povećavajući razlaganje štetnih

slobodnih radikala (21). Smatra se ovaj lek smanjuje neurotoksičnost anestetika i utiče na sinapsnu plastičnost, što ima velikog značaja kod njihove primene u dece mlađe od tri godine i fetusa u zadnjem trimestru trudnoće, obzirom da je FDA ukazala na štetne posledice primene određenih anestetika na kognitivni razvoj dece (22,23).

1.2.1.2. Dejstvo DEX-a na kardiorespiratornu funkciju

Perioperativna primena DEX povoljno utiče na hemodinamiku i smanjuje stres odgovor organizma na intubaciju i hiruršku traumu. Kardioprotektivni benefiti su posledica složenih procesa antiapopotoze i antinflamatornog delovanja, kao i inhibicije centralnog oslobađanja noradrenalina zbog aktivacije α_2 receptora u vazomotornom centru u produženoj moždini, što smanjuje ekscitaciju simpatičkog nervnog sistema i sklonost miokarda ka aritmijama i ishemiji. Bifazični efekti na krvni pritisak i bradikardija viđaju se i kod odraslih i kod dece primenom većih doza DEX-a, pa zaključujemo da su hemodinamski efekti dozno zavisni. Hipertenzija nastaje aktivacijom α_2B receptora primenom visokih doza DEX-a, dok hipotenziju viđamo zbog centralno izazvane simpatikolize i inhibicije neurotransmisije u simpatičkim nervima. U slučaju razvoja hipotenzije preporučuje se bolusna primena kristaloidnih rastvora kao prva terapijska mera. Bradikardija do 30% od inicijalnih vrednosti se očekuje kod primene DEX-a i izaziva je smanjenje simpatičkog tonusa, aktivacija barorefleksa i pojačana vagalna aktivnost. DEX može dati i elektrokardiografske (EKG) abnormalnosti tipa atrijalne fibrilacije, supraventrikularnih aritmija, ventrikularnih poremećaja ritma, ekstrasistola, produženja R-R i Q-T intervala, inverzije T talasa ili AV blokove, sinkopu, srčanu slabost, torscades de pointes i srčani zastoj. Hemodinamska nestabilnost uzrokovana je aktivacijom α_2 adrenergičkih receptora i manifestuje se vazokonstrikcijom, hipertenzijom i refleksnom bradikardijom. Zbog mogućnosti predoziranja i ispoljavanja poremećaja srčanog ritma neophodan je EKG monitoring pacijenta tokom primene leka. Ne postoji specifičan antidot za pomenute efekte u humanoj medicini, osim isključenja leka. U veterinarskoj praksi u cilju rešavnja pomenutih problema u upotrebi je atipamezol, selektivni α_2 antagonist (24). Zbog pomenutih neželjenih efekata DEX se ne preporučuje kod dece koja su na terapiji digoksinom, kacijumskim blokatorima, beta blokatorima ili drugim lekovima koji utiču na hemodinamiku i srčani ritam. Ukoliko bi se glikopirolat u malim dozama dao detetu za terapiju bradikardije koju je izazvao DEX, mogla bi nastupiti ozbiljna hipertenzija (25).

Studije su pokazale protektivno dejstvo DEX-a na plućni parenhim u smislu smanjenja lokalnog oksidativnog stresa i disfunkcije mitohondrija, antinflamatornog delovanja i antiapoptoze koji se viđaju u različitim stanjima vezanim za plućnu patologiju (26). Primena DEX-a, posebno topikalno, pokazala je smanjenje hemodinamskog stresa prilikom intubacije, bolju toleranciju tubusa kod pacijenta, smanjenje minimalne alveolarne koncentracije (MAK) za sevofluran, kao i smanjenu aktivnost laringealnih refleksa (27). Studije koje su rađene na životinjama pokazale su prolazno povećanje srednjeg arterijskog pritiska u arteriji pulmonalis i plućne vaskularne rezistence u slučaju brzog davanja i korišćenja većih doza leka. Neophodna su dodatna ispitivanja na ljudima, posebno deci, koja bi ispitala uticaj DEX na plućnu hemodinamiku u različitim patološkim stanjima. U dečijem uzrastu izraženiji su dozno zavisni neželjeni događaji tipa bradipneje, respiratorne depresije i hipoksije nego kod odraslih osoba. Izazivajući sedativni efekat DEX izaziva hiperkapnijski fenomen, koji je ekvivalentan prirodnom snu kada parcijalni pritisak ugljen - dioksida (pCO_2) poraste za 3-4 mmHg uz diskretan pad disajnog volumena i porast disajne frekvence (28). DEX indirektnim delovanjem popravlja plućnu vazokonstrikciju, oksigenaciju i hipoksične epizode u toku anestezije koje može izazvati upotreba inhalacionih anestetika i propofola. Direktinim, topikalnim delovanjem molekula DEX-a nakon inhalacije na α_2 adrenergičke receptore u plućima nastaje relaksacija glatkih mišića bronha, što izaziva bronhodilatatorni efekat i smanjuje epizode kašlja nakon manipulacija sa disajnim putevima (29).

1.2.1.3. Dejstvo DEX-a na bubrežnu funkciju

Renoprotektivno dejstvo DEX u samom bubregu nastaje usled bolje lokalne prokrvljenosti - zbog vazodilatacije, redukuje se sekrecija vazopresina, popravlja se glomerulna filtracija i povećava diureza. Ovu medikamentozno izazvanu poliuriju verifikujemo smanjenjem osmolarnosti urina, povećanjem koncentracije natrijuma u serumu i smanjenjem specifične težine urina. Isključivanjem leka poliurija prestaje za 24h (30). Renoprotektivni efekti posebno su vidljivi kod kontrastnih snimanja bubrega, kada primena DEX-a kod dece uzrasta 6 meseci do 6 godina smanjuje vrednosti markera akutne renalne povrede. Osim toga DEX-om izazvani antinflamatorni i antiapoptotični procesi i smanjenje lokalnog oksidativnog stresa doprinose očuvanju funkcije ne samo bubrega, već i jetre i tankih creva, posebno u stanjima ishemijsko-reperfuzionih povreda, hiperkoagulabilnosti i intestinalne postoperativne pareze (31). Svi pomenuti protektivni efekti DEX-a su dozno i vremenski zavisni (bolji protektivni efekti se postižu se preoperativnom primenom leka, nego primenom u postoperativnom periodu) (16).

1.2.1.4. Sedativno i hipnotičko dejstvo DEX-a

Sedativno i hipnotičko dejstvo DEX ostvaruje se vezivanjem njegovih molekula za pre i postsinaptičke α_2-adrenergičke receptore u plavom jedru u centralnom nervnom sistemu, čime se inhibira oslobađanje noradrenalina. Ova inhibicija dovodi do pojačanog oslobađanja GABA kao inhibitornog neurotransmitera. Kao posledica navedenih neurohemijskih promena dolazi do smanjenja aktivnosti simpatičkog nervnog sistema i redukovanog oslobađanja cirkulišućih kateholamina, što rezultuje postizanjem sedativnog efekta, ali i hemodinamske stabilnosti kod pacijenata. Nebulizovani DEX izaziva moždanu aktivnost sličnu onoj tokom prirodnog sna, čime se potencijalno smanjuje rizik od dezorijentacije. Zbog takvog mehanizma delovanja primena DEX-a smatra se efikasnom metodom premedikacije kod pedijatrijskih pacijenata (32). U kliničkoj praksi sedativno dejstvo DEX-a se koristi u jedinicama za intenzivno lečenje odraslih i dece, tokom izvođenja proceduralne sedacije i hirurških procedura. U zavisnosti od načina aplikacije i doze mogu se postići svi stadijumi sedacije (33). Sedativni efekat i pojava neželjenih nuspojava tokom primene DEX-a su dozno zavisne. Sedacija se procenjuje subjektivno, upotrebom Ramsey skora sedacije i objektivno, upotrebom bispektralnog indeksa (BIS).

U savremenoj anesteziološkoj praksi, BIS monitoring se primenjuje kao pomoćni alat za titriranje anestetika, kao monitor dubine sedacije i anestezije, odnosno gubitka svesti sa ciljem minimiziranja rizika od avernesa. BIS nije jednako pouzdan kod svih anestetika, posebno kod NMDA antagonista poput ketamina i kod N_2O, zbog specifičnih elektroencefalografskih obrazaca koje ovi agensi indukuju (34). Primenom DEX kod dece beleže se promene na elektroencefalografskom zapisu (EEG) slične non REM fazi spavanja. Kod odraslih osoba su kontinuiranom intravenskom (i.v.) primenom DEX EEG monitoringom beleženi spori delta i beta talasi preko celog skalpa, povećani su teta talasi u okcipitalnom regionu, kao i šiljci u frontalnim regionima, što se sve zajedno pripisuje normalnom snu.

1.2.1.5. Analgetsko dejstvo DEX-a

Mehanizam analgetskog dejstva DEX ostvaruje se na nekoliko nivoa: centralnom (supraspinalnom), spinalnom i perifernom nivou (35). Centralni mehanizam podrazumeva aktivaciju α_2 receptora u plavom jedru sa hiperpolarizacijom noradrenergičkih neurona. Delovanjem na spinalnom nivou molekuli DEX inhibiraju presinaptičko oslobađanje ekcitatornih neurotransmitera iz primarnih aferentnih vlakana, dok na postsinaptičkom nivou doprinose hiperpolarizaciji neurona što slabi prenos nociceptivnih impulsa. Periferno dejstvo DEX može biti direktno delujući na periferni nerv ili indirektno putem lokalnih hemodinamskih efekata, što se naročito vidi kada se DEX koristi kao adjuvantni lek u regionalnim tehnikama anestezije. Postoje radovi koji DEX opisuju kao lek koji daje modulaciju neuroinflamacije što

takođe može doprineti smanjenju hiperalgezije/alodinije u određenim modelima bola (36). Nivo analgezije izazvane samo DEX je diskutabilan, ali je studijama dokazano da je potreba za opioidima (morfin) u postoperativnom periodu manja do 66% kada se DEX koristi kao adjuvatni lek (37). Neki autori smatraju da je analgetsko delovanje DEX isključivo lokalno, na mestu aplikacije (38).

1.2.1.6. Neželjena dejstva DEX-a

Dokazana su neželjena dejstva DEX-a u vidu vrtoglavice, hipoksije, muke, povraćanja, suvoće usta, grčeva u mišićima, preznojavanja, agitacije, kijanja i opstipacije koji se češće viđaju kod dece mlađe od jedne godine (39,40). Nešto ređe registruju se problemi sa glikoregulacijom, reakcija na lek (eozinofilija, sistemska reakcija, anafilaksija), fulminantni hepatitis, adrenalna insuficijencija i opstrukcija gornjih disajnih puteva. Najčešći neuropsihijatrijski događaji bili su cerebralni infarkt, encefalopatija, konfuzija, anksioznost, konvulzije, komunikacione teškoće i psihoza (41). Molekuli DEX-a deluju na hipotalamus modulišući sekreciju i aktivnost neurotransmitera koji učestvuju u termoregulaciji što uzrokuje disregulaciju telesne temperature. Zbog toga mogu nastupiti hipotermija, koja je opisana u prevremeno rođene dece koja su primala epiduralnu anesteziju i i.v. DEX, ali i hipertermija, posebno kod kontinuirane i.v. upotrebe leka kod pacijenata u jedinicama za intenzivno lečenje. Dejstvom leka na centralne α_2 adrenergičke receptore posledično se smanjuje prag za vazokonstrikciju i drhtanje, što utiče na kapacitete organizma da održi normotermiju. Hipertermija tokom primene DEX može biti posledica alergijske manifestacije. To je razlog zašto je neophodan i monitoring telesne temperature tokom primene DEX-a (42,43).

1.2.2. Farmakokinetika DEX-a

Farmakokinetika DEX-a zavisi od funkcije jetre, nivoa albumina u plazmi, udarnog volumena, veličine organizma i uzrasnih specifičnosti. U odraslih osoba poluživot distribucije je 6-7 minuta, a poluživot eliminacije 2,1-3,1 sati. Farmakokonetika DEX je linearna u dvo-kompartmentnom modelu kako za i.v. upotrebu tako i nazalnom aplikacijom (44).

1.2.2.1. Načini primene i bioraspoloživost DEX-a

Lek se primenjuje i.v., intramuskularno, oralno, nazalno, bukalno, transdermalno, rektalno ili kao adjuvantni lek uz lokalni anestetik kod tehnika periferne regionalne anestezije i neuroaksijalne anestezije. Bioraspoloživost DEX-a nakon bukalne primene iznosi približno 82%, dok je nakon intranazalne primene oko 65%. Oralna primena ima znatno nižu bioraspoloživost, približno oko 16%, zbog izraženog metabolizma prvog prolaza (45). Nakon nazalne primene DEX-a u vidu kapi ili atomizerom maksimum plazma koncentacije DEX-a nastaje nakon 38 minuta od primene leka sa bioraspoloživošću od 82% (46). DEX se efikasno resorbuje preko nazalne i bukalne sluznice, pri čemu bukalna primena može ostvariti višu sistemsku raspoloživost u odnosu na intranazalnu administraciju. Lek veoma brzo preko nazalne sluznice dospeva do ciljne zone u mozgu i zato sedativne efekte viđamo promptno. Značajna činjenica je da molekuli leka na ovaj način zaobilaze enterohepatičnu cirkulaciju. Postoji nekoliko studija o inhalacionoj upotrebi DEX-a kod dece, što je korisna alternativa drugim putevima administracije u cilju premedikacije (47, 48).

Kako većina dece tokom detinjstva ima ponovljena iskustva sa inhalacijama u kućnim uslovima, novije studije pokazale su benefit od inhalacione premedikacije. Veličina kapljica koje se formiraju u nebulizatorima utiču na moć absorpcije. Kapljice veće od 10µm ostaju u ustima i grlu, kapljice veličine od 5-10 µm ostaju u gornjim disajnim putevima, a tek manje od 5 µm odlaze u donje disajne puteve, što čini 10% od ukupne doze datog leka koji dospeva do pluća. Vreme nastajanja efekata nebulizacije nije

ista za sve lekove, što je u slučaju lekova za premedikaciju pokazala studija Abdela-Ghaffara i saradnika za DEX, ketamin i midazolam. Autori su pokazali da je premedikacija DEX-om efikasnija, da sedacija brže nastupa, da se skraćuje vreme oporavka i da je postoperativna agitacija manje izražena u odnosu na ketamin i midazolam (48). Na apsorpciju i distribuciju nebulizovanog leka utiče disajni obrazac deteta, stanje respiratorne mukoze, kao i anatomija gornjih disajnih puteva. Inhalacioni put administracije leka može se koristiti putem maske, nazalnih i oralnih nastavaka, kod intubiranih i traheotomisanih pacijenata, tokom mehaničke ventilacije u jedinicama za intenzivno lečenje ili tokom anestezije. Ovlaživanje sistema za isporuku inhaliranog leka povećava veličinu čestica stvorenih u nebulizatoru. Gustina gasne smeše koja se udiše može biti drugačija ako se umesto vazduha koristi kiseonik ili kiseonik sa helijumom kao nosačima čestica leka. Za lekove koji se koriste u cilju premedikacije brojne studije dokazuju da inhalacioni put ima prednost kod pedijatrijskih pacijenata. Istraživanja se odnose na primenu midazolama, ketamna, fentanila i DEX-a (Tabela 1)(49).

Tabela 1. Premedikacija midazolamom, ketaminom, DEX-om i fentanilom u pedijatrijskih pacijenata– putevi administracije i doze lekova

Lek	**Put primene leka**	**Doza**
Midazolam	oralno	0,25-0,75mg/kg
	nazalno	0,2-0,3 mg/kg
	rektalno	0,5-1 mg/kg
	intravenski	0,1-0,2 mg/kg
	intramuskularno	0,1-0,15 mg/kg
	sublingvalno	0,2-0,3 mg/kg
	nebulizacijom	0,2 mg/kg
Ketamin	oralno	3-6 mg/kg
	nazalno	3-6 mg/kg
	rektalno	5-10 mg/kg
	intravenski	0,25-0,5 mg/kg
	intramuskularno	1-10 mg/kg
	nebulizacijom	2 mg/kg
Deksmedetomidin	oralno	2-4 µg/kg
	intravenski	0,5-1 µg/kg tokom 10-20 minuta
	nazalno	1-3 µg/kg
	bukalno	1-1,5 µg/kg
	nebulizacijom	2 µg/kg
Fentanil	oralno-u vidu lizalice	15-20 µg/kg
	nazalno	1,5 µg/kg
	nebulizacijom	2-4 µg/kg

Napomena: Doze su izražene po kilogramu telesne mase: mg/kg – miligram po kilogramu telesne mase; µg/kg – mikrogram po kilogramu telesne mase.

Prilagođeno prema Stevanović V i saradnicima (49).

Primena DEX-a u premedikaciji korisna jer izaziva sedaciju, pruža hemodinamsku stabilnost i odsustvo respiratorne depresije, smanjenje nivo stresa od laringoskopije i intubacije kod pacijenata svih uzrasta. Inhalaciona primena DEX-a u pedijatrijskoj anesteziji pokazala je slične dobrobiti kao i i.v. administracija, ali je psihološki stres za dete mnogo manji (50-53).

1.2.2.3. Volumen distribucije, klirens i izlučivanje DEX-a

Oko 94% molekula leka se vezuje za albumin i α1 glikoprotein u plazmi; volumen distribucije kod zdravih ljudi je 1,31-2,46 L/kg: klirens leka je 8-12ml/kg/min (18). Kod dece uzrasta 2 meseca do 6 godina plazma klirens DEX-a u odnosu na telesnu masu je veći u odnosu na stariju decu (33). Novorođena deca su posebno osetljiva na DEX zbog nedovoljno razvijenih funkcija jetre, odnosa telesnih tečnosti, rasporeda masti i vrednosti albumina u plazmi. Posebno su osetljiva prevremeno rođena deca zbog smanjenog klirensa leka i dužeg poluživota eliminacije u odnosu na terminsku decu (54).

DEX se metaboliše u jetri procesima glukuronidacije, metilacije i hidroksilacije, pa se 95% neaktivnih metabolita ekskretuje bubrezima. Jedan procenat leka se eliminiše u nepromenjenom stanju urinom i stolicom (4%). Inaktivni metaboliti ne pokazuju toksičnost. Farmakokinetika DEX-a kod dece pokazuje sličan farmakokinetički model kao u odraslih (vezivanje za proteine plazme je oko 92,6%, poluvreme eliminacije 1,8h - 2,65 h kod dece od 2-12 godina, odnosno u dece mlađe od 2 godine oko 83 minuta (55,56). Deca zahtevaju veće doze DEX-a od odraslih po kilogramu telesne mase zbog većeg volumena distibucije u dečijem uzrastu (57). Način administracije leka takođe utiče na dozu leka. Poluvreme eliminacije leka zavisi od uzrasta deteta.

1.2.3. Indikacije za primenu DEX-a u dečijem uzrastu

DEX se kod pedijatrijskih bolesnika najčešće koristi za izvođenje preceduralne sedacije, premedikacije, kao adjuvantni lek tokom opšte i regionalne anestezije, za sedaciju u jedinici intenzivnog lečenja, u terapiji hroničnog bola i u palijativnom zbrinjavanju dece. Doze koje se koriste u pedijatrijskoj populaciji su širokog raspona. Veoma retko se korisiti samostalno, jer su potrebne veće doze DEX-a koje dokazano daju hipertenziju i bradikardiju. Lek se najčešće primenjuje kod dece starije od jedne godine. Idealan vremenski period trajanja procedure za koji se preporučuje primena DEX-a je do dva sata.

Primenom DEX u cilju anksiolize i premedikacije lakše je odvajanje dece od roditelja u preoperativnom periodu (57). DEX se koristi za sprovođenje neproceduralne sedacije kod kompjuterizovane tomografije i nuklearne magnetne rezonance, transezofagealne ehokardiografije ili po Li-ju i saradnicima tokom merenja plućnih funkcija u dečijem uzrastu (58). Koroglu, Berkenbosch i Mason sa saradnicima su svojim istraživanjima pokazali da je DEX bezbedan lek za neproceduralnu sedaciju kod dece svih uzrasta (59,60,25).

Što se tiče proceduralne sedacije, kada je reč o efektima DEX-a, uočićemo da su rezultati oprečni. Hasanin i saradnici, kao i Jalowiecki i saradnici tvrde da DEX nije lek izbora za kolonoskopske i gornje endoskopske procedure (61,62). Jooste i saradnici suprotno, daju prednost DEX-u za izvođenje endoskopskih intubacija kod pedijatrijskih pacijenata koji imaju problema sa cervikalnom kičmom (63). Najveći broj studija kod dece istraživao je uticaj kombinacije DEX sa ketaminom ili propofolom tokom kateterizacija srca, gde se došlo do zaključka da je idealna kombinacija DEX sa ketaminom, jer se hemodinamski efekti oba leka balansiraju. Iako je procedura minimalno invazivna ona je bolna, pa zahteva kombinaciju DEX-a sa drugim lekovima. DEX se najčešće koristi u kombinaciji sa benzodiazepinima, opioidima, propofolom, ketaminom, sevofluranom ili azot oksidulom (64). Zbog svojih osobina DEX se može koristiti u dnevnoj hirurgiji za analgosedaciju i preproceduralnu analgeziju za lumbalne punkcije, aspiracije kostne srži, previjanja opečenih površina, torakalne drenaže, plasiranje stalnih centralnih venskih katetetera i druge intervente procedure (65).

Intraoperativna primena DEX poželjna je prilikom manipulacija sa disajnim putevima (rigidna bronhoskopija, lečenja disfonije, kod laringoplastike i drugih invazivnih procedura na disajnim

putevima). DEX smanjuje aktivnost refleksa disajnog puta, pružajući stabilnu hemodinamiku bez izazivanja respiratorne depresije. Veliku korist od primene DEX imaju pacijenti koji će biti podvrgnuti operacijama na kičmenim pršljenovima tipa fuzija, jer se smanjuje ukupna potrošnja sevoflurana i propofola. Ovaj efekat omogućava intraoperativno buđenje pacijenta i kontrolisanu hipotenziju koja je posebno korisna kod operacija prednje fuzije kičmenih pršljenova u dozi od 0,2-0,7μg/kg/h i.v. (66). DEX se često koristi u kombinaciji sa remifentanilom za ovu vrstu hirurške intervencije.
U pedijatrijskoj neurohirurgiji DEX se pokazao koristan za potrebe mapiranja korteksa mozga kod operativnog lečenja epilepsija kada je potrebno dete probuditi u toku anestezije. Za ovakvu vrstu intervencije, preporučene doze DEXa su 0,1-0,3μg/kg/h i.v. (67).
Zbog veoma povoljnih osobina koje se tiču hemodinamske i neuroendokrine stabilnosti, DEX se preporučuje u dečijoj kardiohirurgiji imajući u vidu osetljivost kardiovaskularnog sistema i potrebu za pažljivim održavanjem hemodinamske ravnoteže tokom perioperativnog perioda. Dodatno kontinuirana i.v. primena DEX omogućava postoperativnu sedaciju do ekstubacije koja se najčešće izvodi u jedinici za intenzivno lečenje.
DEX se koristi kao adjuvantni lek u regionalnoj anesteziji jer dat intratekalnim, epiduralnim i kaudalnim pristupom u kombinaciji sa lokalnim anesteticima, utiče na prolongiranje analgetskog i sedativnog dejstva (68). DEX se daje za sedaciju pacijenata u perifernoj regionaloj anesteziji i sa neuroaksijalnim blokom. Nepoznatim mehanizmima DEX produžava delovanje senzornog bloka do 34%, motornog bloka do 17% i vreme za dodatnom analgezijom za 53% što je opisao Abdallah sa saradnicima u svom istraživanju (69). DEX se često koristi u neonatalnoj anesteziji kao lek za sedaciju pri izvođenju tehnika regionalne anestezije (70).
Studije koje su izvedene na životinjama, pokazale su da perineuralna administracija ovog leka može dovesti do neuroinflamacije, pa su potrebna buduća klinička ispitivanja da bi dokazala ili odbacila ova tvrdnja. Koadministracijom DEX smanjuje se potreba za inhalacionim anesteticima, propofolom, tiopentalom i fentanilom.
Zbog povoljnog delovanja na membranu mitohondrija DEX se bezbedno može primeniti kod pacijenata sa malignom hipertermijom i mitohondrijalnim bolestima.
Primenom DEX-a u postoperativnom periodu može se postići kontrola postoperativnog delirijuma (*engl. Emergence Delirium - ED*) koji je nastaje nakon primene inhalacionih anestetika, opioida ili benzodiazepina. Postoperativni delirijum se češće se javlja kod dece mlađe od pet godina, dece muškog pola i spontano prolazi nakon 10-15 minuta. Posledice mogu biti psihičke prirode jer su deca i roditelji veoma uznemireni medicinskim događajem, neposredni postoperativni oporavak može biti produžen, postoji opasnost od samopovređivanja i povećava se rizik od neposrednog krvarenja. Akutni postoperativni bol može biti uzrok delirijuma i uvek o tome treba misliti. Nekoliko studija pokazuje da DEX-a desetostruko smanjuje učestalost delirijuma kod dece nakon anestezije u dozi od 0,5-1μg/kg i.v. ili ako se daje kontinuirano i.v. 0,2μg/kg/h i.v. Lek je izbora kod dece sa opstruktivnim noćnim apnejama (*engl. sleep apnea*) posle otorinolaringoloških operacija kada je neophodna sedacija. Takođe preporučuje se u situacijama postoperativne drhtavice u dozi od 0,5μg/kg i.v. tokom 5 minuta. Njegovom primenom smanjuje se postoperativna upotreba opioida čime se izbegavaju sva neželjena dejstva ovih moćnih analgetika.

DEX se koristi za sedaciju dece u jedinicama intenzivnog lečenja. Njegov efekat je manje izražen ukoliko je sedacija tokom mehaničke ventilacije duža od 24h, posebno u dece mlađe od godinu dana, ili ukoliko se daje u dozama od 0,25-0,51μg/kg/h i.v. (71). Druga retrospektivna studija ukazala je na prednosti i mane kontinuirane i.v. upotrebe DEX u cilju sedacije nakon kardiohirurških i torakalnih operacija kod dece na spotanom disanju starosti do godinu dana (72). Takođe multicentrična studija iz 2017.godine pokazala je da se 6 % dece sedira DEX u jedinicama za intenzivno lečenje za sprovođenje mehaničke

ventilacije i neinvazivne ventilacije (11). DEX se koristi u prevenciji i lečenju zavisnosti od opioida i benzodiazepina kada se primenjuje u režimu kontinuirane i.v. infuzije. Treba biti oprezan kod pacijenata koji uzimaju antihipertenzive iz grupe ß blokatora i kalcijumskih antagonista zbog sinergističkog delovanja i obrnuto (18).
DEX je u savremenoj medicinskoj praksi našao široku primenu za palijativno zbrinjavanje pedijatrijskih pacijenata. U Italiji su odobrene i.v. i intranazalna upotreba DEX-a za sedaciju pedijatrijskih pacijenata u terminalnom stadijumu bolesti, kako u bolničkim tako i u kućnim uslovoma (73). Dostupna literatura favorizuje upotrebu DEX za terapiju hroničnog bola kod dece u kombinaciji sa drugim analgeticima, kao i upotrebu DEX-a putem pumpi kojima pacijent kontroliše analgeziju (engl. *Patient Controlles Analgesia - PCA*) (74).

