

SJAIT

ISSUE 5-6 VOLUME 45
BROJ GODIŠTE

YEAR 2023
GODINA

Serbian Journal of Anesthesia
and Intensive Therapy
Srpski časopis Anestezija
i intenzivna terapija



Obuka za
indirektnu
kalorimetriju

ISSN 2466-400X (ONLINE)



SERBIAN JOURNAL OF ANESTHESIA AND INTENSIVE THERAPY

Official Journal of Serbian Association of Anesthesiologists and Intensivists

Volume 45; July – September 2023; Issue 5–6

SRPSKI ČASOPIS ANESTEZIJA I INTENZIVNA TERAPIJA

Časopis Udruženja anesteziologa i intenzivista Srbije

Godište 45; Jul – Septembar 2023; Broj 5–6

Glavni i odgovorni urednik

Editor in Chief

Ivan Palibrk

Zamenik urednika / Assistant Chief Editor

Dejan Marković

Sekretar / Secretary

Marija Đukanović

Uređivački odbor / Editorial Board

Nebojša Ladjević, Srb

Dušica Stamenković, Srb

Bantel Carsten, Germany/UK

Radmilo Janković, Srb

Vladimir Cvetanović, Srb

Nešković Vojislava, Srb

Cattano Davide, USA

Peđa Kovačević, BIH

Dragana Unić-Stojanović, Srb

Simić Dušica, Srb

Milica Marnić, Srb

Marija Domanović, Srb

Sorbello Massimiliano, Italy

Suzana Bojić, Srb

Jovanović Gordana, Srb

Jelena Jovičić, Srb

deHert Stephan, BE

El Tahan Mohamed, SA

Nemanja Rančić, Srb

Ivana Likić Lađević, Srb

Nebojša Nik Knežević, USA

Vesna Jovanović, Srb

Nataša Denčić Petrović, Srb

Lektor za srpski jezik
Serbian language editor
Marija Bogdanović

Lektor za engleski jezik
English language editor
Milan Miljković

Tehnički urednik / Technical Editor

Milan Bogdanović

Izvršni izdavač / Executive Publisher

Udruženje anesteziologa i intenzivista Srbije

Dizajn korica / Cover Design

Predrag Petković

Prelom i kompjuterska obrada

Studio znak, Ivankovačka 10/2

Otvoreni pristup / Open Access

Adresa uredništva / Editorial Office

Časopis SJAiT

Odeljenje anestezije i reanimacije pri Klinici za digestivnu hirurgiju,
Centar za anesteziologiju i reanimatologiju, Univerzitetski klinički centar Srbije,
Pasterova 2, 11000 Beograd,
E-mail: journal.sjait@yahoo.com

SADRŽAJ

Godište: 45 VII-IX 2023 Broj: 5-6

Contents

Kritički osvrt na koncept ubrzanog oporavka nakon operacije u vaskularnoj hirurgiji (eras protokol u vaskularnoj hirurgiji) <i>Danijela Milenković, Gordana Jovanović, Teodora Tubić, Sanja Vicković, Nina Vico, Adrijana Pajičić</i>	77
Poređenje efekta manitola i 3% hipertoničnog rastvora natrijum hlorida na intrakranijalnu relaksaciju tokom elektivne supratentorijalne kraniotomije (neurohirurška anestezija) <i>Nilesh M Solanki, Rashmita H Jasoliya, Arun Madaliya, Nirmal Mistry, Diya Rajan</i>	85
S(+)-ketamin: pregled farmakoloških dejstava i kliničke primene (S(+)-ketamin: farmakologija i klinička primena) <i>Dragan Turanjanin, Goran Rakić, Biljana Drašković</i>	93
VODIČ ZA AUTORE	107

CONTENTS

Volume: 45 VII-IX 2023 Issue: 5-6

Contents

Critical review of enhanced recovery after surgery in vascular surgery (eras protocol in vascular surgery) <i>Danijela Milenković, Gordana Jovanović, Teodora Tubić, Sanja Vicković, Nina Vico, Adrijana Pajičić</i>	77
A comparison of mannitol versus 3% hypertonic saline for brain relaxation during elective supratentorial craniotomy (neurosurgical anesthesia) <i>Nilesh M Solanki, Rashmita H Jasoliya, Arun Madaliya, Nirmal Mistry, Diya Rajan</i>	85
S(+)-ketamin: review of pharmacological properties and use in clinical practice (S(+)-ketamin: pharmacology and clinical use) <i>Dragan Turanjanin, Goran Rakić, Biljana Drašković</i>	93
GUIDE FOR the AUTHORS	112

Revijalni članak

KRITIČKI OSVRT NA KONCEPT UBRZANOG OPORAVKA NAKON OPERACIJE U VASKULARNOJ HIRURGIJI (ERAS PROTOKOL U VASKULARNOJ HIRURGIJI)

Danijela Milenković¹, Gordana Jovanović^{1,2},
Teodora Tubić^{1,2}, Sanja Vicković^{1,2}, Nina Vico¹,
Adrijana Pajičić¹

¹Klinika za anesteziju, intenzivnu terapiju i terapiju bola, Univerzitetni klinički centar Vojvodine, Novi Sad, Srbija

²Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu

Rad je primljen: 16.05.2023, poslat je na recenziju 18.05.2023, prihvaćen je 3.10.2023.

Review article

CRITICAL REVIEW OF ENHANCED RECOVERY AFTER SURGERY IN VASCULAR SURGERY (ERAS PROTOCOL IN VASCULAR SURGERY)

Danijela Milenković¹, Gordana Jovanović^{1,2},
Teodora Tubić^{1,2}, Sanja Vicković^{1,2}, Nina Vico¹,
Adrijana Pajičić¹

¹Clinic for Anesthesia and Intensive Care Therapy, University Clinical Center of Vojvodina, Novi Sad, Serbia

²Faculty of Medicine, University of Novi Sad

Submitted date 16.05.2023., Revision received date 18.05.2023., Accepted date 03.10.2023.

Sažetak

Koncept ubrzanog oporavka nakon operacije (Enhanced Recovery After Surgery – ERAS) predstavlja multimodalni pristup hirurškom lečenju pacijenta, zasnovan na dokazima, a koji počinje preoperativno i nastavlja se postoperativno. Cilj mu je da poboljša oporavak pacijenata uz smanjenje komplikacija i smanjenje dužine boravka u bolnici. ERAS koncept je postao standard lečenja u kolorektalnoj hirurgiji. Koristi se i u vaskularnoj hirurgiji, posebno kod aortne i karotidne hirurgije. Društvo za vaskularnu hirurgiju i ERAS društvo su, 2022. godine, objavili najnovije preporuke za vaskularnu hirurgiju, za pacijente podvrgnute otvorenoj operaciji aorte. Studija je obuhvatila 590 sažetaka. Preporuke se odnose na period pre prijema bolesnika, kao i na preoperativni, intraoperativni i postoperativni period. Među najvažnijim preporukama su: uvođenje preoperativne edukacije pacijenata, skrining anemije i nutritivnog statusa, optimizacija faktora rizika, smanjenje upotrebe nazogastrične sonde i drenaže, upotreba multimodalne analgezije, ciljana nadoknada tečnosti, rano uklanjanje urinarnih katetera, aktivna i rana mobilizacija i rana enteralna ishrana. Sve je više dokaza o značaju ERAS protokola u elektivnoj vaskularnoj hirurgiji, kao i o njegovom uticaju na smanjenje dužine boravka u bolnici, smanjenje komplikacija i bolji oporavak pacijenata, manje troškove lečenja. Njegova primena zavisi od medicinskog osoblja, te su na tom polju potrebne edukacije zdravstvenih radnika.

Gljučne reči: ERAS protokol; ubrzani oporavak posle operacije; vaskularna hirurgija; perioperativno lečenje; aneurizma abdominalne aorte

Summary

The concept of enhanced recovery after surgery (Enhanced Recovery After Surgery-ERAS) represents a multimodal approach to surgical treatment of patients, based on evidence, starting preoperatively and continuing postoperatively. The concept aims to improve patient recovery while reducing complications and reducing length of hospital stay. The ERAS concept has become the standard of care in colorectal surgery. It is also used in vascular surgery, especially aortic and carotid surgery. In 2022, the Society for Vascular Surgery and the ERAS Society published the latest recommendations for vascular surgery for patients undergoing open aortic surgery. The study included 590 abstracts. The recommendations refer to the period before the admission of the patient, as well as to the preoperative, intraoperative and postoperative period. Among the most important recommendations are the introduction of preoperative patient education, screening of anemia and nutritional status, optimization of risk factors, reduction of the use of nasogastric tubes and drainage, use of multimodal analgesia, targeted replacement of fluid, early removal of urinary catheters, active and early mobilization, and early enteral nutrition. There is more and more evidence about the importance of the ERAS protocol in elective vascular surgery, as well as its impact on reducing the length of hospital stay, reducing complications and better recovery of patients, lower treatment costs. Its application depends on the medical staff, so the education of healthcare workers is needed in this field.

Keywords: ERAS protocol; Enhanced Recovery After Surgery; Vascular surgery; Preoperative care; Abdominal aortic aneurysm

Uvod

Koncept ubrzanog oporavka nakon operacije (*Enhanced Recovery After Surgery – ERAS*) predstavlja multimodalni pristup hirurškom lečenju pacijenata, zasnovan na dokazima, a koji počinje preoperativno i nastavlja se postoperativno. Ovaj pristup se odnosi na medicinsko osoblje koje je uključeno u perioperativno zbrinjavanje pacijenata, uključujući hirurge, anesteziologe, medicinske sestre i fizioterapeute. Značaj ERAS koncepta se ogleda u boljem oporavku hirurških pacijenata, uz smanjenje komplikacija i smanjenje dužine boravka u bolnici^{1,2}. Kada je u pitanju vaskularna hirurgija, pacijenti predstavljaju veliki izazov, zbog pridruženih bolesti, starosti i visoko invazivnih operacija, te adekvatna primena ERAS protokola može da smanji intraoperativne i postoperativne komplikacije, ponovne hospitalizacije, omogućiti lakši oporavak pacijenata, ali i smanji troškove lečenja i rehabilitacije³.

Istorijat ERAS koncepta

Danski profesor Henri Kelet, kolorektalni hirurg, zaslužan je za razvoj ERAS koncepta⁴. Prva ERAS studijska grupa osnovana je 2001. godine u Londonu⁵. Međunarodnu ERAS studijsku grupu činili su hirurzi i anesteziolozi, koji su pregledali literaturu i dokaze o najoptimalnijem perioperativnom zbrinjavanju pacijenata⁴. Oni su objavili prvi ERAS protokol, koji se odnosio na pacijente podvrgnute hirurgiji kolona⁵. Tokom daljeg razvoja, objavljeni su ERAS protokoli za različite vrste hirurgija. ERAS društvo je osnovano 2010. godine, sa ciljem međunarodne povezanosti regionalnih i nacionalnih stručnih centara koji su omogućili korišćenje ERAS protokola⁶.

Prepreke u upotrebi ERAS protokola

Veliki broj studija pokazuje uspeh ERAS protokola, uključujući kraće vreme oporavka, kraći boravak u bolnici, manje bolničke troškove i veće zadovoljstvo pacijenata. Međutim, primena ERAS koncepta se i dalje teško sprovodi u praksi^{5,7}. Svaki član medicinskog tima mora da prevaziđe otpor prema promenama i prihvati ERAS protokol^{5,8}. Neophodno je dobro poznavanje smernica ERAS

protokola, kao i usaglašenost sa istim^{4,9}. Velike prepreke predstavljaju nedostaci finansijskih resursa i medicinskog osoblja, kao i nedostatak komunikacije i saradnje unutar tima¹⁰.

ERAS protokoli u različitim granama hirurgije

Od samog razvoja ERAS-a, njegova primena je najopširnije proučavana u kolorektalnoj hirurgiji⁴. U daljem razvoju objavljeni su ERAS protokoli za različite grane hirurgije, kao što su hirurgija jetre¹¹, hirurgija želuca¹², kardiohirurgija¹³, ortopedska hirurgija^{14,15}, vaskularna hirurgija, u domenu aortne¹⁶ i karotidne hirurgije¹⁷.

Osnovni elementi ERAS koncepta

ERAS koncept koristi različite strategije kako bi se smanjio stres tokom operacije, poboljšao oporavak fizioloških funkcija nakon operacije i pružio najbolji mogući tretman pacijentu. Ono što je najvažnije za ERAS koncept jeste to da njegov cilj nije da se pacijent što pre otpusti kući, već on ima za cilj da pacijenta pripremi za rani otpust, tako što će ga učiniti potpuno sposobnim za odlazak kući⁵. Skup mera koje se koriste, primenjuju se u preoperativnom, intraoperativnom i postoperativnom periodu. Osnovni principi koji su uključeni u ERAS protokole su: uvođenje preoperativne edukacije pacijenata, smanjenje upotrebe nazogastričnih sondi i drenaže, upotreba multimodalne analgezije, ciljana nadoknada tečnosti, rano uklanjanje urinarnih katetera, aktivna i rana mobilizacija i rana enteralna ishrana^{6,18}.

Za razliku od standardne pripreme, ERAS koncept ima za cilj da ublaži razvoj insulinske rezistencije, ključnog elementa u produženom oporavku i povećanom morbiditetu pacijenata¹⁹. ERAS koncept ističe da je veoma značajno perioperativno savetovanje. Jasne informacije pacijentima pre operacije smanjuju anksioznost, olakšavaju postoperativni oporavak i kontrolu bola, povećavaju poštovanje plana lečenja, omogućavajući rani oporavak i otpuštanje²⁰. Principi ERAS protokola ne podržavaju mehaničku pripremu creva, jer dokazi ukazuju da dovodi do dehidracije, kao i elektrolitnog disbalansa. Jedan od principa je i izbegavanje perioperativnog gladovanja, zato što pogoršava već povećani metabolički stres⁵. Preporučuje se

upotreba minimalno invazivnih hirurških tehnika, kada je to moguće, jer se time smanjuju komplikacije, ubrzava oporavak i smanjuje bol pacijenta²¹.

ERAS protokol u vaskularnoj hirurgiji

Zbog starosti, brojnih komorbiditeta i visoko invazivnih operacija, pacijenti koji se podvrgavaju vaskularnoj hirurgiji zahtevaju temeljnu preoperativnu pripremu i različite strategije lečenja. Često dolazi do povećane upotrebe resursa zdravstvene zaštite, produženog boravka u bolnici i povećane potrebe za rehabilitacijom³. Tokom poslednjih godina, posebna pažnja je bila usmerena na postoperativni period nakon velikih vaskularnih operacija, zbog velikog rizika od multiorganske disfunkcije, u vidu respiratorne insuficijencije, infarkta miokarda, hemodinamske nestabilnosti, koagulopatije, bubrežne insuficijencije, neuroloških poremećaja i intraabdominalnih komplikacija. Kada je u pitanju ERAS koncept u vaskularnoj hirurgiji, do sada su polja interesovanja bile aortna i karotidna hirurgija, međutim, iako je uloženo mnogo truda, ne postoji jedinstven ERAS protokol za ovu oblast hirurgije²².

Društvo za vaskularnu hirurgiju i ERAS društvo objavili su, 2022. godine, najnovije preporuke zasnovane na dokazima za vaskularnu hirurgiju, za pacijente podvrgnute otvorenoj operaciji aorte. Preporuke su zasnovane na objavljenim dokazima i stručnom mišljenju i podložne su ponovnoj proceni i reviziji, kada se pojave nova saznanja. Odstupanje od preporuka je opravdano, ukoliko je to procena lekara, u zavisnosti od kliničkog stanja pacijenta, ograničenja raspoloživih resursa, napretka u znanju i tehnologiji ili želje pacijenta. Studijom je obuhvaćeno 590 sažetaka. Nakon pregleda i diskusije, objavljene su najznačajnije preporuke (tabela 1), zasnovane na ključnim elementima ERAS-a. One se odnose na period pre prijema bolesnika, kao i na preoperativni, intraoperativni i postoperativni period³.

Najznačajnije ERAS preporuke u vaskularnoj hirurgiji

Preporuke pre prijema pacijenta

Jedna od preporuka je perioperativno informisanje i savetovanje pacijenata, kao i porodice koja je uključena u proces lečenja³. Ovaj period omogućava

edukaciju pacijenata, koja se odnosi na informacije vezane za samu operaciju, predviđeni postoperativni tok, analgeziju i otpust²². Studije ukazuju na bolji oporavak pacijenata nakon otvorene operacije aneurizme abdominalne aorte, kada su korišćeni neki oblici edukacije, savetovanje pacijenata, pre i tokom hospitalizacije, a u vezi sa ishranom, ranom rehabilitacijom i kada su postavljeni dnevni ciljevi^{3,23}. Preoperativna edukacija se može obezbediti različitim metodama, kao što su ilustrativne knjižice²⁴, razgovor sa hirurgom i anesteziologom³. Potreban je skrining i procena anemije, kao i utvrđivanje uzroka preoperativno i optimizacija na adekvatan način, jer ona može biti povezana sa lošim ishodom nakon operacije^{3,25}. Iako preoperativna transfuzija krvi brzo koriguje anemiju, može se koristiti za pacijente sa teškom anemijom ili pacijente kod kojih se očekuje veliki gubitak krvi, treba biti oprezan jer su transfuzije krvi povezane sa većim morbiditetom i mortalitetom²⁶. Preporučuje se skrining nutritivnog statusa i korekcija istog, primenom oralnih suplemenata³. Režimi za korekciju malnutricije su pokazali najveći uspeh ako se započnu 7–10 dana preoperativno, u nevaskularnoj hirurgiji, dok za vaskularnu hirurgiju nema još uvek dovoljno dokaza²⁷. Jednom retrospektivnom studijom, pokazano je da je kod operacije aneurizme abdominalne aorte, umereni rizik od pothranjenosti povezan sa većim mortalitetom i komplikacijama opasnim po život. Iako je dostupno više skorova za procenu pothranjenosti, u kliničkoj praksi se retko koriste, pre svega zbog svoje složenosti²⁸.