1.2.4. Preporučene doze DEX-a u dečijem uzrastu

Za nazalnu upotrebu se kod dece koriste doze od 0,2-5 µg/kg, dok se za i.v. upotrebu koriste doze od 0,2-4 µg/kg (75). Nazalno aplikovan lek u nižim dozama izaziva sedaciju za 25 minuta koja traje do 85 minuta nakon primene, dok veće doze utiču da se stanje sedacije brže razvija. Doza za bukalnu upotrebu je 1µg/kg. Oralne doze su 1-4,2µg/kg.

Primena DEX-a u uzrastu novorođenčeta i prevremeno rođene dece podrazumena isključivo kontinuiranu i.v. infuziju, na posebnu vensku liniju. DEX se za potrebe sedacije agitirane dece ovog uzrasta na mehaničkoj ventilaciji preporučuje u sledećim dozama (76):

- kod prevremeno rođene dece doze su 0,2µg/kg/h (max 1µg/kg/h) i.v.
- kod terminske dece do 2. nedelje života 0,3µg/kg/h (max 1,2 µg/kg/h) i.v.
- kod odojčadi 0,5 - 0,75µg/kg/h (max 1,5µg/kg/h) i.v.

Preporuka je se terapija DEX-om započne sa minimalno preporučenim dozama koje treba povećavati postepeno do željenjog efekta. Smanjenje doza DEX-a se takođe vrši postepeno. Deca ovog uzrasta treba da su na kontinuiranom EKG monitoringu, praćenju saturacije, telesne temperature i bola. Preporučene doze za primenu DEX-a kod pedijatrijskih pacijenata (putevi primene, preporučene doze, početak i dužina dejstva) mogu se videti u Tabeli 2 (77).

Tabela 2. Primena DEX-a kod pedijatrijskih pacijenata: indikacije, putevi primene, doze, početak i dužina dejstva

Klinička Primena	**Put Primene**	**Doza**	**Početak dejstva**	**Dužina Dejstva**
Premedikacija	nazalno	2-3 µg/kg	20-30 min	približno 1-2 h
Intraoperativna primena	intravenski	0,3-4 µg/kg spori bolus 0,2–2 µg/kg/h infuzija	5-10 min	u zavisnosti od trajanja infuzije
Regionalna primena	epiduralno kaudalno intratekalno	1-2 µg/kg kaudalno/epiduralno 0,2 µg/kg intratekalno	15-20 min	približno 4-10 h
Proceduralna sedacija	nazalno intravenski	1-4 µg/kg nazalno; i.v. bolus 0,5–8 µg/kg 0,2-6 µg/kg/h infuzija	15-20 min	približno 1-2 h
Sedacija u JIL-u	intravenski	0,2-0,75 µg/kg/h infuzija	5-10 min	u zavisnosti od trajanja infuzije

Podaci iz tabele adaptirani po: Janse van Rensburg E i saradnicima (77).

1.3. OKSIDATIVNI STRES I ANTIOKSIDATIVNA ODBRANA

O pojmu oksidativnog stresa naučnici raspravljaju od 1985.godine. To je već globalni koncept, jer su sva živa bića, uključujući i mikrobe, podložna oksidativnom stresu u određenim okolnostima (78). U ljudskom organizmu u ćelijama se kontinuirano stvaraju slobodni radikali i to nekoliko različitih vrsta: kiseonički radikali (*engl. reactive oxygen species - ROS*), slobodni azotni radikali *(engl. reactive nitrogen species - RNS*), slobodni sumporni radikali *(engl. reactive sulfur species - RSS*), reaktivni elektrofilni radikali (*engl. reactive electrophile species - RES*) i reaktivni halogeni radikali (*engl. reactive halogene species - RHS*). Kako bi se održala redoks homeostaza u ćelijama se aktivira neutralisanje slobodnih radikala delovanjem odbrambenih unutrašnjih enzimskih i neenzimskih antioksidativnih mehanizama. Ukoliko produkcija slobodnih radikala nadvlada antioksidativni sistem organizma nastaje stanje koje nazivamo oksidativni stres (79) (Tabela 3). Eksces antioksidativnih mehanizama i niske vrednosti ROS-a su takođe mogući i to stanje se naziva reduktivni stres. Poremećaj redoks homeostaze utiče na fiziološke signalne puteve koji se tiču rasta, proliferacije i regeneracije, transkripcije, inflamatorne kaskade, procesa kontrakcije/relaksacije, genske ekspresije, fagocitoze i sinteze hormona (80).

Tabela 3. Reaktivne kiseoničke vrste i reaktivne azotne vrste

Reaktivne kiseoničke vrste	**Reaktivne azotne vrste**
Superoksidni anjonski radikal ($O_2^{\cdot -}$)	Azot monoksid ($NO^{\cdot}$)
Vodonik peroksid (H_2O_2)	Azot dioksid ($NO_2^{\cdot}$)
Hidroksilni radikal ($OH^{\cdot}$)	Azotasta kiselina (HNO_2)
Peroksilni radikal ($ROO^{\cdot}$)	Diazot tetroksid (N_2O_4)
Alkoksilni radikal ($RO^{\cdot}$)	Diazot trioksid (N_2O_3)
Hidroperoksilni radikal ($HO_2^{\cdot}$)	Peroksinitritni anjon ($ONOO^-$)
Singletni kiseonik ($^1O_2$)	Peroksinitritna kiselina (ONOOH)
Ozon (O_3)	Alkil peroksinitriti (ROONO)

Prilagođeno prema Jomova i saradnicima (79).

Molekularni kiseonik koji se isporučuje ćeliji je primalac elektrona u seriji redoks (redukcija/oksidacija) reakcija. Na tom putu kiseonik prolazi kroz pet sofisticiranih proteinskih kompleksa smeštenih u elektronskom transportnom lancu na unutrašnjoj membrani mitohondrija. Ovim reakcijama oslobađa se energija, koja je potrebna da pomera protone protiv elektro-hemijskog gradijenta kroz unutrašnju memebranu mitohondrije. To je preduslov za stvaranje adenozin trifosfata (ATP). U tom procesu, na nivou proteinskih kompleksa I i III, nastaju ROS: $O_2^{\cdot -}$, H_2O_2, $OH^{\cdot}$ i mnogobrojni drugi radikali. Osim mitohondrija i druge organele su endogeni izvori ROS-a. U stvaranju ROS učestvuju mnogobrojni enzimi, kao naprimer azot-oksid sintetaze (*engl. nitric oxide synthase - NOS*), familije NADPH enzima (nikotinamid adenin dinukleotid fosfat - oksidaza - NOX), lipoksigenaze i cikloksigenaze (81). Smatra se da u mitohondrijama nastaje 85-90% ROS-a u ljudskom organizmu, dok se preostalih 15-10% stvara u endoplazmatskom retikulumu, makrofagama, monocitima i limfocitima (79). ROS učestvuju u mnogobrojnim ćelijskim procesima vezanim za lipide, proteine i DNK sa krucijalnim ciljem - očuvanje homeostaze ćelije (82).

Najaktivniji ROS su $O_2^{\cdot -}$, H_2O_2 i $OH^{\cdot}$. $O_2^{\cdot -}$ je primarni kiseonikov radikal, koji nastaje u mitohondrijama, spontano ili dejstvom enzima NADPH oksidaze ili dejstvom ksantin oksidaze. Mesto stvaranja superoksidnog anjona je unutrašnja strana membrane mitohondrija, gde se vrši transfer elektrona. Većina molekula kiseonika se redukcijom pretvara u vodu, a 1-3% svih elektrona vezuje se za O_2 i stvara se

superoksidni anjon ($O_2^{\cdot-}$). Kiseonik učestvuje u formiranju: $HO^{\cdot}$ redukcijom Fe^{3+} u Fe^{2+} (što indirektno može oštetiti DNK); može se vezati za sulfite, tiole, leukoflavine, enzime; u reakciji sa $NO\cdot$ stvara $ONOO^-$, itd. Drugi najrasprostranjeniji ROS je H_2O_2. On je neradikalni oblik reaktivnih kiseoničkih radikala. Postoje dva izvora stvaranja H_2O_2. On delom nastaje delovanjem superoksid-dismutaze na $O_2^{\cdot-}$ ili aktivnošću ksantin oksidaza, aminokiselinskih oksidaza i NADPH oksidaza. H_2O_2 deluje u izvornom obliku ili se raspada i daje najreaktivniju formu ROS-a - $OH^{\cdot}$. $OH^{\cdot}$ uzrokuje oštećenje skoro svakog organskog molekula. H_2O_2 izvesno započinje lipidnu peroksidaciju i predstavlja prekusor drugih ROS molekula, kao naprimer hipohloraste kiseline (HOCl) u neutrofilima koja nastaje dejstvom mijeloperoksidaza (83).

RNS nastaju reakcijom ROS-a (prevashodno $O_2^{\cdot-}$) sa raspoloživim $NO^{\cdot}$, čime nastaju veoma reaktivni kratko živeći slobodni radikali. Iz ove grupe posebno su aktivni $ONOO^-$ i njegova konjugovana ONOOH koji reaguju sa hemoglobinom, lipidima, aminokiselinskim ostacima, DNK bazama i antioksidantima male molekulske mase (82). Azot oksid je gas koji nastaje posredovanjem NOS i L-arginina. Postoje tri izoforme NOS – neuronalna, endotelijalna i inducibilna NOS. S druge strane $NO^{\cdot}$ reaguje sa superoksidom stvarajući peroksinitrit, koji se pokazao citotoksično (84).

ROS procesi oksidacije menjaju polinezasićene masne kiseline, stvaraju aldehide kao što su 4-hidrokisinonenal i MDA ili F_2-izoprostan (85). Iz ove grupe markera lipidne peroksidacije eksperimentalno se obično tiobarbituratom kiselinom može najlakše identifikovati i izmeriti nivo MDA i dokazati da li je u ćeliji narušena redoks homeostaza u smeru nastanka oksidativnog stresa. U procesu oksidativnog stresa stradaju i ćelijski proteini koji gube svoju aktivnost ili povećavaju svoju osetljivost na proteaze. Najveće posledice oksidativni stres ostavlja delujući na nukleinske kiseline stvarajući oksidisane baze od kojih se 8-OHdG najčešće koristi kao biomarker. U humanoj medicini ovakva ispitivanja se najčešće rade na limfocitima periferne krvi (86).

S druge strane ove štetne događaje umanjuju biomarkeri antioksidativne odbrane neutralizovanjem slobodnih radikala i inhibiranjem reakcija njihovog stvaranja. Oni mogu biti enzimske i nenzimske prirode. Enzimski endogeni antioksidanti su dominantniji. Najvažniji i najzastupljeniji intraćelijski antioksidans je redukovani glutation, dok su antioksidativni enzimi koji učestvuju u procesu neutralizacije slobodnih radikala: superoksid dismutaza (SOD), glutation reduktaza (GSHR), glutation peroksidaza (GPx), katalaza (CAT) i glutation transferaza (GST) (87). Vazne uloge u procesu održavanja redoks homeostaze imaju i hem oksigenaza- (HO-1), tioredoksin (Trx), peroksiredoksin I (Prx I) i glutaredoksini (Grx) koji se posebno aktiviraju tokom anestezije i hirurškog stresa, osobito u nervnom tkivu. U istraživanjima za procenu stepena oksidativnog stresa procenjuju se i totalni antioksidantni status (TAS), totalni oksidativni status (TOS) i indeks oksidativnog stresa (OSI). Veliku podršku antioksidativnoj odbrani pružaju i ostali neenzimski antioksidanti kao što su cink, selen, vitamin C, limunska kiselina, vitamin E, vitamin A, α tokoferol, N-acetilcistein, ß karoten, kurkumin, kanabidiol, statini, telmisartan, metformin, resveratrol, melatonin i fizička aktivnost koji veoma često pokazuju sinergističko delovanje. U dečjem uzrastu postoji nezrelost antioksidativnog sistema zbog čega su ona veoma podložna nastanku oksidativnog stresa. Tokom rasta sistemi zaštite kod dece, uključujući i antioksidativni sistem postaju zreliji, što omogućava bržu neutralizaciju slobodnih radikala i sprečavanje nastanka oksidativnog stresa. Čini se da je od svih organa u organizmu mozak najosetljiviji na oksidativne promene, jer je i metabolizam u ovom tkivu najbrži. Osim toga značajno su niže koncentracije neenzimskih kofaktora antiksidativne odbrane što doprinosi još izraženijem oksidativnom stresu u dečijem uzrastu (88).

1.3.1. Oksidativni stres i anestezija

U toku operativnog zahvata u anesteziji mnogobrojni značajni faktori utiču na nivo oksidativnog stresa: starost pacijenta, njegovo zdravstveno stanje, hronična terapija, aktuelna bolest, posledice deprivacije hrane i vode pre anestezije, lekovi za anesteziju, vrsta anestezije i operacije, hiperoksija/hipoksija i mehanička ventilacija u opštoj anesteziji, hipotermija, krvarenje, transfuzija, hirurški stres, dužina operacije, ishemijsko - reperfuzione povrede, hemodinamika i njen uticaj na cerebralnu perfuziju, hiper/hipokapnija, homeostaza vode, glukoze i elektrolita, bol, genski polimorfizam i drugi faktori (89,90). Oksidativni stres pokrenut hirurškom intervencijom traje nekoliko dana nakon operacije i da taj period istovremeno odlikuju restrukturiranje neuronske mreže na mestima apoptoze, što je praćeno i neurovaskularnim zbivanjima (91).

Oksidativni stres izazivaju i lekovi koji se daju u anesteziji u različitom obimu. Anestetikom indukovana povećana produkcija ROS-a povezuje se sa mitohondrijalnom disfunkcijom, poremećajem redoks homeostaze, neuroinflamacijom i aktivacijom apoptotskih puteva. Procesi reparacije započinju istovremeno. Najosetljivija grupa su deca do 4 godine, a naročito novorođenčad, gde možemo govoriti o pojmu protrahovanog oksidativnog stresa i njegovih posledica, što se u literaturi opisuje kao neurotoksičnost anestetika (92). Ova dešavanja nastaju zbog nezrelosti sistema antioksidativne odbrane u ovom uzrastu, njihovoj sklonosti ka infekciji ili inflamaciji, izloženosti visokim koncentracijama kiseonika, posedovanju slobodnih cirkulišućih jona Fe^{2+} koji posreduju u Fentonovoj reakciji stvaranja toksičnih hidroksilnih radikala. Primer su bolesti tipične za dugotrajno lečenu prevremeno rođenu decu u kojima nesumljivo posreduju slobodni radikali u ekscesu, koji nastaju zbog oksidativnog stresa različite etiologije. To su entitieti poznati u medicinskoj litetraturi kao nekrotizirajući enterokolitis, retinopatija prematuriteta, bronhopulmonalna displazija, hronične plućne bolesti, periventrikularna leukomalacija, stanje perzistentnog ductus arteriosusa i plućne cirkulacije.

Prema dostupnim podacima iz prethodnih studija dokazano je da postoje mogućnosti da se primenom određenih anestetika i adjuvanata, tehnikama regionalne anestezije, tehnikama minimalno invazivne hirurgije, primenom protokola za ubrzan oporavak nakon operacije *(engl. .Enhanced Recovery After* Surgery - *ERAS)* i postoperativne upotrebe egzogenih antioksidanata smanji nivo oksidativnog stresa i izbegnu štetne posledice po pacijenta (93,94). Različiti anestetici izazivaju različit stepen oksidativnog stresa, drugi pak pokazuju antioksidativne osobine, dok ima i oprečnih studija na životinjama koje tvrde da neki anestetici (ketamin, propofol) izazivaju obe vrste aktivnosti – niže doze stimulišu antioksidativnu odbranu, a veće povećavaju stvaranje ROS-a (95,96,97). Studije su pokazale da i.v. anestetici imaju veći antioksidativni kapacitet od inhalacionih anestetika (95-99). Primera radi propofol deluje kao antioksidant, jer daleko više stimuliše produkciju antioksidanata nego produkciju ROS-a. Propofol ima hemijsku strukturu sličnu vitaminu E, čime se delimično mogu objasniti njegove antioksidantne osobine. On otklanja peroksinitrite, aktivira hem-oksigenazu-1 i utiče na modulaciju aktivnosti kinaza. Studija Xia i saradnika je pokazala da propofol ima veći kapacitet da smanji oksidativni stres od midazolama koji se koristi kao anksiolitik u pedijatrijskoj anesteziji tokom kardiohirurških operacija (100). Slične osobine pokazuju anestetici koji svoje dejstvo ostvaruju putem glutamatnih receptora (NMDA). Oni imaju veći uticaj na neuroapoptozu uzrokovanu fokalnim okisidativnim stresom, što utiče da mitohondrije neurona više ne reaguju na preplavljivanje ćelije Ca^{2+}. To se prevashodno odnosi na primenu ketamina kada se koristi u manjim dozama (do 3mg/kg). U većim dozama utiče na enormnu proizvodnju ROS-a, tako da je njegov efekat zavisi od dužine izloženosti i date doze, što su pokazale mnogobrojne studije na životinjama. Volatilni anestetici kao nusefekte pokazuju hemodinamske varijacije koje sekundarno dovode do oksidativnog stresa, odnosno porasta ROS-a, što na globalnom

nivou ima loš uticaj na neurone, naročito one u najburnijem razvoju (101,102). Osim toga inhalacioni anestetici utiču na povećano oslobađanje Ca^{2+} iz endoplazmatskog retikuluma, što može dovesti do oštećenja ćelije (103). Od postojećih volatilnih anestetika desfluran uz mehaničku ventilaciju pluća izaziva najznačajniju ekspresiju proinflamatornih citokina u alveolarnim makrofagama, povećavajući stvaranje TNF-α, interferona-gama i interleukina -1ß, naročito u kombinaciji sa azot oksidulom, dok sevofluran i izofluran to čine beznačajno (104,105). Kada su pluća u pitanju različiti inhalacioni anestetički agensi mogu izazvati enormu lokalnu i sistemsku produkciju ROS i RNS. U ovu grupu spada i kiseonik u većim koncentracijama od 21%, koji se rutinski koristi tokom anestezije i operacije (106). Mnogobrojni radovi pokazuju da postoji korelacija oksidativnog stresa i upotrebe opioida (107). Nije isključeno da anestetici imaju farmakodinamska dejstva tipa hipoglikemije, hipotenzije, hipotermije koji sekundarno mogu dovesti do pojave oksidativnog stresa.

Što se tiče enzimskih antioksidanata postoje studije na životinjama koje pokazuju da lekovi za anesteziju značajno smanjuju SOD, u manjoj meri GPx, dok je funkcija CAT nenarušena. Lekovi za anesteziju imaju malo uticaja na delovanje egzogenih antioksidanata.

Regionalne tehnike pokazale su benefit u odnosu na tehnike opšte anestezije u smislu redukcije oksidativnog stresa u delu u kojem učestvuje proces anestezije.

Direktno merenje neuparenih elektrona moguće je elektronskom paramagnetskom rezonancom, što je nepraktično u svakodnevnom kliničkom radu. Zato danas postoje metode indirektnog merenja markera oksidacije, antioksidanata i redoks statusa ćelije. Analitičke metode za kvantifikaciju ovih markera su imunoeseji, tečna hromatografija i masena spektrometrija. Lipidni oksidacioni produkti su: MDA, 4 hidroksinonenal (HNE) i F_2 izoprostani (8-izo-prostaglandin $–F_{2\alpha}$). Za određivanje oksidacionih produkata DNK i aminokiselinskih ostataka mere se oksidacioni produkti kao što su 8-hydroxy-2′-deoksiguanozin (8-OHdg) i proteinski karbonili. Postoje i naprednije tehnologije koje omogućavaju procenu globalnog redoks statusa kao što su merenje oksidaciono-redukcioni potencijala (*engl. Oxidation-Reduction Potential - ORP*), derivata reaktivnih kiseoničkih metabolita (*engl*. *derivatives of Reactive Oxygen Metabilotes - dROMs)* ili bioloških antioksidantnih potencijala *(engl. Biological Antioxidant potential - BAP)* koji nisu za brzu i praktičnu kliničku upotrebu (108,109).

Veliki doprinos anesteziji bila bi mogućnost kontinuiranog perioperativnog monitoringa oksidativnog stresa i primena egzogenih antioksidanata kada je benefit po pacijenta opravdan. U današnjem trenutku zadovoljavamo se direktnim merenjem ROS-a iz uzoraka urina ili krvi, a mnogo češće merenjem indirektnih biohemijskih parametara oksidativnog stresa.

1.4. METABOLIČKI I SISTEMSKI INFLAMATORNI ODGOVOR NA HIRURGIJU I ANESTEZIJU

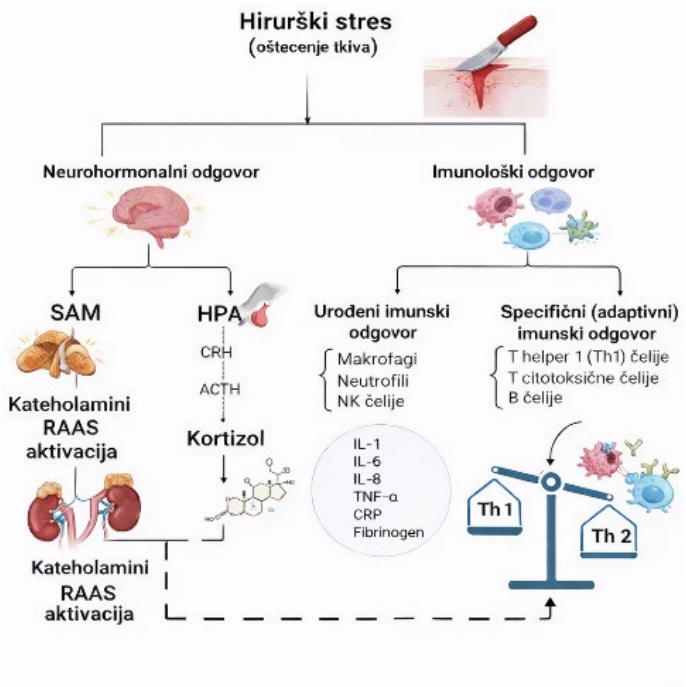
Hirurška procedura u zavisnosti od stepena traume i mnogobrojnih pridruženih faktora (hitnost operacije, prisustvo inflamacije, hipotermija i neophodnost transfuzija tokom operacije) aktivacijom simpatičkog nervnog sistema izaziva određeni stepen sistemskog inflamatornog i metaboličkog odgovora. Imuni odgovor se odlikuje porastom C reaktivnog proteina (CRP) i neutrofila, smanjenjem limfocita, menjanjem odnosa neutrofila i limfocita, disfunkcijom imunih ćelija (NK ćelija, B limfocita, T limfocita), i migracijom leukocita na mesto traume, kao i porastom interleukina 10 (IL-10) i IL6, fibrinogena, α1-antitripsina i TNF(110). Osim pomenutih reakcija organizma, enormni stres izaziva metabolički (neuroendokrini) odgovor organizma oslobođanjem hormona stresa (adrenalin, noradrenalin, kortizol, glukagon) i poremećajima glikoregulacije. Jedan od bazičnih zadataka anestezije je da podrži

adaptacione mehanizme organizma u cilju održanja homeostaze („rani period"), da smanji sistemski inflamatorni i neuroendokrini odgovor tokom hirurške traume (hipermetabolizam i hiperkatabolizam) i podstakne fazu oporavka („kasni period") (111).

1.4.1. Hirurški stres i neurohumoralni odgovor

Hirurška trauma ushodnim nervnim putevima aktivira simpatiko-adrenomedularnu osovinu. Aktivacija vazomotorih centara u rostralnim delovima ventrolateralne produžene moždine utiče na povećanje vazomotoronog tonusa sa povećanjem perifernog vaskularnog otpora i srčane frekvence. Aktivacijom ove osovine oslobođeni acetil-holin deluje na medulu adrenalne žlezde oslobađajući kateholamine sa posledičnom hipertenzijom i tahikardijom. Krvna struja usmerava se u vitalne organe, u koje ne spadaju creva i bubrezi, što izaziva pokretanje renin-angiotenzin-aldosteronskog sistema (RAAS), zbog čega viđamo oliguriju i retenciju tečnosti u postoperativnom periodu. Poremećena pankreasna sekrecija ogleda se u povećanoj sekreciji glukagona i smanjenoj sekreciji insulina, sa posledičnom hiperglikemijom (112).

Hirurški stres složenim mehanizmima takođe aktivira i paraventrikularna jedra hipotalamusa preko limbičkog sistema hipotenzijom i oslobođenim medijatorma inflamacije, što posledično utiče na endokrinu i autonomnu regulaciju organizma. Iz pituitarne žlezde se oslobađa adrenokortikotropni hormon, pa kao rezultat imamo porast kortizola iz medule nadbubrega sa maksimumom lučenja od 4 do 6h nakon operacije. Kortizol je glavni modulator imunoloških, inflamatornih i metaboličkih promena koje izaziva hirurški zahvat (113) (Slika 1).



Slika 1: Neurohumoralni i imunološki stres na hiruršku traumu

Adaptirano prema Ivascu R. i saradnicima (*113).*

Legenda: simpatiko-adrenalni sistem - SAM; hipotalamo-hipofizno-adrenalna osa - HPA; kortikotropin-oslobađajući hormoni - CRH; ACTH – adrenokortikotropni hormoni; renin–angiotenzin–aldosteronski sistem - RAAS)

Posledice su povećan katabolizama proteina, lipoliza, glikogenoliza i glukoneogeneza. U dečijem uzrastu, naročito neonatalnom, ove reakcije su intenzivnije, ali kratkotajnije (114). U pedijatrijskoj populaciji lučenje kateholamina i kortizola je intenzivnije nego u odraslih u intraoperativnom periodu, dok se normalizacija njihovih vrednosti obično događa u ranom postoperativnom periodu (manje od 12-24h). U hirurškom stresu pojačano je lučenje antidiuretskog hormona i prolaktina, kao i hormona rasta koji indukuje hepatičku glikogenolizu i insulinsku rezistenciju. Smanjeno je lučenje testosterona, tiroksina i trijodtironina.

1.4.2. Hirurški stres i imunološki odgovor organizma

Hirurška trauma izaziva oštećenje tkiva i lokalnu aktivaciju molekularnih obrasca (*engl. Damage Associated Molecular Pattern* - DAMP) povezanih sa oštećenjem tkiva koji izazivaju lokalne i sistemske događaje. Aktivacija HPA i SAM osovina podstiče lučenje kortizola i kateholamina koji preko glukokortikoidnih i kateholaminskih receptora na neutrofilima, monocitima, makrofagima, T i B limfocitima utiču da ove ćelije postaju antiinflamatorne. Adaptacija na hirurški stres podrazumeva lokalno proinflamatorne događaje u koordinaciji sa sistemskim antiinflamtornim dešavanjima.

Glavne ćelije koje se prve pokreću ka hirurškoj traumi su granulociti (neutrofili i makrofagi) i NK ćelije. Neutrofili za par minuta markiraju mesto ozlede. Njima se brzo pridružuju makrofagi, trudeći se da fagocitozom otklone nekrotična tkiva. U ovoj akutnoj fazi stvara se plima proinflamatornih (IL 1b, IL6, IL8, TNF, protein 1 grupe visoke mobilnosti (*engl. High-mobility group box 1 protein* - HMBG1) i antiinflamatornih citokina. Jetra ubrzano stvara C reaktivni protein (CRP), fibrinogen i α_2 mikroglobulin, dok su smanjene sineteze albumina i transferina. CRP je dobar marker inflamacije zato što se stvara ubrzo nakon traume i ima kratak poluživot (oko 19h). Odmah nakon prvog ataka hirurškog stresa dešava se aktivacija porodice T limfocita: T pomoćnih limfocita - Tp (tip 1 i 2), T citotoksičnih limfocita i B limfocita. Tp1 uništavaju intraćelijske patogene i stimulišu produkciju proinflamatornih citokina, dok Tp2 uništavaju ekstracelularne patogene i stimulišu humoralni imunitet (113) (Tabela 4).

Tabela 4. Ćelijske komponente imunskog odgovora i njihovih uloga

Imunski sistem	**Ćelijska populacija**	**Dominantna uloga u odgovoru na stres/oštećenje**
Urođeni imunitet	Neutrofili	Brzi, nespecifični odgovor na antigene i patogene
	Makrofagi	Uklanjanje oštećenog tkiva fagocitozom i inicijacija zapaljenske reakcije putem oslobađanja citokina
	NK ćelije	Indukcija apoptoze u oštećenim, tumorskim i virusom inficiranim ćelijama
Adaptivni imunitet	T helper 1 (Th1) limfociti	Modulacija imunskog odgovora sa supresijom Th_2 aktivnosti
	T helper 2 (Th2) limfociti	Pomeranje odgovora ka humoralnom imunitetu uz smanjenje ćelijski posredovanog imuniteta

Tabela je adaptirana prema Ivascu R. i saradnicima (113).

Postoperativno se registruje imunosupresija sa smanjenom aktivnošću T ćelija i NK ćelija, sa smanjenjem odnosa CD4:CD8 i Th1:Th2 limfocitne loze, što rezultuje sklonosti ka infekciji.

1.4.3.Uticaj anestezije na metabolički i inflamatorni stres

Anesteziološki proces ima za cilj da kroz sve faze anestezije i operacije podrži fiziološke procese adaptacije oraganizma na hiruršku traumu, smanji metabolički i imunološki stres i podstakne oporavak organizma. Preoperativni period je podjednako važan, jer premedikacijom anksioliticima, α_2 agonistima, β blokatorima, kao i skraćivanjem perioda preoperatvnog gladovanja možemo umanjiti hirurški stres. U toku operacije primena anesteziooloških lekova i kombinacije tehnika imaju odlučujuću ulogu na nocicepciju i stepen štetnosti bola po organizam, kao i na opsežnost oksidativnog stresa i odgovora organizma u stvaranju medijatora antioksidativne odbrane. Lekovi ove grupe to čine različitim mehanizmima (Tabela 5) (113).

Tabela 5. Uticaj lekova za anesteziju na odgovor organizma na hirurški stres

Lek/grupa lekova	Uticaj leka na parametre oksidativnog stresa, inflamatorni i imuni odgovor
Volatilni anestetici	-suprimiraju produkciju stres hormona -imaju kardioprotektivni efekt -smanjuju aktivnost NK ćelija -deluju imunomodulatorno
Propofol	-inhibiše aktivnost simpatikusa -smanjuje oksidativni stres -deluje antiinflamatorno -kontinuirana infuzija suprimira sekreciju kortizola
Ketamin	-smanjuje aktivnost NK ćelija
Opioidi	-smanjuju sekreciju hormona stresa na nivou hipotalamusa -ako prolaze krvno-moždanu barijeru deluju kao imunomodulatori -potencijalno podstiču maligne procese
Deksmedetomidin	-smanjuje oslobađanje hormona stresa i renina -smanjuje nivoe IL6, IL8, TNF-α, CRP, povećava IL 10
Lidokain	-antiinflamatorno
Etomidat	-smanjuje sekreciju koritzola i aldosterona
Benzodiazepini	-inhibira produkciju kortizola na centralnom nivou

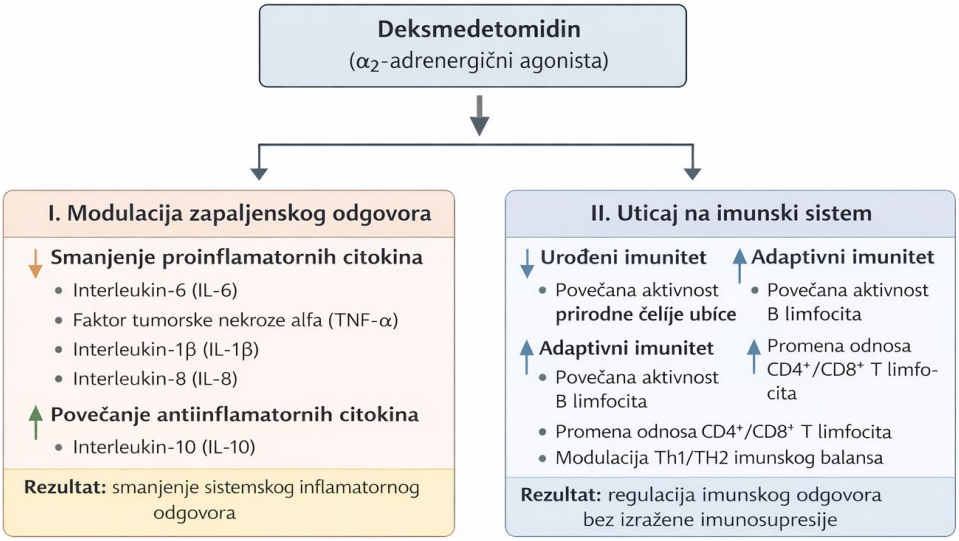
Tabela prilagođena iz Ivascu R. sa saradnicima (113).

Tehnike regionalne anestezije blokiraju transmisiju bolnih impulsa sa periferije čime utiču na HPA i SAM osovinu. Stimulacija simpatikusa je manja što utiče na smanjenu sekreciju stres hormona i metaboličkih produkata hirurškog stresa. Podjednako važan je izbor hirurške tehnike koji može doprineti manjem stepenu hirurške traume (metode minimalno invazivne hirurgije – klasična u odnosu na laparoskopsku metodu), kao i primena savremenih metoda ubrzanog oporavaka nakon operacije u postoperativnom periodu (115).

1.4.4.DEX: uticaj na perioperativni stres, inflamaciju i imuni odgovor

Mnogobrojne studije su pokazale da DEX u perioperativnom periodu značajno smanjuje koncentraciju hormona stresa (kateholamina i kortizola), da utiče na glikoregulaciju i da smanjuje koncentraciju

proinflamornih citokina: TNFα, CRP, IL6, IL1α, IL8, a povećava koncentraciju IL10 i IL12. Ovaj efekat povezuje se sa smanjenom aktivacijom NF-κB i nižom ekspresijom informacione RNK za sintezu Toličnih receptora 4 (TLR4), što rezultira ublažavanjem sistemskog inflamatornog odgovora i očuvanjem integriteta tkiva različitih organa (116). Generalno IL6 ima ulogu u pokretanju i modulaciji inflamatornog odgovora koji se javlja tokom hirurških intervencija i primene anestezije. Povećane koncentracije ovog citokina često se registruju kod bolesnika sa postoperativnim komplikacijama, naročito kardiovaskularnog i respiratornog sistema. Kada se DEX primenjuje i.v. povećava se ekspresija NK ćelija, B limfocita i CD4 T limfocita i menja odnos CD4:CD8 i Th1:Th2 limfocita. Ovaj lek centralnim mehanizmima deluje simpatolitički, stimuliše holinergičke antiinflamatorne puteve, deluje antinociceptivno, doprinosi stabilizaciji kapilarnog endotela i redukciji njegove propustljivosti što sve zajedno povoljno utiče na imuni sistem (117) (Slika 2). Intenzitet imunog odgovora zavisi od ozbiljnosti povrede tkiva izazivane hirurškim zahvatom, dužine trajanja mehaničke povrede i tipa tkiva (118).



Slika 2. Potencijalni efekti DEX-a na inflamatorni i imuni odgovor

Slika 2. adaptirana po radu Wanga K. sa saradnicima (117).

CRP je protein akutne faze i široko se primenjuje u kliničkoj praksi za procenu postojanja inflamacije. Leukociti (*engl. white - blood cell - WBC*) predstavljaju ćelijski imunski odgovor, brane organizam od infekcija i učestvuju u procesima reparacije tkiva. Odnos neutrofila i limfocita *(engl. neutrophil-to-lymphocyte ratio - NLR*) koristi se kao praktičan pokazatelj sistemske inflamacije, a dobija se jednostavnim proračunom iz nalaza rutinske kompletne krvne slike. Njegova vrednost odražava međusobni odnos dve ključne komponente imunskog sistema: urođenog imunskog odgovora, u kojem preovlađuju neutrofili i adaptivnog imunskog odgovora, čiji su nosioci limfociti. U stanjima akutnog fiziološkog stresa, zapaljenskog procesa, hirurške povrede ili infekcije dolazi do izražene neutrofilije kao posledice aktivacije urođenog imuniteta. Istovremeno se registruje relativno ili apsolutno smanjenje broja limfocita, povezano sa njihovom redistribucijom i funkcionalnom supresijom adaptivnog imunskog odgovora. Ovakav obrazac imunoloških promena dovodi do porasta NLR vrednosti, koje se smatraju pokazateljem jačine i obima sistemskog inflamatornog odgovora. Sama hirurška intervencija može izazvati inflamaciju sa povišenom temperaturom i promenama u sastavu i broju imunskih ćelija. Ta zbivanja takođe mogu dovesti do izvesnog stepena degeneracije, nekroze i poremećaja funkcije vitalnih organskih sistema, što češće viđamo kod velikih i ekstenzivnijih operacija (119).

1.5. ADENOIDEKTOMIJA SA TONZILOTOMIJOM U PEDIJATRIJSKIH PACIJENATA

Adenoidektomija i tonzilotomija spadaju među najčešće hirurške zahvate u dečjem uzrastu. Najčešći razlozi za tonzilotomiju su ponavljane infekcije ždrela i opstruktivne smetnje tokom disanja u snu. Iako se ove intervencije rutinski izvode, postoperativni tok može biti praćen izraženim bolom i otokom, zbog čega je odgovarajuće perioperativno zbrinjavanje pacijenta od posebnog značaja. Na intenzitet bola utiče više faktora, pre svega izbor operativne tehnike, uključujući ekstrakapsularni ili intrakapsularni pristup, kao i način disekcije. Bol u orofaringealnoj regiji predstavlja najznačajniji uzrok postoperativnih tegoba nakon tonzilektomije i može nepovoljno uticati na oporavak deteta, unos hrane i tečnosti, kao i opšte postoperativno stanje. Zbog toga preoperativna procena ima važnu ulogu ne samo u planiranju samog zahvata i anestezije, već i u smanjenju napetosti i straha kod deteta i roditelja. U perioperativnom pristupu posebnu pažnju zahtevaju kontrola krvarenja, adekvatno zbrinjavanje bola i prevencija mučnine i povraćanja, što ove aspekte čini ključnim elementima planiranja i sprovođenja anesteziološke i hirurške nege (120).

2.CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Ciljevi istraživanja su da se kod dece operisane zbog hipertrofije krajnika u opštoj anesteziji utvrde uticaji inhalacione premedikacije DEX-a na:

- parametre oksidativno-redukcionog potencijala i aktivnosti enzima antioksidativne odbrane pre i posle anestezije
- parametre inflamatornog odgovora određivanjem CRP-a, broja leukocita, odnosa apsolutnog broja neutrofila/limfocita i IL6 pre i posle anestezije
- na preoperativnu sedaciju i vrednosti bispektralnog indeksa u perioperativnom periodu
- na perioperativnu hemodinamsku i respiratornu stabilnost pacijenata i komplikacije
- na postoperativni delirijum, analgeziju i potrošnju analgetika

3. MATERIJAL I METODE

Istraživanje je osmišljeno kao prospektivna, randomizovana klinička studija. U studiju je uključeno 34 dece uzrasta od 4 do 13 godina koja su operisana zbog hipertrofije krajnika na Institutu za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije „Dr Vukan Čupić" u Beogradu, Srbija. Operacija je podrazumevala tonzilotomiju sa adenoidektomijom i izvedena je u uslovima opšte endotrahealne anestezije. Istraživanje su prethodno odobrili Etički odbori Instituta za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije „Dr Vukan Čupić" (registarski broj 10 od 25.01.2023.), Instituta za onkologiju i radiologiju Srbije u Beogradu (registarski broj 01-1/2023/2779 od 27.10.2023.) i Etička komisija Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu (registarski broj 27/I-54 od 27.01.2025.) Takođe studija je prijavljena i registrovana Australijskom Registru za Klinička Ispitivanja (*engl. Australian New Zealand Clinical Trial Registry* - ANZCTR) pod registarskim brojem: ACTRN12625000041459. Studija je poštovala principe Helšinske deklaracije u slučaju kliničkog istraživanja na ljudima. Roditelji ili staratelji su bili detaljno informisani o protokolu izvođenja i ciljevima studije i dali su pismeni pristanak pre uključivanja pacijenata u studiju. Studija je započeta u aprilu 2023. godine kada je pri Službi za otorinolaringologiju Instituta za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije „Dr Vukan Čupić" otpočeto prikupljanje uzorka kliničkog istraživanja do avgusta 2023. godine. Drugi deo istraživanja obavljen je na Odeljenju za eksperimentalnu onkologiju, Instituta za onkologiju i radiologiju Srbije u Beogradu, koje je podrazumevalo merenje parametara redoks i imunološkog statusa pacijenta iz prikupljenih uzoraka venske krvi (oktobar-decembar 2023.godine). Sprovedeno ispitivanje nije imalo uticaja na tok lečenja pacijenata.

3.1.Kriterijumi za uključivanje u studiju

U studiju su uključeni pedijatrijski pacijenti koja su zbog hipertrofije krajnika imali indikaciju za izvođenjem operativnog zahvata tonzolotomije sa adenoidektomijom, u periodu od aprila do avgusta 2023 godine. U studiju su uključivana deca starija od 4 godine zbog mogućnosti verbalne komunikacije, kao i deca manjeg anesteziološkog rizika (po klasifikaciji Američkog Udruženja Anesteziologa: ASA grupa I i II) (121).

3.2.Kriterijumi za isključivanje iz studije

Kriterijumi za isključivanje iz studije podrazumevali su:

1. prisustvo srčane, neurološke, plućne, bubrežne, hepatične ili endokrinološke bolesti
2. poznata alergija na lekove koji bi se koristili u studiji
3. gojaznost
4. hronična upotreba antihipertenziva, antiinflamatornih lekova ili koritkopreparata
5. skorašnja infekcija disajnih puteva
6. vakcinacija u prethodnom periodu od mesec dana
7. u slučaju pojave komplikacija tokom izvođenja studije
8. odbijanje roditelja/staratelja da dete učestvuje u studiji

3.3.Randomizacija

Korišćenjem pojednostavljenog randomizacionog algoritma putem kompjuterskog softvera 34 pacijenata podeljena su u dve grupe. D grupa primala je premedikaciju DEX-om inhalacionim putem (n=17 pacijenata) u dozi od 2 μg/kg što je rastvoreno u 2,5 ml NaCl 0,9%. N grupa bila je kontrolna-placebo grupa (n=17 pacijenata) i u periodu premedikacije inhalirana je samo fiziološkim rastvorom (0,9% NaCl) u količini od 2,5 ml.

3.4.Protokol studije

Dan pred operativni zahvat obavljena je anesteziološka vizita koja podrazumevala razgovor sa roditeljima/starateljima (uzimanje anamneze o zdravlju deteta i obaveštavanje o studiji), uvid u laboratorijske analize (kompletna krvna slika, odnos apsolutnog broja neutrofila/apsolutnog broja limfocita, koagulacioni status, vrednosti CRP-a i IL6), kao i klinički pregled deteta. Roditeljima su date informacije u vezi preoperativnog uzimanja hrane i tečnosti po savremnim preporukama evropske asocijacije pedijatrijskih anesteziologa, kao i fazama anesteziološkog procesa (122).

Na dan operacije, u fazi premedikacije svim pacijentima su pre inhalacije DEX-om ili placeba registrovani skor sedacije t_0 (Ramsey skor sedacije t_0), srčana i respiratorna frekvenca (SFt_0, RFt_0) vrednosti sistemskog arterijskog pritiska (sistolni-SPt_0, srednji-$SAPt_0$ i dijastolni-DPt_0), saturacija hemoglobina kiseonikom (Spo_2t_0) i vrednosti $BISt_0$. BIS monitoring analizira elektroencefalografske signale i prikazuje se kao numerička vrednost bez merne jedinice u opsegu od 0 (izoelektrična aktivnost) do 100 (potpuna budnost). Hipotenzija/hipertenzija su definisane vrednostima sistolnog pritiska nižim/višim od 20% od bazično izmerenih vrednosti. Bradikardija/tahikardija su definisane vrednostima pulsa nižim/višim od 20% od bazično izmerenih vrednosti. Desaturacija se definisala vrednostima nižim od 92%. Skor sedacije procenjivan je primenom Ramsey skora sedacije za pedijatrijske pacijente, koji je dat na Tabeli 6 (123).

Tabela 6. Ramsey skor sedacije za pedijatrijske pacijente

Opis pacijenta	Skor
Budan, anksiozan	1
Budan, sarađuje, orjentisan, miran	2
Budan, odgovara na komande	3
Spava, odgovara na stimulus	4
Spava, usporeno reaguje na stimulus	5
Spava, ne odgovara na stimulus	6

Napomena: viši skor ukazuje na dublji stepen sedacije
Ramsey skor sedacije za pedijatrijske pacijente adaptiran po radu: Macias CG i saradnika (123).

Vitalni znaci registrovani su primenom pacijent monitora (EDANUSA X10 pacijent monitor), a vrednosti BIS-a BIS monitorom sa elektrodama postavljenim u čeonoj regiji. Pre inhalacije plasirana je venska kanila veličine 20G u kubitalnu venu uz upotrebu lokalnog anestetika radi uzimanja venskog uzorka krvi (2 ml krvi) zbog analize parametara oksidativnog stresa i antioksidativne odbrane (malondialdehida - MDA_0, azot monoksida - NO_0, glutationa - GSH_0, superoksidne dismutase - SOD_0, katalaze - CAT_0, sulfhidrilne grupe - SH_0). Za inhalacije putem maske korišćen je kompresorski inhalator (Compressor Nebulizer, model BR-CN 171, R&B Medical Company). Inhalacije su prosečno trajale do 15 minuta. Nakon 30 minuta od započinjanja inhalacija u vremenskoj tački t_1 ponovo su registrovani Ramsey skor sedacije, vitalni znaci i vrednosti BIS-a. Nakon toga deca obe grupe dobijala su midazolam i.v. u dozi od 0,05mg/kg.

Iz sobe za indukciju deca su transportovana u operacionu salu, gde im je postavljan neophodan intraoperativni monitoring (trokanalni elektrokardiogram, neinvazivno merenje arterijskog pritiska, saturacija hemoglobina kiseonikom, BIS monitoring, kapnometrija i respiratorni monitoring) upotrebom Drager monitora (Nemačka) kao sastavnog dela anesteziološkog aparata (Perseus A500). Pomenuti vitalni znaci beleženi su kao vremenski intervali $t_{2\text{-}x}$ od početka operacije i na 5 minuta do kraja intervencije. Intraoperativno deca su dobijala infuzije Hartmanovog rastvora 4ml/kg i.v. Uvod u anesteziju bio je i.v. nakon trominutne preoksigenacije 100% kiseonikom preko ventilacione maske (lekovi za i.v. uvod: atropin 0,01mg/kg, propofol 2,5-3,5 mg/kg, fentanil 5 µg/kg i rokuronium 0,45-0,6 mg/kg). Deca su po relaksaciji ventilirana i intubirana armiranim tubusima sa kafom i nakon toga mehanički ventilirana mešavinom kiseonika i vazduha 0.35:0.65 sa protokom od 6,5L/min (parametri ventilacije: volumen kontrolisana ventilacija, disajni volumen 6-8L/min, PEEP 5cmH_2O, disajna frekvenca u skladu sa uzrastom, odnos inspirijuma:ekspirijuma 1:2, ciljna kapnometrija 35-45mmHg). Za održavanje anestezije koristili smo boluse propofola 0,5-2mg/kg i.v. uz stalno praćenje vrednosti BIS-a sa ciljnim vrednostima u opsegu od 40-60. Analgezija je obezbeđivana dodanim i.v. bolusima fentanila 1,25-2,5 µg/kg i alfentanila 5-15 µg/kg, a mišićna relaksacija i.v. bolusima rokuronijuma 0,15mg/kg. Za kontrolu postoperativnog povraćanja deca su intraoperativno dobijala ondasetron 0,1mg/lg i.v. (max 4mg), a za kontrolu postoperativnog bola paracetamol u dozi od 15 mg/kg i.v. Po završetku intervencije koristili smo neostigmin (0,05mg/kg) i atropin (0,01mg/kg) i.v. za dekurarizaciju i ekstubirali pacijenta u operacionoj sali.

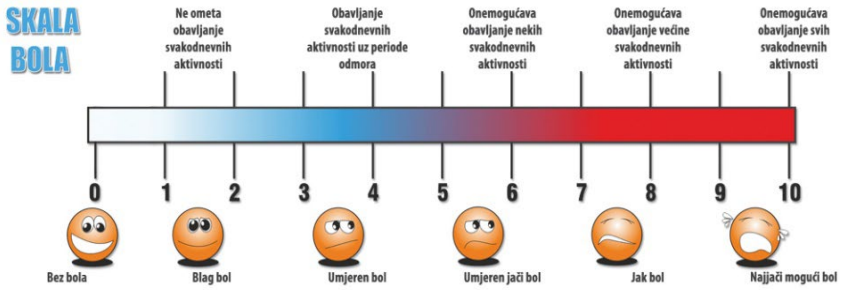
Nakon 15 minuta od ekstubacije ponavljali smo vensko uzorkovanje (2 ml venske krvi) radi procene parametara oksidativnog stresa i antioksidativne odbrane, beležili vitalne znake, nivoe postoperativnog delirijuma ocenjivali (*engl. Pediatric Anesthesia Emergence Delirium – PEAD*) PEAD skorom, a skor bola upotrebom vizuelno-analogne skale (*engl. Visual Analogue Scale - VAS*) (Tabela 7) (Slika 3). Postoperativni delirijum (*engl*. *Emergence Delirium* – ED) je akutno i kratkotrajno stanje poremećenog ponašanja koje se viđa u fazi buđenja iz opšte anestezije koje prate nemir, plač, otežano uspostavljanje kontakta i komunikacije kod dece, praćeno dezorjentacijom i konfuzijom (124). Aldret skor veći od 9 dozvoljavao je transport deteta na odeljenje otorinolaringologije.

Tabela 7: PEAD skor za procenu postoperativnog delirijuma

PEAD skor					
Ponašanje	nema uopšte	veoma malo	malo	dosta	ekstremno
Uspostavlja kontakt očima	4	3	2	1	0
Reakcije su svrsishodne	4	3	2	1	0
Svestan/svesna okoline	4	3	2	1	0
Nemiran/nemirna	0	1	2	3	4
Neutešan/neutešna	0	1	2	3	4

Napomena**:** Ukupan PEAD skor dobija se sabiranjem bodova za svih pet stavki. Viši skor ukazuje na izraženiji postoperativni agitacioni delirijum.

Adaptirano prema radu Czyrski A. i saradnika (124).



Slika 3: Vizuelno analogna skala bola (VAS skala)

Slika 3. *adaptirana prema radu Garra G i saradnika (125).*

Skor bola registrovan je na tri sata sledećih 12 sati nakon operacije. Takođe beležena je upotreba analgetika (učestalost i vrsta analgetika: paracetamol i.v. ili ibuprofen sirup per oralno) u pomenutom vremenskom periodu. Tramadol je bio lek izbora ukoliko bi VAS skor bola bio veći od 4. Nakon 6 sati od operacije uzimali smo venski uzorak krvi (2 ml) za procenu KKS, nivoa CRP i IL6. Perioperativno smo kroz sve tri faze (preoperativnu, intraoperativnu i postoperativnu) registrovali komplikacije.

3.5.Priprema uzoraka venske krvi

Uzorci plazme, dobijeni su centrifugiranjem pri 4000 obrtaja u minuti tokom 10 minuta na sobnoj temperaturi, podeljeni su u alikvote i čuvani na temperaturi od −20°C tri dana. Nakon tog perioda, uzorci su skladišteni na −80°C do konačne analize.

3.5.1.Određivanje MDA

Sadržaj MDA određivan je spektrofotometrijskom metodom prema Villicaru i saradnicima (126). Reagens tiobarbiturne kiseline (TBA), koji se sastoji od 15% trihlorsirćetne kiseline i 0,375% vodenog rastvora TBA (Merck, Darmstadt, Nemačka), pomešan je sa uzorcima plazme, nakon čega su uzorci zagrevani na 95°C, centrifugirani i analizirani merenjem apsorbance na talasnoj dužini od 533 nm. Rezultati su izraženi kao srednja koncentracija MDA (μM/mg prot) ± standardna greška srednje vrednosti (SEM).

3.5.2.Određivanje azot-monoksida (NO)

Za određivanje NO, supernatanti su lizirani ultrazvučnom sonikacijom i centrifugirani pri 15.000 g tokom 5 minuta na temperaturi od 4°C. S obzirom na to da je NO nestabilan molekul, uobičajena praksa je merenje koncentracija njegovih stabilnih produkata – nitrita i nitrata. Prema metodi koju su prethodno opisali Adžić i saradnici, nitrati su redukovani u nitrite primenom metalnog kadmijuma (metoda prema Navarro-Gonzálvesu i saradnicima) (127). Ukupni nitriti su potom kvantifikovani direktnom spektrofotometrijskom analizom na 492 nm primenom Griess-ove kolorimetrijske metode. Griess-ov reagens se sastojao od 1,5% sulfanilamida (Sigma-Aldrich, Minhen, Nemačka) rastvorenog u 1 M HCl i 0,15% N-(1-naftil) etilendiamin-dihidrohlorida (Fluka, Buchs, Švajcarska) u dejonizovanoj vodi. Standardna kriva formirana je korišćenjem poznatih koncentracija natrijum-nitrita (Mallinckrodt Chemical Works, St. Louis, MO, SAD), na osnovu koje je izračunata koncentracija nitrita u uzorcima.

Svi uzorci su analizirani u duplikatu, u dva nezavisna merenja, a rezultati su izraženi kao srednja koncentracija nitrita (μM/mg prot) ± SEM za svaku eksperimentalnu grupu.

3.5.3.Određivanje ukupnog glutationa (tGSH)

Ukupan glutation (tGSH; GSH + 1/2 GSSG, izražen u GSH ekvivalentima) određen je primenom DTNB–GSSG reduktazne reciklažne metode. Koncentracija tGSH merena je spektrofotometrijski na 412 nm tokom 6 minuta, korišćenjem metode sa 5,5-ditiobis-2-nitrobenzojevom kiselinom (DTNB). Brzina formiranja 5-tio-2-nitrobenzojeve kiseline (TNBA) proporcionalna je ukupnoj koncentraciji glutationa. Oksidovani glutation (GSSG, 50 mmol) korišćen je za izradu kalibracione krive u opsegu od 0,2–1 nmol / 25 × 10^{-6} mL (8–40 nmol/mL). Na osnovu jednačine standardne krive izračunat je sadržaj tGSH, a rezultati su izraženi kao nM ± SEM (128).