Slabost je kao sindrom definisana povećanom vulnerabilnošću, zbog pada fizioloških rezervi, a odnosi se na fizičke, funkcionalne, društvene, nutritivne i kognitivne domene. Kod pacijenata sa aneurizmom abdominalne aorte, slabost je povezana sa većim brojem neželjenih ishoda i produženom hospitalizacijom²⁹. Pacijenti sa aneurizmom abdominalne aorte često boluju i od multisistemske ateroskleroze, koja dovodi do većeg broja moždanih udara, srčanih udara, amputacija i većeg petogodišnjeg mortaliteta³⁰. Zbog navedenih razloga, ti pacijenti bi trebalo da se podvrgnu temeljnoj preoperativnoj optimizaciji faktora rizika, kako bi se doveli u najbolje stanje za operativno lečenje. Preporuka je da se proceni kardijalni rizik bolesnika i optimizuje njihovo stanje antiagregacionom terapijom, statinima, antihipertenzivnom terapijom, kao i adekvatnom kontrolom šećerne bolesti i bubrežne

Tabela 1: Preporuke ERAS protokola u vaskularnoj hirurgiji

Pre prijema	Preoperativno	Intraoperativno	Postoperativno
<ul style="list-style-type: none"> – Informisanje savetovanje i edukacija pacijenta – Skrining, procena i optimizacija anemije – Skrining, procena i optimizacija nutritivnog statusa – Skrining, procena i optimizacija slabosti – Procena rizika od delirijuma – Prestanak konzumiranja cigareta i alkohola – Optimizacija faktora rizika – Plan antiagregacione i antikoagulacione terapije 	<ul style="list-style-type: none"> – Izbegavanje gladovanja – Profilaksa venskog tromboembolizma – Antibiotiska profilaksa – Prevencija postoperativne mučnine i povraćanja 	<ul style="list-style-type: none"> – Neuromišićni monitoring – Invazivni kardiovaskularni monitoring – Intraoperativno spasavanje krvi – Protektivna mehanička ventilacija pluća – Epiduralna analgezija – Održavanje normotermije – Izbegavanje rutinske primene drenaže hirurškog mesta 	<ul style="list-style-type: none"> – Multimodalna analgezija i redukcija opioda – Rano uklanjanje nazogastrične sonde – Rana enteralna ishrana – Ciljana nadoknada tečnosti – Praćenje diureze – Kontrola glikemije – Rana mobilizacija

slabosti. Kada je u pitanju terapija aspirinom, preporučena je njegova primena u preoperativnom periodu, jer aspirin smanjuje mortalitet i učestalost neželjenih kardiovaskularnih događaja, dok sekundarne antiagregacione lekove, kao i antikoagulanse, treba isključiti, osim kod određenih stanja³.

Preporuke u preoperativnom periodu

Američko društvo anesteziologa, kao i Evropsko društvo anesteziologa preporučuju izbegavanje višerasovnog gladovanja tokom noći. Potrebno je da se unos tečnosti obustavi dva sata pre elektivne operacije, a unos čvrste hrane šest sati pre. Međutim, u praksi se u većini slučajeva i dalje primenjuje višerasovno gladovanje, pre svega zbog straha od aspiracione pneumonije³. Preoperativno gladovanje tokom noći može da dovede do dehidracije, a njegovo izbegavanje smanjuje rizik od postoperativnog bola i mučnine²². Deo preporuka je i rutinska primena tromboprofilakse za pacijente koji se podvrgavaju rekonstrukciji aneurizme abdominalne aorte, koja počinje neposredno preoperativno i

nastavlja se tokom cele hospitalizacije. Ona predstavlja kombinaciju mehaničke profilakse i niskih doza nefrakcionisanog heparina ili niskomolekularnog heparina. Kada je u pitanju antibiotiska profilaksa, najnovije smernice kažu da intravensku antibiotisku profilaksu treba primeniti neposredno, 30–60 minuta pre operacije aneurizme abdominalne aorte³. Jedan od najčešćih neželjenih događaja je postoperativna mučnina i povraćanje, te je njegova prevencija važna komponenta preoperativne pripreme³¹. Faktori rizika uključuju ženski pol, mlađe životno doba, nepušače, opštu anesteziju, postoperativnu upotrebu opioda i trajanje anestezije. Preoperativno treba proceniti rizik i primeniti odgovarajuće mere profilakse, koje mogu biti farmakološke i nefarmakološke. Intraoperativno treba izbegavati lekove koji imaju emetogeno dejstvo³².

Preporuke u intraoperativnom periodu

Veoma je značajna upotreba neuromišićnog monitoringa, kako bi se tokom operacije obezbedila adekvatna mišićna relaksacija i potpuna reverzija

neuromišićne blokade, pre ekstubacije pacijenta³³. Operacija abdominalne aorte povezana je sa značajnim hemodinamskim promenama zbog potencijalnog gubitka krvi, kao i stezanja i puštanja klemme, te je iz tih razloga neophodan invazivni arterijski monitoring. Srednji arterijski pritisak je potrebno održavati blizu početnih vrednosti ili > 65 mmHg³. Intraoperativno spasavanje krvi, posebno kod operacije aneurizme abdominalne aorte, neophodno je, jer daje doprinos kraćoj hospitalizaciji u jedinicama intenzivnog lečenja, kraćoj ukupnoj hospitalizaciji i manjoj upotrebi alogene transfuzije³⁴. Protektivna mehanička ventilacija pluća podrazumeva primenu disajnih volumena 6–8 ml/kg i pozitivnog end-ekspiratornog pritiska (PEEP 5–7 cm H₂O), a značajna je jer može da smanji učestalost postoperativnih plućnih komplikacija³⁵. Epiduralna analgezija može da se primeni intraoperativno i postoperativno, kao kombinacija lokalnog anestetika i opioida²⁵. Hipotermija može da dovede do srčanih aritmija, koagulopatija, smanjenog metabolizma lekova, poremećenog stanja svesti, može da utiče na funkciju bubrega, pomeri krivu zasićenosti hemoglobina kiseonikom ulevo i produži zarastanje rana. Održavanje normotermije se postiže primenom grejača za upumpavanje toplog vazduha, sistema za grejanje tečnosti i upotrebom zagrejanih intravenskih rastvora³⁶. Kada je u pitanju drenaža hirurškog mesta, preporuke ukazuju da drenovi ne bi trebalo rutinski da se koriste tokom elektivne operacije abdominalne aorte, jer u tom slučaju nisu uključeni intestinalni i genitourinarni sistemi. Postoperativna tečna kolekcija će najčešće biti hematoma, koji se neće efikasno drenirati putem malih perkutanih drenova. Međutim, broj studija o koristi ili šteti upotrebe drenova je mali. Studije ukazuju da nema dokaza koji govore u prilog da upotreba drenova smanjuje broj komplikacija. Sve je veći broj dokaza da upotreba specifičnih hirurških tehnika zatvaranja ima prednost³.

Preporuke u postoperativnom periodu

Prema najnovijim preporukama, savetuje se primena multimodalne analgezije, uz izbegavanje ili minimiziranje korišćenja opioida, čime se smanjuje rizik od neželjenih efekata, kao što je postoperativna mučnina i povraćanje, kao i stvaranje zavisnosti³⁷. Ukoliko je neophodna primena opioida, onda oni sa kraćim dejstvom imaju prednost

nad dugodelujućim³⁸. Preporučuje se izbegavanje rutinske upotrebe nazogastrične sonde, kad god je to moguće ili njeno uklanjanje pre ekstubacije. Rezultati studija ukazuju da primena nazogastrične sonde može da dovede do plućnih komplikacija³⁹. Od izuzetnog značaja je rani početak peroralnog unosa nakon operacije. Ranim početkom ishrane smanjuje se rizik od infekcije i skraćuje se trajanje hospitalizacije. Studija koju je sproveo Ksiencki ističe da nakon operacije aneurizme abdominalne aorte ishranu treba započeti u prvih 24–48 časova⁴⁰. Ciljana nadoknada tečnosti predstavlja primenu infuzionih rastvora u odnosu na minutni volumen srca, kao i prema različitim parametrima, kao što su varijacije udarnog volumena i varijacije pulsog pritiska. Glavni cilj u postoperativnoj terapiji kod aortne hirurgije je adekvatna primena tečnosti, kako bi se izbegle komplikacije poput akutne bubrežne insuficijencije⁴¹ ili sekvele, zbog preopterećenosti tečnošću, poput srčane insuficijencije, smanjene oksigenacije i prolongiranog ileusa⁴². Ukoliko je indikovana nadoknada intravenske tečnosti, restriktivna primena je korisnija od liberalne, treba je ograničiti na 1,5 l/dan³. Što se tiče vrste rastvora, prednost treba dati Ringerovom laktatu. Fiziološke rastvore treba izbegavati zbog hiperhloremijske metaboličke acidoze, a koloidne rastvore zbog nefrotoksičnosti^{22,43}. Nakon operacije aneurizme abdominalne aorte, pacijenti često mogu biti hemodinamski nestabilni, što zahteva optimizaciju stanja. Kada je u pitanju hipertenzija, ona je povezana sa većom incidencom moždanih udara ili disekcijom aorte. Dok je hipotenzija povezana sa trombozom grafta i multiorganskom insuficijencijom⁴⁴. Dve strategije se koriste za korekciju hipotenzije, nadoknada tečnosti i primena vazoaktivnih lekova. Preporučeno je da srednji krvni pritisak treba održavati na 80–90 mmHg, a sistolni krvni pritisak < 130 mmHg²².

Precizno merenje diureze neophodno je u neposrednom postoperativnom periodu, jer akutna bubrežna insuficijencija može da se razvije kod 15% pacijenata nakon postavljanja infrarenalne klemme i kod 21% pacijenata sa suprarenalnom ili supracelijačnom klemom. Duža upotreba urinarnih katetera povezana je sa rizikom od infekcija urinarnog trakta. Urinarni kateteri, plasirani za praćenje diureze tokom operacije, kao i postoperativno, potrebno je da se uklone što pre, poželjno u roku od 24 h, ukoliko stanje pacijenta to

dozvoljava⁴⁵. Neadekvatna kontrola glikemije je nezavisan faktor rizika za neželjene događaje kod vaskularnih pacijenata, sa ili bez dijagnoze dijabeta. Studije pokazuju da je kod pacijenata koji su podvrgnuti vaskularnoj hirurgiji, postoperativna hiperglikemija povezana sa većim brojem komplikacija, uključujući veći mortalitet, infarkt miokarda, akutnu bubrežnu insuficijenciju, moždani udar, komplikacije sa zarastanjem rana i većim rizikom od reoperacija. Pažljiva postoperativna kontrola glikemije sa naglaskom na izbegavanje ekstremnih glikemijskih varijacija smanjuje incidencu neželjenih srčanih događaja. Međutim, treba biti oprezan, jer preterano agresivna kontrola glikemije može da izazove hipoglikemije, koje su podjednako štetne i povećavaju smrtnost^{46,47}. Dugotrajno ležanje u postelji nakon operacije, povezano je sa komplikacijama poput duboke venske tromboze, pneumonije, dekubitusa i gubitka mišićne mase⁴⁸. Kako bi se sprečile navedene komplikacije, neophodne su efikasne mere, koje podrazumevaju ranu rehabilitaciju pacijenta. Rana mobilizacija pacijenata predstavlja fizičku aktivaciju pacijenta, ona je značajna jer smanjuje komplikacije i ubrzava oporavak. Uspešna rana mobilizacija zahteva multidisciplinarni pristup i plan prilagođen svakom pacijentu. Zavisi kako od lekara različitih specijalnosti, tako i od srednjeg medicinskog osoblja, ali i od samog pacijenta. Treba uzeti u obzir da hirurški drenovi, tubusi, kateteri, kanile, sonde i druga sredstva otežavaju ranu mobilizaciju, te je potrebno da se odstrane kada stanje pacijenta to dozvoli⁴⁹.

Zaključak

Sve je više dokaza o značaju ERAS protokola u elektivnoj vaskularnoj hirurgiji, kao i njegovog uticaja na smanjenje dužine boravka u bolnici, smanjenje komplikacija, bolji oporavak pacijenata i manje troškove lečenja. Smatramo da su u budućnosti potrebne nove studije u domenu ove hirurgije, koje bi detaljnije ispitale svaku preporuku i izdvojile one specifične za vaskularnu hirurgiju. Implementacija i primenljivost ERAS protokola u praksi zahteva vreme. Njegova primena zavisi pre svega od medicinskog osoblja, te su na tom polju potrebne edukacije zdravstvenih radnika, ali i njihova spremnost i motivisanost za usvajanje i primenu novih smernica.

Literatura:

1. Gotlib Conn L, Rotstein OD, Greco E, Tricco AC, Perrier L, Soobiah C, et al. Enhanced recovery after vascular surgery: protocol for a systematic review. *Syst Rev.* 2012; 1:52.
2. Melnyk M, Casey RG, Black P, Koupparis AJ. Enhanced recovery after surgery (ERAS) protocols: Time to change practice?. *Can Urol Assoc J.* 2011; 5:342–8.
3. McGinagle KL, Spangler EL, Pichel AC, Ayyash K, Arya S, Settembrini AM, et al. Perioperative care in open aortic vascular surgery: A consensus statement by the Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society and Society for Vascular Surgery. *J Vasc Surg.* 2022; 75(6):1796–1820.
4. Ljungqvist O. ERAS – enhanced recovery after surgery: moving evidence-based perioperative care to practice. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2014; 38:559–566.
5. Pędziwiatr M, Mavrikis J, Witowski J, Adamos A, Major P, Nowakowski M, et al. Current status of enhanced recovery after surgery (ERAS) protocol in gastrointestinal surgery. *Med Oncol.* 2018; 35(6):95.
6. Ljungqvist O, Scott M, KC F. Enhanced recovery after surgery: a review. *JAMA Surg.* 2017; 152:292–8.
7. Pearsall EA, Meghji Z, Pitzul KB, Aarts M-A, McKenzie M, McLeod RS, et al. A qualitative study to understand the barriers and enablers in implementing an enhanced recovery after surgery program. *Ann Surg.* 2015; 261:92–96.
8. Kahokehr A, Sammour T, Zargar-Shoshtari K, Thompson L, Hill AG. Implementation of ERAS and how to overcome the barriers. *Int J Surg.* 2009; 7:16–9.
9. ERAS Compliance Group. The impact of enhanced recovery protocol compliance on elective colorectal cancer resection: results from an international registry. *Ann Surg.* 2015; 261:1153–1159.
10. Pędziwiatr M, Kisialeuski M, Wierdak M, Stanek M, Natkaniec M, Matłok M, et al. Early implementation of Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) protocol-compliance improves outcomes: a prospective cohort study. *Int J Surg.* 2015; 21:75–81.
11. Hughes MJ, McNally S, Wigmore SJ. Enhanced recovery following liver surgery: a systematic review and meta-analysis. *HPB (Oxford) England.* 2014; 16:699–706.
12. Yamada T, Hayashi T, Cho H, Yoshikawa T, Taniguchi H, Fukushima R, et al. Usefulness of enhanced recovery after surgery protocol as compared with conventional perioperative care in gastric surgery. *Gastric Cancer.* 2012; 15:34–41.
13. Salhiyyah K, Elsobky S, Raja S, Attia R, Brazier J, Cooper GJ. A clinical and economic evaluation of fast-track recovery after cardiac surgery. *Heart Surg Forum.* 2011; 14:E330–E334.
14. Husted H, Troelsen A, Otte KS, Kristensen BB, Holm G, Kehlet H. Fast-track surgery for bilateral total knee replacement. *J Bone Joint Surg Br.* 2011; 93B:351–356.
15. Andersen LO, Gaarn-Larsen L, Kristensen BB, Husted H, Otte KS, Kehlet H. Subacute pain and function after fast-track hip and knee arthroplasty. *Anaesthesia.* 2009; 64:508–513.
16. Muehling B, Schelzig H, Steffen P, Meierhenrich R, Sunder-Plassmann L, Orend KH. A prospective randomized trial comparing traditional and fast-track patient care in elective open infrarenal aneurysm repair. *World J Surg.* 2009; 33:577–585.