3.5.4.Određivanje ukupne aktivnosti superoksid-dismutaze (tSOD)

Ukupna aktivnost superoksid-dismutaze (tSOD) određivana je spektrofotometrijski merenjem smanjenja brzine spontane autooksidacije epinefrina u alkalnoj sredini na 480 nm. Kinetika enzimske aktivnosti praćena je u prisustvu 0,1 mM EDTA i 50 mM karbonatnog pufera (pH 10,2; Serva, Feinbiochemica, Heidelberg, Njujork), nakon dodatka 10 mM epinefrina (Sigma, St. Louis, SAD), prema metodi koju su opisali Sun i Zigman (129). Rezultati su izraženi kao jedinice po miligramu ukupnih proteina (U/mg proteina), pri čemu jedna jedinica predstavlja količinu enzima koja inhibira autooksidaciju epinefrina za 50%.

3.5.5.Određivanje aktivnosti katalaze (CAT)

Aktivnost katalaze određivana je metodom zasnovanom na spektrofotometrijskom merenju obojenog kompleksa koji nastaje reakcijom amonijum-molibdata sa vodonik-peroksidom (H_2O_2) na 405 nm. Rezultati su izraženi kao jedinice po miligramu ukupnih proteina (U/mg proteina), pri čemu jedinica predstavlja količinu H_2O_2 razgrađenu u toku jednog minuta (μM H_2O_2/min) (130).

3.5.6.Određivanje sulfhidrilnih (-SH) grupa

Ukupan sadržaj sulfhidrilnih (-SH) grupa određen je spektrofotometrijski na 412 nm u fosfatnom puferu (0,2 mol + 2 mmol EDTA, pH 9), korišćenjem 5,5-ditiobis-2-nitrobenzojeve kiseline (DTNB, 0,01 M), prema metodi Elmana iz 1959.godine (131). Rezultati su izraženi kao μM SH/mL ± SEM.

3.5.7.Enzimski imunoesej (ELISA) za interleukin-6

Koncentracija ukupnih proteina u serumskim uzorcima određivana je primenom BCA testa za proteine (Pierce BCA Protein Assay Kit, Thermo Scientific, SAD). Koncentracija IL-6 u serumu pacijenata određivana je korišćenjem Human IL-6 Uncoated ELISA kita (Invitrogen, 88-7066-88), u skladu sa uputstvima proizvođača. Apsorbanca je merena na 450 nm korišćenjem spektrofotometra za čitanje mikrotitar ploča (Scientific Multiskan SkyHigh Microplate Spectrophotometer, Thermo Fisher Scientific, Massachusetts, SAD). Na osnovu standardne krive izračunate su koncentracije IL-6, koje su potom normalizovane u odnosu na koncentraciju ukupnih proteina u uzorcima.

3.6.Statistička obrada podataka

Imajući u vidu istraživački karakter studije, kao i posebnu osetljivost ispitivane populacije koju čine deca, ovo istraživanje nije planirano sa ciljem statistički potkrepljenog testiranja višestrukih hipoteza, te veličina uzorka nije bila unapred određena. Dobijeni nalazi predstavljaju preliminarne rezultate i služe kao polazna osnova za postavljanje i razradu novih istraživačkih hipoteza u budućim studijama. Stoga se ovi rezultati ne mogu smatrati dokazom efikasnosti DEX-a, već isključivo osnovom za njegovo dalje ispitivanje u konfirmatornim kliničkim studijama sa adekvatnim brojem ispitanika, koje bi obezbedile minimalnu statističku snagu od 80% uz nivo greške tipa I od 0,05.

Statističke analize sprovedene su u eksplorativnom okviru. U skladu sa preporukama iz relevantne literature i uzimajući u obzir etičke aspekte rada sa pedijatrijskom populacijom, u svaku ispitivanu grupu uključen je minimalno 15 ispitanika, što je odobreno od strane Etičkog odbora ustanove u kojoj je istraživanje sprovedeno (132,133).

Podaci su prikazani u obliku apsolutnih i procentualnih vrednosti, srednjih vrednosti sa standardnom devijacijom ili medijane sa interkvartilnim rasponom (25–75 percentila), u zavisnosti od prirode podataka i njihove raspodele. Razlike između grupa analizirane su primenom parametarskih (t-test) i neparametarskih statističkih testova (χ^2 test i Mann–Whitney U test). Vrednosti $p < 0,05$ smatrane su statistički značajnim.

Statistička obrada podataka izvršena je korišćenjem softverskih paketa SPSS verzija 29.0 (IBM Corp., 2023; IBM SPSS Statistics for Windows, Armonk, NY, SAD) i R verzija 3.4.2 (R Core Team, 2017; R: A Language and Environment for Statistical Computing, R Foundation for Statistical Computing, Beč, Austrija).

4.REZULTATI

U periodu od februara do avgusta 2023. godine, ukupno 90 pacijenata bilo je razmatrano za uključenje u studiju. Od tog broja, 56 dece nije ispunilo uslove za učešće, što je prikazano na CONSORT dijagramu toka faza kliničkog ispitivanja (Slika 4). Razlozi za isključenje obuhvatali su: neispunjavanje inkluzionih kriterijuma kod 15 pacijenata, odbijanje roditelja za učešće u studiji u 23 slučaja, kao i uzrast mlađi od četiri godine kod 18 dece. U studiju je na kraju uključeno 34 ispitanika, koji su metodom randomizacije raspoređeni u intervencionu grupu (D grupa, n = 17) i kontrolnu grupu (N grupa, n = 17). Tokom sprovođenja studije, jedan ispitanik iz intervencione grupe isključen je zbog gubitka zuba tokom hirurške intervencije. Iz kontrolne grupe isključena su dva ispitanika: jedno dete zbog razvoja intraoperativnog bronhospazma i jedno dete zbog nepotpunih uzoraka krvi.

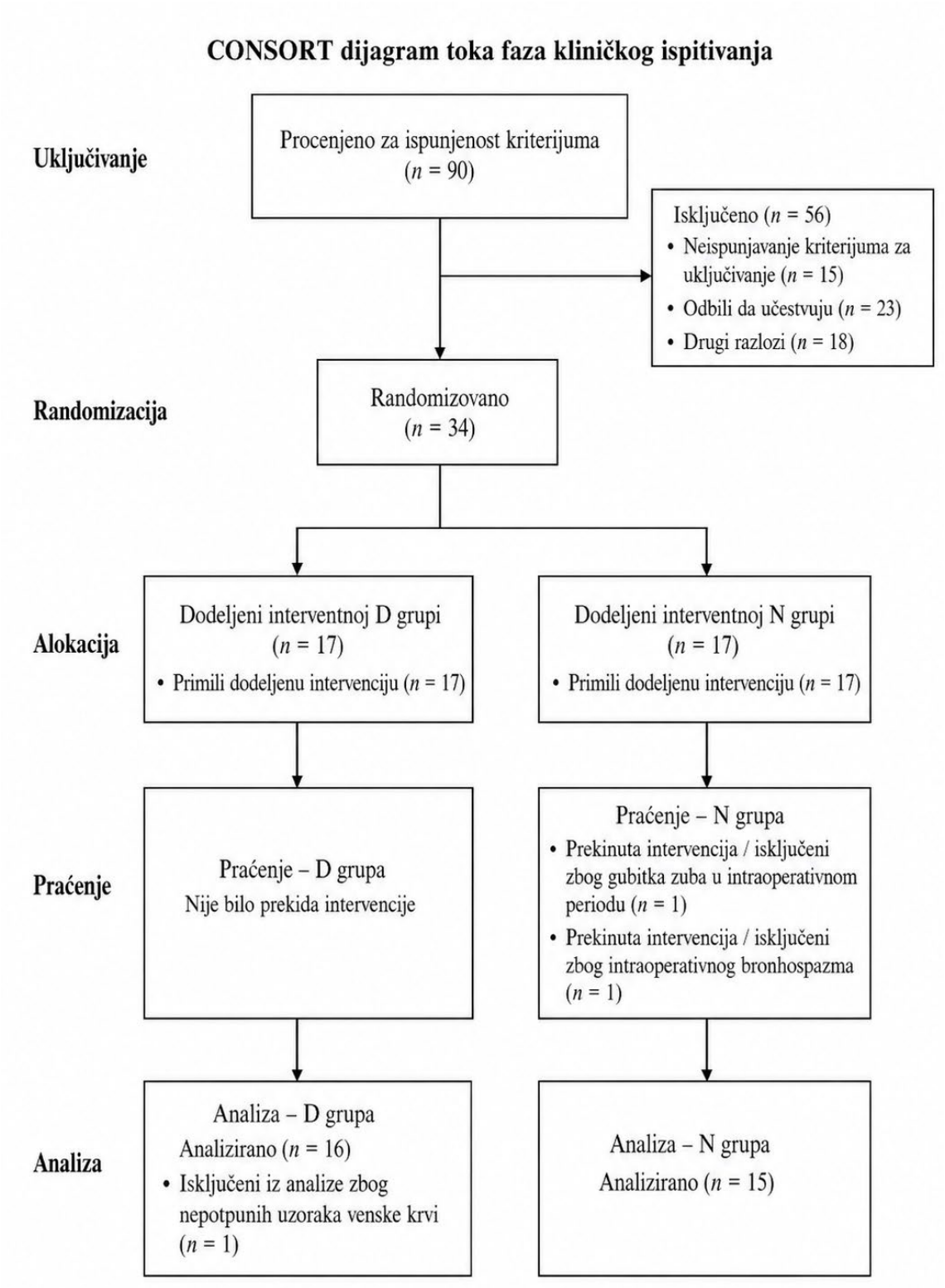
U završnu analizu studije uključeno je ukupno 31 dete, od kojih je 16 pripadalo D grupi, dok je 15 dece činilo kontrolnu grupu. Osnovne demografske i kliničke karakteristike ispitivane populacije prikazane su u Tabeli 8. Između grupa nije utvrđena statistički značajna razlika u pogledu uzrasta, telesne mase, pola, ASA statusa, niti trajanja hirurškog zahvata.

Tabela 8. Demografske i perioperativne karaketristike pacijenata

Parametar	**Deksmedetomidin (n = 16)**	**Fiziološki Rastvor (n = 15)**
Uzrast, godine	6,8±2,2	5,8±1,3
Telesna masa, kg	24,1±7,2	22,9±7,2
Pol, (M/Ž)	9/7	9/6
ASA status (I/II)	16/0	15/0
Trajanje operacije, minuti	21,9±4,4	22,1±5,5

Vrednosti su prikazane kao broj ispitanika ili kao srednja vrednost ±SD, osim gde je primenjen χ^2 test;

ASA –*American Society of Anesthesiologists*; M – muški; Ž – ženski.



Slika 4: CONSORT dijagram toka faza kliničkog ispitivanja

Rezultati ispitivanja biomarkera oksidativnog stresa i inflamatornog odgovora prikazani su u Tabelama 9. i 10. Analiza dobijenih podataka pokazala je da je primena DEX-a dovela do statistički značajnog smanjenja koncentracije MDA u odnosu na kontrolnu grupu (p=0,014). Sa druge strane, za ostale analizirane parametre oksidativnog stresa i inflamacije u uzorcima plazme pedijatrijskih pacijenata nije utvrđena statistički značajna razlika između grupa. Rezultati ukazuju da je primena DEX-a povezana sa nižim stepenom lipidne peroksidacije, kao i sa višim bazalnim i postoperativnim nivoima antioksidativnih biomarkera, u poređenju sa fiziološkim rastvorom. Iako promene (Δ vrednosti) većine antioksidativnih parametara nisu dostigle statističku značajnost, uočeni obrasci sugerišu potencijalni protektivni efekat DEX-a na oksidativni stres u postoperativnom periodu**.**

Tabela 9. Poređenje srednjih vrednosti MDA, NO, GSH, SOD, CAT i SH u različitim vremenskim tačkama između dve grupe

Parametar	Deksmedetomidin (n = 16)	Fiziološki rastvor (n = 15)	p-vrednost
Bazalne vrednosti MDA (μM/mg prot) ± SEM	89,25 ± 1,16	93,06 ± 1,19	<0,001
Postoperativne vrednosti MDA	88,93 ± 1,19	95,05 ± 1,58	<0,001
Δ MDA	−0,32±1.37	0,98 ± 1,34	0,014
Bazalne vrednosti NO (μM/mg prot) ± SEM	22,12±2,68	16,54±2,36	<0,001
Postoperativne vrednosti NO	21,40 ± 3,71	15,73 ± 3,60	<0,001
Δ NO	−0,72±3,03	−0,81 ± 2,84	0,933
Bazalne vrednosti GSH (nM/mg prot) ± SEM	35,26 ± 5,81	20,53 ± 3,83	<0,001
Postoperativne vrednosti GSH	38,04 ± 5,86	21,61 ± 5,00	<0,001
Δ GSH	2,78 ± 5,76	1,08 ± 3,29	0,338
Bazalne vrednosti SOD (U/mg prot) ± SEM	1.015,24 ± 142,38	702,00 ± 162,29	<0,001
Postoperativne vrednosti SOD	1.109,70 ± 117,39	741,32 ± 112,31	<0,001
Δ SOD	94,45 ± 170,69	38,89 ± 185,62	0,400
Bazalne vrednosti CAT (U/mg prot) ± SEM	6,63 ± 1,98	3,50 ± 0,98	<0,001
Postoperativne vrednosti CAT	7,14 ± 2,68	3,99 ± 1,44	<0,001
Δ CAT	0,51 ± 1,49	0,49 ± 0,72	0,755
Bazalne vrednosti SH (μM SH/mg prot) ± SEM	0,39 ± 0,05	0,32 ± 0,04	<0,001
Postoperativne vrednosti SH	0,40 ± 0,05	0,34 ± 0,09	0,003
Δ SH	0,01 ± 0,03	0,03 ± 0,05	0,539

Napomena: Vrednosti su prikazane kao srednja vrednost ± standardna devijacija (SD) ili standardna greška srednje vrednosti (SEM). MDA – malondialdehid; NO – azot-monoksid; GSH – glutation; SOD – superoksid-dismutaza; CAT – katalaza; SH – ukupne sulfhidrilne grupe.

Rezultati ukazuju da primena DEX-a nije dovela do statistički značajnih razlika između posmatranih grupa u sistemskom inflamatornom odgovoru, procenjenom putem kompletne krvne slike (WBC), NLR, IL-6 i CRP. Uočen je očekivani postoperativni porast inflamatornih parametara u obe grupe, bez jasnog diferencijalnog efekta ispitivanog leka na testiranom uzorku ispitanika (Tabela10).

Tabela 10. Longitudinalna komparacija inflamatornih markera (WBC, NLR, nivoi IL 6 i CRP-a) između dve grupe

Parametar	**Deksmedetomidin (n = 16)**			**Fiziološki rastvor (n = 15)**			**p-vrednost**
Bazalne vrednosti WBC (×10⁹/L)	7,63 ± 1,76			7,65 ± 1,88			0,970
Postoperativne vrednosti WBC	13,97 ± 2,84			14,17 ± 3,72			0,870
Δ WBC	6,34 ± 2,74			6,51 ± 3,39			0,878
Bazalni NLR	1,17 ± 0,52			1,06 ± 0,39			0,514
Postoperativni NLR	5,26 ± 2,36			5,26 ± 3,29			0,999
Δ NLR	4,09 ± 2,53			4,20 ± 3,11			0,914
Bazalne vrednosti IL-6 (pg/mg prot)	10,51 ± 5,24			7,65 ± 7,16			0,056
Postoperativne vrednosti IL-6	13,16 ± 7,80			8,66 ± 6,27			0,183
Δ IL-6	2,65 ± 9,75			1,01 ± 4,26			0,934
CRP (mg/mL)	**medijan**	**P25**	**P75**	**medijan**	**P25**	**P75**	**p-vrednost**
Bazalni CRP medijan (P25–P75)	0,30	0,20	0,50	0,50	0,30	1,20	0,192
Postoperativni CRP medijan (P25–P75)	0,30	0,25	0,50	0,70	0,30	1,60	0,102
Δ CRP medijan (P25–P75)	0,00	-0,5	0,05	0,10	0,00	0,40	0,093

Napomena: vrednosti su predstavljene kao srednja vrednost ± standardna devijacija (SD) ili medijana (interkvartilni raspon, IQR: P25–P75); Δ predstavlja razliku između postoperativnih i početnih vrednosti.; WBC – broj belih krvnih zrnaca; NLR – odnos neutrofila i limfocita; IL-6 – interleukin-6; CRP – C-reaktivni protein.

Nije uočena statistički značajna razlika u srčanoj frekvenci, sistolnom i dijastolnom krvnom pritisku između grupa nakon inhalacija tokom preoperativnog, intraoperativnog i postoperativnog perioda (Tabela 11). Rezultati ukazuju da je primena deksmedetomidina povezana sa hemodinamskom stabilnošću, koja se pre svega ogleda u nižim vrednostima srčane frekvence tokom većeg dela perioperativnog perioda**,** kao i u nižim vrednostima sistolnog i dijastolnog arterijskog pritiska u fazama povećanog simpatičkog odgovora**,** naročito nakon nebulizacije i pri buđenju iz anestezije.

Tabela 11. Komparativna analiza srednjih vrednosti sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska i srčane frekvence između ispitivanih grupa u definisanim vremenskim tačkama

Vremenska tačka	Deksmedetomidin (n = 16)	Fiziološki rastvor (n = 15)	p-vrednost
SP bazalne vrednosti (mmHg) (srednja vrednost ± SD)	110,2 ± 8,0	116,0 ± 9,3	0,058
SP – nakon nebulizacije	103,0 ± 10,0	112,9 ± 8,5	0,006
SP – nakon intubacije	101,2 ± 9,4	108,9 ± 8,5	0,081
SP – nakon 10 minuta	108,8 ± 14,5	110,5 ± 17,8	0,761
SP – nakon 15 minuta	116,2 ± 11,9	122,3 ± 13,8	0,198
SP – završne vrednosti	120,0 ± 8,2	122,9 ± 9,7	0,411
SP – pri buđenju	109,7 ± 11,5	124,8 ± 13,6	0,002
Δ SP (15 min)	5,9 ± 13,0	5,9 ± 17,9	0,990
Δ SP (završno)	9,9 ± 11,0	6,5 ± 12,9	0,424
Δ SP (buđenje)	−0,6 ± 14,0	8,5 ± 17,4	0,123
DP bazalne vrednosti (mmHg) (srednja vrednost ± SD)	68,9 ± 11,3	74,3 ± 12,2	0,211
DP – nakon nebulizacije	61,4 ± 12,2	72,9 ± 12,1	0,013
DP – nakon intubacije	62,4 ± 9,1	65,5 ± 11,5	0,421
DP – nakon 10 minuta	70,4 ± 14,7	68,7 ± 18,3	0,776
DP – nakon 15 minuta	73,9 ± 10,2	80,6 ± 14,1	0,141
DP – završne vrednosti	76,5 ± 9,9	82,3 ± 11,5	0,145
DP – pri buđenju	69,4 ± 10,0	82,0 ± 8,6	<0,001
Δ DP (15 min)	5,1 ± 10,9	6,3 ± 16,6	0,802
Δ DP (završno)	7,6 ± 15,3	8,9 ± 15,6	0,947
Δ DP (buđenje)	0,5 ± 17,5	7,7 ± 10,7	0,179
SF bazalne vrednosti (otk/min) (srednja vrednost ± SD)	92,7 ± 12,7	112,7 ± 21,3	0,003
SF – nakon nebulizacije	89,1 ± 10,9	106,6 ± 19,1	0,004
SF – nakon intubacije	93,0 ± 12,9	107,0 ± 19,8	0,022
SF – nakon 10 minuta	99,8 ± 19,4	109,9 ± 14,7	0,112
SF – nakon 15 minuta	110,2 ± 18,4	120,1 ± 19,7	0,162
SF – završne vrednosti	113,9 ± 17,8	128,3 ± 14,7	0,020
SF – pri buđenju	103,3 ± 16,9	121,7 ± 21,5	0,013
Δ SF (15 min)	17,6 ± 22,3	7,4 ± 31,6	0,306
Δ SF (završno)	21,2 ± 21,9	15,7 ± 22,5	0,494
Δ SF (buđenje)	10,6 ± 16,0	9,0 ± 15,7	0,786

Napomena: Vrednosti su predstavljene kao srednja vrednost ± standardna devijacija (SD). Δ predstavlja promenu od početne vrednosti. SP – sistolni krvni pritisak; DP – dijastolni krvni pritisak; SF – broj otkucaja srca u minuti.

Između grupa nije uočena statistički značajna razlika u respiratornim parametrima, niti u vrednostima SpO_2. Pacijenti u terapijskoj grupi postigli su željeni nivo sedacije u poređenju sa netretiranom grupom ($p < 0,001$) u perioperativnom periodu. Takođe, zabeleženo je statistički značajno smanjenje BIS

vrednosti između grupa 30 minuta nakon nebulizacije u korist D grupe, dok razlike nisu uočene tokom intraoperativnog i postoperativnog perioda (Tabele 12 i 13).

Tabela 12. Komparativna analiza Ramsay skora sedacije između ispitivanih grupa u različitim vremenskim tačkama

Vremenska tačka	Deksmedetomidin (n = 16)	Fiziološki rastvor (n = 15)	p-vrednost
Ramsey skor 1 pre inhalacije	16 (100%)	14 (93,3%)	0,484
Ramsey skor 2 pre inhalacije	0 (0%)	1 (6,7%)	
Ramsey skor 1 nakon nebulizacije	0 (0%)	12 (80%)	<0,001
Ramsey skor 2 nakon nebulizacije	8 (50%)	3 (20%)	
Ramsey skor 3 nakon nebulizacije	5 (31,3%)	0 (0%)	
Ramsey skor 4 nakon nebulizacije	3 (18,7%)	0 (0%)	

Napomena: Vrednosti su prikazane kao broj (%).

Tabela 13. Poređenje srednjih vrednosti BIS indeksa, respiratorne frekvence i SpO_2 u različitim vremenskim tačkama između dve grupe

Vremenska tačka	Deksmedetomidin (n = 16)	Fiziološki rastvor (n = 15)	p-vrednost
BIS - bazalne vrednosti (srednje vrednosti±SD)	98,4 ± 1,0	98,9 ± 1,2	0,213
BIS – nakon nebulizacije	86,6 ± 11,6	98,1 ± 1,2	<0,001
BIS – nakon intubacije	67,6 ± 15,8	72,1 ± 10,5	0,367
BIS – nakon 10 minuta	54,8 ± 11,9	64,3 ± 10,7	0,027
BIS – nakon 15 minuta	63,9 ± 6,9	66,7 ± 5,4	0,220
BIS – završne vrednosti	68,3 ± 5,0	68,3 ± 5,4	0,981
BIS – pri buđenju	78,6 ± 6,5	81,8 ± 6,0	0,163
Δ BIS (15 min)	−34,5 ± 6,3	−32,2 ± 5,4	0,286
Δ BIS (završno)	−30,1 ± 5,0	−30,6 ± 5,9	0,786
Δ BIS (buđenje)	−19,8 ± 6,3	−17,1 ± 7,0	0,257
RF bazalne vrednosti (udaha/min) (srednje vrednosti±SD)	18,3 ± 2,9	19,7 ± 3,5	0,208
RF – nakon nebulizacije	18,9 ± 3,0	19,4 ± 3,6	0,659
RF – nakon intubacije	19,6 ± 2,2	22,2 ± 5,3	0,077
RF – nakon 10 minuta	20,3 ± 2,0	20,5 ± 2,0	0,833
RF – nakon 15 minuta	20,9 ± 1,8	20,3 ± 1,3	0,296
RF – završne vrednosti	21,0 ± 2,2	20,5 ± 1,8	0,467
RF – pri buđenju	21,1 ± 3,7	20,4 ± 3,6	0,621
Δ RF (15 min)	2,7 ± 3,4	0,6 ± 3,2	0,090
Δ RF (završno)	2,7 ± 3,2	0,7 ± 3,4	0,097
Δ RF (buđenje)	2,8 ± 4,6	0,7 ± 2,4	0,116
SpO_2 bazalne vrednosti (%)(srednje vrednosti±SD)	98,0 ± 1,3	98,7 ± 1,0	0,122
SpO_2 – nakon nebulizacije	98,1 ± 1,2	98,9 ± 0,7	0,032
SpO_2 – nakon intubacije	98,8 ± 1,4	99,6 ± 0,6	0,044
SpO_2 – nakon 10 minuta	99,6 ± 0,6	99,7 ± 0,6	0,853
SpO_2 – nakon 15 minuta	99,8 ± 0,4	99,7 ± 0,6	0,439
SpO_2 – završne vrednosti	99,9 ± 0,3	99,5 ± 0,7	0,107
SpO_2 – pri buđenju	97,2 ± 2,8	97,2 ± 3,4	0,991
Δ SpO_2 (15 min)	1,8 ± 1,4	1,0 ± 1,3	0,097
Δ SpO_2 (završno)	1,9 ± 1,4	0,9 ± 1,1	0,033
Δ SpO_2 (buđenje)	−0,8 ± 3,3	−1,5 ± 3,5	0,598

Napomena: Vrednosti su prikazane kao srednja vrednost ± standardna devijacija (SD). Skraćenice: BIS – bispektralni indeks; RF –broj udaha u minuti; SpO_2 – periferna saturacija kiseonikom.

Uočena je statistički značajna razlika između grupa u kontroli bola pri buđenju i jedan sat nakon operacije (p = 0,024; p = 0,039), pri čemu je DEX pokazao bolji analgetski efekat. Nisu zabeležene razlike u učestalosti postoperativnih komplikacija između grupa (Tabela 14 i 15) (Slika 5.).

Tokom opservacije pacijenata u postoperativnom periodu zabeležene su komplikacije tipa svraba, laringospazma, desaturacije, edema uvule, povraćanja i povišene telesne tempereture.

Tabela 14. Poređenje perioperativnih komplikacija i intenziteta bola u različitim vremenskim tačkama između dve grupe

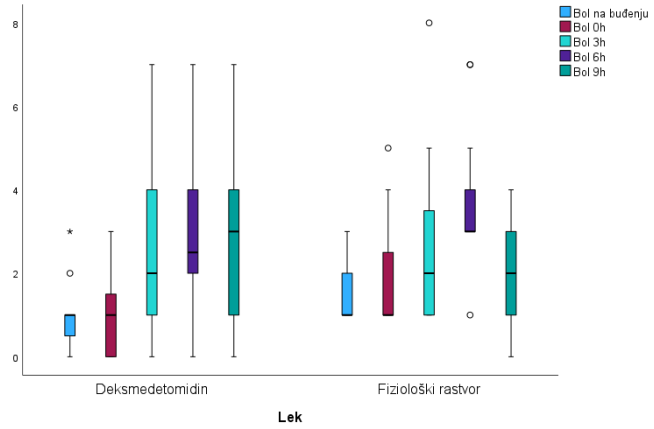
Komplikacije	Deksmedetomidin (n = 16)	Fiziološki rastvor (n = 15)	p-vrednost
K tokom nebulizacije	0 / 16 (0% / 100%)	0 / 15 (0% / 100%)	—
Intraoperativne K	0 / 16 (0% / 100%)	0 / 15 (0% / 100%)	—
Postoperativne K	7 / 9 (43,8% / 56,3%)	11 / 4 (73,3% / 26,7%)	0,095
Svrab	0 / 16 (0% / 100%)	1 / 14 (6,7% / 93,3%)	0,484
Laringospazam	2 / 14 (12,5% / 87,5%)	0 / 15 (0% / 100%)	0,484
Desaturacija	2 / 14 (12,5% / 87,5%)	5 / 10 (33,3% / 66,7%)	0,202
Edem uvule	1 / 15 (6,3% / 93,8%)	2 / 13 (6,7% / 86,7%)	0,600
Povraćanje	2 / 14 (12,5% / 87,5%)	3 / 12 (20,0% / 80,0%)	0,654
Povišena telesna temperatura	3 / 13 (18,8% / 81,3%)	4 / 11 (26,7% / 73,3%)	0,685

Napomena: Vrednosti su prikazane kao broj (%)
Komplikacije:K

Tabela 15. Poređenje intenzitetea bola u različitim vremenskim tačkama izmešu dve grupe

Bol	Deksmedetomidin (n = 16)	Fiziološki rastvor (n = 15)	p-vrednost
Bol pri buđenju medijan (P25–P75)	1,0 (0,5–1,0)	1,0 (1,0–2,0)	0,024
Bol 1. h postoperativno medijan (P25–P75)	1,0 (0–1,5)	1,0 (1,0–3,0)	0,039
Bol 3. h postoperativno medijan (P25–P75)	2,0 (1,0–4,0)	2,0 (1,0–4,0)	0,871
Bol 6. h postoperativno medijan (P25–P75)	2,5 (2,0–4,0)	3,0 (3,0–4,0)	0,113
Bol 9. h postoperativno medijan (P25–P75)	3,0 (1,0–4,0)	2,0 (1,0–3,0)	0,321
Δ Bol (9 h – buđenje)	2,0 (0,5–3,0)	1,0 (0–2,0)	0,028

Napomena: Vrednosti su prikazane kao medijan sa interkvartilnim rasponom (P25–P75).



Slika 5: Box plot diagram uporedne analize postoperativnog bola u različitim vremenskim tačkama kod pacijenata koji su primali DEX i fiziološki rastvor

PEAD skor na buđenju nije se razlikovao između DEX i placebo grupe (8,81±3.43 vs 8,80±2.73; p=0,991), što ukazuje da u uslovima našeg protokola DEX nije imao merljiv efekat u ranoj fazi buđenja. Svakako su njegove vrednosti niže od 10, što po definiciji ukazuje na blag oblik delirijuma. Ovakav nalaz je u skladu sa dokazima da efekat DEX na postoperativni delirijum nije uniforman i može izostati u zavisnosti od doze/vremena davanja leka.

Nije utvrđena statistički značajna razlika u intraoperativnoj potrošnji opioida između grupa [D u odnosu na N grupu: fentanil (μg/kg) – srednja vrednost 3,67 ± 0,78 naspram 3,94 ± 1,12; p = 0,445; alfentanil, (μg/kg) – srednja vrednost 2,02 ± 1,85 naspram 2,30 ± 2,08; p = 0,691]. Alfentanil je dobilo 66,7% pacijenata u N grupi pet minuta pre završetka operacije, u poređenju sa 56,2% pacijenata u D grupi.

Učestalost primene dodatnih analgetika u različitim postoperativnim vremenskim intervalima (1–3 h, 3–6 h, 6–9 h i 9–12 h) kod pacijenata koji su primali DEX u poređenju sa pacijentima koji su primali fiziološki rastvor prikazan je u Tabeli 16.

U prvom postoperativnom intervalu (1–3 sata), nijedan pacijent u grupi sa DEX-nom nije zahtevao dodatnu analgeziju, dok je u grupi sa fiziološkim rastvorom kod jednog pacijenta (6,7%) registrovana potreba za primenom opioidnog analgetika (tramadol). Kod ostalih pacijenata u obe grupe dodatna analgezija nije bila neophodna.

U periodu od 3 do 6 sati nakon zahvata, polovina pacijenata u grupi sa DEX-om nije zahtevala dodatne analgetike (50%), dok je u kontrolnoj grupi taj procenat iznosio 73,3%. U grupi sa DEX-om paracetamol i ibuprofen primenjivani su sa jednakom učestalošću (25%), dok su u grupi sa fiziološkim rastvorom ovi lekovi primenjeni ređe.

Tokom intervala od 6 do 9 sati, većina pacijenata u obe grupe zahtevala je dodatnu analgeziju. Ibuprofen je bio najčešće korišćen analgetik u obe grupe, primenjen kod 56,3% pacijenata u D grupi i kod 53,3% pacijenata u kontrolnoj grupi. Paracetamol je primenjivan ređe, naročito u D grupi.

U poslednjem posmatranom intervalu (9–12 sati), približno polovina pacijenata u obe grupe nije imala potrebu za dodatnom analgezijom. Među pacijentima kod kojih je analgezija bila neophodna, ibuprofen je i dalje bio dominantni lek u obe grupe, dok je paracetamol primenjivan minimalno i isključivo u D grupi (Tabela 16).

Tabela 16. Primena dodatnih analgetika u postoperativnom periodu po vremenskim intervalima

Vremenski interval nakon operacije	Analgetik	DEX (n = 16)	DEX (%)	Fiziološki rastvor (n = 15)	Fiziološki rastvor (%)
1–3 h	bez analgezije	16	100.0	14	93.3
	tramadol	0	0.0	1	6.7
3–6 h	bez analgezije	8	50.0	11	73.3
	paracetamol	4	25.0	1	6.7
	ibuprofen	4	25.0	3	20.0
6–9 h	bez analgezije	6	37.5	4	26.7
	paracetamol	1	6.3	3	20.0
	ibuprofen	9	56.3	8	53.3
9–12 h	bez analgezije	8	50.0	8	53.3
	paracetamol	1	6.3	0	0.0
	ibuprofen	7	43.8	7	46.7

Napomena: Vrednosti su prikazane kao broj (%)

5.DISKUSIJA

U ovoj doktorskoj disertaciji prikazani su perioperativni efekti DEX-a koji je primenjen nebulizacijom u fazi premedikacije kod pedijatrijskih pacijenata podvrgnutih hirurškom zahvatu. Fokus ovog randomizovanog kliničkog istraživanja bio je usmeren prvenstveno na procenu promena parametara oksidativnog i inflamatornog stresa, kao i odabranih kliničkih varijabli. Kliničke varijable izabrane kao važne za procenu efikasnosti nebulizovanog DEX-a bile su hemodinamska i respiratorna stabilnost, stepen sedacije, vrednosti BIS-a, nivo postoperativnog delirijuma, postoperativnog bola, incidenca komplikacija, kao i potrošnja opioida i drugih anagetika. Dobijeni rezultati ukazuju na preoperativna primena DEX putem inhalacije ima povoljan klinički, bezbedonosni i farmakološki profil u odnosu na kontrolnu grupu (134).

Deceniju unazad studije su dokazale da perioperativno upotrebljen alfa$_2$ agonista DEX ima antioksidativno, antiinflamatorno i protektivno dejstvo na organske sisteme (135-138). Pokazali smo da inhalaciona primena DEX-a u cilju premedikacije pedijatrijskih pacijenata snižava vrednosti MDA, ali da ne pokazuje efekat na ostale parametre oksidativnog stresa određivanih u ovoj studiji (endogeni antioksidanati NO, tGSH i SH i antioksidativni enzimi SOD i CAT). Smanjenje koncentracije MDA u D grupi pacijenata u odnosu na N grupu, uz izostanak značajnih promena ostalih markera oksidativnog stresa i biomarkera antioksidativne odbrane može se objasniti činjenicom da je MDA najosetljiviji pokazatelj lipidne peroksidacije i ranog oksidativnog oštećenja. Mehanizam dejstva DEX kao leka koji snižava oksidativni stres veoma je složen. DEX smanjuje koncentraciju MDA inhibicijom simpatičke aktivnosti organizma, smanjuje produkciju reaktivnih kiseoničnih vrsta, utiče na stabilizaciju ćelijskih membrana, moduliše inflamatorni odgovor čime sveukupno ograničava lipidnu peroksidaciju izazvanu hirurškim i anesteziološkim stresom. Osim toga MDA brže raste i opada od drugih biomarkera oksidativnog stresa, dok su promene antioksidativnih enzima sporije i odložene, a u dečijem uzrastu i nedovoljno razvijene. Antioksidativni enzimi i drugi pokazatelji antioksidativne odbrane predstavljanju odbrambeni kapacitet ogranizma, a ne krajnji produkt oksidativnog oštećenja. Veoma važan faktor koji utiče na nivo oksidativnog stresa i brzinu iscrpljivanja antioksidativne odbrane je obim hirurške traume posebno ako su vitalni organi hirurški supstrat, kao i dužina operacije. Ispitanici ove doktorske disertacije su pacijenti kojima je učinjena tonzilotomija sa adenoidektomijom, koja u dečijem uzrastu pripada manje opsežnim i po krajnike poštednim operacijema koje kratko traju. Osim toga vremenski okvir praćenja pacijenata bio je ograničen dužinom njihove hospitalizacije, te je moguće da promene enzimskih komponenata antioksidativne odbrane koje se kasnije javljaju nisu detektovane.

Činjenica da postoji sistemski odgovor na redukciju MDA primenom inhalacije DEX ukazuje na mogućnost da postoji značajna redukcija oksidativnog stresa na nivou plućnog parenhima, koji je od svih organskih sistema prvi na listi jatrogenih oštećenja primenom endotrahealne opšte anestezije. To dokazuju i studije Zha i saradnika na arteficijalno ventiliranim pacovima, gde je primena inhalacija DEX smanjila oksidativni stres i oštećenje pluća. U ovoj studiji autori su pokazali da je inhalacija DEX-a u dozi od 6,3µg/kg u trajanju od 4 sata tokom arteficijalne ventilacije pluća eksperimetalnih pacova dovela do značajnog smanjenja MDA kao i inflamatornih biomarkera TNF-α, IL2 i IL6, kao i povećanje SOD u plućnom parenhimu u odnosu na posmatrane grupe (139). Zanimljiva je studija Wanga i saradnika koji su miševima - donorima plućnog transplanta pre uzimanja organa davali inhalacije DEX i kod transplatiranog miša dokazali da DEX dat na ovaj način inhibira inflamatorni odgovor i snižava MDA, SOD i GSH. Takođe ovi autori smatraju da ovakva strategija može biti protektivna posle trasplantacije pluća kod ljudi i da može poboljšati uspeh procedure (140). Postoje mnogobrojne humane studije koje takođe ukazuju na benefit primene DEX u perioperativnom periodu. Studija Aroosa i saradnika pokazala je da i.v. administracija DEX-a tokom inhalacione izofluranske anestezije snižava vrednosti MDA i povećava SOD i CAT u slučaju većih i hitnih neurohirurških zahvata u odraslih pacijenata. Autori

smatraju da prevashodno izraženi sedativni efekti i hemodinamska stabilnost tokom operacije zbog kontinuirane primene DEX utiču na smanjenje oksidativnog stresa i oštećenja genoma kod pacijenta (141). Inhalaciona primena DEX i njegov uticaj na oksidativni stres kako sistemski, a posebno lokalni može biti predmet novih istraživanja u svim uzrasnim grupama, ne uzimajući u obzir samo perioperativni period, već i različita patološka stanja prevashodno respiratornog sistema. Predmet budućih ispitivanja mogla bi biti i njegova kontinuirana inhalaciona primena tokom mehaničke ventilacije kako tokom opšte anestezije, tako i u jedinicima za intenzivno lečenje kod pacijenata svih uzrasta.

U studiji smo pokazali da preoperativna inhalaciona primena DEX-a kod dece nema uticaja na izabrane parametre inflamatornog odgovora (WBC, NLR, IL-6 i CRP)), u posmatranom vremenskom periodu. Ovakav nalaz ukazuje da primenjena doza, put primene DEX-a, vrsta hirurške intervencije ili relativno kratak period praćenja, nisu bili dovoljni da izazovu merljiv sistemski antiinflamatorni efekat u perioperativnim uslovima. Međutim odsustvo značajne razlike ne mora nužno isključiti postojanje antiinflamatornog potencijala, već može biti posledica pomenutih pridruženih faktora. Moguće je da se potencijalni antiinflamatorni efekti DEX-a ispoljavaju prvenstveno na lokalnom nivou ili kroz modulaciju neuroendokrinog odgovora na stres, a ne kroz promene standardnih sistemskih inflamatornih biomarkera. Wang i saradnici uporedili podatke iz 37 studija koje se bave ovom tematikom i zaključili da perioperativna primena DEX snižava koncentracije IL6, TNF-α i CRP i povećava ekspresiju NK ćelija, B ćelija kao i $CD4^+$ T ćelija. U istoj studiji autori su pokazali da DEX utiče i na povećavanje odnosa CD4þ:CD8þ i Th1:Th2 limfocitne loze koje smatramo ključnim imunološkim parametrima (117). Ima i oprečnih mišljenja. Zdravković i saradnici su u svojoj studiji, koristeći perioperativno i.v. DEX za operacije sa kardiopulmonalnim bajpasom, zaključili da nema značajnog uticaja primena DEX-a na parametre inflamatornog odgovora (IL6, WBC, CRP i fibrinogen) u odnosu na kontrolnu grupu nakon operacije (142). Chen i saradnici su u svojoj studiji pokazali da DEX primenjen perioperativno i.v. deluje antiinflamatorno snižavajući vrednosti IL_6, IL_8, IL_{10}, TNF-α i CRP kod opsežnih intestinalnih operacija (143).

Ukupan broj leukocita i NLR su samo indirektni pokazatelji sistemskog inflamatornog odgovora na čije promene dodatno utiču, kada je reč o hirurškom zahvatu i primena anestetika i individualne odlike imunološkog statusa pacijenta. Ovi parametri su jednostavni za praćenje, ali ne moraju biti dovoljno osetljivi da detektuju suptilne imunomodulatorne efekte DEX-a.

IL6 se često koristi kao pokazatelj inflamacije uzrokovane hirurškom intervencijom. Trajanje operacije, ospežnost hirurške intervencije i vreme uzrokovanja su ključni za dokazivanje dinamike njegovog oslobađanja. IL6 stimuliše hepatocite, pa sekundarno nastaje porast CRP kao odgovor na traumu ili infekciju, zbog čega on nije najosetljiviji biomarker za procenu sistemskog inflamatornog odgovora u ranoj fazi, što može biti objašnjenje zašto u našoj studiji nije detektovan uticaj DEX na vrednosti CRP-a.

U našoj studiji pokazali smo da u perioperativnom periodu inhalaciona primena DEX u cilju premedikacije izaziva značajnu sedaciju i snižava vrednosti BIS-a u preindukcionoj fazi procesa anestezije, ali ne i u ostalim fazama anestezije. Klinički posmatrano to može značiti da nebulizovani DEX doprinosi smanjenju anksioznosti deteta u delikatnoj fazi odvajanja od roditelja, boljoj preoperativnoj pripremi koja doprinosti stabilnijem intraoperativnom toku uz odsustvo postoperativne sedacije. Odustvo sedacije nakon operacije smanjuje rizik od produženog buđenja, pojave respiratornih komplikacija koje su češće kod ove patologije i tipa operacija, što se može tumačiti bezbednosnim benefitom primene ovog leka.

Postoji dosta studija koje potvrđuju benefit primene DEX-a u cilju sedacije dece za kontrolu anksioznosti i izvođenja proceduralne i neproceduralne sedacije. Xy i saradnici nalaze da je doza od 2 μg/kg nazalnim sprejom primenjenog DEX-a efikasnija od manje doze (1 μg/k) u svrhu kontrole ovog tipa anksioznosti kod dece uzrasta 3 do 6 godina. Osim toga studija je pokazala da je u ovoj grupi veći stepen sedacije nakon 30 minuta od primene inhalacije, da je bolje odvajanje deteta od roditelja i detetovo prihvatanje ventilacione maske, da je manji postoperativni bol i efikasnija kontrola ED (144). Kod dece uzrasta 1-8 godina Anupriya sa saradnicima potvrđuje da je nebulizovani DEX u dozi od 3 μg/kg bio bezbedan, da je sedacija bila zadovoljavajuća, kao i odvajanje dece od roditelja i prihvatanje ventilacione maske na uvodu u anesteziju (145). Kada su koristili nebulizovani DEX za potrebe sedacije pedijatrijskih pacijenata kod endoskopskih procedura u gastrenterologiji Turunc i saradnici utvrdili su da ovaj lek izaziva zadovoljavajuću sedaciju, manju potrošnju propofola, midazolama i ketamina u odnosu na kontrolnu grupu, kao i da je refleks kašlja i povraćanja značajno manji zbog topikalnog dejstva ovog leka (146). Autori studije primenom DEX-a kod nagluve dece su to i dokazali primenjujući DEX inhalacionim putem u dozi od 3 i 4 μg/kg tokom ugradnje kohlearnog implanta. Zaključak je da su doze od 3 μg/kg ipak bezbednije, jer izazivaju manje hemodinamskih neželjenih efekata i bolju sedaciju (147). U studiji Dhingra i saradnika nebulizovani DEX u dozi od 3,5 μg/kg primenjen kod dece sa glaukomom je izazivao duboki stepen sedacije i u postoperativnom periodu (148). Prethodnim istraživanjima DEX-a pokazano je da koncentracije leka u plazmi u rasponu od 0,2 do 0,3 ng/mL dovode do izražene sedacije iz koje se pacijent može lako razbuditi, dok se pri koncentracijama iznad 1,9 ng/mL razvija duboka sedacija bez mogućnosti razbuđivanja. Respiratorna depresija nastupa pri koncentracijama većim od 2,4 ng/mL (18). Jedno od ograničenja našeg istraživanja je što nismo merili nivoe DEX u plazmi i korelirali ih sa stepenom sedacije. Klinički aspekt sedacije procenjivan je u prethodnim radovima procenom ponašanja dece pri odvajanju od roditelja i prihvatanjem plasiranja periferne venske linije. Upotrebom 2 μg/kg DEX nebulizacijom 77-93% dece bilo je mirno tokom odvajanja od roditelja, dok je 69% adekvatno prihvatilo bolnu proceduru plasiranja venske kanile (47,145). Primenom većih doza DEX-a (>3 μg/kg) procenat dece koja prihvataju odvajanje od roditelja procenjeno je na 97% (145).

Lin i saradnici izvršili su meta analizu 10 pedijatrijskih studija sa 1233 pacijenta i došli do zaključka da sedacija izazvana DEX ispunjava kriterijume dobre sedacije tokom pregleda i u preoperativnom periodu i da doprinosi smanjenju postoperativne nauzeje i povraćanja (149). U odnosu na ostale često primenjivane lekove za proceduralnu sedaciju inhalacionim putem DEX se pokazao superiornijim u odnosu na midazolam, ali ne i za ketamin (150). Studija ElKhatiba i saradnika obuhvatila je predškolsku decu za proceduralnu sedaciju kod ekstrakcije zuba i pokazala da je nebulizovani DEX (5μg/kg) superiorniji u odnosu na nebulizovani midazolam (0,5mg/kg) ili mešavinu DEX-a (3μg/kg) sa midazolamom (0,3mg/kg) (151). To takođe potvrđuje i novija studija Brahmanija i saradnika koji zaključuju da je nebulizovani DEX (2μg/kg) bolji kao sredstvo za inhalacionu nebulizaciju od midazolama (0,2mg/kg) (152).

Administracija DEX-a i.v. tokom manjih operacija kod dece uticala je da su vrednosti BIS-a značajno niže u ispitivanoj grupi nego u kontrolnoj, što je među prvim istraživačima potvrdila studija turskih autora (153). Pokazali smo da su vrednosti BIS-a, kao monitoringa dubine sedacije u preindukcionom perioidu – 30 minuta nakon inhalacije, bile statistički značajno niže u ispitivanoj grupi u odnosu na kontrolnu. U daljem posmatranom operativnom toku nije bilo statistički značajne razlike između ispitivanih grupa. Odsustvo značajne razlike u intraoperativnim vrednostima BIS i neposredno nakon operacije posledica je delovanja kumulativnog dejstva anestetika i opioida datih intraoperativno, hirurške tehnike i individualnih neurofizioloških reakcija pacijenta, što ukazije da DEX nema produženo sedativno dejstvo koje utiče na dubinu anestezije i kasnije u postoperativnom periodu. Slične rezultate

pokazuje studija Xianga i saradnika koji su ispitivali uticaj jednokratne i.v. aplikacije DEX u dozama od 0,5μg/kg i 0,75μg/kg u cilju premedikacije pedijatrijskih bolesnika. Ovi autori su pokazali da su tokom operacije vrednosti BIS-a i potrošnja sevoflurana bile značajno niže u DEX grupama nego kontrolnoj grupi (154). Osim toga pokazali su je da DEX modifikuje EEG obrazac na način koji može rezultirati nižim BIS vrednostima nezavisno od isključivo GABA-ergičkog mehanizma, što zahteva oprez pri interpretaciji BIS-a u kombinovanim režimima anestetika (DEX plus sevofluran). Što se tiče kombinacije sa propofolom, DEX pokazije veću varijabilnost BIS vrednosti pri sličnom kliničkom stepenu sedacije u poređenju sa propofolom (155). Zato BIS ne može biti posmatran kao opšti i jednako pouzdan pokazatelj dubine anestezije u svim farmakološkim uslovima, naročito u situacijama kada se lekovi iste grupe kombinuju. Njegove vrednosti treba tumačiti u odnosu na vrstu primenjenog anestetika, terapijski režim i ukupno kliničko stanje pacijenta (156).

Za razliku od do sada korišćenih lekova za premedikaciju kod pedijatrijskih bolesnika DEX pokazuje osobinu zadovoljavajuće sedacije sa minimalnom respiratornom depresijom, što ga čini idealnim za određene grupe bolesnika koji u sediranom stanju imaju opstrukciju disajnog puta (157). U našoj studiji smo pokazali da deca premedicirana inhalacijama DEX-a imaju respiratornu stabilnost koja se ogleda u stabilnoj frekvenci disanja i saturaciji hemoglobina kiseonikom posebno u preindukcionom periodu, kao i odsustvom značajnih respiratornih komplikacija u sveukupnom perioperativnom periodu. Iako nije bilo statističke značajnosti u našoj studiji u postoperativnom periodu, u interventnoj grupi jedno dete je imalo laringospazam sa desaturacijom, dok je u placebo grupi četvoro dece kratkotrajno desaturiralo. To nas navodi da ipak treba biti oprezan kada se DEX kombinuje sa drugim lekovima tipa sedativa i opioida kada depresija disanja može biti izazvana sinergističkim delovanjima lekova, a posebno kod pacijenata sa teškom respiratornom insuficijencijom i opstrukcijom disajnog puta. Deksmedetomidin može izazvati hemodinamske promene praćene hipotenzijom, što indirektno utiče na oksigenaciju i perfuziju tkiva. Perioperativne respiratorne komplikacije se javljaju u 15% pedijatrijskih pacijenata podvrgnutih operativnim zahvatima u anesteziji (skoro 30% su deca mlađa od godinu dana) i najčešće u postekstubacionom periodu (158). Studije su pokazale da DEX smanjuje respiratornu hiperaktivnost i cirkulatorni odgovor tokom ekstubacije u dečijem uzrastu (159). Metaanalizom deset studija pretraživanjem Cochrane Library, EMBASE i PubMed baze podataka, Zhang i saradnici zaključuju da perioperativna primena DEX smanjuje kašalj, zadržavanje daha i laringospazam u ekstubirane dece (160). Istraživanja su pokazala da primena inhalacija DEX obezbeđuje bolji komfor pacijenata, smanjuje kašalj, deluje bronhodilatatorno, te skraćuje vreme oporavka u poređenju sa standardnim sredstvima za premedikaciju koja se koriste tokom fleksibilne bronhoskopije (FB). To ga čini bezbednim za ambulantne jednodnevne procedure (161,162). Za izvođenje FB najbolje rezultate daje kada se kombinuju nebulizovani DEX sa i.v. propofolom ili opioidima i topikalnim anesteticima. DEX dat i.v. u vidu bolusa u ovakvim situacijama daje više neželjenih hemodinamskih komplikacija. Gu i saradnici su u svojoj studiji pokazali da je nebulizovani DEX superiorniji od i.v. administriranog DEX za suzbijanje refleksa kašlja (15% vs 55%), ali ne i refleksa zatvaranja glotisa (162). Studije na životinjama su pokazale da lokalna primena DEX u disajnim putevima dovodi do relaksacije glatke muskulature traheje i može doprineti suzbijanju refleksa kašlja (163). Pošto je bez mirisa i ukusa kada se koristi inhalacijom, DEX ne izaziva iritaciju nazalne i respiratorne mukoze što dodatno objašnjava neizazivanje refleksa kašlja. Ove osobine DEX korisne su za smanjenje stresa od laringoskopije i intubacije na uvodu u anesteziju, što su mnogobrojne studije su to i dokazale (164,165). Kliničke studije gde su ispitanici bili pedijatrijski pacijenti ukazuju da inhalaciono primenjeni DEX ne dovodi do značajnije desaturacije, da retko izaziva hipoventilaciju, ne izaziva apneju i umiruje refleks kašlja kao i bronhijalnu hiperaktivnost (145,160). Pojedine studije pokazuju da primena DEX-a može smanjiti plućni šant kod zdravih ispitanika (166). Takođe studije na životinjama ukazuju da inhalacije DEX mogu smanjiti bronhopstrukciju inhibišući

oslobađanje histamina (167). Kada se DEX koristi tokom opšte anestezije kontinuirano i.v. uz primenu desflurana, poboljšava dinamičku plućnu komplijansu (168). Sve pomenute osobine DEX čine bezbednim lekom za primenu ne samo za potrebe anestezije i hirurgije, već i u jedinicama za intenzivno lečenje pedijatrijskih pacijenata, posebno dece sa respiratornim komorbiditetima (169).

Osim sedacije i respiratorne stabilnosti, DEX po literaturnim podacima najčešće izaziva hemodinamske promene kad pacijenata i one su dozno zavisne. U našoj studiji pokazali smo da inhalacije DEX u dozi od 2μg/kg ne izazivaju značajne hemodinamske promene, ni komplikacije u odnosu na placebo grupu tokom posmatranog perioda. DEX smanjuje koncentraciju noradernalina u cirkulaciji u toku hirurškog stresa i shodno tome smanjuje arterijski pritisak i srčanu frekvencu u dozno zavisnom maniru. Ovaj efekat je naročito izražen kod dece mlađe od dve godine i može biti razlog produžene hospitalizacije kod ambulantnih jednodnevnih hirurških intervencija (170). Mnogobrojne studije su pokazale da primenjen nebulizacijom u odnosu na i.v. administraciju ima manje uticaja na hemodinamiku. DEX dat i.v. u vidu bolusa deset minuta pre indukcije može izazvati bradikardiju, hipertenziju ili hipotenziju, što se ne viđa kod inhalacija ovog leka 30 minuta pre indukcije u anesteziju, što je dokazalo istraživanje Singla i saradnika (171). U odvojenim studijima Kumara i Gupte i saradnika ističe se hemodinamska stabilnost tokom laringoskopije i intubacije zahvaljujući inhalacijama DEX-a (164,172). Slične rezultate iznosi i Badreldin u svojoj studiji sprovedenoj kod laparoskopskih procedura kod morbidno gojaznih adultnih pacijenata (173). Međutum Anapriya i saradnici su pokazali da inhalacije DEX u dozi od 2μg/kg izazivaju hipotenziju u 10,3% pacijenata i da se povećavanjem doze na 3μg/kg povećava incidenca hipotenzije na 13,3%, pri čemu ovi događaji nisu zahtevali medikamentoznu intervenciju (145). Sličnu studiju uradila je Borkataki sa saradnicima i pokazala da je primena nebulizovanog DEX u dozi od 3μg/kg kod pedijatrijskih pacijenata u svetlu stabilnosti hemodinamike sasvim bezbedna (174). Oprečno saznanje izneli su Reshma i saradnici koji su u svojoj studiji pokazali da isti hemodinamski odgovor izazivaju nebulizovani i i.v. primenjen DEX tokom intubacije u dozama od 1μg/kg (175). U poređenju sa drugim lekovima za premedikaciju (midazolam, ketamin) koji su takođe primenjuju nebulizacijom, DEX se pokazao superiornijom zbog bolje sedacije, hemodinamske stabilnosti i bržeg oporavka (176,177). Hipertenzija se najčešće javlja zbog prebrzog i.v. bolusa DEX ili ponavljanih doza ovog leka. Kod dece uzrasta 0-18 godina incidenca javljanja hipertenzije zbog primene DEX-a je 4,9%, dok se kod dece od 0-6 meseci viđa u 8,9% slučajeva (178). Rizik za nastanak bradikardije raste sa godinama života, pa je incidenca javljanja 2,9% kod pacijenata uzrasta 0-18 godina, dok je kod starije populacije uzrasta 73-90 godina 22,9%. To se objašnjava slabljenjem fleksibilnosti autonomnog nervnog sistema sa starenjem organizma, smanjenom osetljivošću baroreceptora, dominacijom vagusne aktivnosti, „starenjem" miokarda, kao i češćim komorbiditetima. Muškarci su podložniji nastanku bradikardije u odnosu na žene (179). Opisani su slučajevi bradikardije sa asistolijom tokom primene DEX kod osoba starijih od 50 godina koji su imali srčana oboljenja i kardiološku terapiju (180). Postoje objavljeni pojedinačni slučajevi srčanog zastoja izazvanih infuzijama DEX u pedijatrijskih pacijenata, kojima je prethodila ozbiljna bradikardija (181). Primena DEX-a je kontraindikovana kod dece sa aritmijama, srčanim manama, srčanom disfunkcijom, kod dece na terapiji digoxinom, u slučaju nekontrolisane hipertenzije, kod dece sa cerebro-vaskularnom insuficijencijom razne etiologije (182). Takođe deca koja primaju DEX moraju biti pod nadzorom i imati monitoring srčane funkcije.