17. Li YQ, Qu XP, Peng LW, An JY, Liu XW, Zhang Y, et al. Targeted nutritional intervention with enhanced recovery after surgery for carotid endarterectomy: A prospective clinical trial. *Front Nutr.* 2023; 10:951174.
18. Kehlet H. Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation. *Br J Anaesth* 1997; 78:606–617.
19. Ljungqvist O, Jonathan E. Rhoads lecture 2011: Insulin resistance and enhanced recovery after surgery. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2012; 36:389–398.
20. Lassen K, Soop M, Nygren J, Cox PBW, Hendry PO, Spies C, et al. Consensus review of optimal perioperative care in colorectal surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Group recommendations. *Arch Surg.* 2009; 144:961–969.
21. Gustafsson UO. Adherence to the enhanced recovery after surgery protocol and outcomes after colorectal cancer surgery. *Arch Surg.* 2011; 146(5):5717.
22. Stojanovic MD, Markovic DZ, Vukovic AZ, Dinic VD, Nikolic AN, Maricic TG, et al. Enhanced Recovery after Vascular Surgery. *Front Med (Lausanne).* 2018; 5:2.
23. Tatsuishi W, Kohri T, Kodera K, Asano R, Kataoka G, Kubota S, et al. Usefulness of an enhanced recovery after surgery protocol for perioperative management following open repair of an abdominal aortic aneurysm. *Surg Today* 2012; 42:1195–200.
24. Feo CV, Portinari M, Tsolaki E, Romagnoni G, Verri M, Camerani S, et al. The effect of an enhanced recovery program in elective retroperitoneal abdominal aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg* 2016; 63:888–94.
25. Baron DM, Hochrieser H, Posch M, Metnitz B, Rhodes A, Moreno RP, et al. Preoperative anaemia is associated with poor clinical outcome in non-cardiac surgery patients. *Br J Anaesth* 2014; 113:416–23.
26. Spahn DR, Goodnough LT. Alternatives to blood transfusion. *Lancet* 2013; 381:1855–65.
27. Stoppe C, Goetzenich A, Whitman G, Ohkuma R, Brown T, Hatzakorzian R, et al. Role of nutrition support in adult cardiac surgery: a consensus statement from an International Multidisciplinary Expert Group on Nutrition in Cardiac Surgery. *Crit Care* 2017; 21:131.
28. Kodama A, Takahashi N, Sugimoto M, Niimi K, Banno H, Komori K. Associations of nutritional status and muscle size with mortality after open aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg* 2019; 70:1585–1593.
29. Arya S, Kim SI, Duwayri Y, Brewster LP, Veeraswamy R, Salam A, et al. Frailty increases the risk of 30-day mortality, morbidity, and failure to rescue after elective abdominal aortic aneurysm repair independent of age and comorbidities. *J Vasc Surg* 2015; 61:324–331.
30. Bahia SS, Holt PJ, Jackson D, Patterson BO, Hinchliffe RJ, Thompson MM, et al. Systematic review and meta-analysis of longterm survival after elective infrarenal abdominal aortic aneurysm repair 1969–2011: 5 year survival remains poor despite advances in medical care and treatment strategies. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2015; 50:320–330.
31. Gan TJ, Belani KG, Bergese S, Chung F, Diemunsch P, Habib AS, et al. Fourth consensus guidelines for the management of postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg* 2020; 131:411–448.
32. Apfel CC, Heidrich FM, Jukar-Rao S, Jalota L, Hornuss C, Whelan RP, et al. Evidence-based analysis of risk factors for postoperative nausea and vomiting. *Br J Anaesth* 2012; 109:742–753.
33. Brull SJ, Kopman AF. Current status of neuromuscular reversal and monitoring: challenges and opportunities. *Anesthesiology* 2017; 126:173–190.
34. Shantikumar S, Patel S, Handa A. The role of cell salvage auto-transfusion in abdominal aortic aneurysm surgery. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2011; 42:577–584.
35. Odor PM, Bampoe S, Gilhooly D, Creagh-Brown B, Moonesinghe SR. Perioperative interventions for prevention of postoperative pulmonary complications: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2020; 368:m540.
36. National Institutes of Health and Care Excellence. Hypothermia: prevention and management in adults having surgery. NICE Clinical Guidelines, No. 65. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg65>. Accessed December 10, 2020.
37. Brown EN, Pavone KJ, Naranjo M. Multimodal general anesthesia: theory and practice. *Anesth Analg* 2018; 127:1246–1258.
38. Duprey MS, Dijkstra-Kersten SMA, Zaal IJ, Briesacher BA, Saczynski JS, Griffith JL, et al. Opioid use increases the risk of delirium in critically ill adults independently of pain. *Am J Respir Crit Care Med* 2021; 204:566–572.
39. Nelson R, Edwards S, Tse B. Prophylactic nasogastric decompression after abdominal surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 3:CD004929.
40. Ksienski MR, Fenton TR, Eliasziw M, Zuege DJ, Petrasek P, Shahpori R, et al. A cohort study of nutrition practices in the intensive care unit following abdominal aortic aneurysm repair. *J Parenter Ther* 2013; 37:261–267.
41. Myles PS, Bellomo R, Corcoran T, Forbes A, Peyton P, Story D, et al. Restrictive versus liberal fluid therapy for major abdominal surgery. *N Engl J Med* 2018; 378:2263–2274.
42. Makaryus R, Miller TE, Gan TJ. Current concepts of fluid management in enhanced recovery pathways. *Br J Anaesth* 2018; 120:376–383.
43. Shraag S. Postoperative management. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2016; 30:381–393.
44. Choudhury M. Postoperative management of vascular surgery patients: a brief review. *Clin Surg* 2017; 2:1584.
45. Deery SE, Lancaster RT, Baril DT, Indes JE, Bertges DJ, Conrad MF, et al. Contemporary outcomes of open complex abdominal aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg* 2016; 63:1195–200.
46. Subramaniam B, Panzica PJ, Novack V, Mahmood F, Matyal R, Mitchell JD, et al. Continuous perioperative insulin infusion decreases major cardiovascular events in patients undergoing vascular surgery: a prospective, randomized trial. *Anesthesiology* 2009; 110:970–977.
47. Long CA, Fang ZB, Hu FY, Arya S, Brewster LP, Duggan E, et al. Poor glycemic control is a strong predictor of postoperative morbidity and mortality in patients undergoing vascular surgery. *J Vasc Surg* 2019; 69:1219–1226.
48. English K.L, Paddon-Jones D. Protecting muscle mass and function in older adults during bed rest. *Curr. Opin. Clin. Nutr.* 2010; 13:34–39.
49. Schallom M, Tymkew H, Vyers K, Prentice D, Sona C, Norris T, et al. Implementation of an interdisciplinary AACN early mobility protocol. *Crit Care Nurse* 2020; 40:e7–17.

Original Article

A COMPARISON OF MANNITOL VERSUS 3% HYPERTONIC SALINE FOR BRAIN RELAXATION DURING ELECTIVE SUPRATENTORIAL CRANIOTOMY (NEUROSURGICAL ANESTHESIA)

Nilesh M Solanki, Rashmita H Jasoliya, Arun Madaliya, Nirmal Mistry, Diya Rajan

B J Medical College, Ahmedabad, Gujarat, India

Rad je primljen 12.08.2023., poslat na recenziju 07.09.2023., prihvaćen 01.12.2023.

Summary:

Introduction: Brain relaxation is essential in anesthesia for intracranial surgery; it has been considered a neuroprotective measure as it can reduce surgical compression, local hypoperfusion, cerebral ischemia, and blood loss. To ease surgical tumor removal, measures are taken to reduce brain swelling, often referred to as brain relaxation. In the present study, we aimed to compare the effects of 20% mannitol and 3% hypertonic saline (HS) on brain relaxation during supratentorial craniotomy. Fluid input, urine output, arterial blood gases and serum sodium concentration were also measured. **Methods:** We conducted a prospective, randomized, double blind controlled trial. Sixty patients, ages 18 to 50, belonging to American Society of Anesthesiologist (ASA) physical status (II-IV), posted for craniotomy were divided into two equal groups in a double-blinded selection by using computer-generated random numbers (Thirty patients in each group). The surgeon and anesthesiologist were unaware of the identity of the study agents. Each patient was administered 150 ml of either 20% mannitol (Group M) or 3% HTS over 20 minutes (min) (Group H) after skin incision. The neurosurgeon assessed the brain conditions on a four-point scale as "Perfectly relaxed," "Satisfactory relaxed," "Firm brain," or "Bulging brain," immediately after opening the dura mater. **Results:** Intraoperative brain relaxation was comparable between the two groups. Brain relaxation observed in Group M (perfectly relaxed/satisfactory relaxed/firm brain/bulging brain, $n = 8/13/5/4$) was similar to that observed in Group H (perfectly relaxed/satisfactory relaxed/firm brain/bulging brain, $n = 7/13/8/2$; $P = 0.77$). Urine output was significantly higher in the mannitol group ($P < 0.05$). Administration of HTS was associated with a transient increase in serum sodium concentrations, which was statistically significant but returned to normal within 48 h ($P < 0.05$). There were no significant differences in fluid input and arterial blood pressure during surgery in between two groups. **Conclusion:** Our results suggested that hypertonic saline and mannitol both had a similar effect on brain relaxation during elective supratentorial craniotomy.

Keywords: Brain relaxation; Craniotomy; Hypertonic saline; Mannitol

Introduction:

Brain relaxation is essential in anesthesia for intracranial surgery; it has been considered a neuroprotective measure as it can reduce surgical compression, local hypoperfusion, cerebral ischemia, and blood loss¹.

Supratentorial brain tumor patients usually have swollen brain tissue with results in increased intracranial pressure. To ease the surgical tumor removal, measures are taken to reduce brain swelling, often

referred to as brain relaxation. Hyperosmotic agent is used to relax swollen brain tissue before opening of the dura mater in elective supratentorial brain tumor surgeries². The commonly used osmotic agent for treatment of brain edema irrespective of intracranial hypertension is mannitol³. During the past few years, hypertonic saline has also been chosen for treatment of brain edema.

Mannitol and hypertonic saline produce an osmotic gradient resulting in transfer of extravascular to intravascular water across the blood-brain

barrier. Hypertonic saline is a more effective osmotic agent than mannitol, due to its higher osmotic reflection coefficient (1 vs. 0.9)⁴.

The aim of the present study was to compare brain relaxation after using hypertonic saline (3%) and mannitol (20%) in patients undergoing supratentorial brain tumor surgery.

Objective:

The primary objective of our study was to compare the brain relaxation during elective supratentorial craniotomy in both groups.

The brain relaxation as assessed by a neurosurgeon was on a four-point scale as: 1. Perfectly relaxed, 2. Satisfactory relaxed, 3. Firm brain, 4. Bulging brain.

The secondary objective was comparing fluid input, urine output, arterial blood gases and serum sodium concentration level in both groups.

Methods:

After obtaining the Institutional Ethical Committee approval [Reference number 55/2020, dated 28/2/2020] and written informed valid consent, this prospective, randomized, double blind controlled study was conducted in the Neurosurgery Operation Theatre, Department of Anesthesiology, in our institute, between March 2020 to November 2021.

Sixty patients belonging to ASA physical status II-IV, between 18 and 50 years of age scheduled for supratentorial brain tumor surgery were included in this study (Figure 1.). After taking informed consent, patients were classified randomly into two equal groups of thirty each. Patients with history of drug allergy, pregnant and nursing women, major cardiac, hepatorenal or endocrine dysfunction and refusal for consent for the study were excluded from the study.

The research methodology was prospectively randomized with the help of computer-generated coded envelopes and patients were divided into two groups: Group H and Group M.

A detailed history was taken. The majority of the patients PRESENT with history of headache, seizures, vomiting and or progressive neurological deficit in the form of hemiparesis, visual symptoms (diminished vision) on admission.

Thorough physical examination, routine investigations, and any special investigations were done if required. The majority of patients' CT Scans shows a lesion with perilesional edema. However, patients with small tumors (<3 cm in diameter) and no evidence of edema, midline shift, or ventricular effacement were never found to develop elevated ICP. Each patient's CT scan, which had been performed within the week before the surgery, was evaluated with regard to the above CT scan findings.

In the operation room after securing intravenous lines, standard monitors were applied for baseline observation and recording of heart rate, noninvasive blood pressure, electrocardiogram, pulse oximetry, end tidal carbon dioxide etc.

Standard general anesthesia was used for both the groups. Preoxygenation with 100% oxygen for 3 min with the help of Bain's circuit. Premedication was done with intravenous doses of inj. glycopyrrolate 0.2 mg, inj. ondansetron 4 mg, and inj. fentanyl 2 µg/kg.

Induction was done with inj. propofol 2 mg/kg intravenously sufficient to abolish reflex, followed by 0.15 mg/kg cisatracurium to provide neuromuscular blockage. Thereafter, laryngoscopy was performed with a Macintosh laryngoscope and endotracheal intubation was performed with a cuffed endotracheal tube of appropriate size.

The hemodynamic parameters were recorded immediately after intubation and until completion of surgery. Response to skin incision was also observed and recorded in a similar manner.

Anesthesia was maintained with nitrous oxide in oxygen 60:40% and sevoflurane (1%-1.5%) and continuous infusion of cisatracurium. In addition to standard monitoring, we placed a radial arterial line for measurement of arterial blood pressure and for blood gas analysis during surgery.

Every patient received 4 mg dexamethasone intravenously before skin incision. Foley's catheter was inserted in all patients to monitor urine output every hour in both the groups.

Group H received 3% hypertonic saline (150 ml) via peripheral intravenous line over a period of 20 min and Group M received 20% mannitol (150 ml) via peripheral intravenous line over a period of 20 min after skin incision.

The assessment of brain relaxation was done subjectively by a neurosurgeon, immediately after opening of dura mater, using a four-point scale: 1.

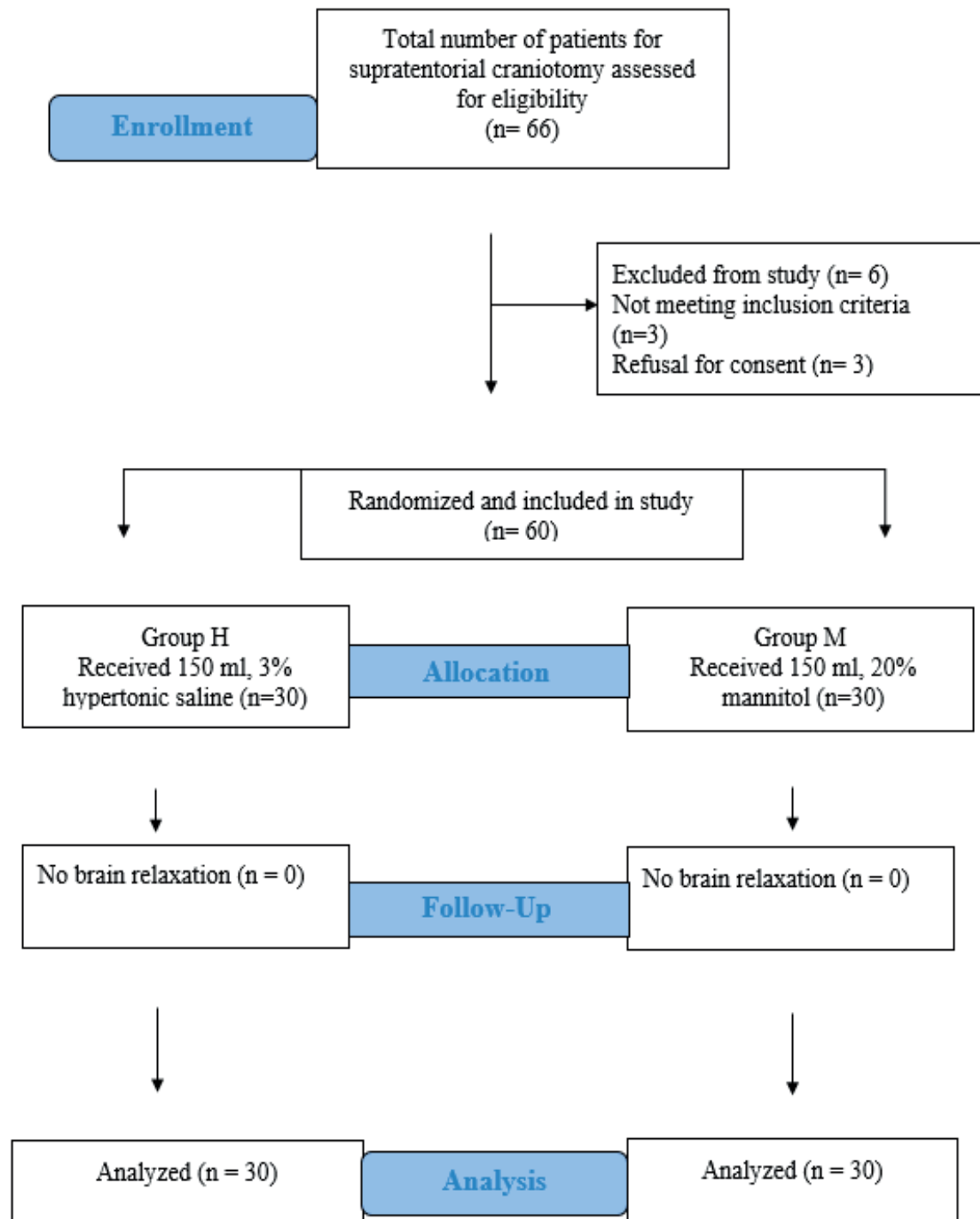


Figure 1. Research flow diagram

Perfectly relaxed, 2. Satisfactory relaxed, 3. Firm brain, 4. Bulging brain.

In patients without satisfactory brain relaxation another bolus of the same osmotic agent was administered after demand from neurosurgeon.

Ventilation was set to keep an end-tidal carbon dioxide value between 35 and 40 mmHg.

We managed the fluid input according mainly to urine output (i.e., 100 ml urine output using 100

ml of 0.9% saline or Ringer lactate solution supplement). Additionally, 2 ml/kg/h fluid (0.9% saline or Ringer lactate solution) was given to maintain positive fluid balance. Blood loss was assessed and replaced accordingly.

Measurement of arterial blood gases and serum sodium concentration were done at the baseline as well as at the end of surgery. At the end of surgery, reversal of the neuromuscular blockade was

The mean intraoperative fluid input in Group H was 1312 ± 158 ml, and 1340 ± 140 ml in Group M ($P > 0.05$). We did not find any statistically significant difference between both the groups.

The mean blood loss during surgery was 350 ± 60 ml in Group H and 375 ± 55 ml in Group M ($P > 0.05$).

The mean intraoperative urine output was less in Group H (612 ± 112 ml) as compared to Group M (1156 ± 142 ml) respectively. There was statistically significant difference in both the groups ($P < 0.05$) (Table 3).

The serum sodium concentration level was significantly higher in Group H compared to Group M at the end of surgery. ($P < 0.05$) (Table 4).

Discussion:

Through continuous development and expansion of neuroanesthesia, the basic principles of neuroanesthesia like provision of good operative field, assessment with preservation of neurological function, and a speedy, high-quality recovery remain the same.

Neuroanesthesia must emphasize the stability of hemodynamics, adequate cerebral perfusion

pressure, and avoidance of intracranial hypertension. Patients with edematous brain tissue usually manifest with increased intracranial pressure. Neuroprotective anesthesia for craniotomy includes brain relaxation with resultant reduction in surgical compression, cerebral ischemia, blood loss and local hypoperfusion.

Supratentorial brain tumors produce a circumscribed mass lesion, often with a surrounding area of brain edema. In a study, it is summarized that intraoperative intracranial hypertension is associated with greater amounts of preoperative brain swelling surrounding supratentorial tumors⁵. Thus, control of intraoperative intracranial pressure is mandatory for satisfactory brain relaxation during craniotomy.

During neurosurgical procedures under general anesthesia, satisfactory brain relaxation is a great challenge^{6, 7}. Cerebral swelling (tight brain) with increased intracranial pressure in patients undergoing craniotomy has many harmful effects like poor outcome with neurological deficits and also results in poor surgical exposure, making the operative procedure more difficult^{7,8}. Different methods used during neurosurgery to provide brain relaxation and reduction in intracranial pressure

Table 1: Demographic data

Variable	Group H (N = 30)	Group M (N = 30)	P value
Age (years)	37.87 ± 6.35	37.03 ± 7.12	0.6314**
Weight (kg)	56.9 ± 5.91	55.73 ± 7.02	0.4878**
Male/Female	16/14	17/13	1.000**
ASA [§] grade II/III	18/12	16/14	0.79*
Duration of surgery(min)	194.4 ± 22.46	190.2 ± 24.74	0.4939**

[§]ASA-American Society of Anesthesiologist;

*Chi-square test

**Student's *t*-test

Data presented as mean \pm standard deviation or number: $P > 0.05$ considered not significant

done with an inj. of neostigmine 0.05mg/kg and inj. glycopyrrolate 0.01 mg/kg intravenously. Extubation was done in all patients when they were wide awake and obeying commands, after which they were shifted to the neurologic Intensive Care Unit for further observation. Most of the patients had GCS scores of more than 10 after extubation.

All patients in both the groups were neurologically improved after craniotomy.

Other variables measured were total urine output, fluid input, blood loss, serum Na concentration, arterial blood gases.

Statistical analysis:

Table 2: Brain relaxation data

Brain relaxation	Group H (N = 30)	Group M (N = 30)	P value*
Perfectly relaxed	7	8	0.77
Satisfactorily Relaxed	13	13	1
Firm Brain	8	5	0.35
Bulging Brain	2	4	0.39

*Chi-square test

Data presented as number : P > 0.05 considered not significant

Table 3: Intraoperative parameters

Variables	Group H (N = 30)	Group M (N = 30)	P value**
Total fluid input (ml)	1312 ± 158	1340 ± 140	0.4705
0.9% Saline (ml)	410 ± 76	428 ± 78	0.3691
Ringer Lactate (ml)	326 ± 68	332 ± 72	0.7412
Packed Cell Volume (ml)	250 ± 40	255 ± 35	0.6083
Blood loss (ml)	350 ± 60	375 ± 55	0.0979
Total Urine output (ml)	612 ± 112	1156 ± 142	0.0040

** Student's *t*-test

Data presented as mean ± standard deviation or number: P < 0.05 is significant

Table 4: Serum sodium concentration level

Na+	Group H (meq/l)	Group M (meq/l)	P value**
Baseline	138.77 ± 2.80	140.00 ± 3.18	0.1165
At the end of surgery	141.90 ± 1.99	140.13 ± 2.44	0.0032

** Student's *t*-test

Data presented as mean ± standard deviation

P < 0.05 considered as a significant

In this study, calculation of sample size was done by using formula $n = 4pq/E^2$, based on Hardy-Weinberg principle. According to this formula *p* means prevalence of craniotomy at our institute.

Data was presented as mean values ± standard deviation. Analysis of categorical variables was done by using chi-square with Yates' correction and Fisher's exact test (two tailed) as and when appropriate. Unpaired student's *t*-test was used for analysis of continuous variables. Microsoft Office Excel 2010 and Graph Pad Prism 6.05 (QuickCalcs) Software (Graph Pad software Inc., La Jolla CA, USA)

were used for statistical calculations. A P-value < 0.05 was considered to be statistically significant.

Results:

Both groups were comparable in terms of age, sex, weight, and American Society of Anesthesiologist (ASA) grade and operation time (Table 1).

Mannitol and hypertonic saline had similar effects on brain relaxation. There was no statistically significant difference regarding brain relaxation in both the groups (P > 0.05) (Table 2).

are hyperventilation, usage of hyperosmotic agents and drainage of cerebrospinal fluid⁹.

Mannitol is first preference and the gold standard hyperosmotic agent for reduction of raised intracranial pressure in various intracranial pathologies⁹. Nowadays, hypertonic saline is an alternative to mannitol as a hyperosmotic agent to produce brain relaxation and to decrease intracranial hypertension in various neurosurgical procedures^{10,11}. Various studies have observed that hypertonic saline is as effective as mannitol, for reduction of intracranial hypertension^{12,13}.

The basic mechanism of action of hyperosmotic agent is shifting of the water from brain tissue to the intravascular space by the hyperosmolarity of hypertonic saline and mannitol as the blood brain barrier is not permeable to sodium and mannitol as well. When hypertonic saline or mannitol is administered, they increase serum osmolality and decrease intracranial pressure and brain water content in normal brain areas.

The "reflection coefficient" of hyperosmolar solution is responsible for effectiveness of the hyperosmolar therapy in determining the relative impermeability of the blood brain barrier to the solute. The reflection coefficient of 1 denotes an absolutely impermeable solute and 0 denotes an ideally permeable solute. The reflection coefficient of hypertonic saline and mannitol is 1 and 0.9 respectively indicating hypertonic saline as theoretically better osmotic agent than mannitol.

Wu et al¹⁴ concluded that hypertonic saline is better in terms of brain relaxation as compared to mannitol in patients posted for elective supratentorial craniotomy.

Mishra et al¹⁵ also concluded that routine use of HS is superior in place of mannitol for providing brain relaxation, better hemodynamic stability and neurosurgical access in elective supratentorial craniotomies.

In an in vitro study done by Wang LC et al¹⁶. It was observed that mannitol reduced brain water content to a large extent over the entire period of the 5-hours experiment when compared to equi-volume, equiosmolar administration of hypertonic saline. In our study we observed similar effect on brain relaxation in elective supratentorial craniotomies with 20 % mannitol and 3% hypertonic saline.

Our findings are in accordance with the findings of Namrata kumari et al¹⁷. who noticed that

mannitol is as effective as hypertonic saline in decreasing intracranial hypertension and maintaining adequate intraoperative brain relaxation. Same result was found with another study done by Rozet et al¹⁸. who concluded that mannitol and hypertonic saline produce rise in cerebrospinal fluid osmolality and comparable brain relaxation score along with arteriovenous oxygen and lactate difference in craniotomy.

In our study as per the four-point scale assessment for brain relaxation from a neurosurgeon, when the brain was found to be relaxed during surgery, it was assumed to have no intracranial hypertension.

In our study we maintained end tidal carbon dioxide between 35 and 40 mmHg and arterial blood pressure within baseline values $\pm 20\%$ to avoid the effect of carbon dioxide and blood pressure on brain bulk. There were no significant differences in heart rate, systolic, diastolic, and mean blood pressure in both the groups.

The mean intraoperative fluid input in Group H was 1312 ± 158 ml and 1340 ± 140 ml in Group M. We observed no significant difference between the groups ($P > 0.05$). Our findings are similar to earlier studies^{14, 15}.

The mean intraoperative urine output was found to be higher in the mannitol than hypertonic saline ($P < 0.05$) in our study. Being an osmotic diuretic, infusion of mannitol leads to significant diuresis. Earlier studies also found similar results regarding urine output^{14, 15}.

In our study, significantly higher levels of serum sodium and a decreased diuretic effect were seen with 3% hypertonic saline group compared to the mannitol group. These results are in line with other studies^{14, 18}.

The lower diuretic effect of hypertonic saline is due to release of antidiuretic hormones because of increase in serum sodium. It leads to the absorption of free water from the kidney, which may explain less diuresis with hypertonic saline as compared to mannitol.

In our prospective randomized controlled study, we found that: 1. Brain relaxation was similar in both study groups; 2. Group M has higher urine output owing to its diuretic property; 3. Group H has higher serum sodium levels at the end of surgery.

Limitation:

We did not measure intracranial pressure as it does not work and we don't get accurate measurement of ICP once brain is opened, so it is not a routine practice in our institute to measure it in craniotomy. Another limitation of our study is the use of 150 ml doses and is not expressed in gr/kg for the 20% mannitol or ml/kg for the 3% NaCl.

Conclusion:

Administration of the mannitol and hypertonic saline provided similar brain relaxation in elective supratentorial craniotomies. The serum sodium concentration was significantly higher, without diuretic effect in hypertonic saline as compared to mannitol.

References:

1. Hans P, Bonhomme V. Why we still use intravenous drugs as the basic regimen for neurosurgical anaesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol* 2006; 19:498-503.
2. Reese TS, Karnovsky MJ. Fine structural localization of a blood-brain barrier to exogenous peroxidase. *J Cell Biol* 1967; 34: 207-17.
3. The Brain Trauma Foundation. The American Association of Neurological Surgeons. The Joint Section on Neurotrauma and Critical Care. Initial management. *J Neurotrauma* 2000; 17: 463-9.
4. Fenstermacher JD: Volume regulation of the central nervous system, Edema. Edited by Staub NC, Taylor AE. Raven Press, New York, 1984: 383-404.
5. Bedford RF, Morris L, Jane JA. Intracranial hypertension during surgery for supratentorial tumor: correlation with preoperative computed tomography scans. *Anesth Analg* 1982; 61:430 -3.
6. Turner CR, Losasso TJ, Muzzi DA, Weglinski MR. Brain relaxation and cerebrospinal fluid pressure during craniotomy for resection of supratentorial mass lesions. *J Neurosurg Anesthesiol* 1996; 8: 126-132.
7. Petersen KD, Landsfeldt U, Cold GE, *et al.* Intracranial pressure and cerebral hemodynamic in patients with cerebral tumors: a randomized prospective study of patients subjected to craniotomy in propofol-fentanyl, isoflurane-fentanyl, or sevoflurane-fentanyl anesthesia. *Anesthesiology* 2003; 98: 329-36.
8. Iversen BN, Rasmussen M, Cold GE. The relationship between intracranial pressure and the degree of brain swelling in patients subjected to infratentorial surgery. *Acta Neurochir (Wien)* 2008; 150: 337- 44.
9. Dinsmore J. Anaesthesia for elective neurosurgery. *Br J Anaesth* 2007; 99: 68-74.
10. Ogden AT, Mayer SA, Connolly EJ. Hyperosmolar agents in neurosurgical practice: the evolving role of hypertonic saline. *Neurosurgery* 2005; 57: 207-15.
11. Himmelseher S. Hypertonic saline solutions for treatment of intracranial hypertension. *curr opin anaesthesiol* 2007; 20: 414-26.
12. Kamel H, Navi BB, Nakagawa K, Hemphill JR, Ko NU. Hypertonic saline versus mannitol for the treatment of elevated intracranial pressure: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Crit Care Med* 2011; 39: 554-59.
13. Strandvik GF. Hypertonic saline in critical care: a review of the literature and guidelines for use in hypotensive states and raised intracranial pressure. *Anaesthesia* 2009; 64: 990-1003.
14. Wu CT, Chen LC, Kuo CP *et al.* A comparison of 3% hypertonic saline and mannitol for brain relaxation during elective supratentorial brain tumor surgery. *Anesth Analg* 2010; 110: 903-7.
15. Mishra CS , Rajan BG , Sethi A , Narang N. Effect of 3% Hypertonic Saline and Mannitol on Brain Relaxation during Supratentorial Brain Tumor Surgery. *International Journal of Scientific Study* 2016; 3(10):154-7.
16. Wang LC, Papangelou A, Lin C, Mirski MA, Gottschalk A, Toung T. Comparison of Equivolume, Equiosmolar Solutions of Mannitol and Hypertonic Saline with or without Furosemide on Brain Water Content in Normal Rats. *Anesthesiology* 2013; 118: 903-13.
17. Namrata Kumari, Jaiswal AK. A randomized clinical assessment of hypertonic saline and mannitol on intraoperative brain relaxation in patients with raised intracranial pressure undergone supratentorial tumors resection. *European journal of molecular and clinical medicine.* 2020; 7 (11): 7979-86.
18. Rozet I, Tontisirin N, Muangman S, Vavilala MS, Souter MJ, Lee LA *et al.* Effect of equiosmolar solutions of mannitol versus hypertonic saline on intraoperative brain relaxation and electrolyte balance. *Anesthesiology* 2007; 107: 697-704.

Revijalni članak**S(+)-KETAMIN: PREGLED FARMAKOLOŠKIH DEJSTAVA I KLINIČKE PRIMENE (S(+)-KETAMIN: FARMAKOLOGIJA I KLINIČKA PRIMENA)**

Dragan Turanjanin¹, Goran Rakić^{1,2}, Biljana Drašković^{1,2}

¹Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet Novi Sad

²Institut za zdravstvenu zaštitu dece i omladine Vojvodine

Rad je primljen 20.09.2023, poslat je na recenziju 2.10.2023, prihvaćen je 2.11.2023.

Review article**S(+)-KETAMIN: REVIEW OF PHARMACOLOGICAL PROPERTIES AND USE IN CLINICAL PRACTICE (S(+)-KETAMIN: PHARMACOLOGY AND CLINICAL USE)**

Dragan Turanjanin¹, Goran Rakić^{1,2}, Biljana Drašković^{1,2}

¹University of Novi Sad, Faculty of Medicine

²Institute for Healthcare of Children and Youth of Vojvodina

Submitted date 20.09.2023, Revision received date 2.10.2023, Accepted date 2.11.2023.

Sažetak

Ketamin jeste derivat fenilciklidina, koji je prvi put sintetisan 1962. godine, a primena ketamina za kliničku upotrebu je odobrena 1970. godine. Racemska mešavina ketamina sastoji se od dva optička izomera – R(-)-enantiomera i S(+)-enantiomera. S-izomer je dva puta potentniji od racemske mešavine, brže se eliminiše iz organizma, rezultujući kraćim aktivnim periodom dejstva leka i bržim oporavkom nakon aplikacije. Uticaj na organizam ostvaruje preko N-metil-D-aspartatnog receptora, kao i brojnih ostali receptora neurotransmiterskih sistema. S(+)-ketamin, kao i racemska mešavina ketamina, dovodi do stimulacije kardiovaskularnog sistema, bronhodilatacije, inhibicije inflamatornog odgovora i izazivanja disocijativne anestezije. Svoju kliničku upotrebu je pronašao pretežno u pedijatrijskoj populaciji, usled manje učestalosti neželjenih delovanja, posebno psihomimetskih fenomena. Primenjuje se za uvod u opštu anesteziju, njeno održavanje, kao i za izvođenje proceduralnih sedacija. Usled potentnog analgetskog efekta, primenjuje se u kupiranju postoperativnog bola, neuropatskog bola, a postoje i navodi uspešne kontrole kancerskog rezistentnog bola. Iako je kontroverzno pitanje uticaja esketamina na intrakranijalni pritisak, uz adekvatnu komedikaciju, esketamin može da dovede do uspešnog sniženja vrednosti intrakranijalnog pritiska. Usled dobre hemodinamske stabilnosti i obezbeđivanja analgezije, kod pacijenata sa opekotinama, S(+)-ketamin je verovatno anestetik/sedative prvog izbora. Ostale indikacije su: status asthmaticus, status epilepticus, antidepresivno dejstvo, sedacija u jedinicama intenzivne nege, sedacije za kratke hirurške intervencije, itd. Komedikacija sa lekovima drugih grupa je savetovana, posebno sa benzodijazepinima, od kojih najčešće midazolamom.

Ključne reči: S(+)-ketamin; sedacija; analgezija; komedikacija; psihomimetska neželjena delovanja.

Summary

Ketamine is a phenylcyclidine derivative that was first synthesized in 1962, and it was approved for clinical use in 1970. The racemic mixture of ketamine consists of two optical isomers – R(-)-enantiomer and S(+)-enantiomer. S-isomer is twice as potent as the racemic mixture, it is eliminated faster, resulting in a shorter active period of the drug and faster recovery time. It affects the body through the N-methyl-D-aspartate receptor as well as numerous other receptors of neurotransmitter systems. S(+)-ketamine, similarly to racemic mixture of ketamine, leads to stimulation of the cardiovascular system, bronchodilation, inhibition of the inflammatory response and the dissociative anesthesia. It is mainly used in the pediatric population, due to the lower frequency of adverse effects, especially psychomimetic phenomena. It is used for induction and maintenance of general anesthesia as well as for procedural sedation. Due to its potent analgesic effect, it is used to relieve postoperative pain, neuropathic pain, and there are reports of successful control of cancer-resistant pain. Although the question of the influence of esketamine on intracranial pressure is controversial, with adequate co-medication, esketamine can lead to a successful lowering of intracranial pressure. Due to its good hemodynamic stability and analgesia, S(+)-ketamine is probably the anesthetic/sedative of first choice in burn patients. Other indications are: status asthmaticus, status epilepticus, antidepressant effect, sedation in intensive care units, sedation for short surgical interventions, etc. Co-medication is advised, especially with benzodiazepines, the most common of which is midazolam.