Pomenuti respiratorni i hemodinamski događaji su perioperativne komplikacije i nisu bile registrovane statističke značajne razlike između tretirane i kontrolne grupe u našoj studiji. U svim fazama operacije pratili smo incidence javljanja svraba, otoka uvule, laringospazama, desaturacije, mučnine i povraćanja, povišene telesne temperature i postoperativnog bola, jer su to bili simptomi koji su se sporadično javljali kod operisanih pacijenata. U preindukcionom i intraoperativnom periodu nismo registrovali

komplikacije, dok se u postoperativnom periodu beleže kod 43,8% ispitanika eksperimentalne grupe i kod 73,3% dece placebo grupe. Pomenuti događaji najčešće se javljaju kao posledica operativnog zahvata, intubacije i samog anesteziološkog procesa. Tako naprimer desaturacija, laringospazam, otok uvule posle tonzilotomije mogu biti uzrokovane različitim faktorima (prisutna povećana reaktivnost disajnih puteva, prisustvo sekreta/krvi, preduboka anestezija, nedovoljna analgezija, individualne anatomske karakteristike, hirurška tehnika itd). Pojava svraba je bila sporadična, bez razlike između grupa, što je klinički očekivano i verovatnije povezano sa drugim faktorima (npr. analgeticima, opioidima), a ne sa primenom DEX-a. Rezultati ove studije u domenu komplikacija sugerišu povoljan bezbednosni profil nebulizovanog deksmedetomidina u premedikaciji dece za tonzilotomiju. Zbog veličine kohorte pacijenata korišćene u studiji ne može se sa sigurnošću tvrditi da li je retkost pojedinih događaja slučajna. Potrebna je potvrda u većim studijama koje bi imale dovoljnu statističku snagu da pouzdanije procene razlike u retkim respiratornim komplikacijama.

Dosta studija ukazije na benefit perioperativne primene DEX-a jer značajno smanjunje učestalost postoperativne mučnine i povraćanja (PONV) kod pacijenata u opštoj anesteziji. Ovaj problem je naročito ispoljen nakon operacije krajnika i često je uslovljen dužinom trajanja zahvata, ingestijom krvi i primenom opioidnih analgetika. Smatra se da DEX smanjuje intraoperativnu upotrebu opioida i pokazuje direktno antiemetičko dejstvo (183,184). Studija Kada i saradnika je pokazala da i.v. primena 1μg/kg DEX deset minuta pre indukcije u opštu anesteziju za potrebe laparoskopske holescitektomije podjednako snažno deluje protiv muke i povraćanja kao i primena 8 mg deksametazona. Pored toga DEX je izazivao i dobru ranu postoperativnu anageziju, intraoperativnu hemostabilnost i mirno buđenje iz anestezije, zbog čega je zaključeno da ima povoljnije karakteristike od primenjenog kortikosteroida. (185,186).

DEX se često navodi kao efikasna strategija za redukciju ED. U našoj studiji premedikacija inhalacijama DEX-a nije uticala na smanjenje incidence ED u odnosu na placebo grupu. Dostupni podaci ukazuju da efekat nije uniforman u svim kliničkim studijama, posebno onim u kojima se vrši komparacija dva ili više lekova sa sličnim osobinama (propofol, ketamin, midazolam). Izostanak efekta se može takođe očekivati ako lek izaziva sedativni ili jak analgetski efekat koji može nivelisati razlike među lekovima u pogledu ED,a ujedno može biti i pridruženi faktor u analizi ED. Na izostanak efekta mogu uticati subdoziranje leka ili kasna primena leka što može dati dobru sedaciju i/ili analgeziju, ali pokazati loš uticaj na prevenciju ED. Osim toga loše protokolisana metodologija merenja takođe može uticati na izostanak efekta ED (187-191). Takođe treba imati u vidu da u našoj studiji nismo koristili volatilne anestetike (sevofluran) koji je najčešći okidač ED. Shereef i saradnici smatraju da je nebulizovani DEX superiorniji od ketamina i midazolama u dozi od 2μg/kg jer je stepen postoperativne agitiranosti bio značajno manji u grupi dece koja je primala samo DEX (192). Meta-analizom 33 randomizovane kliničke studije sa pedijatrijskim pacijentima Tang i saradnici tvrde da je DEX lek izbora u prevenciji delirijuma od svih drugih sedativa (193). Novija studija sprovedena kod dece predškolskog uzrasta pokazuje značajno nižu incidencu postanesteziološkog delirijuma tokom sevofluranske anestezije primenom DEX nebulizacijom u dozi 2μg/kg od odnosu na placebo grupu (194).

Po podacima iz literature benefit administracije DEX-a osim sedacije, hemodinamske i respiratorne stabilnosti je njegov efekat na postoperativnu analgeziju. U našoj studiji smo pokazali da postoji statistički značajna razlika između eksperimentalne i placebo grupe u kontroli bola pri buđenju i jedan sat nakon operacije pri čemu je DEX pokazao bolji analgetski efekat. Potencijalni analgetski efekat DEX-a može se objasniti brzom resorpcijom preko nazalne/respiratorne/bukalne sluzokože i centralnom α_2-modulacijom nocicepcije, uz inhibiciju simpatikusa i spinalnu blokadu oslobađanja ekscitatornih neurotransmitera. (162). Time možemo objasniti i dužinu analgetskog dejstva, te je preporuka da primena

DEX u cilju analgezije ima smisla kod kratkotrajnih i manje bolnih hirurških intervencija, kojima pripada i tonzilotomija. Najčešće se topikalno analgetsko dejstvo nebulizovanog DEX ispoljava tokom dijagnostičkih i terapijskih fleksibilnih i rigidnih bronhoskopija, gde se značajno smanjuje pojava kašlja i bola u grlu nakon intervencije. (195). Zanimljivo je saznanje da je inhalaciona primena DEX-a kod postspinalnih glavobolja nakon carskog reza značajno smanjila VAS skor bola kod porodilja i incidencu epiduralnih administraciju krvnih bolusa (196). U praksi se DEX-a koristi u planiranju multimodalne analgezije zbog njegove osobine da smanjuje potrošnju opioida (*engl. opioid sparing effect*) čime se izbegavaju nuspojave ove grupe analgetika (197). U jedinicama za intenzivno lečenje hirurških i nehirurških bolesnika DEX se koristi osim za sedaciju pacijenata na mehaničkoj ventilaciji i kao adjuvant analgeticima za tretman bola različite etiologije (198). Zbog istih osobina koristi se kao adjuvant lokalnim anesteticima, jer skraćuje vreme nastupanja bloka i prolongira senzornu i motornu blokadu (199). U ovom segmentu primene potrebna su buduća ispitivanja radi procene koristi i bezbednosti primene DEX-a. Postoje kliničke studije koje ispituju benefit primene DEX-a u terapiji hroničnog i neuropatskog bola (200).

U našem istraživanju nije utvrđena statistički značajna razlika u intraoperativnoj potrošnji opioida između grupa. Treba imati u vidu sa je opioidna analgezija tokom operacije uvek vođena kliničkim kriterijumima, kao što su promene pulsa i sistemskog arterijskog pritiska pacijenta, kao i subjektivnom procenom anesteziologa. Alfentanil je dobilo 66,7% pacijenata u kontrolnoj grupi pet minuta pre završetka operacije, u poređenju sa 56,2% pacijenata u eksperimentalnoj grupi što se može protumačiti trendom u završnoj fazi operacije, ali ne i čvrstim dokazom da je DEX uticao na smanjenu potrošnju opioida. Sistematski pregledi i randomizovana istraživanja pokazali su da primena DEX-a može doprineti boljoj postoperativnoj analgeziji i smanjenju potrebe za opioidima (178,201). Postoje i oprečna mišljenja da nebulizovani DEX ipak nema značajnog uticaja na smanjenje doza istovremeno primljenih analgetika i da mu je sedacija primarni efekat. Iako je *opioid-sparing* efekat DEX-a dobro dokumentovan kod i.v. primene, rezultati studija koje ispituju inhalacionu ili nebulizovanu primenu nisu u potpunosti konzistentni. U pojedinim istraživanjima nebulizovani DEX pokazao je prvenstveno sedativni i anksiolitički efekat, uz poboljšanje komfora pacijenata, bez jasnog smanjenja potrebe za analgeticima ili opioidima (47,162,202).

Bol nakon adenoidektomije i tonzilotomije jedan je od važnijih izazova u postoperativnom zbrinjavanju dece, jer može značajno uticati na oralni unos, oporavak i opšte stanje pacijenta. Iz tog razloga, savremeni pristup podrazumeva primenu multimodalne analgezije, u okviru koje nesteroidni antiinflamatorni lekovi imaju vodeću ulogu. Ibuprofen se posebno izdvaja kao efikasan i često preporučivan analgetik u ovoj indikaciji. Njegova klinička korist je naročito izražena u fazi kada se, pored nociceptivne, razvija i inflamatorna komponenta postoperativnog bola, što opravdava njegovu široku primenu nakon adenotonzilarnih operacija u pedijatrijskoj populaciji. Osim primene nesteroidnih antiinflamatornih lekova (NSAIL) savremeni trendovi su multimodalni pristup analgeziji za ovu vrstu operacije u koju su uvršteni i adjuvantni lekovi kao što su DEX ili gabapentionidi (203).

Analiza potreba operisane dece za dodatnom anagezijom pokazala je da u prvih 12 sati nakon operacije nije uočena statistički značajna razlika između posmatranih grupa. U ranim postoperativnim satima većina dece u obe grupe nije zahtevala dodatnu analgeziju, osim jednog deteta iz kontrolne grupe zahtevalo primenu tramadola, što se može objasniti slabijim intenzitetom bola neposredno nakon operacije, ali i produženim dejstvom intraoperativno primenjenih opioidnih analgetika. U daljem toku praćenja zabeležen je porast potrebe za analgetskom terapijom, gde je primena paracetamola i ibuprofena

bila promenljiva i bez jasnog obrazca. Od šestog do devetog sata registrovana je u obe grupe najizraženija potreba za dodatnom analgezijom gde je ibuprofen bio najčešće primenjivan lek u obe testirane grupe pacijenata. Takav obrazac je očekivan, s obzirom na to da bol nakon tonzilotomije u ovoj fazi sve više dobija inflamatornu komponentu, zbog čega NSAIL ostvaruju značajan klinički efekat i mogu biti efikasniji od DEX-a u kontroli ovakvog tipa bola (203). U intervalu od 9 do 12 sati obrasci primene analgetika bili su gotovo identični, što ukazuje da se ukupna potreba za postoperativnom analgezijom tokom posmatranog perioda nije jasno razlikovala između grupa. Iako se DEX često navodi kao lek sa potencijalnim analgetskim i *opioid-sparing efektom*, naši rezultati ne pokazuju da se taj efekat nakon tonzilotomije ispoljio kroz klinički jasno smanjenje potrebe za dodatnim analgeticima. Ukoliko je određeni doprinos i postojao, verovatno je bio blag, vremenski ograničen i pre svega prisutan u ranom postoperativnom periodu. Zbog toga se njegova praktična vrednost u analgetskom smislu pre može očekivati kod kraćih i manje bolnih hirurških intervencija. Osim i.v. i inhalacionog pristupa, novije studije pokazale su superiornost infiltracije tozilarnih loža u toku operacije krajnika kombinacijom lokalnog anestetika sa DEX-om. Autori ove studije poredili su uticaj DEX+ropivakaina, tramadola+ropivakaina i placeba (ropivakaina) na postoperativnu analgeziju (204).

Naučni doprinos ove doktorske distertacije ima nekoliko aspekata. Nebulizovana premedikacija predstavlja savremeni oblik premedikacije, koji pruža prednosti u odnosu na tradicionalnu oralnu premedikaciju jer je deca lakše prihvataju, roditelji/staratelji mogu imati aktivnu ulogu u procesu premedikacije, nema stimulacije želudačne sekrecije, izostaje metabolizam prvog prolaza leka kroz jetru, nekoliko lekova za nebulizaciju ispitivanjima se pokazalo bezbedno za primenu u dečijem uzrastu. DEX se pokazao bezbednim i delotvornim lekom za primenu nebulizacijom u premedikaciji pedijatrijskih hirurških bolesnika kroz perioperativnu procenu kliničkih, hemodinamskih, respiratornih, inflamatornih i oksidativnih parametara. Ovakav pristup omogućava sveobuhvatnije sagledavanje efekata leka, ne samo kroz kliničke ishode, već i kroz biološki odgovor organizma na hirurški i anesteziološki stres.

Ova studija ima nekoliko ograničenja. Istraživanje koje predstavlja osnovu ove doktorske disertacije sprovedeno je na relativno malom uzorku ispitanika i studija nije multicentrična što može ograničiti generalizaciju rezultata. Ispitanici su pripadali određenim uzrasnim grupama i jednom tipu hirurške intervencije, tako da interpretacija rezultata ne može da se primeni na sve pedijatrijske uzrasne grupe i sve vrste hirurških intervencija. Vremenske tačke za određivanje dinamike parametara oksidatvnog i inflamatornog stresa bile su ograničene planiranom metodologijom u skladu sa dužinom hospitalizacije što moglo uticati na sagledavanje biološkog odgovora tokom dužeg postoperativnog perioda. Dodatna istraživanja treba da uključe širi panel biomarkera oksidativnog i inflamatornog stresa, sa posebnim akcentom na utvrđivanju promena u plućnom parenihimu izazvanih nebulizovanim DEX-om što može imati benefita kod mehaničke ventilacije pacijenta tokom opšte anestezije i u jedinicama za intenzivno lečenje.

Buduća istraživanja treba da obuhvate veći broj ispitanika, različite uzrasne grupe, kao i različite vrste hirurških intervencija. Poželjno je da po opsegu budu multicenntrične, da uporede različite doze DEX-a, kao i kombinacije DEX sa drugim lekovima. Time bi se preciznije definisali optimalna doza, indikacije, bezbednosni profil i biološki efekti nebulizovane primene ovog leka kod dece.

6. ZAKLJUČCI

- Primena nebulizovanog DEX-a u cilju premedikacije pedijatrijskih bolesnika u dozi od 2μg/kg smanjuje pojedine parametre oksidativnog stresa (MDA), ali ne utiče na aktivnost enzima antioksidativne odbrane pre i posle opšte anestezije za izvođenje tonzilotomije sa adenoidektomijom.
- Parametri inflamatornog odgovora praćeni pre i postoperativnim vrednostim CRP-a, brojem leukocita, NLR, kao i vrednostima IL6 pre i posle anestezije ostali su nepromenjeni dejstvom nebulizovanog DEX-a nakon operacije krajnika.
- Inhalacija DEX u dozi od 2μg/kg 30 minuta pre uvoda u anesteziju izazvala je značajnu preoperativnu sedaciju i smanjila vrednosti BIS-a u perioperativnom periodu.
- Tokom posmatranog perioperativnog perioda kroz tri faze, pacijenti koji su primali DEX su bili hemodinamski i respiratorno stabilni, što ga čini bezbednim tokom inhalacione primene.
- U postoperativnom periodu DEX nije uticao na smanjenje postoperativnog delirijuma.
- Nebulizovani DEX je delovao analgetski neposredno postoperativno, što znači da je njegov analgetski kapacitet mali i kratak i da treba da se koristi kao adjuvant analgeticima, za kratkotrajne i manje bolne procedure.
- Kako opštu anesteziju odlikuje upotreba analgetika i sedativa različitih grupa, tokom naše studije nismo dokazali *opioid sparing* efekte DEX-a. U postoperativnom periodu je ibuprofen i dalje vodeći analgetik, dok DEX može biti samo adjuvantni lek.

7. LITERATURA

1. Stevanović V, Nikolić J, Čobeljić V. Bolnice prijatelji dece i porodice u Srbiji u jedinicama intenzivnog lečenja. U:Stevanović V, Lozanović D, Kuburović N, Nikolić D, editors. Bolnice prijatelji dece i porodice u Srbiji. Psihološka priprema dece i roditelja za medicinske intervencije i hospitalizaciju. Beograd; TM Print; 2014. p.71-7.
2. Strauss L. Premedication in paediatrics. S Afr J Anaesth Analg. 2021;27(6 Suppl):S131-S135.
3. Perrott C, Lee C-A, Griffiths S, Sury MRJ. Perioperative experiences of anesthesia reported by children and parents. Paediatr Anaesth. 2018;28(2):149-56.
4. Karan R, Kovačević Kostić N, Tošković A, Kalezić N. Premedikacija – značaj u minimiziranju intraoperativnih komplikacija. U: Kalezić N,editor. Perioperativna medicina 1. Beograd: Medicinski fakultet; 2020.p. 411-21.
5. Stevanović V.Greške u anesteziji. U:Pedijatrijska anesteziologija. Simić D, editor. Udruženje dečijih anesteziologa i intenzivista Srbije. Beograd:Akademska misao; 2020. p.539-42.
6. Heikal S, Stuart G. Anxiolytic premedication for children. BJA Educ. 2020;20(7):220-5.
7. Jia X, Tan S, Qin Y, Wei Y, Jiang Y, Pan S, et al. Experiencing anesthesia and surgery early in life impairs cognitive and behavioral development. Front. Neurosci. 2024;18:1406172.
8. Frykholm P, Disma N, Andersson H, Beck C, Bouvet L, Cercueil E, et al. Pre-operative fasting in children: A guideline from the European Society of Anaesthesiology and Intensive Care. Eur J Anaesthesiol. 2022;39(1):4-25.
9. US Food and Drug Administration. Precedex label. 1999. Available from: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/1999/21038lbl.pdf. Accessed 14 Nov 2016.
10. European Medicines Agency. European Public Assessment Report. 2016. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002268/WC500115631.pdf. Accessed 14 Nov 2016.
11. Weatherall M, Aantaa R, Conti G, Garratt C, Pohjanjousi P, Lewis MA, et al. A multinational, drug utilization study to investigate the use of dexmedetomidine (Dexdor®) in clinical practice in the EU. Br J Clin Pharmacol. 2017;83(9):2066–76.
12. van Hoorn CE, Flint RB, Skowno J, Davies P, Engllelhardt T, Lalwani K, et al. Off- label use of dexmedetomidine in paediatric anaesthesiology: an international survey of 791 (paediatric) anaesthesiologists. European Journal of Clinical Pharmacology. 2021;77(1):1-11.
13. DrugBank. Dexmedetomidine. 2016. Available from:https://www.drugbank.ca/drugs/DB0063. Accessed 17 Nov 2016.
14. National Center for Biotechnology Information (2026). PubChem Compound Summary for CID 5311068, Dexmedetomidine. Retrieved May 14, 2026 from https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Dexmedetomidine.Accessed 2 June, 2026.
15. Liaquat Z, Xu X, Zilundu PLM, Fu R, Zhou L. The Current role of dexmedetomidine as neuroprotective agent: an updated review. Brain Sci. 2021;11(7):846.
16. Bao N, Tang B. Organ-protective effects and the underlying mechanism of dexmedetomidine. Mediators Inflamm. 2020;2020:6136105.
17. Bousquet P, Hudson, A, García-Sevilla JA, Li JX. Imidazoline receptor system: The past, the present, and the future. Pharmacol Rev. 2020;72:50–79.
18. Weerink MAS, Struys MMRF, Hannivoort LN, Barends CRM, Absalom AR, Colin P. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of dexmedetomidine. Clin Pharmacokinet. 2017 Aug;56(8):893-913.

19. Shan X, Zhang J, Wei X, Tao W, Pengll K, Liu H, et al. Dexmedetomidine attenuates renal ischemia-reperfusion injury through activating PI3K/Akt-eNOS signaling via α2 adrenoreceptors in renal microvascular endothelial cells. FASEB J. 2022;36(11):e22608.
20. Hu SP, Zhao JJ, Wang WX, Liu Y, Wu HF, Chen C, et al. Dexmedetomidine increases acetylation level of histone through ERK1/2 pathway in dopamine neuron. Hum Exp Toxicol. 2017;36(5):474-82.
21. Li Y, Liu S. The effect of dexmedetomidine on oxidative stress response following cerebral ischemia-reperfusion in rats and the expression of intracellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) and S100B. Medical Science Monitor. 2017;23:867–73.
22. Shan Y, Sun S, Yang F, Shang N, Liu H. Dexmedetomidine protects the developing rat brain against the neurotoxicity wrought by sevoflurane: role of autophagy and Drp1-Bax signaling. Drug Design, Development and Therapy. 2018:12;3617–24.
23. Graham MR. Clinical update regarding general anesthesia-associated neurotoxicity in infants and children. Current Opinion in Anaesthesiology. 2017;30(6):682–87.
24. Scheinin H, Aantaa R, Anttila M, Hakola P, Helminen A, Karhuvaara S. Reversal of the sedative and sympatholytic effects of dexmedetomidine with a specific alpha2-adrenoceptor antagonist atipamezole:a pharmacodynamic and kinetic study in healthy volunteers. Anesthesiology. 1998;89:574–84.
25. Mason KP, Zgleszewski S, Forman RE, Stark C, DiNardo JA. An exaggerated hypertensive response to glycopyrrolate therapy for bradycardia associated with high-dose dexmedetomidine. Anesth Analg. 2009;108(3):906-8.
26. Fu C, Dai X, Yang Y, Lin YM, Cai Y, Cai S. Dexmedetomidine attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung injury by inhibiting oxidative stress, mitochondrial dysfunction and apoptosis in rats. Molecular Medicine Reports. 2017;15(1):131–38.
27. Lingxin W, Xiaoming D, Jinghu S, Lei W, Juhui L. Dexmedetomidine improves intubating conditions without muscle relaxants in children after induction with propofol and remifentanil. Anesthesia & Analgesia. 2015;121(3):785-90.
28. Lodenius A, Ebberyd A, Hårdemark Cedborg A, Hagel E, Mkrtchian S, Christensson E, et al. Sedation with dexmedetomidine or propofol impairs hypoxic control of breathing in healthy male volunteers: a nonblinded, randomized crossover study. Anesthesiology. 2016;125:700–15.
29. Mirkheshti A, Memary E, Honar BN, Jalaeefar A, Sezari P. The efficacy of local dexmedetomidine during fiberoptic nasotracheal intubation: A randomized clinical trial. J Anaesthesiol Clin Pharmacol. 2017;33(2):209-14.
30. Uddin MM, Sebastian J, Usama M, Raziq FI, Saydain G, Rossi NF. Dexmedetomidine induced polyuria in the intensive care unit. Case Rep Crit Care. 2021;2021:8850116.
31. Wang ZX, Huang CY, Hua YP, Huang QW, Dengll LH, Liu KX. Dexmedetomidine reduces intestinal and hepatic injury after hepatectomy with inflow occlusion under general anaesthesia: a randomized controlled trial. British Journal of Anaesthesia. 2014;112(6):1055–64.
32. Nelson LE, Lu J, Guo T, Saper CB, Franks NP, Maze M. The alpha2 adrenoceptor agonist dexmedetomidine converges on an endogenous sleep-promoting pathway to exert its sedative effects. Anesthesiology. 2003;98:428–36.
33. Liu X, Li Y, Kang L, Wang Q. Recent advances in the clinical value and potential of dexmedetomidine. J Inflamm Res. 2021;14:7507-27.

34. Liao W, Li S, Chen Q, Li W, Peng S, Ouyang H, et al. Dexmedetomidine for cancer pain: mechanisms and opioid-sparing effects. International Journal of Surgery. 2025;111(7):4694–4703.
35. Reel B, Maani CV. Dexmedetomidine. [Updated 2023 May 1]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513303/
36. Zhao Y, He J, Yu N, Jia C, Wang S. Mechanisms of dexmedetomidine in neuropathic pain. Front Neurosci. 2020;14:330.
37. Arain SR, Ruehlow RM, Uhrich TD, Ebert TJ. The efficacy of dexmedetomidine versus morphine for postoperative analgesia after major inpatient surgery. Anesth Analg. 2004;98:153–58.
38. Brummett CM, Norat MA, Palmisano JM, Lydic R. Perineural administration of dexmedetomidine in combination with bupivacaine enhances sensory and motor blockade in sciatic nerve block without inducing neurotoxicity in rat. Anesthesiology. 2008;109:502–11.
39. Krüger BD, Kurmann J, Corti N, Spahn DR, Bettex D, Rudiger A. Dexmedetomidine associated hyperthermia: a series of 9 cases and a review of the literature. Anesth Analg. 2017;125(6):1898-1906.
40. Drugs.com. Dexmedetomidine side effects: common, severe, long term [Internet]. Updated 2025 Nov 28; cited 2026 Mar 1. Available from: https://www.drugs.com/sfx/dexmedetomidine-side-effects.html
41. U.S. Food and Drug Administration. FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) [Internet]. Available from: https://fis.fda.gov/sense/app/d10be6bb-494e-4cd2-82e4-0135608ddc13. Accessed Aug 13, 2020.
42. Lu J, Liu LJ, Zhu JL, Shen Y, Zhuang ZW, Zhu CL. Hypothermic properties of dexmedetomidine provide neuroprotection in rats following cerebral ischemia-reperfusion injury. Exp Ther Med. 2019;18(1):817-25.
43. Kim SH, Sul Y, Ye JB, Lee JY, Lee JS. Dexmedetomidine-associated hypothermia in critical trauma: A case report and literature analysis. Medicine (Baltimore). 2025;104(3):e41349.
44. Uusalo P, Guillaume S, Siren S, Manner T, Vilo S, Scheinin M, Saari TI. Pharmacokinetics and sedative effects of intranasal dexmedetomidine in ambulatory pediatric patients. Anesth Analg. 2020;130(4):949-957.
45. Anttila M, Penttilä J, Helminen A, Vuorilehto L, Scheinin H. Bioavailability of dexmedetomidine after extravascular doses in healthy subjects. Br J Clin Pharmacol. 2003;56(6):691-3.
46. Yoo H, Iirola T, Vilo S, Manner T, Aantaa R, Lahtinen M, et al. Mechanism-based population pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling of intravenous and intranasal dexmedetomidine in healthy subjects. Eur J Clin Pharmacol. 2015;71:1197–207.
47. Zanaty OM, El Metainy SA. A comparative evaluation of nebulized dexmedetomidine, nebulized ketamine, and their combination as premedication for outpatient pediatric dental surgery. Anesth Analg. 2015;121(1):167-71.
48. Abdel-Ghaffar HS, Kamal SM, El Sherif FA, Mohamed SA. Comparison of nebulised dexmedetomidine, ketamine, or midazolam for premedication in preschool children undergoing bone marrow biopsy. Br J Anaesth. 2018;121(2):445-52.