Key words: S(+)-ketamine; Sedation; Analgesia; Co-medication; Psychomimetic adverse effects.

Istorijski osvrt

Ketamin je derivat fenilciklidina, koji je prvi put sintetisan 1962. godine¹. Beleži se da je prvi put upotrebljen na dobrovoljcu, zatvoreniku iz Džekson zatvora iz Mičigena, 3. avgusta 1964. godine². Prvi dobrovoljci su osećaj nakon primene ketamina opisali kao „plutanje u prostoru bez osećaja u sopstvenim rukama i nogama”. Usled navedenog osećaja, oformljen je termin disocijativna anestezija, koji je i danas u upotrebi³. Anestetički potencijal ketamina je prepoznat 1965. godine, a dozvola za kliničku upotrebu ketamina od strane Američke administracije za hranu i lekove (US Food and Drug Administration – FDA) donesena je 1970. godine⁴. Prvi vodiči sedacije u pedijatrijskoj populaciji objavljeni su od strane Američke Pedijatrijske Akademije (American Academy of Pediatrics), 1985. godine, praćeni vodičem od strane Američkog Društva Anesteziologa (American Society of Anesthesiology – ASA), 2002. godine^{5,6}.

Farmakološki aspekti

Ketamin se suprotstavlja efektima glutamata na centralni nervni sistem, odnosno, predstavlja nekompetativnog antagonistu N-metil-D-aspartat receptora (NMDA)⁷. Posledično, inhibiše ekscitatorne efekte glutamata na CNS⁸. Ustanovljeno je da ketamin ispoljava interakcije i sa receptorima drugih neurotransmiterskih sistema (holinergički, nikotinski i muskarinski, monoaminski, purinergički i adrenergički), što potpunije objašnjava njegove hipnotičke i psihičke efekte^{4,8,9}. U određenom stepenu, deluje i na opioidne receptore^{8,10}. Blokira i voltažno-zavisne natrijumove kanale, što dovodi do hipnoze i lokalnog anestetičkog efekta¹¹. Od kada je ustanovljen navedeni mehanizam dejstva, ketamin je svoju upotrebu dobio u okviru anesteziologije, kontrole bolnih stanja, kao i u psihijatriji⁴. Ketamin direktno suprimira asocijativne zone korteksa, komponente limbičkog sistema i talamusa¹².

Ketamin se najčešće primenjuje parantalnim putem, odnosno intravenski (bioraspoloživost 100%) i intramuskularno (bioraspoloživost 93%)¹³. Bioraspoloživost nakon epiduralne, intranazalne, rektalne i oralne primene iznosi 77%, 50%, 25% i 20%, respektivno¹⁴. U gerijatrijskoj populaciji i hitnim stanjima van bolničkih uslova, intraosealna primena se pokazala kao vrlo efikasna¹⁵. Rektalna primena ketamina u svrhe analgezije je dobra

alternativa intravenskoj primeni kod dece, kod koje nije moguće ili nije obezbeđen venski put¹⁶.

S obzirom na to da se ketamin u niskom stepenu vezuje za proteine plazme (10–30%) kod dece, volumen distribucije ketamina je manji kod dece u odnosu na odraslu populaciju; brzo se aktivira, uz poluvreme eliminacije od 2–4 h¹⁷. Nakon intravenske primene, počinje da deluje za oko 30–40 s, a prosečno vreme trajanja delovanja je između 5 i 10 minuta (maksimalni efekat za 1–5 minuta), sa srednjim vremenom oporavka od 60–90 minuta^{18,19}. Nakon intramuskularne primene, počinje da deluje za 5 minuta (maksimalni efekat za 5–10 minuta), sa prosečnim vremenom oporavka od 90–150 minuta^{17,18}. Visoko je hidro- i liposolubiln⁹. Ova svojstva omogućavaju ketaminu da lako prolazi krvno-moždanu barijeru i da za kratko vreme dostigne 4–5 puta veće koncentracije u likvoru u odnosu na plazmu (brz početak analgetskog efekta)²⁰. Svoje dejstvo ostvaruje kako na nivou mozga, tako i na nivou zadnjih rogova sive mase kičmene moždine²¹. Redistribucija ketamina iz nervnog tkiva u plazmu i ostala tkiva odgovorna je za prekid anestetičkog dejstva⁴. Pretežno se izlučuje urinom (gotovo 90%) i samo 5% preko fecesa¹⁹. Usled specifičnosti fiziologije pedijatrijske populacije, nezrelih organa i metaboličkih sistema, farmakokinetika svojstva su manje predvidljiva kod dece u odnosu na odrasle. Važno je napomenuti da ketamin indukuje sopstveni metabolizam, indukcijom enzima pomoću kojih se metaboliše. Ketamin i norketamin su podvrgnuti hidrosilaciji, kako bi formirali derivate glukuronida, supstance visoko hidrosolubilne, koje se lako eliminišu iz organizma¹⁶.

Klirens ketamina kod dece iznosi 16,8 ml/kg/min. Poluvreme eliminacije kod dece je kraće nego kod odraslih. U prva tri meseca života, klirens je niži, s obzirom na smanjen metabolički kapacitet i nezrelost funkcije jetre. Urinom, 80% ketamina se izlučuje u formi konjugata glukuronida, 16% kao dehidronorketamin i 2% u neizmenjenom obliku⁴. Renalna i hepatotoksičnost se javljaju samo kod pacijenata kod kojih se primenjuje ketamin u visokim dozama i u dužem vremenskom period¹⁴.

S(+)-ketamin

Postoje dva optička izomera ketamina: R(-)-izomer i S(+)-izomer²². Racemska mešavina se sastoji od R- i S-ketamina u jednakim odnosima²³.

S-ketamin, kao i racemska mešavina ketamina, dovodi do stimulacije kardiovaskularnog sistema, bronhodilatacije, inhibicije inflamatornog odgovora i izazivanje disocijativne anestezije^{8,10}. S(+)-ketamin sporo disosuje iz veze sa NMDA receptorom, čak sporije u odnosu na glutamat, te dovodi do perzistentne blokade⁸. S-ketamin karakteriše:

- 3–4 puta veću sposobnost vezivanja za NMDA receptor u odnosu na R-enantiomer²⁴
- 3–4 puta potentniji od R-izomera²⁵
- 2–4 puta veći sedativni i analgetski potencijal u odnosu na racemsku mešavinu^{11,26–28}.

Ustanovljeno je da ekvipotentne doze S-izomera i racemske mešavine imaju isti efekat na fiziološke funkcije²⁵. S-izomer se brže eliminiše iz organizma, rezultujući kraćim aktivnim periodom dejstva leka i bržim oporavkom nakon aplikacije, u odnosu na racemsku mešavinu²⁹. I S- i R-enantiomer se metabolišu u jetri, preko citohorma P450 (CYP2B6, CYP3A4 i CYP2C9), preko ring hidrosilacije i N-demetilacije do S- i R-enantiomerskih formi norketamina, dehidronorketamina, hidrosiketamina i hidroksinorketamina^{23,30}. U in vitro studiji, Kharasch i Labroo³¹ su uočili da je stepen demetilacije racemske mešavine ketamina manji u odnosu na sumu stepena demetilacije pojedinačnih enantiomera. S tim u vezi, postavili su hipotezu da je moguće da se i R- i S-enantiomer metabolišu preko istih enzimskih sistema i da im se samim tim međusobno inhibiše metabolizam. Plazma koncentracije norketamina su tri puta više nakon oralne u odnosu na intravensku primenu ketamina¹⁸. Porast koncentracije ketamina u krvi je linearan, nakon linearnog povećavanja doze. U skladu sa potrebnim dozama, i koncentracije ketamina u plazmi su duplo više nakon primene racemske mešavine ketamina u odnosu na S(+)-ketamin. Čist S(+)-ketamin ispoljava statistički značajno viši klirens u odnosu na racemsku mešavinu ketamina, kao i u odnosu na R-enantiomer. Dodatno, klirens S-enantiomera je niži u racemskoj mešavini ketamina u odnosu na čistu formu S-ketamina³².

Trenutni efekti esketamina se manifestuju na osnovu brze inhibicije NMDA receptora, tonične inhibicije voltažno-zavisnih natrijumskih kanala i blokadom acetilholinskih receptora. U visokim dozama, dejstvom na mi i delta opioidne receptore, dovodi do opioidnih efekata. Odloženi efekti

esketamina podrazumevaju inhibiciju ekspresije transkripcionih faktora (c-fos, c-jun), modulaciju fosforilacije NMDA receptora i inhibiciju aktivacije astrocita i mikroglije⁴. Analgezija, analgosedacija i anestezija esketaminom su dozno-zavisne. Anestezija S-ketaminom nastaje brzo i relativno je kratkog trajanja⁸. Za postizanje adekvatne dubine sedacije, doze racemske mešavine ketamina su 50% veće u odnosu na neophodnu dozu S-ketamina. Za ekvivalentno doziranje, bolus doza i stopa infuzije S(+)-ketamina treba da iznose 75% vrednosti primenjene racemske mešavine ketamina³². Esketamin izaziva brži uvod u anesteziju, sa manje neželjenih reakcija u odnosu na racemsku mešavinu³³. Postoje nalazi da esketamin pruža 50% bolji oporavak kognitivnih funkcija i istovetnu dubinu anestezije u odnosu na racemsku mešavinu ketamina³⁴.

U kliničkim istraživanjima, opisano je da su bolesnici svesniji i budniji, kao i da je brže vreme oporavka nakon sedacije esketaminom u odnosu na sedaciju nakon primene racemske mešavine ketamina^{27,28,34}. Pees i saradnici³⁵ su ustanovili da je za postizanje, u proseku, adekvatne sedacije bila neophodna statistički značajno niža doza esketamina u odnosu na racemsku mešavinu ketamina (2,28 mg/kg/h naspram 3,12 mg/kg/h, respektivno; $p = 0,037$), uz prosečnu administraciju 0,36 mg/kg/h midazolama. Posmatrajući prema uzrastu, ne postoje značajne razlike u neophodnim sedativnim/analgetskim dozama u odnosu na starosnu dob dece (0–1 godine: 2,68 mg/kg/h; 1–3 godine: 2,74 mg/kg/h; 3–11 godina: 2,55 mg/kg/h).

Koristeći EEG, Ihmsen i saradnici³² su ustanovili da i racemska mešavina i čist S(+)-ketamin postižu zadatau frekvenciju od 4 Hz (u odnosu na osnovnih 9 Hz). Nereagovanje na glasne verbalne stimuluse ostvarilo se po postizanju koncentracije od $2,0 \pm 0,5$ mcg/ml za racemsku mešavinu ketamina i koncentracije od $1,0 \pm 0,3$ mcg/ml za esketamin. Refleks treptanja se gubio pri koncentracijama od $3,3 \pm 0,8$ mcg/ml i $1,5 \pm 0,2$ mcg/ml za racemsku mešavinu i S-enantiomer ketamina, respektivno. Kornealni refleks je ostao očuvan. Vreme potpunog povratka orijentisanosti u svim pravcima, nakon sedacije, bilo je takođe znatno kraće posle primene S-ketamina u odnosu na racemsku mešavinu ketamina (27 ± 18 minuta naspram 33 ± 15 minuta).

Za izvođenje analgosedacije i anestezije, poželjno je S(+)-ketamin kombinovati sa midazolamom i/ili propofolom³⁶. Mogući razlog izostanka

značajnije pojave psihomimetičkih neželjenih delovanja, nakon primene S(+)-ketamina u kombinaciji sa propofolom, jeste blokiranje S(+)-ketaminom indukovane c-fos ekspresije u zadnjem cingularnom korteksu, od strane propofola³⁷. Potentan je analgetik i sprečava razvoj fenomena opioidne hiperalgezije³⁸. Esketamin je koristan medikament u sprečavanju hronifikacije akutnog bola, zahvaljujući dugotrajnom efektu potencijacije (dugotrajna prekomerna aktivacija senzitivnih sinapsi C nervnih vlakana)³⁹. Ketamin (samim tim i esketamin) blokira dolazeće nociceptivne impulse iz kičmene moždine, koja učestvuje u prenosu bola sa periferije do kortikalnih projekcija i relejnih centara, te time dovodi do analgezije^{16,40}. Inhibicijom BK kanala (large conductance Ca^{2+} -activated potassium channels), esketamin može da se koristi u terapiji neuropatskog bola. Preterana aktivacija mikroglije kičmene moždine, nakon povrede perifernog nerva, uključena je u patofiziološki mehanizam razvoja neuropatskog bola. Blokadam BK kanala, esketamin suprimira prekomernu aktivnost mikroglije⁴¹. Opioidi, putem mi receptora, podstiču ekscitabilnost NMDA receptora, te mogu da dovedu do fenomena hiperalgezije. Esketamin se pokazao efikasnim, čak i u dozama koje su daleko ispod anestetičkih (0,25 mg/kg). U ovim dozama, esketamin deluje direktno na delta receptore i koriguje funkciju mi opioidnih receptora³⁸.

U svojoj studiji, Treston i saradnici⁴² su ustanovili da se, po buđenju iz anestezije, a nakon primene ketamina, delirijum javio kod svega 2,1% dece, a kod 39% osećaj prijatno izmenjenih doživljava. Moguće komplikacije i psihički fenomeni su izraženiji kod adolescenata nego kod male dece¹⁴. Primena midazolama u određenom stepenu utiče na smanjenje učestalosti psiholoških fenomena pri buđenju pacijenata koji su primili ketamin³³.

Postoje dokazi da subanestetičke doze esketamina izazivaju halucinacije i osećaj anksioznosti, te se preporučuje da se S(+)-ketamin u kliničkoj praksi uvek primenjuje sa još jednim hipnotikom ili sedativom. Studijom Vollenweidera i saradnika⁴³, na zdravim dobrovoljcima, ustanovljeno je da su se nakon primene S(+)-ketamina učestalije javljale akutne psihotične reakcije (disolucija ega, iluzije i halucinacije, poremećaj misli, paranoidne ideje), kao i da, naspurot tome, primena R-ketamina na istim dobrovoljcima nije izazvala nikakve psihotične reakcije, no suprotno, osećaj prijatnosti

i relaksiranosti. Međutim, postoje navodi da je smanjenje, posebno psihomimetskih neželjenih delovanja, prisutno nakon aplikacije S(+)-ketamina, u odnosu na racemsku mešavinu ketamina⁴⁴. Psihomimetski efekti se javljaju retko pri primeni niskih doza esketamina (0,125–0,250 mg/kg), međutim, sa povećanjem doze, njihova učestalost raste i do 12%⁴⁵. Pees i saradnici³⁵ navode da je, usled reakcija pri buđenju, kod 15% bolesnika nakon primene racemske mešavine ketamina bio primenjen dodatni sedativ nakon buđenja, a posle primene esketamina, kod 12% ispitanika. White i saradnici⁴⁶ opisuju da se reakcije po buđenju nakon primene racemske mešavine ketamina dešavaju u 15%, a nakon esketamina u 5% slučajeva. Kod pacijenata starijih od 16 godina učestalost je od 24–34%, a incidenca je manja od 10% kod dece mlađe od 16 godina. Dodatna primene sedativnih medikamenata tokom intervencije bila je 60% češća kod bolesnika koji su primali racemsku mešavinu ketamina i midazolam, u odnosu na kombinaciju S(+)-ketamin / midazolam³⁵. Međutim, postoje navodi da bi se ketamin čak mogao primeniti i za kontrolu postoperativnog delirijuma⁴⁷.

Ostala, učestalija neželjena dejstva S(+)-ketamina su mučnina i povraćanje, smetnje vida, vrtoglavica i motorna agitacija. Ova neželjena dejstva u gotovo svim slučajevima mogu biti kontrolisana primenom dimenhidrata i 5-HT₃ antagonista. Mehanizam nije jasan, ali moguće je da esketamin i 5-HT₃ antagonisti kompetitivno deluju na isti receptor³⁶. Mučnina i povraćanje su učestalija nakon aplikacije racemske mešavine ketamina. Međutim, usled niske incidence i diskretnih razlika u učestalosti, smatra se da individualne razlike pojedinaca imaju veći uticaj na pojavu neželjenih delovanja u odnosu na samu primenu oba oblika ketamina³². Dodatna neželjena dejstva su nesvrshodni pokreti tela i ekstremiteta, grčenje mišića i nistagmus⁴⁸.

Smatra se da S(+)-ketamin antidepresivni efekat ostvaruje blokiranjem NMDA receptora, što dovodi do dezinhibicije piramidarnih neurona i akutnog nagomilavanja glutamata, sa efektima smanjenja sinaptogeneze i neuroplastičnosti⁴⁹. S-norketamin svoje antidepresivno dejstvo ostvaruje preko neurotrofičnog faktora moždanog tkiva (BDNF), tropomiozin kinaze B (TrkB) i mTORC signalnog puta⁵⁰. Esketamin je odobren od strane FDA za lečenje depresije koja nije uspešno tretirana pomoću dva ili više antidepresiva⁵¹.