49. Stevanović V. Preoperativna priprema pedijatrijskih pacijenata. U: Simić D, editor. Pedijatrijska anesteziologija. Udruženje dečijih anesteziologa i intenzivista Srbije. Beograd: Akademska misao;2020.p. 27-37.
50. Maleki Verki M, Mozafari J, Tirandaz F, Motamed H, Khazaeli A. Efficacy of nebulized fentanyl and low dose ketamine for pain control of patients with long bone fractures: A randomized, double-blind, clinical trial. Afr J Emerg Med. 2019;9(3):119-22.
51. Eizaga Rebollar R, García Palacios MV, Fernández Riobó MC, Torres Morera LM. Dexmedetomidine and perioperative analgesia in children. Rev Esp Anestesiol Reanim (Englll Ed). 2022;69(8):487-92.
52. Paris A, Tonner PH. Dexmedetomidine in anaesthesia. Curr Opin Anaesthesiol. 2005;18(4):412-8.
53. Vutskits L. Dexmedetomidine in paediatric anaesthesia: a call for action? Br J Anaesth. 2024;133(2):245-46.
54. Chrysostomou C, Schulman SR, Herrera Castellanos M, Cofer BE, Mitra S, da Rocha MG, et al. A phase II/III, multicenter, safety, efficacy, and pharmacokinetic study of dexmedetomidine in preterm and term neonates. J Pediatr. 2014;164(2):276-82.e1-3.
55. Potts AL, Anderson BJ, Warman GR, Lerman J, Diaz SM, Vilo S, et al. Dexmedetomidine pharmacokinetics in pediatric intensive care: a pooled analysis. Paediatr Anaesth. 2009;19:1119–29.
56. Vilo S, Rautiainen P, Kaisti K, Aantaa R, Scheinin M, Manner T, et al. Pharmacokinetics of intravenous dexmedetomidine in children under 11 yr of age. Br J Anaesth. 2008;100(5):697–700.
57. Mahmoud M, Mason KP. Dexmedetomidine: review, update, and future considerations of paediatric perioperative and periprocedural applications and limitations. Br J Anaesth. 2015;115(2):171-82.
58. Li S, Liu H, Zhang J, Liu Y, Yu Q, Sun M, et al. The 95% effective dose of intranasal dexmedetomidine sedation for pulmonary function testing in children aged 1-3 years: A biased coin design up-and-down sequential method. J Clin Anesth. 2020;63:109746.
59. Koroglu A, Demirbilek S, Teksan H, Sagır O, But AK, Ersoy MO. Sedative, haemodynamic and respiratory effects of dexmedetomidine in children undergoing magnetic resonance imaging examination: preliminary results. British Journal of Anaesthesia. 2005;94(6):821–24.
60. Tobias JD. Dexmedetomidine: applications in pediatric critical care and pediatric anesthesiology. Pediatr Crit Care Med. 2007;8(2):115-31.
61. Hasanin A, Sira A. Dexmedetomidine versus propofol for sedation during gastrointestinal endoscopy in pediatric patients. Egyptian Journal of Anaesthesia. 2013;30(1):1-7.
62. Jalowiecki P, Rudner R, Gonciarz M, Kawecki P, Petelenz M, Dziurdzik P. Sole use of dexmedetomidine has limited utility for conscious sedation during outpatient colonoscopy. Anesthesiology. 2005;103(2):269-73.
63. Jooste EH, Ohkawa S, Sun LS. Fiberoptic intubation with dexmedetomidine in two children with spinal cord impingements. Anesth Analg. 2005;101(4):1248.
64. Joshi VS, Kollu SS, Sharma RM. Comparison of dexmedetomidine and ketamine versus propofol and ketamine for procedural sedation in children undergoing minor cardiac procedures in cardiac catheterization laboratory. Ann Card Anaesth. 2017;20(4):422-26.

65. Sulton C, McCracken C, Simon HK, Hebbar K, Reynolds J, Cravero J,et al. Pediatric procedural sedation using dexmedetomidine: a report from the pediatric sedation research consortium. Hosp Pediatr. 2016;6(9):536-44.
66. Mahmoud M, Sadhasivam S, Salisbury S, Nick TG, Schnell B, Sestokas AK, et al. Susceptibility of transcranial electric motor-evoked potentials to varying targeted blood levels of dexmedetomidine during spine surgery. Anesthesiology. 2010;112(6):1364-73.
67. Ard J, Doyle W, Bekker A. Awake craniotomy with dexmedetomidine in pediatric patients. J Neurosurg Anesthesiol. 2003;15(3):263-6.
68. Lönnqvist P. SP38.1 Update on adjuvants for paediatric PNBs. Regional Anesthesia & Pain Medicine. 2022;47:A43-A46.
69. Abdallah FW, Abrishami A, Brull R. The facilitatory effects of intravenous dexmedetomidine on the duration of spinal anesthesia. Anesth Analg. 2013;117:271–8.
70. Bong CL, Tan J, Lim S, Low Y, Sim SW, Rajadurai VSet al. Randomised controlled trial of dexmedetomidine sedation vs general anaesthesia for inguinal hernia surgery on perioperative outcomes in infants. Br J Anaesth. 2019;122(5):662-670.
71. Tobias JD, Berkenbosch JW. Sedation during mechanical ventilation in infants and children: dexmedetomidine versus midazolam. South Med J. 2004;97(5):451-5.
72. Chrysostomou C, Sanchez-de-Toledo J, Wearden P, Jooste EH, Lichtenstein SE, Callahan PM, et al. Use of dexmedetomidine in children after cardiac and thoracic surgery. Pediatr Crit Care Med. 2006;7(2):126-31.
73. De Zen L, Della Paolera S, Del Rizzo I, Taucar V, Skabar A, Barbi E. Home intranasal dexmedetomidine for refractory dystonia in pediatric palliative care. J Pain Symptom Manage. 2020;59(6):e3-e5.
74. Wrona A, Yemele Kitio SA, Roth C, Wrona S, Tobias JD. A retrospective review to determine the safety of continuous dexmedetomidine infusions on the inpatient ward in pediatric patients with acute and chronic pain conditions. Int J Clin Pediatr. 2025;14(2):21-7.
75. Iirola T, Vilo S, Manner T, Aantaa R, Lahtinen M, Scheinin M, Olkkola KT, et al. Bioavailability of dexmedetomidine after intranasal administration. Eur J Clin Pharmacol. 2011;67:825-31.
76. Dexmedetomidine-18022021-2.0.pdf (anmfonline.org). Australian Neonatal Medicines Formulary.
77. Janse van Rensburg E, Indiveri L, Mogane P. The perioperative use of dexmedetomidine in paediatric patients. Children. 2025;12(6):690.
78. Sies H. Oxidative stress: concept and some practical aspects. Antioxidants. 2020;9:852.
79. Jomova K, Raptova R, Alomar SY, Alwasel SH, Nepovimova E, Kuca K, et al. Reactive oxygen species, toxicity, oxidative stress, and antioxidants: chronic diseases and aging. Arch Toxicol. 2023;97(10):2499-2574.
80. O'Donnell VB, Eiserich JP, Chumley PH, Jablonsky MJ, Krishna NR, Kirk M, et al. Nitration of unsaturated fatty acids by nitric oxide-derived reactive nitrogen species peroxynitrite, nitrous acid, nitrogen dioxide, and nitronium ion. Chemical Research in Toxicology. 1999;12(1):83-92.
81. McGarry T, Biniecka M, Veale DJ, Fearon U. Hypoxia, oxidative stress and inflammation. Free Radic Biol Med. 2018;125:15–24.
82. Balaban RS, Nemoto S, Finkel T. Mitochondria, oxidants, and aging. Cell. 2005;120(4):483-95.

83. Halliwell B, Gutteridge JM. Free Radicals in biology and medicine. 5th ed. New York: Oxford University Press; 2015.
84. Luo T, Lin D, Hao Y, Shi R, Wei C, Shen W, Wu A, Huang P. Ginkgolide B-mediated therapeutic effects on perioperative neurocognitive dysfunction are associated with the inhibition of iNOS-mediated production of NO. Mol Med Rep. 2021;24(1):537.
85. Birben E, Sahiner UM, Sackesen C, Erzurum S, Kalayci O. Oxidative stress and antioxidant defense. World Allergy Organ J. 2012;5:9–19.
86. Ayala A, Muñoz MF, Argüelles S. Lipid peroxidation: production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal. Oxid Med Cell Longev. 2014;2014:360438.
87. Pisoschi AM, Pop A. The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: A review. Eur J Med Chem. 2015;97:55–74.
88. Friel JK, Friesen RW, Harding SV, Roberts LJ. Evidence of oxidative stress in full-term healthy infants. Pediatr Res. 2004;56:878–82.
89. Oldman AH, Martin DS, Feelisch M, Grocott MPW, Cumpstey AF. Effects of perioperative oxygen concentration on oxidative stress in adult surgical patients: a systematic review. British Journal of Anaesthesia. 2021;126(3):622-32.
90. Jaruga K, Puścion-Jakubik A, Jakubów P. Regional Anesthesia: A narrative review of impact on oxidative stress biomarkers. Journal of Clinical Medicine. 2025;14(21):7503.
91. Gascoigne DA, Minhaj MM, Aksenov DP. Neonatal anesthesia and oxidative stress. Antioxidants (Basel). 2022;11(4):787.
92. McCann ME, Lee JK, Inder T. Beyond Anesthesia Toxicity: Anesthetic Considerations to Lessen the Risk of Neonatal Neurological Injury. Anesth Analg. 2019;129(5):1354-64.
93. Kundović SA, Rašić D, Popović L, Peraica M, Črnjar K. Oxidative stress under general intravenous and inhalation anaesthesia. Arh Hig Rada Toksikol. 2020;71(3):169-77.
94. Stevens JL, Feelisch M, Martin DS. Perioperative oxidative stress: the unseen enemy. Anesth. Analg. 2019;129:1749–60.
95. Senoner T, Velik-Salchner C, Luckner G, Tauber H. Anesthesia-induced oxidative stress: are there differences between intravenous and inhaled anesthetics? Oxid Med Cell Longev. 2021 ;2021:8782387.
96. Gazal M, Valente MR, Acosta BA, Kaufmann FN, Braganhol E, Lencina CL, et al. Neuroprotective and antioxidant effects of curcumin in a ketamine-induced model of mania in rats. Eur. J. Pharmacol. 2014;724:132–39.
97. Robinson B, Gu Q, Ali SF, Dumas M, Kanungo J. Ketamine-induced attenuation of reactive oxygen species in zebrafish is prevented by acetyl l-carnitine in vivo. Neurosci Lett. 2019;706:36–42.
98. Tomsič K, Nemec Svete A. A mini-review of the effects of inhalational and intravenous anesthetics on oxidative stress in dogs. Front Vet Sci. 2022;9:987536.
99. Erbas M, Demiraranb Y, Yildirimc H, Sezenb G, Iskender A, Karagoz I. Comparison of effects on the oxidant/antioxidant system of sevoflurane, desflurane and propofol infusion during general anesthesia. Brazilian Journal of Anesthesiology.2015;65(1):68-72.
100. Xia WF, Liu Y, Zhou QS, Tang QZ, Zou HD. Comparison of the effects of propofol and midazolam on inflammation and oxidase stress in children with congenital heart disease undergoing cardiac surgery. Yonsei Med J. 2011;52(2):326-32.
101. Allaouchiche B, Debon R, Goudable J, Chassard D, Duflo F. Oxidative stress status during exposure to propofol, sevoflurane and desflurane. Anesthesia & Analgesia. 2001;93:981-85.

102. Piao M, Wang Y, Liu N, Wang X, Chen R, Qin J, et al. Sevoflurane exposure induces neuronal cell parthanatos initiated by dna damage in the developing brain via an increase of intracellular reactive oxygen species. Front. Cell. Neurosci.2020;14:583782.
103. Wei H, Liang G, Yang H, Wang Q, Hawkins B, Madesh M, et al. The common inhalational anesthetic isoflurane induces apoptosis via activation of inositol 1,4,5-trisphosphate receptors. Anesthesiology 2008;108:251–60.
104. Kotani N, Takahashi S, Sessler DI, Hashiba E, Kubota T, Hashimoto H, Matsuki A. Volatile anesthetics augment expression of proinflammatory cytokines in rat alveolar macrophages during mechanical ventilation. Anesthesiology. 1999;91(1):187-97.
105. Koksal GM, Sayilgan C, Aydin S, Uzun H, Oz H. The effects of sevoflurane and desflurane on lipid peroxidation during laparoscopic cholecystectomy. Eur J Anaesthesiol. 2004;21(3):217-20.
106. Leveque C, Mrakic-Sposta S, Lafère P, Vezzoli A, Germonpré P, Beer A, et al. Oxidative stress response's kinetics after 60 minutes at different (30% or 100%) normobaric hyperoxia exposures. Int J Mol Sci. 2022;24(1):664.
107. Vašková J, Kočan L, Vaško L. Oxidative stress and opioids. Glob J Anesth. 2016;3(1): 020-029.
108. Balló A, Czétány P, Székvári Busznyákné K, Márk L, Mike N, Török A, et al. Oxido-reduction potential as a method to determine oxidative stress in semen samples. Int J Mol Sci. 2023;24(15):11981.
109. Fukui T, Yamauchi K, Maruyama M, Yasuda T, Kohno M, Abe Y. Significance of measuring oxidative stress in lifestyle-related diseases from the viewpoint of correlation between d-ROMs and BAP in Japanese subjects. Hypertens Res. 2011;34:1041–45.
110. Kokotovic D, Burcharth J, Helgstrand F, Gögenur I. Systemic inflammatory response after hernia repair: a systematic review. Langenbecks Arch Surg. 2017;402(7):1023-37.
111. Hirose M, Okutani H, Hashimoto K, Ueki R, Shimode N, Kariya N, et al. Intraoperative assessment of surgical stress response using nociception monitor under general anesthesia and postoperative complications: A Narrative Review. J Clin Med. 2022;11:6080.
112. Manou-Stathopoulou V, Korbonits M, Ackland GL. Redefining the perioperative stress response: a narrative review. Br J Anaesth. 2019;123(5):570-583.
113. Ivascu R, Torsin LI, Hostiuc L, Nitipir C, Corneci D, Dutu M. The surgical stress response and anesthesia: a narrative review. J Clin Med. 2024;13:3017.
114. Yuki K, Matsunami E, Tazawa K, Wang W, DiNardo JA, Koutsogiannaki S. Pediatric perioperative stress responses and anesthesia. Transl Perioper Pain Med. 2017;2(1):1-12.
115. Zhao S, Wu W, Lin X, Shen M, Yang Z, Yu S,et al. Protective effects of dexmedetomidine in vital organ injury: crucial roles of autophagy. Cell Mol Biol Lett. 2022;27(1):34.
116. Zhao H, Wu L, Yan G, Chen Y, Zhou M, Wu Y, et al. Inflammation and tumor progression: signaling pathways and targeted intervention. Signal Transduct Target Ther. 2021;6(1):263.
117. Wang K, Wu M, Xu J, Wu C, Zhang B, Wang G, Ma D. Effects of dexmedetomidine on perioperative stress, inflammation, and immune function: systematic review and meta-analysis. Br J Anaesth. 2019;123(6):777-94.
118. Dąbrowska AM, Słotwiński R. The immune response to surgery and infection. Cent Eur J Immunol. 2014;39(4):532-7.
119. Gabriel A, Gupta S, Orgill DP. Challenglles and management of surgical site occurrences. Plast Reconstr Surg. 2019;143(1):7S–10S.

120. Postier AC, Chambers C, Watson D, Schulz C, Friedrichsdorf SJ. A descriptive analysis of pediatric post-tonsillectomy pain and recovery outcomes over a 10-day recovery period from 2 randomized, controlled trials. Pain Rep. 2020;5(2):e819.
121. Hendrix JM, Garmon EH. American Society of Anesthesiologists Physical Status Classification System. [Updated 2025 Feb 11]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441940/
122. Frykholm P, Disma N, Kranke P, Afshari A. The rationale for the recommendations of the European Paediatric Fasting Guideline: Improving paediatric anaesthesia and perioperative medicine. Eur J Anaesthesiol 2022; 39:1–3.
123. Macias CG, Chumpitazi CE. Sedation and anesthesia for CT: emerging issues for providing high-quality care. Pediatr Radiol. 2011;41 Suppl 2:517-22.
124. Czyrski A, Rosada-Kurasińska J, Ziętkiewicz W, Sarniak K, Szwedziak E, Bienert A, et al. A. feature analysis for evaluating the risk of postoperative delirium in pediatric patients. J Clin Med. 2026;15:1892.
125. Garra G, Singer AJ, Taira BR, Chohan J, Cardoz H, Chisena E, et al. Validation of the Wong-Baker FACES pain rating scale in pediatric emergency department patients. Acad Emerg Med. 2010;17(1):50-4.
126. Villacara A, Kumami K, Yamamoto T, Mrsulja BB, Spatz M. Ischemic modification of cerebrocortical membranes: 5-hydroxytryptamine receptors, fluidity, and inducible in vitro lipid peroxidation. J Neurochem. 1989;53(2):595-601.
127. Navarro-Gonzálvez JA, García-Benayas C, Arenas J. Semiautomated measurement of nitrate in biological fluids. Clin Chem. 1998;44(3):679-81.
128. Anderson ME. The DTNB-GSSG reductase recycling assay for total glutathione (GSH + 1/2GSSG). In: Greenwald RA, editor. Tissue glutathione. Boca Raton: CRC Press; 1996. p. 317−23.
129. Sun M, Zigman S. An improved spectrophotometric assay for superoxide dismutase based on epinephrine autoxidation. Anal Biochem. 1978;90(1):81-9.
130. Yi L, Herb ES. Rapid kinetic microassay for catalase activity Biomolecular Techniques 2007;18(4):185-87.
131. Ellman GL. Tissue sulfhydryl groups. Arch Biochem Biophys. 1959;82(1):70-7.
132. Julious SA. Sample size of 12 per group rule of thumb for a pilot study. Pharmaceutical Statistics. 2005;4(4):287-91.
133. In J. Introduction of a pilot study. Korean J Anesthesiol. 2017;70(6):601-5.
134. Stevanovic VV, Mandras AD, Djuric AA, Soldatovic IA, Bojanin DV, Lukic BL, et al. Effects of nebulized dexmedetomidine for premedication on the parameters of oxidative and inflammatory stress in children undergoing tonsillotomy and adenoidectomy: A pilot randomized controlled trial. PLoS One. 2026; 21(5): e0348763.
135. Cusack B, Buggy DJ. Anaesthesia, analgesia, and the surgical stress response. BJA Educ. 2020;20(9):321-28.
136. Fu Y, Jin Z. Effects of Dexmedetomidine on cognitive function, oxidative stress and brain protection in patients undergoing craniocerebral surgery. Actas Esp Psiquiatr. 2024;52(1):19-27.
137. Gao X, Wu Y. Perioperative acute kidney injury: The renoprotective effect and mechanism of dexmedetomidine. Biochem Biophys Res Commun. 2024;695:149402.

138. Puls R, von Haefen C, Bührer C, Endesfelder S. Protective effect of dexmedetomidine against hyperoxia-damaged cerebellar neurodevelopment in the juvenile rat. Antioxidants (Basel). 2023;12(4):980.
139. Zha J, Yu Y, Zhu J, Li G, Dengll X, Xie H. Nebulized Dexmedetomidine Alleviates Oxidative Stress in Ventilator-induced Lung Injury via Keap1-Nrf2-ARE Pathway. Iran J Allergy Asthma Immunol. 2024;23(3):330-38.
140. Wang J, Sun J, Yu H, Hu C, Wu J, Hu C. Donor inhalation of nebulized dexmedetomidine alleviates ischemia-reperfusion injury in rat lung transplantation. Pharmacology. 2024;109(5):293-304.
141. Aroosa S, Sattar A, Javeed A, Usman M, Hafeez MA, Ahmad M. Protective effects of dexmedetomidine infusion on genotoxic potential of isoflurane in patients undergoing emergency surgery. Int J Clin Pract. 2023;2023:7414655.
142. Zdravković R, Vicković S, Preveden M, Drobnjak V, Lukić-Šarkanović M, Miljević IB, et al. Effect of Continuous intraoperative dexmedetomidine on interleukin-6 and other inflammatory markers after coronary artery bypass graft surgery: a randomized controlled trial. Medicina (Kaunas). 2025;61(5):787.
143. Chen R, Kang Z, Wang Y, Zhao J, Li S. The Anti-inflammatory effect of dexmedetomidine administration on patients undergoing intestinal surgery: a randomized study. Drugs R D. 2021;21(4):445-53.
144. Xu J, Dengll XM, Yang D, Wei LX, Zhi J, Xu WL, et al. Comparison of sedative effects of two spray administration of intranasal dexmedetomidine doses for premedication in children. Acta Academiae Medicinae Sinicae. 2016;38(5):563-67.
145. Anupriya J, Kurhekar P. Randomised comparison between the efficacy of two doses of nebulised dexmedetomidine for premedication in paediatric patients. Turk J Anaesthesiol Reanim. 2020;48:314–20.
146. Turunc E, Ustun YB, Bilgin S, Kaya C, Koksal E. Effect of nebulized dexmedetomidine on gag reflex suppression and sedation quality in pediatric patients undergoing gastrointestinal endoscopy: a randomized controlled trial. BMC Anesthesiol. 2025;25(1):227.
147. Ali RM, Youssri Mahmoud NM. The effect of nebulized dexmedetomidine as sedative premedication in pediatrics undergoing cochlear implantation. Egyptian Journal of Anaesthesia. 2022;38(1):317-23.
148. Dhingra D, Ghai B, Sabharwal P, Saini V, Snehi S, Kaur M, et al. Evaluation of intranasal dexmedetomidine as a procedural sedative for ophthalmic examination of children with glaucoma. J Glaucoma. 2020;29:1043–9.
149. Lin J, Wu C, Zhao D, Du X, Zhang W, Fang J. The sedative effects of inhaled nebulized dexmedetomidine on children: a systematic review and meta-analysis. Front. Pediatr. 2022;10:865107.
150. Blissell C, Hatch M, Fox N, Tubog TD. Nebulized dexmedetomidine for sedation and mask acceptance in pediatric patients undergoing surgery: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Perianesth Nurs. 2025;40(3):753-64.
151. ElKhatib AA, Ghoneim TAM, Dowidar KML, Wahba NA. Effect of Dexmedetomidine with or without Midazolam during procedural dental sedation in children: a randomized controlled clinical trial. BMC Oral Health. 2024;24(1):1298.
152. Brahmani P, Thilaak P, Marappan S, Rathnasabapathy B, Ganapathy R, Choudhary AK, Periasamy P. A prospective randomized double-blind study of nebulised dexmedetomidine

versus midazolam for pediatric premedication. Anaesthesia, Pain & Intensive Care. 2025;29(8):850-60.
153. Ozcenglliz D, Unlügenç H, Güneş Y, Karacaer F. The effect of dexmedetomidine on bispectral index monitoring in children. Middle East J Anaesthesiol. 2012;21(4):613-8.
154. Xiang Z, Wu L, Wei S, Yu E, Chen Z, Du Z. Effect of preoperative dexmedetomidine administration on the bispectral index in children during sevoflurane inhalation anesthesia: a randomized controlled trial. BMC Anesthesiol. 2025;25(1):72.
155. Mathur S, Patel J, Goldstein S, Hendrix JM, Jain A. Bispectral Index. 2023 Nov 6. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026 Jan-. PMID:30969631. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539809/
156. Wehrman JJ, Schuller PJ, Casey CP, Scheinin A, Kallionpää RE, Valli K, et al. The relationship of bispectral index values to conscious state: an analysis of two volunteer cohort studies. Br J Anaesth. 2025;134(3):727-35.
157. Lee S. Dexmedetomidine: present and future directions. Korean J Anesthesiol. 2019;72(4):323-30.
158. Drake-Brockman TFE, Ramgolam A, Zhang G, Hall GL, von Ungern-Sternberg BS: The effect of endotracheal tubes versus laryngeal mask airways on perioperative respiratory adverse events in infants: A randomised controlled trial. Lancet. 2017;389:701-8.
159. Grant MJ, Schneider JB, Asaro LA, Dodson BL, Hall BA, Simone SL, et al. Dexmedetomidine use in critically Ill children with acute respiratory failure. Pediatr Crit Care Med. 2016;17:1131–41.
160. Zhang J, Yin J, Li Y, Zhang Y, Bai Y, Yang H. Effect of dexmedetomidine on preventing perioperative respiratory adverse events in children: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Exp Ther Med. 2023;25(6):286.
161. Kumar A, Kumari P, Sinha C, Kumar A, Kumar R, Kumar A. Dexmedetomidine nebulization as adjuvant to lignocaine during awake flexible fiberoptic intubation. Saudi J Anaesth. 2019;13(2):152-53.
162. Gu W, Xu M, Lu H, Huang Q, Wu J. Nebulized dexmedetomidine-lidocaine inhalation as a premedication for flexible bronchoscopy: a randomized trial. J Thorac Dis. 2019;11(11):4663-70.
163. Mikami M, Zhang Y, Kim B, Worgall TS, Groeben H, Emala CW. Dexmedetomidine's inhibitory effects on acetylcholine release from cholinergic nerves in guinea pig trachea: a mechanism that accounts for its clinical benefit during airway irritation. BMC Anesthesiol. 2017;17(1):52.
164. Kumar NRR, Jonnavithula N, Padhy S, Sanapala V, Naik VV. Evaluation of nebulised dexmedetomidine in blunting haemodynamic response to intubation: A prospective randomised study. Indian J Anaesth. 2020;64:874-9.
165. Shrivastava P, Kumar M, Verma S, Sharma R, Kumar R, Ranjan R, et al. Evaluation of nebulised dexmedetomidine given pre-operatively to attenuate hemodynamic response to laryngoscopy and endotracheal intubation: a randomised control trial. Cureus. 2022;14(5):e25223.
166. Xia R, Yin H, Xia ZY, Mao QJ, Chen GD, Xu W. Effect of intravenous infusion of dexmedetomidine combined with inhalation of isoflurane on arterial oxygenation and intrapulmonary shunt during single-lung ventilation. Cell Biochem Biophys. 2013;67(3):1547-50.
167. Groeben H, Mitzner W, Brown RH. Effects of the alpha2-adrenoceptor agonist dexmedetomidine on bronchoconstriction in dogs. Anesthesiology. 2004;100:359-363.