Ketamin/esketamin: kliničke indikacije

Ketamin/S(+)-ketamin, kao što je navedeno, izaziva somatsku analgeziju, sedaciju, bronhodilataciju, katalepsiju i stimulaciju simpatičkog nervnog sistema⁵². Spontane respiracije, tonus jezika i ždrela, grkljana, kao i zaštitni refleksi respiratornog puta (kašalj, kihanje i gutanje) bivaju očuvani⁵³. Uobičajena neželjena dejstva S(+)-ketamina u odrasloj populaciji ređe se javljaju kod dece. Rapidna administracija dovoljno visokih doza ketamina može da izazove respiratornu depresiju i potrebu za ventilacijom pomoću balona¹². Učestalost teških komplikacija nakon administracije ketamina, u vidu apnee, laringospazma, reakcija na buđenju, aspiracije i smrtnih ishoda, iznosi oko 0.2%⁵⁴. Primena ketamina, kao adjuvanta propofolu i midazolamu, umesto fentanila, dovodi do 31% manje učestalosti apnea⁵⁵. Posедуje prosijalogogni efekat na pljuvačne žlezde, što u slučaju uvida u anesteziju iziskuje primenu antiholinergika u premedikaciji pacijenta. Međutim, upravo ovaj efekat dovodi do boljeg tolerisanja enteralne ishrane u JIT, u odnosu na opioidnu sedaciju⁵⁶. Ranije navedena mučnina i povraćanje su važna neželjena delovanja, koja se ipak češće javljaju kod dece starije od osam godina⁵⁷.

Kao što je navedeno, dovodi do posebnog oblika opšte anestezije, u obliku disocijativne anestezije u kojoj su pacijentu otvorene oči, uz moguće prisustvo nistagmusa, očuvanih kornealnih i svetlosnih refleksa, međutim, bolesnik je u potpunosti nesvestan svoje okoline¹⁰, usled supresije asocijativnih zona mozga⁵⁸. Kod određene grupe pedijatrijskih bolesnika, ketamin se pokazao kao dobar anestetik prilikom otežanog obezbeđivanja disajnog puta (bilo kongenitalne bilo stečene etiologije)^{59,60}.

Premedikacija midazolamom pokazala se kao uspešna u smanjivanju mogućnosti nastanka psihičkih fenomena po buđenju iz ketaminske sedacije¹⁴. Za oralnu premedikaciju i duboku sedaciju, ketamin se daje u dozi od 4–6 mg/kg sa atropinom i midazolamom⁴⁷. U kombinaciji sa midazolamom, intramuskularno ili oralno primenjen ketamin (u koktelu sa glukoznim rastvorom ili fruktoznim sirupom, sokom od višnje ili pićem ukusa koka-kole), obezbeđuje adekvatne uslove za izvođenje proceduralne sedacije^{47,61,62}.

U odnosu na opioide, S(+)-ketamin ima manji uticaj na disanje, te je njegova primena preferabilna

kada je u anesteziji neophodno održati spontano disanje⁵¹. Prednost S(+)-ketamina jeste izražen sedativni efekat, koji može da se titrira na jednostavan i kontrolisan način. Za izvođenje proceduralne sedacije, esketamin se primenjuje u dozi od 1,0–1,5 mg/kg, uz obavezan monitoring krvnog pritiska i saturacije krvi kiseonikom tokom celokupnog vremena trajanja intervencije⁶³. Gladovanje pre same proceduralne sedacije S(+)-ketaminom nije neophodno⁶⁴. Više doze ketamina se primenjuju prilikom uvida u anesteziju (1–4,5 mg/kg)⁶⁵. Najčešće, prilikom upotrebe za izvođenje opšte anestezije, ketamin se primenjuje u dozi od 1–2 mg/kg intravenski⁶⁶. Međutim, ukoliko se primeni više od 2,5 mg/kg, može se javiti hemodinamska nestabilnost, te treba voditi računa o količini primenjenog leka⁶⁷. Ukoliko se za indukciju anestezije koristi intramuskularno (npr. izrazita dehidracija deteta), primenjuje se u dozi od 3–5 mg/kg (maksimalno 6 mg/kg)⁶⁸. Za potrebe održavanja anestezije, primenjuje se intravenski u dozi od 0,5 mg/kg ili 10–30 mcg/kg/min u vidu kontinuirane infuzije. Poželjno je infuziju isključiti 20 do 30 minuta pre kraja hirurške intervencije²⁰. Kod agitiranih pacijenata, ustanovljeno je da primena ketamina u dozi od 0,25–0,5 mg/kg pre kompletnog uvida u anesteziju dovodi do bolje preoksigenacije ove grupe pacijenata⁶⁹. Kaudalno primenjen ketamin može da se kombinuje sa lokalnim anestetima, za obezbeđivanje produžene postoperativne analgezije, a takođe smanjuje i učestalost neželjenih delovanja u odnosu na samostalnu primenu lokalnih anestetika⁷⁰. Cook i saradnici⁷¹ su ustanovili da je kombinacija 0,5 mg/kg ketamina sa bupivakainom obezbedila dugotrajniju postoperativnu analgeziju nakon orhidopeksije, u odnosu na primenjen bupivakain u kombinaciji sa 2 mcg/kg klonidina ili 5 mcg/kg adrenalina.

Esketamin se koristi i za izvođenje opšte anestezije adultnih pacijenata. Nakon primene sevoflurana za uvid u anesteziju, plasiranja laringealne maske, bolus esketamina u dozi 0,5 mg/kg (ili 1 mg/kg) primenjen je intravenski. Nakon navedenog, intravenski esketamin se u dozi od 0,5 mg/kg/h (ili 1 mg/kg/h) kontinuirano koristio za održavanje anestezije. Esketamin smanjuje MAC sevoflurana u dozno-zavisnom odnosu. Međutim, bolesnici kod kojih je primenjeno 1 mg/kg esketamina, ispoljili su postoperativno mučninu⁷². Biliškov i saradnici⁷³ su ispitivali karakteristike primene ketofola

(propofol i S-enantiomer ketamina) i ketofola uz lidokain (lidoketofol) za opštu anesteziju. Trajanje anestezije je bilo značajno kraće kod grupe koja je primila lidoketofol, u odnosu na sam ketofol (35 naspram 50 minuta), kao i vreme eskubacije (120 naspram 240 sekundi). Odnos ketofola za indukciju anestezije je 1:4, a za održavanje anestezije 1:7. Svi navedeni odnosi omogućavaju odgovarajuću dubinu i efikasnost anestezije za adekvatnu dužinu intervencija, kao i brz oporavak nakon same opšte anestezije. U tabeli 1 je dat prikaz doza esketamina za obezbeđivanje anestezije u hitnim stanjima, u prehospitalnim i hospitalnim uslovima⁸.

Posle buđenja iz anestezije, psihička neželjena delovanja su učestalija kod dece starije od 16 godina i starijih, ženskog pola, kraćih operativnih intervencija, primene većih doza i nakon bržeg aplikovanja ketamina⁷⁴. Nakon anestezije, bolesnik bi trebalo da se nalazi u tihoj, mirnoj prostoriji sa prigušenim svetlom. Roditelje treba upozoriti da postoji rizik od mučnine i povraćanja po buđenju deteta¹⁴. Prilikom intravenske primene ketamina u toku anestezije, kod odraslih pacijenata je ustanovljeno da ketamin smanjuje postoperativni bol i do 48 h, smanjujući kumulativnu dvadesetčetvorčasovnu upotrebu morfina^{75,76}.

Tabela 1. Doze S(+)-ketamina za postizanje različitih dejstava

Efekti	i.v. ili i.o.	im
Analgezija	Bolus 0,125–0,250 mg/kg	Bolus 0,5–1 mg/kg
Analgozsedacija	Bolus 0,5 mg/kg Kontinuirana doza održavanja 0,3–1,5 mg/kg/h	Bolus 1–2 mg/kg
Indukcija (hitne) anestezije	Bolus 1–1,5 mg/kg	Bolus 2,5–4 mg/kg
Održavanje (hitne) anestezije	Kontinuirana doza održavanja 1–3 mg/kg/h (uz midazolam ili propofol) Održavanje bolusima 0,5 mg/kg svakih 15–20 minuta (uz midazolam ili propofol)	

Kupiranje bola, straha i anksioznosti su ključni faktori u uspešnom pristupu i sveobuhvatnom lečenju dece koja se javljaju u odseke hitnog prijema. Obično nijedan od navedenih činilaca nije dobro prepoznat niti dovoljno uspešno tretiran, te dovodi do neželjenih fizioloških i psiholoških posledica, koje mogu da imaju akutne i hronične posledice⁷⁷.

Upotreba ketamina/esketamina ima određene kratkoročne benefite u terapiji bola kod pacijenata sa perifernim i centralnim hroničnim neuropatskim bolom, hroničnim regionalnim bolnim sindromom, fantomskim bolom usled ishemije ekstremiteta, migrenom, fibromijalgijom i visceralnim bolom³⁰. Efikasno se može primeniti intravenski i peritonozilarnom infiltracijom za redukciju postoperativnog bola nakon tonziloidektomije^{78,79}. Nekoliko studija ukazuje na korist primene ketamina kod opioid-rezistentnog kanecerskog bola⁸⁰. S(+)-ketamin reguliše puteve za prenos bolnih informacija, kako bi se smanjile

bolne senzacije, a postoje opisi da i topikalna primene esketamina u lečenju herpes zosteru ima blagotvorne efekte^{81,82}. Nakon primene intravenske infuzije esketamina, a u dozi od 0,5 mg/kg, bolesnici sa fibromijalgijom su osetili olakšanje i smanjenje tegoba u roku od oko 45 minuta⁸³. Kontinuirane infuzije niskih doza esketamina, tokom pet dana, mogu dovesti do oslobađanja tegoba u trajanju od 12 nedelja, kod bolesnika sa tipom I kompleksnog regionalnog bolnog sindroma⁸⁴. Trebalo bi razmotriti primenu benzodijazepina u optimalnim dozama, kako bi se smanjila neželjena dejstva ketamina⁸⁵.

Postoje navodi da kod bolesnika podvrgnutih laparoskopskoj holecistektomiji u opštoj anesteziji, primena S-ketamina u dozi od 0,3 mg/kg/h intravenski, kontinuirano nakon uvida u anesteziju do kraja operacije, dovodi do uspešne kontrole postoperativnog bola i smanjenja potrebe za postoperativnim prepisivanjem analgetika⁸⁶. Slično tome,

kod bolesnika podvrgnutih elektivnoj abdominalnoj hirurgiji, niska doza S-ketamina (0,015 mg/kg/h) u obliku kontinuirane intravenske infuzije u trajanju od 48 h nakon uvoda u anesteziju, može znatno da smanji pojavu hiperalgezije tkiva oko reza i redukuje postoperativnu upotrebu opioida⁸⁷.

Ubeđenja i uverenja da ketamin podiže vrednosti intrakranijalnog pritiska su nastala između 1970. i 1972. godine, posle niza objavljenih prikaza slučaja i serija slučaja⁸⁸⁻⁹⁰. Odrasli bolesnici bi trebalo slično da reaguju na primenu ketamina, s obzirom na to da se cerebralna hemodinamika i farmakološki odgovor na primenu ketamina ne razlikuju značajno od pedijatrijskih pacijenata⁹¹. Novija istraživanja upućuju da u pedijatrijskoj populaciji, primena ketamina kod traumatske povrede mozga ne dovodi do porasta intrakranijalnog pritiska, tokom stresnih procedura, kao i da bi se ketamin mogao koristiti u terapiji refrakterne intrakranijalne hipertenzije⁹².

Långsjö i saradnici⁹³ su ustanovili da infuzije subanestetičkih (150 ng/ml) i anestetičkih (1500–2000 ng/ml) doza S(+)-ketamina dovode do povećanja cerebralnog protoka krvi, malih promena u metaboličkoj potošnji kiseonika i metaboličkoj potrošnji glukoze. Kod bolesnika koji spontano dišu nakon primene ketamina, porast pCO₂ jeste jedan od faktora koji dovode do porasta intrakranijalnog pritiska¹². Međutim, u kontrolisanim uslovima, porast intrakranijalnog pritiska usled primene esketamina izbegnut je kontrolisanim ventilacijom ili hiperventilacijom, koje dovode do smanjenja pCO₂ u arterijskoj krvi, uz kontrolu srednjeg arterijskog pritiska (MAP)⁹⁴. Bar-Joseph⁹² i saradnici su ispitivali efekte ketamina na intrakranijalni pritisak kod trideset pacijenata uzrasta od 1–16 godina, koji su nakon traumatske povrede mozga stavljeni na mehaničku ventilaciju i kojima je obezbeđena osnovna sedacija, u formi kontinuirane primene midazolama (2–5 mcg/kg/min) i morfina (20–50 mcg/kg/h). Uočili su da po administraciji ketamina, intrakranijalni pritisak se snizio sa 25 ± 8,4 mmHg na 18 ± 8,5 mmHg. Cerebralni perfuzioni pritisak se takođe značajno promenio, sa 54,4 ± 11,7 na 58,3 ± 13,4 mmHg. Navedene promene pritiska desile se su u roku od 2 minuta od aplikacije ketamina.

U poslednjih nekoliko godina, sve više se razmatra o mogućim neuroprotektivnim i proapoptičkim efektima ketamina, kao i o dozno-zavisnoj

neurodegenerativnoj toksičnosti. Posebno treba voditi računa o teoretski mogućoj dozno-zavisnoj neurotoksičnosti ketamina prilikom primene kod dece i odojčadi^{95,96}. Eksperimentalne i kliničke studije ustanovile su da ketamin poseduje i antiinflamatorna svojstva, odnosno da inhibiše oslobađanje prozapaljenskih citokina, poput interleukina 6 i TNF-α (tumor necrosis factor α)⁹⁷. Antinflatorni odgovor esketamina mogao bi biti odgovoran za antihiperalgezične efekte¹⁰. Esketamin poseduje potencijalne neuroprotektivne efekte zahvaljujući redukciji glutamatne eksitotoksičnosti, antiinflamatornim dejstvima, smanjivanjem aktivacije mikroglija, smanjivanjem stvaranja proinflamatornih citokina (TNF-α, IL-6) i blokadom sprovođenja talasa depolarizacije⁹⁸. (Međutim, neophodno je sprovesti dalja istraživanja u pravcu korisnih neuroprotektivnih efekata S(+)-ketamina, posebno kada se uzme u obzir da postoje naznake neurotoksičnosti S(+)-ketamina u pedijatrijskoj populaciji⁹⁹. Postoje samo eksperimentalni podaci o mogućim imunomodulatornim doprinosnim efektima esketamina⁹⁷.

Kod bolesnika sa životno ugrožavajućom astmom i akutnim napadom bronhospazma, ketaminski uvod u anesteziju predstavlja jedan od najsigurnijih postupaka indukcije anestezije¹⁰⁰. Upotreba ketamina je preferirana kod pacijenata sa nekontrolisanim ili aktivnom astmom, kojima je neophodna mehanička potpora^{12,14,100}. Kod bolesnika sa HOBP, S(+)-ketamin je pogodan za indukciju anestezije i intubaciju, kao i za održavanje analgosedacije već intubiranih pacijenata. Dodatna prednost, pored bronhodilatatornog efekta jeste izostanak oslobađanja histamina nakon primene S(+)-ketamina, što je u suprotnosti sa histaminoliberatnim efektima opioida⁸. Kod bolesnika kod kojih se razvio bronhospazam ili su u aktivnom napadu astme, primena ketamina u dozi od 0,1–0,2 mg/kg, praćena infuzijom ketamina od 0,15–2,5 mg/kg/h, može dovesti do rezolucije tegoba^{9,22}. U lečenju COVID bolesnika sa ARDS-om, prilikom intravenske primene S(+)-ketamina, uz inhalacioni sevofluran, uočeno je da se lakše postizala adekvatna dubina sedacije i nivoi ventilacije, kao i dobro podnošenje položaja pronacije. S(+)-ketamin se primenjivao intravenski, kontinuirano, u dozi od 0,2–0,4 mg/kg/h¹⁰¹.

Bolesnici na mehaničkoj ventilaciji zahtevaju analgeziju sa sedacijom odgovarajuće dubine¹⁰². Ketamin je bezbedan i efikasan u postizanju

adekvatne dubine sedacije ukoliko ostali medikamenti (benzodijazepini, barbiturati, propofol, α_2 -agonisti) nisu obezbedili adekvatnu dubinu ili u obliku rotacije medikamenata u održavanju sedacije^{103,104}. Optimalna doza ketamina za kontinuiranu upotrebu u jedinicama pedijatrijske intenzivne terapije za sedaciju dece je u rasponu od 0,2–6 mg/kg/h, u zavisnosti od željenog delovanja (ciljani nivo sedacije, prevencija tolerancije na opioide i benzodijazepine) i željenog kliničkog toka^{103,105}. Dodatno, ketamin se u JIT može primeniti u sastavu multimodalnog terapijskog pristupa, kako bi se smanjila doza i upotreba opioida i benzodijazepina, te samim tim i njihova neželjena delovanja¹⁰⁶.

Uzevši u obzir kardiovaskularnu stabilnost, brz početak delovanja, kratko vreme delovanja, antinflamatorni i antitrombogeni efekat, ketamin je možda i anestetik prvog izbora kod bolesnika sa opekotinama¹⁰⁷. Obezbeđuje manju bolnost tokom uklanjanja nekrotičnog tkiva, ekcizije, previjanja i uzimanja i postavljanja grafta za opečene površine, i bezbedan je i dobro tolerisan kod dece¹⁰⁸. Ukoliko se opečenom bolesniku ne može intravenski primeniti ketamin, intramuskularni put je odgovarajuća alternativa¹⁴. Ketamin se primenjuje za intra- i postoperativnu analgeziju opečenih bolesnika¹⁰⁸. Midazolam i ketamin su najčešće upotrebljavani medikamenti za sedaciju neintubiranih i intubiranih opečenih bolesnika¹⁰⁹. Jedna studija je upoređivala sedaciju bolesnika sa opekotinama kombinacijom propofola i ketamina u odnosu na propofol i fentanil, i ustanovila da su bolesnici koji su primali ketamin bili manje nemirni tokom same procedure previjanja¹¹⁰. Gündüz i saradnici¹⁰⁸ su ispitali primenu ketamina, kombinacije ketamin/deksmedetomidin i ketamin/midazolam za previjanje bolesnika sa opekotinama. Tokom prvog sata, skor sedacije je bio značajno viši kod primene ketamina i deksmedetomidina. Samo trajanje analgesedacije je bilo značajno duže kod bolesnika koji su primali ketamin i deksmedetomidin u odnosu na ketamin i midazolam.

Upotreba ketamina kod bolesnika sa ishemijskom bolesti srca mora biti oprezna, s obzirom na stimulaciju simpatičkog nervnog sistema ketaminom²⁰. Ketamin je jedini intravenski anestetik koji podiže srednji arterijski pritisak i pri tome održava adekvatnim udarni volumen srca⁹⁷. Povoljan hemodinamski profil esketamina omogućava njegovu primenu nezavisno od vrste šoka^{111,112}. Na

osnovu navedenog, esketamin je vrlo dobar medikament za primenu „na terenu” (korišćen je kao anestetik za vreme Vijetnamskog rata). Mogućnost primene intravenskim, intramuskularnim, intraosealnim, intranazalnim ili čak supkutanim putem, brz početak anestezije nakon primene, veliki terapijski indeks, kao i mogućnost primene esketamina kod osoba koje nisu gladovale, čine ga idealnim za uslove hitne medicinske pomoći⁸. U prehospitalnim hitnim uslovima, primena esketamina u nazalnu šupljinu u dozi od 1 mg/kg za odrasle i 1,5 mg/kg za decu, dovodi do uspešne kontrole bola, a sam put administracije je jednostavan i brz. Pod uslovom da se postigne adekvatna analgezija, samo par bolesnika ispoljava vrtoglavicu, dok su ostala neželjena delovanja relativno retka^{113,114}.

Esketamin se primenjuje kao dodatni anestetik zajedno sa opioidima i propofolom za izvođenje digestivnih endoskopskih dijagnostičkih i kurativnih postupaka, pomoću kojeg se i smanjuje upotreba opioida i propofola ili čak zamenjuje upotreba opioida esketaminom⁵¹. Eberl i saradnici²⁶ su ispitali efikasnost sedacije za ERCP kombinacije S(+)-ketamina i propofola u odnosu na alfentanil i propofol. Ustanovili su da je grupa bolesnika koja je primala S-enantiomer dobila i statistički značajno niže doze propofola u odnosu na drugu grupu (8,3 mg/kg/h naspram 10,5 mg/kg/h). Primena ketamina zajedno sa propofolom je uobičajena za potrebe izvođenja MRI pregleda dece¹¹⁵.

Refrakterni epileptički status karakteriše neuspeh kupiranja napada lekovima prve linije (obično benzodijazepinima), kao i lekovima druge linije (barbiturati, propofol, antikonvulzivi). Sam napad karakteriše internalizacija i smanjenje raspoloživih GABA-A receptora, kao i povećan broj NMDA receptora, što bi moglo objasniti efikasnost S(+)-ketamina za kupiranje statusa. Doze esketamina neophodne za kupiranje epileptičkog statusa su 1,5 mg/kg intravenski na svakih 3–5 minuta do prekida statusa, uz maksimalno dozvoljenu primenu esketamina od 4,5 mg/kg¹¹⁶. Inicijalna infuzija esketamina je 1,2 mg/kg/h, uz doze održavanja od 0,3–7,5 mg/kg/h, ali postoje zapisi primene esketamina i do 10 mg/kg/h^{116,117}. Primenjen u dozi od 40 mcg/kg/min kod dece, pokazao se prilično efikasnim u okončanju napada¹¹⁸.

Uvod u anesteziju ketaminom uzrokuje diskretan porast intraokularnog pritiska i nije klinički značajan¹⁸. Ipak, ne preporučuje se kod hirurgija

na otvorenom oku i glaukoma²⁵. Ketamin se ne preporučuje kod hipertenzije, moždanog udara, ozbiljnih kardioloških stanja, preeklampsije, eklampsije i akutne porfirije¹¹⁹. Kod shizofrenije se takođe ne savetuje. Primena ketamina je kontraindikovana kod odojčadi mlađe od tri meseca, s obzirom na povećan rizik od razvoja laringospazma^{9,20,58}.

Usled mogućih psihodeličnih dejstava, ketamin jeste medikament kod kojeg postoji mogućnost zloupotrebe^{120,121}. Iako postoji mogućnost zloupotrebe ketamina, u brojnim slučajevima nije opisan razvoj tolerancije i psihomimetskog efekta nakon dugotrajne upotrebe ketamina¹²². Ipak, neki autori navode da je moguć zaostatak u formi promena ponašanja, apatije, povučenosti, separacione anksioznosti, insomnije i promene apetita¹²³.

Zaključak

Uzevši u obzir bolji farmakološki profil S(+)-ketamina u odnosu na racemsku mešavinu ketamina, S-enantiomer jeste anestetik/sedativ izbora. Indikovano je za uvod u anesteziju, a može se primeniti i za održavanje opšte anestezije. S(+)-ketamin predstavlja adekvatan sedativ za izvođenje proceduralnih sedacija, a kod pacijenata sa opekotinama, može se smatrati medikamentom prvog izbora. Dodatno, sve više pronalazi primenu u kupiranju životno ugrožavajućih stanja, poput statusa asthmaticusa i statusa epilepticusa, kao i u brzom terminaciji teških depresivnih epizoda i suicidalnih ideja. Sve su brojniji navodi da, uz adekvatnu sedaciju, ventilaciju i kontrolu vrednosti pCO₂, dovodi do smanjenja vrednosti intrakranijalnog pritiska, te da pacijenti sa akutnim moždanim traumama mogu da imaju benefite od uvođenja S(+)-ketamina u terapiju. Preporuka je da se S(+)-ketamin uvek kombinuje sa lekovima različitih grupa, od kojih je nezaobilazna primena benzodijazepina, najčešće midazolama. Posедуje bolji profil neželjenih delovanja u odnosu na racemsku mešavinu ketamina, a mogućnost kontrole neželjenih svojstava komedijacijom, čine ga bezbednim lekom u svakodnevnoj kliničkoj praksi.

Literatura:

1. Tang Y, Liu R, Zhao P. Ketamine: An update for obstetric anaesthesia. *Transl Perioper Pain Med* 2017; 4(4):1–12.
2. Domino EF. Taming the ketamine tiger. 1965. *Anaesthesiology* 2010; 113(3):678–84.
3. Lavender E, Hirasawa-Fujita M, Domino EF. Ketamine's dose related multiple mechanisms of actions: Dissociative anaesthetic to rapid antidepressant. *Behav Brain Res* 2020; 390:112631.
4. Li L, Vlisides PE. Ketamine: 50 years of modulating the mind. *Front Hum Neurosci* 2016; 10:612.
5. Committee on Drugs, Sedation on Anesthesiology. Guidelines for the elective use of conscious sedation, deep sedation, and general anesthesia in pediatric patients. *Pediatrics* 1985; 76:317–21.
6. American Society of Anesthesiologists Task Force on Sedation and Analgesia by Non-Anesthesiologists. Practice guidelines for sedation and analgesia by non-anesthesiologists. *Anesthesiology* 2002; 96:1004–17.
7. Sheehy KA, Lippold C, Rice AL, Nobrega R, Finkel JC, Quezado ZM. Subanesthetic ketamine for pain management in hospitalized children, adolescents, and young adults: A single-center cohort study. *J Pain Res* 2017; 10:787–95.
8. Trimmel H, Helbok R, Staudinger T, Jaksch W, Messerer B, Schöchl H, et al. S(+)-ketamine: Current trends in emergency and intensive care medicine. *Wien Klin Wochenschr* 2018; 130(9-10):356–66.
9. Kurdi MS, Theerth KA, Deva RS. Ketamine: Current applications in anesthesia, pain and critical care. *Anesth Essays Res* 2014; 8(3):283–90.
10. Abdollahpour A, Saffarieh E, Zoroufchi BH. A review on the recent application of ketamine in management of anesthesia, pain, and health care. *J Family Med Prim Care* 2020; 9(3):1317–24.
11. Simonini A, Brogi E, Cascella M, Vittori A. Advantages of ketamine in pediatric anesthesia. *Open Med* 2022; 17(1):1134–47.
12. Aroni F, Iacovidou N, Dontas I, Pourzitaki C, Xanthos T. Pharmacological aspects and potential new clinical applications of ketamine: Reevaluation of an old drug. *J Clin Pharmacol* 2009; 49(8):957–64.
13. Hana Z, Abdulla S, Alam A, Ma D. Ketamine: Old drug but new use for neuropathic pain. *Transl Perioper Pain Med* 2018; 5:1–13.
14. Bali A, Dang AK, Gonzalez DA, Kumar R, Asif S. Clinical uses of ketamine in children: A narrative review. *Cureus* 2022; 14(7):e27065.
15. Jonkman K, Duma A, Velzen M, Dahan A. Ketamine inhalation. *Br J Anaesth* 2017; 118(2):268–9.
16. Mion G, Villevielle T. Ketamine pharmacology: an update (pharmacodynamics and molecular aspects, recent findings). *CNS Neurosci Ther* 2013; 19(6):370–80.
17. Zanos P, Moaddel R, Morris PJ, Riggs LM, Highland JN, Georgiou P, et al. Ketamine and ketamine metabolite pharmacology: insights into therapeutic mechanisms. *Pharmacol Rev* 2018; 70(3):621–60.
18. Craven R. Ketamine. *Anaesthesia* 2007; 62 Suppl 1:48–53.
19. Cromhout A. Ketamine: its use in the emergency department. *Emerg Med (Fremantle)* 2003; 15(2):155–9.
20. Gales A, Maxwell S. Ketamine: Recent evidence and current uses. *WFSA, Tutorial 381*. 2018. Available from: www.wfsahq.org/resources/anaesthesia-tutorial-of-the-week.

21. Quibell R, Prummer EC, Mihalyo M, Twycross R, Wilcock A. Ketamine. *J Pain Symptom Manage* 2011; 41(3):640–9.
22. Goel S, Agrawal A. Ketamine in status asthmaticus: A review. *Indian J Crit Care Med* 2013; 17(3):154–61.
23. Jelen LA, Young AH, Stone JM. Ketamine: A tale of two enantiomers. *J Psychopharmacol* 2021; 35(2):109–23.
24. Ebert B, Mikkelsen S, Thorkildsen C, Borgbjerg FM. Norketamine, the main metabolite of ketamine, is a non-competitive NMDA receptor antagonist in the rat cortex and spinal cord. *Eur J Pharmacol* 1997; 333(1):99–104.
25. Bergam SA. Ketamine: review of its pharmacology and its use in pediatric anesthesia. *Anesth Prog* 1999; 46(1):10–20.
26. Eberl S, Koers L, van Hooft J, de Jong E, Hermandes J, Hollmann MW, et al. The effectiveness of a low-dose esketamine versus an alfentanil adjunct to propofol sedation during endoscopic retrograde cholangiopancreatography: A randomised controlled multicentre trial. *Eur J Anaesthesiol* 2020; 37(5):394–401.
27. White PF, Ham J, Way WL, Trevor AJ. Pharmacology of ketamine isomers in surgical patients. *Anesthesiology* 1980; 52(3):231–9.
28. White PF, Schuttler J, Shafer A, Stanski DR, Horai Y, Trevor AJ. Comparative pharmacology of the ketamine isomers: Studies in volunteers. *Br J Anaesth* 1985; 57(2):197–203.
29. Himmelseher S, Durieux M. Ketamine for perioperative pain management. *Anaesthesiology* 2005; 102(1):211–20.
30. Reves JG, Glass PS, Lubarsky DA, McEvoy MD. Intravenous nonopioid anesthetics. In: Miller RD, Fleisher LA, Hohns RA, et al, editors. *Miller's anesthesia*. 6th edition. Philadelphia: Elsevier; 2005. p.317–78.
31. Kharasch ED, Labroo R. Metabolism of ketamine stereoisomers by human liver microsomes. *Anesthesiology* 1992; 77(6):1201–7.
32. Ihmsen H, Geisslinger G, Schüttler J. Stereoselective pharmacokinetics of ketamine: R(-) ketamine inhibits the elimination of S(+) ketamine. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 70(5):431–8.
33. Doenicke A, Kugler J, Mayer M, Angster R, Hoffmann P. Ketamine racemate or S-(+)-ketamine and midazolam. The effect on vigilance, efficacy and subjective findings. *Anaesthesist* 1992; 41(10):610–8.
34. Engelhardt W. Recovery and psychomimetic reactions following S-(+)-ketamine. *Anaesthesist* 1997; 46(Suppl 1):538–42.
35. Pees C, Haas NA, Ewert P, Berger F, Lange PE. Comparison of Analgesic/Sedative Effect of Racemic Ketamine and S(+)-Ketamine during Cardiac Catheterization in Newborns and Children. *Pediatr Cardiol* 2003; 24(5):424–9.
36. Suzuki T, Aoki T, Kato H, Yamazaki M, Misawa M. Effects of the 5-HT₃ receptor antagonist ondansetron on the ketamine- and dizocilpine-induced place preferences in mice. *Eur J Pharmacol* 1999; 385(2):99–102.
37. Nagata A, Nakao SI, Miyamoto E, Inada T, Tooyama I, Kimura H, et al. Propofol inhibits ketamine-induced c-fos expression in the rat posterior cingulate cortex. *Anesth Analg* 1998; 87(6):1416–20.
38. Sleight J, Harvey M, Voss I, Denny B. Ketamine – More mechanisms of action than just NMDA blockade. *Trend Anaesth Crit Care* 2014; 4(2-3):76–81.
39. Benrath J, Brechtel C, Stark J, Sandkühler J. Low dose of S8(+)-ketamine prevents long-term potentiation of pain pathways under strong opioid analgesia in the rat spinal cord in vivo. *Br J Anaesth* 2005; 95(4):518–23.
40. Gomes FIF, Cuncha FQ, Cuncha TM. Peripheral nitric oxide signaling directly blocks inflammatory pain. *Biochem Pharmacol* 2020; 176:113862.
41. Hayashi Y, Kawaji K, Sun L, Zhang X, Koyano K, Yokoyama T, et al. Microglial Ca²⁺ activated K⁺ channels are possible molecular targets for the analgesic effects of S-ketamine on neuropathic pain. *J Neurosci* 2011;31(48):17370–82.
42. Treston G, Bell A, Cardwell R, Fincher G, Chand D, Cashion G. What is the nature of emergence phenomenon when using intravenous or intramuscular ketamine for paediatric procedural sedation? *Emerg Med Australas* 2009; 21(4):315–22.
43. Vollenweider FX, Leenders KL, Oye I, Hell D, Angst J. Differential psychopathology and patterns of cerebral glucose utilisation produced by (S)- and (R)-ketamine in healthy volunteers using positron emission tomography (PET). *Eur Neuropsychopharmacol* 1997; 7(1):25–38.
44. Kress HG. [Mechanisms of action of ketamine]. *Anaesthesist* 1997; 46(Suppl 1):S8–19.
45. Annetta MG, Iemma D, Garisto C, Tafani C, Proietti R. Ketamine: new indications for an old drug. *Curr Drug Targets* 2005; 6(7):789–94.
46. White PF, Way WL, Trevor AJ. Ketamine – its pharmacology and therapeutic uses. *Anesthesiology* 1982; 56(2):119–36.
47. Shah S, Apuya J, Gapalakrishnan S, Martin T. Combination of oral ketamine and midazolam as premedication for a severely autistic and combative patient. *J Anesth* 2009; 23(1):126–8.
48. Dolansky G, Shah A, Mosdossy G, Reider M. What is the evidence for the safety and efficacy of using ketamine in children? *Pediatr Child Health* 2008; 13(4):307–8.
49. Lener MS, Niciu MJ, Ballard ED, Park M, Park LT, Nugent AC, et al. Glutamate and gamma-aminobutyric acid systems in the pathophysiology of major depression and antidepressant response to ketamine. *Biol Psychiatry* 2017; 81(10):886–97.
50. Yang C, Kobayashi S, Nakao K, Dong C, Han M, Qu J, et al. AMPA receptor activation-independent antidepressant action of ketamine metabolite (S)-norketamine. *Biol Psychiatry* 2018; 84(8):591–600.
51. Zhang XX, Zhang NX, Liu DX, Ding J, Zhang YN, Zhu ZQ. Research advances in the clinical application of esketamine. *Ibrain* 2022; 8:55–67.
52. White PF, Elig MR. Intravenous anaesthetics. In: Barash PG, editor. *Clinical Anaesthesia*. 6th ed. China: Lippincott Williams and Wilkins; 2013. p. 478–500.
53. Drummond GB. Comparison of sedation with midazolam and ketamine: effects on airway muscle activity. *Br J Anaesth* 1996; 76(5):663–7.
54. Green SM, Clem KJ, Rothrock SG. Ketamine safety profile in the developing world: survey of practitioners. *Acad Emerg Med* 1996; 3(6):598–604.