168. Wang X, Gong C, Zhang Y, Li S, Huang L, Chen L. Effects of dexmedetomidine on dynamic lung compliance in general anesthesia with desflurane: A randomized controlled study. Heliyon. 2023;9(6):e16672.
169. Daverio M, Sperotto F, Zanetto L, Coscini N, Frigo AC, Mondardini MC, et al. Dexmedetomidine for prolonged sedation in the Picu: a systematic review and meta-analysis. Pediatr Crit Care Med. 2020;21(7):e467-e474.
170. Azimaraghi O, Rudolph MI, Luedeke CM, Ramishvili T, Jaconia GD, Scheffenbichler FT, et al. Association of dexmedetomidine use with haemodynamics, postoperative recovery, and cost in paediatric anaesthesia: a hospital registry study. Br J Anaesth. 2024;133(2):326-33.
171. Singla A, Saraswat RK, Bharadwaj A, Singh S. Nebulized versus intravenously administered dexmedetomidine for obtunding hemodynamic responses to laryngoscopy and tracheal intubation: a randomized double-blind comparative study. Cureus. 2024;16(2):e54768.
172. Gupta M, Rohilla R, Gupta P, Tamilchelvan H, Joshi U, Kanwat J. Nebulized dexmedetomidine for attenuating hemodynamic response to laryngoscopy and endotracheal intubation in adult patients undergoing surgeries under general anaesthesia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. BMC Anesthesiol. 2023;23(1):406.
173. Badreldin AIA, Dowidar AM, El Tatawy HI, Mohamed NK. Effect of preoperative nebulized dexmedetomidine on hemodynamic changes in morbidly obese patients undergoing laparoscopic bariatric surgery: a randomized double-blind control trial. Tanta Med J. 2026;54(1):1-8.
174. Borkataki DSS, Sen DT, Mazumder DS, Saikia DR. Nebulised dexmedetomidine as premedication in paediatric patients: a randomised study. International Journal of Medical and Pharmaceutical Research. 2025;6(4):58-67.
175. Reshma BM, Deeksha BG, Vinod BN, Harsoor SS. A comparative evaluation of nebulised and IV dexmedetomidine on attenuation of haemodynamic response to laryngoscopy. International Journal of Life Sciences, Biotechnology and Pharma Research. 2024;13(7):70-7.
176. Ahmad S, Hazem MI, El Gamal NA, Elhelw N, Ammar RA. Comparison of the use of nebulized dexmedetomidine, ketamine, and a mixture thereof as premedication in pediatric patients undergoing tonsillectomy: a double-blind randomized study. Res Opin Anesth Intensive Care. 2020;7(1):70-4.
177. Singariya G, Malhotra N, Kamal M, Jaju R, Aggarwal S, Bihani P. Comparison of nebulized dexmedetomidine and ketamine for premedication in pediatric patients undergoing hernia repair surgery: a randomized comparative trial. Anesth Pain Med (Seoul). 2022;17(2):173-81.
178. Jackson TJ, Dawes D, Ahmad S, Martin D, Gyamtso C. Dexmedetomidine improves success of paediatric MRI sedation. Arch Dis Child. 2022;107(7):692-94.
179. Zhu X, Kuppa SA, Morris R, Bui L, Liu X, Hill A, Chengll F. Evaluation of dexmedetomidine-associated bradycardia and related drug–drug interactions using electronic health record (ehr) and mirna target analysis.Current Issues in Molecular Biology. 2025;47(12):1028.
180. Bharati S, Pal A, Biswas C, Biswas R. Incidence of cardiac arrest increases with the indiscriminate use of dexmedetomidine: a case series and review of published case reports. Acta Anaesthesiol Taiwan. 2011;49(4):165-7.

181. Lichtsinn K, Sehgal I, Wilson A. Asystole in 2 pediatric patients during dexmedetomidine infusion. J Pharm Pract. 2023;36(1):176-9.
182. Berkenbosch JW, Tobias JD. Development of bradycardia during sedation with dexmedetomidine in an infant concurrently receiving digoxin. Pediatric Critical Care Medicine. 2003;4(2):203-5.
183. Zhao W, Li J, Wang N, Wang Z, Zhang M, Zhang H, et al. Effect of dexmedetomidine on postoperative nausea and vomiting in patients under general anaesthesia: an updated meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ Open. 2023;13(8):e067102.
184. Zhang W, Wang R, Li B, Zhao Y, Liu X and Yuan J. The Effect of dexmedetomidine on postoperative nausea and vomiting in patients undergoing thoracic surgery-a meta-analysis of a randomized controlled trial. Front. Surg. 2022;9:863249.
185. Kad N, Ahlawat M, Neeraj. Comparison Of dexmedetomidine and dexamethasone in prevention of postoperative nausea and vomiting following laparoscopic cholecystectomy under general anaesthesia. European Journal of Cardiovascular Medicine. 2025;15(4):607-14.
186. Bakri MH, Ismail EA, Ibrahim A. Comparison of dexmedetomidine and dexamethasone for prevention of postoperative nausea and vomiting after laparoscopic cholecystectomy. Korean J Anesthesiol. 2015;68(3):254-60.
187. Ramlan AAW, Mahri I, Firdaus R, Sugiarto A. comparison of efficacy of premedication between dexmedetomidine and midazolam intranasal for the prevention of emergence delirium in children undergoing ophthalmic surgery. Turk J Anaesthesiol Reanim. 2021;49(6):439-44.
188. Cho EA, Cha YB, Shim JG, Ahn JH, Lee SH, Ryu KH. Comparison of single minimum dose administration of dexmedetomidine and midazolam for prevention of emergence delirium in children: a randomized controlled trial. J Anesth. 2020;34(1):59-65.
189. Fahim HM, Menshawi MA. Effect of caudal dexmedetomidine versus ketamine in prevention of emergence delirium in pediatric patients undergoing congenital inguinal hernia repair under sevoflurane anesthesia. Ain-Shams J Anesthesiol. 2022;14:45.
190. Rao Y, Zengll R, Jiang X, Li J, Wang X. The effect of dexmedetomidine on emergence agitation or delirium in children after anesthesia-a systematic review and meta-analysis of clinical studies. Front Pediatr. 2020;8:329.
191. Zorko DJ, Klowak JA, Vu M, Mayer YZ, Pysklywec A, Lewis K, Choong K. Efficacy and safety of analgosedation with dexmedetomidine in critically ill mechanically ventilated children: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Intensive Care Med Paediatr Neonatal. 2025;3(1):30.
192. Shereef KM, Chaitali B, Swapnadeep S, Gauri M. Role of nebulised dexmedetomidine, midazolam or ketamine as premedication in preschool children undergoing general anaesthesia-A prospective, double-blind, randomised study. Indian J Anaesth. 2022;66(Suppl 4):S200-S206.
193. Tang S, Liu J, Ding Z, Shan T. The effect of dexmedetomidine on emergence delirium of postanesthesia events in pediatric department: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Medicine (Baltimore). 2024;103(36):e39337.
194. Wongkar J, Kurniyanta IP, Suarjaya IPP, Tjokorda GAS, Widnyana IMG. Nebulized dexmedetomidine to reduce delirium after general anesthesia sevoflurane inhalation in preschool children undergoing elective surgery. Journal La Medihealtico. 2025;6(2):409-20.

195. Yang Y, Lu J, Bo L. Topical dexmedetomidine pharyngeal spraying mitigates severe postoperative sore throat following rigid bronchoscopy despite vocal cord injury: a case report and clinical insight. Cureus. 2025;17(8):e89989.
196. Reshma TA, Saravanan R, Karthik K, Pushparani A. Effectiveness of nebulised dexmedetomidine for treatment of post dural puncture headache in parturients undergoing elective caesarean section under spinal anaesthesia: a randomised controlled study. J Clin of Diagn Res. 2025;19(10):UC19-UC23.
197. Sun Y, Yao Y, Li Y, Dengll W. Dexmedetomidine for opioid-sparing postoperative analgesia: a systematic review and meta-analysis. BMC Anesthesiol. 2026;26(1):103.
198. Lewis K, Balas MC, Stollings JL, McNett M, Girard TD, Chanques G, et al. A focused update to the clinical practice guidelines for the prevention and management of pain, anxiety, agitation/sedation, delirium, immobility, and sleep disruption in adult patients in the icu. Crit Care Med. 2025;53(3):e711-e727.
199. Chen JB, Su LM, Zhang XQ, Liu Y, Li XS, Chen ZY. Ropivacaine combined with dexmedetomidine in ultrasound-guided axillary brachial plexus block in children, a randomized controlled trial. Eur J Med Res. 2024;29(1):416.
200. Liao W, Li S, Chen Q, Li W, Pengll S, Ouyang H et al. Dexmedetomidine for cancer pain: mechanisms and opioid-sparing effects. Int J Surg. 2025;111(7):4694-703.
201. Olsen JM, Sumie M, Yang A, Englllesakis M, Niimi N, Campisi P, et al. Dexmedetomidine in pediatric tonsillectomy: a systematic review with meta-analysis. Can J Anaesth. 2025;72(7):1066-78.
202. Adler AC, Daszkowski A, Tan JC, Poliner AD, Wei EZ, Nathanson BH, et al. The association of dexmedetomidine on perioperative opioid consumption in children undergoing adenotonsillectomy with and without obstructive sleep apnea. Anesth Analg. 2021;133(5):1260-68.
203. Aldamluji N, Burgess A, Pogatzki-Zahn E, Raeder J, Beloeil H. PROSPECT Working Group collaborators. PROSPECT guideline for tonsillectomy: systematic review and procedure-specific postoperative pain management recommendations. Anaesthesia. 2021;76(7):947-61.
204. Redondo-Enríquez JM, Rivas-Medina M, Galán-Mateos MM. Updating clinical practice: improving perioperative pain management for adeno-tonsillectomy in children. Children (Basel). 2024;11(10):1190.

SPISAK SKRAĆENICA

D grupa: deksmedetomidinska grupa

N grupa: kontrolna (placebo) grupa

BIS: bispektralni indeks

PEAD: pedijatrijski skor za procenu delirijuma nakon anestezije

VAS: Vizuelno Analogna Skala

MDA: malondialdehid

DEX: deksmedetomidin

cAMP: ciklični Adenozin Monofosfat

PKC: Protein Kinaza

eNOS: endotelna Azot Oksid Sintetaza

GABA: Gama-Aminobuterna Kiselina

IL1β: Interleukin 1beta

IL6: Interleukin 6

TNFα: Faktor Nekroze Tumora alfa

NF-κB: *engll. Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*

EKG: elektrokardiogram

MAK: Minimalna Alveolarna Koncentracija

pCO_2: parcijalni pritisak ugljen dioksida u krvi

EEG: elektroencefalogram

i.v.: intravenska primena leka

PCA: *Patient-Controlled Analgesia*

ROS: Reaktivne Kiseoničke Vrste

RNS: Reaktivne Azotne Vrste

RSS: Reaktivne Sumporne Vrste

RHS: Reaktivne Halogene Vrste

NOS: Azot Oksid Sintetaza

NADPH: Nikotinamid Adenin Dinukleotid Fosfat, redukovani oblik

DNK: Dezoksiribonukleinska Kiselina

SOD: Superoksid Dismutaza

CAT: Katalaza

GPx: Glutation Peroksidaza

NK ćelije: *engll.Natural KillerCell*

DAMP: Damage Associated Molecular Pattern

SAM: Simpatiko Adrenalna Medularna osovina

HPA: Hipotalamo- Hipofizno Adrenalna osovina

HMGB1: *engll. high mobility group box 1 protein*

ASA: *engll. American Society of Anaesthisiologists*

NaCl 0,9%: fiziološki rastvor

DTNB–GSSG reduktazna reciklažna metoda: *5,5'-dithiobis-(2-nitrobenzoic acid)*–glutation-disulfid reduktazni reciklažni test

TBA: tiobarbiturna kiselina

SEM: standardna greška srednje vrednosti

HCl: hloro-vodonična kiselina

DTNB-GSSG: 5,5'-dinitrobis-(2-nitrobenzojeva kiselina)- oksidovani glutation

TNBA: 5-tio-2-nitrobenzoeva kiselina

EDTA: etildiaminsirćetna kiselina

H_2O_2:vodonik peroksid

ELISA: enzimski imunoesej

IQR: interkvartilni raspon

SP: sistolni krvni pritisak

DP: dijastolni krvni pritisak

SF: broj oskucaja srca

SpO_2: periferna saturacija kiseonikom

RF: broj udaha u minuti

K: komplikacije

ED: *engl.Emergency Delirium*

Trx: tireodoksin

Prx I: peroksiredoksin

Grx: glutaredoksin

TAS: Totalni Antioksidantni Status

TOS: Totalni Oksidativni Status

OSI: Indeks Oskidativnog Statusa

ERAS*: engl. Enhanced Recovery After Surgery*

FB: Fleksibilna Bronhoskopija

PONV: postoperativna mučnina i povraćanje

NSAIL: nesteroidni antiinflamatorni lekovi

PODACI O PUBLIKOVANIM RADOVIMA IZ DISERTACIJE

Stevanovic VV, Mandras AD, Djuric AA, Soldatovic IA, Bojanin DV, Lukic BL, et al. Effects of nebulized dexmedetomidine for premedication on the parameters of oxidative and inflammatory stress in children undergoing tonsillotomy and adenoidectomy: A pilot randomized controlled trial. PLoS One. 2026;21(5): e0348763. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0348763 (M21, IF 3,2)

Stevanović V, Stevanović P. Inhalaciona premedikacija deksmedetomidinom u pedijatrijskoj anesteziji. Medicinski podmladak. 2027;78 (4): DOI 10.5937/mp78-53826.

PRILOG

PROTOKOL ZA PRAĆENJE PACIJENTA

UTICAJ INHALACIONE PREMEDIKACIJE DEKSMEDETOMIDINOM NA PARAMETER OKSIDATIVNOG I INFLAMATORNOG STRESA KOD TONZILOTOMIJE SA ADENOIDEKTOMIJOM U DEČIJEM UZRASTU

(ISTRAŽIVAČ ASS DR VESNA STEVANOVIĆ)

Broj učesnika studije ☐ ☐

Broj učesnika studije: ☐ ☐

K**riterijumi ua uključivanje u studiju**

- deca predškolskog i školskog uzrasta DA NE
- ASA I II
- tonzilotomija sa adeneidectomijom DA NE
- informisani pristanak DA NE

Kriterijumi za ne uključivanje u studiju

- deca sa srčanim bolestima DA NE
- oboljenja pluća DA NE
- alergija na lekove DA NE
- bolesti jetre DA NE
- neurološke bolesti DA NE
- gojaznost DA NE
- endokrinološka oboljenja DA NE
- bubrežne bolesti DA NE
- alergija na kikiriki i soju DA NE
- mitohondrijalna bolest DA NE
- hiperlipidemija DA NE
- dugotrajna upotreba koritkosteroida ili antiinflamatornih lekova DA NE
- skorašnja vakcinacija DA NE

☐ Inkluzioni /neinkluzioni kriterijumi provereni

☐ Saglasnost roditelja

POTPIS ISTRAŽIVAČA:

Broj učesnika studije: ☐ ☐

1: PREOPERATIVNA PROCENA

1. Pol muški ženski
2. Uzrast godine meseci
3. Telesna masa (kg)
4. Istorija prematuriteta ≤37GN
5. Da li je dete ima iskustva sa inhalacijama
6. Hiperreaktivnost disajnog puta
7. Hrkanje
8. Pasivni pušači
9. Preoperativne laboratorijske analize: KKS_1, CRP_1, $IL6_1$, vreme krvarenja, koagulacioni status
10. Mučnina tokom vožnje

Komentar:……

……

……

Broj učesnika studije: ☐ ☐

2: PREMEDIKACIJA

1. Datum operacije:
2. Topikalni anestetik 30 minuta pre venepunkcije:
3. Ramsey skor sedacije t_0:
4. Vitalni znaci t_0:puls EKG TA RR Sat BIS
5. IV kanila 20G i uzimanje venskog uzorka za markere oksidativnog stresa
6. Inhalacije:

   D grupa (interventna grupa):Dexmedetomidin 2µg/kg sa NaCl 0,9% do 2ml

   N grupa (kontrolna grupa):0,9% NaCl 2 ml
7. Nakon 30 minuta t_1:Ramsey skor sedacije puls EKG TA RR Sat BIS
8. Komplikacije:
9. Komentar……

   ……

   ……

Broj učesnika studije ☐ ☐

3 :OPŠTA ANESTEZIJA I OPERACIJA

1. Midazolam IV bolus 0,05mg/kg obe grupe
2. Preokisgenacija 100% kiseonikom 3 minuta
3. Indukcija u opštu anesteziju:
   a) Atropin 0,01mg/kg IV
   b) Fentanyl 5µg/kg IV
   c) Propofol bolus 2,5-3,5mg/kg IV
   d) Rokuronium 0,45-0,6mg/kg IV
   e) Ventilacija 100% kiseonikom
   f) Laringoskopija i intubacija
4. Vitalni znaci na 5 min $T_{2\ do\ x}$:puls EKG TA Sat BIS
5. Održavanje anestezije:

- kiseonik 35% + vazduh 65%+ Propofol bolusi 10-20mg do vrednosti BIS-a 40-60) + Rocuronijum pp 0.15mg/kg IV + Fentanyl 1,25-2,5µg/kg IV bolus pp + Alfentanyl 5-15µg/kg pp
- dati Paracetamol 15mg/kg IV
- dati Ondrasetron 0,1mg/kg - max 4mg IV (prevencija povraćanja)

6. 100% kiseonik ventilacija
7. Dekurarizacija Atropin 0,01mg/kg IV i Prostigmin 0.05mg/kg IV sa ekstubacijom
8. Intraoperativne komplikacije
9. Komentar

……

……

Broj učesnika studije ☐ ☐

4. POSTOPERATIVNO PRAĆENJE

1. Vitalni znaci 15 min nakon ekstubacije (puls, EKG, TA, RR, Sat, BIS)
2. PAED skor na buđenju
3. Vitalni znaci 15 min nakon ekstubacije (puls, EKG, TA, RR, Sat, BIS)
4. Venske analize za markere oksidativnog stresa
5. VAS skor nakon 15 minuta i na odeljenju na 3 sata sledećih 12 sati
6. Komplikacije u postoperativnom periodu:
7. Nakon 6h od operacije: $IL6_2$, KKS_2 i CRP_2
8. Komentar……
   ……
   ……

Broj učesnika studije ☐ ☐

Ramsey skor sedacije

Stepen sedacije Ramsey skor	Skor
Budan, anksiozan	1
Budan, sarađuje, orjentisan, miran	2
Budan, odgovara na komande	3
Spava, odgovara na stimulus	4
Spava, usporeno reaguje na stimulus	5
Spava, ne odgovara na stimulus	6

KOMPLIKACIJE DEFINICIJE.

1. Hipoksemija Sat < 92%
2. Tahikardija: vrednosti veće od 20% od bazičnih vrednosti
3. Bradikardija: vrednosti manje za 20% od bazičnih vrednosti – (dodavanje atropina) ili manje od 60/min
4. Hipertenzija: veće od 20% od početnih (ili manje od 70 + 2x uzrast)
5. Hipotenzija niže za 20% od početnih (dodati efedrin)

Terapija bola:

1. Paracetamol 15mg/kg iv na 6 h
2. Tramadol2mg/kg iv
3. .Ibuprofen sirup 5mg/kg po

Broj učesnika studije ☐ ☐

PREMEDIKACIJA		
Ime i prezime	M Ž	Broj istorije:
Uzrast: godine meseci		
DG:		ASA skor
TM (kg)	Topikalni anestetik u	(30 min pre venepunkcije)
Ramsey skor sedacije: 0 min (t_0) Bazični vitalni znaci: 0 minut (t_0) puls: RR TA: Sat: BIS: IV kanila: 1. Uzorak za oksidativni stres		
Dexmedetomidin inhalacija 30 min 2µg/kg		
NaCl 0,9% inhalacija 30 min kontrolna grupa		
Ramsey skor sedacije nakon 30 min od inhalacije(t_1) Vitalni znaci 30 min nakon otpočinjanja inhalacije (t_1): puls fr dis: TA: Sat: BIS:		

Broj učesnika studije ☐ ☐

Trajanje operacije:										**nakon 15 min**
Parametri praćenja	5'	10'	15'	20'	25'	30'	35'	40'	45'	
EKG										
TA										
Sat										
Parametri disanja										
BIS										
Fentanyl Alfentanyl Propofol										
Skor bola nakon 15 minuta **POSTOPERATIVNO**										

PEAD skor					
ponašanje	nema uopšte	veoma malo	malo	dosta	ekstremno
Kontakt očima	4	3	2	1	0
Reakcije su svrsishodne	4	3	2	1	0
Svestan okoline	4	3	2	1	0
Nemiran	0	1	2	3	4
Neutešan	0	1	2	3	4

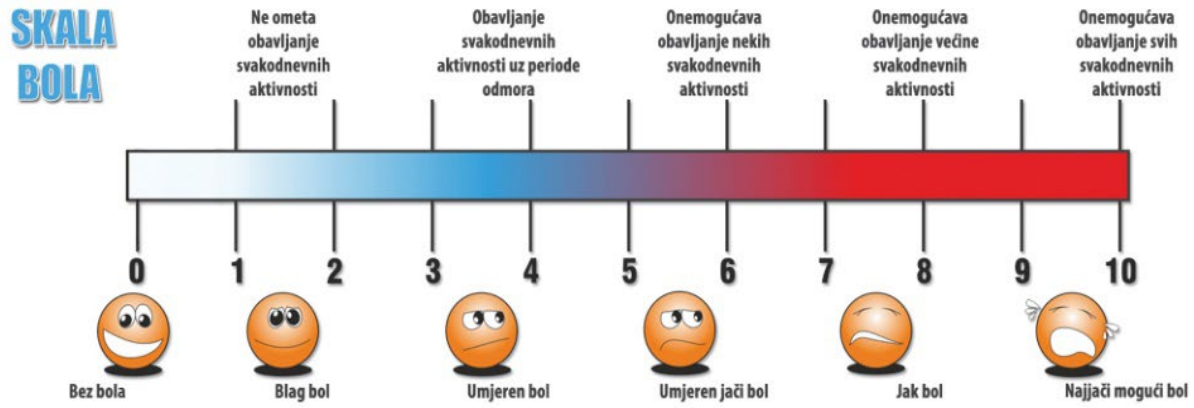
Ukupan skor:

KOMPLIKACIJE:

1. Preoperativne
2. Intraoperativne
3. Postoperativne

Broj učesnika studije ☐ ☐

POSTOPERATIVNO PRAĆENJE DETETA



Skor bola na 3 h (sledećih 12h)	Analgetici Ime, doza i vreme	Komplikacije
1.		
2.		
3.		
4.		

BIOGRAFIJA

Vesna (Velimir) Stevanović, devojačko Ivanišević, rođena je 31.10.1967. godine u Beogradu gde završila osnovnu i srednju školu. Medicinski fakultet u Beogradu upisala je školske 1986./87. i završila ga 1992.godine sa srednjom ocenom 9,57. Tokom studija dve školske bila je demonstrator na predmetu Socijalna medicina. Zbog odličnog uspeha i postignutih rezultata tokom studija medicine 1990. dobija pohvalnicu Medicinskog fakulteta u Beogradu. Po odobrenju volonterske specijalizacije 1994. godine, primljena je u KBC „dr Dragiša Mišović" kao lekar volonter, a nakon toga biva zaposlena na određeno vreme na Klinici za dečiju hirurgiju Instituta za zdravstevnu zaštitu majke i deteta Srbije „Dr Vukan Čupić". Položila je specijalistički ispit iz anesteziologije sa reanimatologijom sa odličnim uspehom 1998.god.

Zaposlena je na Institutu za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije „Dr Vukan Čupić" u Beogradu kao specijalista anesteziologije sa reanimatologijom na neodređeno vreme od 1998. godine, a na poziciji šefa odeljenja hirurške intenzivne terapije je od 2006.godine. Član je Tumor borda, Komisije za intrahospitalne infekcije i Transfuziološke komisije u matičnoj ustanovi.

Odbranila je magistarsku tezu iz oblasti eksperimentalne i patološke fiziologije na Medicinskom fakultetu u Beogradu pod nazivom „Uticaj klonidina na efekte kaudalne anestezije u dece" 2003. god., pod mentorstvom Prof dr Stanoja Glišića.

Doktorske studije upisala školske 2019./2020. iz modula fizioloških nauka. Doktorska disertacija pod naslovom :"*Uticaj inhalacione premedikacije deksmedetomidinom na parametre oksidativnog i inflamatornog stresa kod tonzilotomije sa adenoidektomijom u dečijem uzrastu*" odobrena je 22.4.2025.godine.

U zvanje kliničkog asistenta izabrana dana 23.09.2020. godine za užu naučnu oblast Hirurgija sa anesteziologijom. Reizabrana je za mesto kliničkog asistenta 05.07.2023. odlukom Izbornog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu.

Vesna Stevanović aktivno učestvuje kao predavač i u organizovanju godišnjih sekcijskih sastanaka i simozijuma iz oblasti pedijatrijske anestezije pod pokroviteljstvom Srpskog Lekarskog Društva i Instituta za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije počev od 1994. do 2025.godine zbog čega je dobila pohvalnicu, zahvalnicu i diplomu SLD. Autor je mnogobrojnih radova iz oblasti pedijatrijske anesteziologije koji su objavljeni u domaćim i stranim časopisima, kao i poglavlja u udžbenicima anesteziologije, reanimatologije i intenzivne terapije.

образац изјаве о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада.

Име и презиме аутора Весна Стевановић

Број индекса 2019/5008

Студијски програм Физиолошке науке

Наслов рада „Утицај инхалационе премедикације дексмедетомидином на параметре оксидативног и инфламаторног стреса код тонзилотомије са аденоидектомијом у дечијем узрасту"
Ментори:

Доц др Марија Стевић

Проф др Александар Влаховић

Изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла ради похрањивања у **Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду.**

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског назива доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Београду.

Потпис аутора

У Београду, 4. јун 2026.

_____

образац изјаве о ауторству

Изјава о ауторству

Име и презиме аутора Весна Стевановић

Број индекса: ДС 2019/5008

Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом:
„Утицај инхалационе премедикације дексмедетомидином на параметре оксидативног и инфламаторног стреса код тонзилотомије са аденоидектомијом у дечијем узрасту"

- резултат сопственог истраживачког рада;
- да дисертација у целини ни у деловима није била предложена за стицање друге дипломе према студијским програмима других високошколских установа;
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права и користио/ла интелектуалну својину других лица.

Потпис аутора

У Београду, 4.јун 2026.

_____

образац изјаве о коришћењу

Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Светозар Марковић“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду унесе моју докторску дисертацију под насловом:
„ Утицај инхалационе премедикације дексмедетомидином на параметре оксидативног и инфламаторног стреса код тонзилотомије са аденоидектомијом у дечијем узрасту"која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду и доступну у отвореном приступу могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство (CC BY)

2. Ауторство – некомерцијално (CC BY-NC)

3. Ауторство – некомерцијално – без прерада (CC BY-NC-ND)

4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима (CC BY-NC-SA)

5. Ауторство – без прерада (CC BY-ND)

6. Ауторство – делити под истим условима (CC BY-SA)

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци.
Кратак опис лиценци је саставни део ове изјаве).

Потпис аутора

У Београду, 4.јун 2026.

_____

1. **Ауторство.** Дозвољавате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце, чак и у комерцијалне сврхе. Ово је најслободнија од свих лиценци.

2. **Ауторство – некомерцијално**. Дозвољавате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела.

3. **Ауторство – некомерцијално – без прерада**. Дозвољавате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела. У односу на све остале лиценце, овом лиценцом се ограничава највећи обим права коришћења дела.

4. **Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима**. Дозвољавате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада.

5. **Ауторство – без прерада**. Дозвољавате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела.

6. **Ауторство – делити под истим условима**. Дозвољавате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада. Слична је софтверским лиценцама, односно лиценцама отвореног кода.