55. Akhondzadeh R, Ghomeishi A, Nesioonpour S, A comparison between the effects of propofol-fentanyl with propofol-ketamine for sedation in patients undergoing endoscopic retrograde cholangiopancreatography outside the operating room. *Biomed J* 2016; 39(2):145–9.
56. Kölbel CB, Rippel K, Klar H, Singer MV, van Ackern K, Fiedler F. Esophageal motility disorders in critically ill patients: a 24-hour maometric study. *Intensive Care Med* 2000; 26(10):1421–7.
57. Green SM, Krauss B. Clinical practice guideline for emergency department ketamine dissociative sedation in children. *Ann Emerg Med* 2004;44(5):460–71.
58. Bhutta AT. Ketamine: a controversial drug for neonates. *Semin Perinatol* 2007; 31(5):303–8.
59. Irvani M, Wald SH. Dexmedetomidine and ketamine for fiberoptic intubation in a child with severe mandibular hypoplasia. *J Clin Anesth* 2008; 20(6):455–7.
60. Paterson NA. Management of an unusual pediatric difficult airway using ketamine as a sole agent. *Paediatr Anaesth* 2008; 18(8):785–8.
61. Coulter FL, Hannam JA, Anderson BJ. Ketofol simulations for dosing in pediatric anesthesia. *Pediatr Anesth* 2014; 24(8):806–12.
62. Rai K, Hegde AM, Goel K. Sedation in uncooperative children undergoing dental procedures: a comparative evaluation of midazolam, propofol and ketamine. *J Clin Pediatr Dent* 2007; 32(1):1–4.
63. Patel D, Talbot C, Luo W, Mulvaney S, Byrne E. The use of esketamine sedation in the emergency department for manipulation of paediatric forearm fractures: A 5 year study. *Injury* 2021; 52(6):1321–30.
64. Green SM, Krauss B. Pulmonary aspiration risk during emergency department procedural sedation-an examination of the role of fasting and sedation depth. *Acad Emerg Med* 2002; 9(1):35–42.
65. World Health Organisation (WHO). Ketamine, Update Review Report. Expert Committee on Drug Dependence Thirty-sixth Meeting Geneva; 2014. p. 16–20.
66. Sassano-Higgins S, Baron D, Juarez G, Esmaili N, Gold M. A review of ketamine abuse and diversion. *Depress Anxiety* 2016; 33(8):718–27.
67. Dallimore D, Herd DW, Short T, Anderson BJ. Dosing ketamine for pediatric procedural sedation in the emergency department. *Pediatr Emerg Care* 2008; 24(8):529–33.
68. Green SM, Rothrock SG, Lynch EL, Ho M, Harris T, Hestdalen R, et al. Intramuscular ketamine for pediatric sedation in the emergency department: safety profile in 1,022 cases. *Ann Emerg Med* 1998; 31(6):688–97.
69. Mosier JM, Joshi R, Hypes C, Pacheco G, Valenzuela T, Sakles JC. The physiologically difficult airway. *West J Emerg Med* 2015; 16(7):1109–17.
70. Marhofer P, Krenn CG, Plösch W, Wallner T, Glaser C, Koinig H, et al. S(+)-ketamine for caudal block in paediatric anaesthesia. *Br J Anaesth* 2000; 84(3):341–5.
71. Cook B, Grubb DJ, Aldridge LA, Doyle E. Comparison of the effects of adrenaline, clonidine and ketamine on the duration of caudal analgesia produced by bupivacaine in children. *Br J Anaesth* 1995; 75(6):698–701.
72. Hamp T, Baron-Stefaniak J, Krammel M, Reiter B, Langauer A, Stmpfl T, et al. Effect of intravenous S-ketamine on the MAC of sevoflurane: a randomised, placebo-controlled, double-blinded clinical trial. *Br J Anaesth* 2018; 121(6):1242–8.
73. Bliškov AN, Gulam D, Žaja M, Pogorelič Z. Total Intravenous Anesthesia with Ketofol versus Combination of Ketofol and Lidocaine for Short-Term Anesthesia in Pediatric Patients; Double Blind, Randomized Clinical trial of Effects and Recovery. *Children* 2022; 9(2):282.
74. Reich DL, Silvay G. Ketamine: an update on the first twenty five years of clinical experience. *Can J Anaesth* 1989; 36(2):186–97.
75. Burburan SM, Xisto DG, Rocco PR. Anaesthetic management in asthma. *Minerva Anesthesiol* 2007; 73(6):357–65.
76. Elia N, Tramèr MR. Ketamine and postoperative pain: a quantitative systematic review of randomised trials. *Pain* 2005; 113(1–2):61–70.
77. Sahyoun C, Cantais A, Gervais A, Bressan S, Löllgen R, Krauss B, et al. Pediatric procedural sedation and analgesia in the emergency department: surveying the current European practice. *Eur J Pediatr* 2021; 180(6):1799–1813.
78. Dal D, Celebi N, Elvan EG, Celiker V, Aypar U. The efficacy of intravenous or peritonsillar infiltration of ketamine for postoperative pain relief in children following adenotonsillectomy. *Paediatr Anaesth* 2007; 17(3):263–9.
79. Aspinall RL, Mayor A. A prospective randomized controlled study of the efficacy of ketamine for postoperative pain relief in children after adenotonsillectomy. *Paediatr Anaesth* 2001; 11(3):333–6.
80. Zgaia AO, Irimie A, Sandesc D, Vlad C, Lisencu C, Rogobete A, et al. The role of ketamine in the treatment of chronic cancer pain. *Clujul Med* 2015; 88(4):457–61.
81. Maher DP, Chen L, Mao J. Intravenous ketamine infusions for neuropathic pain management: a promising therapy in need of optimization. *Anesth Analg* 2017; 124(2):661–74.
82. Quan D, Wellish M, Gilden DH. Topical ketamine treatment of postherpetic neuralgia. *Neurology* 2003; 60(8):1391–2.
83. Noppers I, Niestars M, Swartjes M, Bauer M, Aarts L, Geleijnse N, et al. Absence of long-term analgesic effect from a short-term S-ketamine infusion on fibromyalgia pain: a randomized, prospective, double blind active placebo-controlled trial. *Eur J Pain* 2011; 15(9):942–9.
84. Sigtermans MJ, van Hilten JJ, Bauer MCR, Arbous SM, Marinus J, Sarton EY, et al. Ketamine produces effective and long-term pain relief in patients with Complex Regional Pain Syndrome Type 1. *Pain* 2009; 145(3):304–11.
85. Okon T. Ketamine: an introduction for the pain and palliative physician. *Pain Physician* 2007; 10(3):493–500.
86. Mizziara LE, Simoni RE, Esteves LO, Cangiani LH, Grillo-Filho GF, Paula AG. Efficacy of continuous s(+)-ketamine infusion for postoperative pain control: a randomized placebo-controlled trial. *Anesthesiol Res Pract* 2016; 2016:6918327.
87. Bornemann-Cimenti H, Wejbora M, Michaeli K, Edler A, Sandner-Kiesling A. The effects of minimal-dose versus low-dose S-ketamine on opioid consumption,

- hyperalgesia, and postoperative delirium: a triple-blinded, randomized, active- and placebo-controlled clinical trial. *Minerva Anesthesiol* 2016; 82(10):1069–76.
88. Crumrine RS, Nulsen FE, Weiss MH. Alterations in ventricular fluid pressure during ketamine anesthesia in hydrocephalus children. *Anesthesiology* 1975; 42(6):758–61.
89. Evans J, Rosen M, Weeks RD, Wise C. Ketamine in neurosurgical procedures. *Lancet* 1971; 1(7688):40–1.
90. Gardner AE, Dannemiller FJ, Dean D. Intracranial cerebrospinal fluid pressure in man during ketamine anesthesia. *Anesth Analg* 1972; 51(5):741–5.
91. Albanèse J, Arnaud S, Rey M, Thomachot L, Alliez B, Martin C. Ketamine decreases intracranial pressure and electroencephalographic activity in traumatic brain injury patients during propofol sedation. *Anesthesiology* 1997; 87(6):1328–34.
92. Bar-Joseph G, Guilburd Y, Tamir A, Guilburd JN. Effectiveness of ketamine in decreasing intracranial pressure in children with intracranial hypertension. *J Neurosurg Pediatrics* 2009; 4(1):40–6.
93. Långsjö JW, Maksimow A, Salmi E, Kaisti K, Aalto S, Oikonen V, et al. S-ketamine anesthesia increases cerebral blood flow in excess of the metabolic needs in humans. *Anesthesiology* 2005; 103(2):258–68.
94. Bourgoin A, Albanèse J, Wereszczynski N, Charbit M, Vialet R, Martin C. Safety of sedation with ketamine in severe head injury patients: comparison with sufentanil. *Crit Care Med* 2003; 31(3):711–7.
95. Choudhury D, Autry AE, Tolias KE, Krishnan V. Ketamine: neuroprotective or neurotoxic? *Front Neurosci* 2021; 15:672526.
96. Mellon RD, Simone AF, Rappaport BA. Use of anesthetic agents in neonates and young children. *Anesth Analg* 2007; 104(3):509–20.
97. Lange M, Bröking K, van Aken H, Hucklenbruch C, Bone HG, Westphal M. Role of ketamine in sepsis and systemic inflammatory response syndrome. *Anaesthesist* 2006; 55(8):883–91.
98. Chang LC, Raty SR, Ortiy J, Bailard NS, Mathew SJ. The emerging use of Ketamine for anesthesia and sedation in traumatic brain injury. *CNS Neurosci Ther* 2013; 19:390–5.
99. Yan J, Jiang H. Dual effects of ketamine: neurotoxicity versus neuroprotection in anesthesia for the developing brain. *J Neurosurg Anesthesiol* 2014; 26(2):155–60.
100. Gao M, Rejaei D, Liu H. Ketamine use in current clinical practice. *Acta Pharmacol Sin* 2016; 37(7):865–72.
101. Bansbach J, Wenz J, Kaufmann K, Heinrich S, Kalbhenn J. Sevoflurane in combination with esketamine is an effective sedation regimen in COVID-19 patients enabling assisted spontaneous breathing even during prone positioning. *Anesthesiol Intensive Ther* 2022; 54(1):23–9.
102. Vet NJ, Ista E, de Wildt SN, van Dijk M, Tibboel D, de Hoog M. Optimal sedation in pediatric intensive care patients: A systematic review. *Intensive Care Med* 2013; 39(9):1524–34.
103. Neunhoeffler F, Hanser A, Esslinger M, Icheva V, Kumpf M, Gerbig I, et al. Ketamine infusion as a countermeasure for opioide tolerance in mechanically ventilated children: A pilot study. *Paediatr Drugs* 2017; 19(3):289–65.
104. Heiberger AL, Ngorsuraches S, Olgun G, Luze L, Leimbach C, Madison H, et al. Safety and Utility of Continuous Ketamine Infusion for Sedation in Mechanically Ventilated Pediatric Patients. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2018; 23(6):447–54.
105. Golding CL, Miller JL, Gessouroun MR, Johnson PN. Ketamine Continuous Infusions in Critically Ill Infants and Children. *Ann Pharmacother* 2016; 50(3):234–41.
106. Howes MC. Ketamine for paediatric sedation/analgesia in the emergency department. *Emerg Med J* 2004; 21(3):275–80.
107. Ceber M, Salihoglu T. Ketamine may be the first choice for anesthesia in burn patients. *J Burn Care Res* 2006; 27(5):760–2.
108. Gündüz M, Sakallı Ş, Güneş Y, Kesiktaş E, Özcengiz D, Işık G. Comparison of effects of ketamine, ketamine-dexmedetomidine and ketamine-midazolam on dressing changes of burn patients. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2011; 27(2):220–4.
109. Hansen JK, Voss J, Ganatra H, Langner T, Chalise P, Stokes S, et al. Sedation and Analgesia During Pediatric Burn Dressing Change: A Survey of American Burn Association Centers. *J Burn Care Res* 2019; 40(3):287–93.
110. Tosun Z, Esmoğlu A, Coruh A. Propofol-ketamine vs propofol-fentanyl combinations for deep sedation and analgesia in pediatric patients undergoing burn dressing changes. *Paediatr Anaesth* 2008; 18(1):43–7.
111. Morris C, Perris A, Klein J, Mahoney P. Anaesthesia in haemodynamically compromised emergency patients: Does ketamine represents the best choice of induction agent? *Anaesthesia* 2009; 64(5):532–9.
112. De la Grandville B, Arroyo D, Walder B. Etomidate for critically ill patients. Con: Do you really want to weaken the frail? *Eur J Anaesthesiol* 2012; 29:511–4.
113. Johansson J, Sjöberg J, Nordgren M, Sandströme E, Sjöberg F, Zetterström H. Prehospital analgesia using nasal administration of S-ketamine – a case series. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2013; 21:38.
114. Rugg C, Woyke S, Voelckel W, Paal P, Ströhle M. Analgesia in adult trauma patients in physician-staffed Austrian helicopter rescue: a 12-year registry analysis. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2021; 29(1):28.
115. Schmitz A, Weiss M, Kellenberger C, Tuura ROG, Klaghofer R, Scheer I, et al. Sedation for magnetic resonance imaging using propofol with or without ketamine at induction in pediatrics—a prospective randomized double-blinded study. *Paediatr Anaesth* 2018; 28(3):264–74.
116. Grover EH, Nazzal Y, Hirsch LJ. Treatment of convulsive status epilepticus. *Curr Treat Options Neurol* 2016; 18(3):11.
117. Trinika E, Höfler J, Leitinger M, Brigo F. Pharmacotherapy for status epilepticus. *Drugs* 2015; 75(13):1499–521.
118. Rosati A, L'Erario M, Ilvento L, Cecchi C, Pisano T, Mirabile L, et al. Efficacy and safety of ketamine in refractory status epilepticus in children. *Neurology* 2012; 79(24):2355–8.
119. Sosipatros B, Sohag NS. Clinical Efficacy of Ketamine for treatment-resistant Depression. *Cureus* 2019; 11:e5189.

120. Nutt D, King LA, Saulsbury W, Blakemore C. development of a rational scale to assess the harm of drugs of potential misuse. *Lancet* 2007; 369(9566):1047–53.

121. Ozkana A, Okur M, Kaya M, Kaya E, Kucuk A, Erbas M, et al. Sedoanalgesia in pediatric daily surgery. *Int J Clin Exp Med* 2013; 6(7):576–82.

122. White MC, Karsli C. Long-term use of an intravenous ketamine infusion in a child with significant burns. *Pediatr Anaesth* 2007; 17(11):1102–4.

123. Pearce JI, Brousseau DC, Yan K, Hainsworth KR, Hoffmann RG, Drendel AL. Behavioral changes in children after emergency department procedural sedation. *Acad Emerg Med* 2018; 25(3):267–74.

VODIČ ZA AUTORE

„Srpski časopis anestezija i intenzivna terapija” (skraćeno SJAIT) predstavlja časopis koji objavljuje naučne i stručne članke o teorijskim i kliničkim aspektima anestezilogije, intenzivne terapije, reanimatologije i terapije bola. Časopis objavljuje i članke iz domena srodnih naučnih disciplina: kliničke farmakologije, kliničke fiziologije i patofiziologije, hirurgije, interne medicine, sudske medicine, urgentne medicine i drugih oblasti medicine koje se bave problemima vezanim za preoperativnu pripremu, anesteziju, reanimaciju, intenzivno lečenje i terapiju bola. Časopis se izdaje na srpskom i engleskom jeziku. Svi članci se recenziraju, a nakon prihvatanja za objavljivanje, svrstavaju se u jednu od sledećih **kategoriya**:

1. **Originalno istraživanje (Original article)**
2. **Metaanaliza (Meta-analysis)** – studija o studijama, predstavlja analitičko-sintetičku studiju većeg broja studija o nekoj značajnoj temi, uz analizu suprotstavljenih stavova i procenu praktične primenljivosti; dopušta preporuke i zaključivanje na osnovu tuđih podataka i mora imati jasno formulisan zaključak.
3. **Revijalni članak (Review article)** – razmatra neko savremeno, nerešeno ili kontradiktorno pitanje od teorijskog i praktičnog značaja, uz iznošenje sopstvenih rezultata istraživanja ili najnovijih važnih podataka iz literature. Konstrukcija članka je slobodna i nije obavezan zaključak, ali su poželjne kratke zaključne napomene sa jasnom porukom. Obuhvata i **mišljenje eksperata (Expert opinion)**
4. **Prikaz slučaja (Case report)**
5. **Pismo uredništvu (Letter to the Editor)** – može da se odnosi na tekstove objavljene u SJAIT časopisu, na teme od značaja za medicinsku praksu uopšte, kao i na knjige (monografije) od posebnog medicinskog značaja. Piše se slobodno, uz eventualno navođenje podataka iz literature. Objavljuje se prema odluci glavnog i odgovornog urednika.
6. **Izveštaji sa naučnih i stručnih skupova** – predstavljaju kratak prikaz rada skupa, uz isticanje najvažnijih referata ili zaključaka, odnosno preporuka od značaja za širi krug čitalaca SJAIT-a.
7. **Radovi iz istorije medicine** – konstrukcija članka je slobodna i nije obavezan zaključak, ali su poželjne kratke zaključne napomene sa jasnom porukom.

Autori se obavezuju da svoje tekstove, koji su primljeni za objavljivanje u našem časopisu (SJAIT), neće objaviti u nekoj drugoj publikaciji. Prihvatanjem objavljivanja u našem časopisu, autori predaju pravo na odobravanje preštampanja njihovog materijala vlasniku časopisa SJAIT.

Članci koji opisuju klinička istraživanja moraju da poštuju etičke standarde postavljene u Helsinškoj deklaraciji. Nije dozvoljena identifikacija bolesnika ni u pisanom niti u ilustrativnom materijalu. Neophodna je pismena saglasnost bolesnika za objavljivanje fotografskog materijala u kojem je angažovan. Ukoliko rad opisuje rezultate eksperimenta na životinjama, mora postojati jasna potvrda da su uslovi postupanja sa životinjama bili maksimalno humani.

Članci iz kategorije 1 moraju da imaju odobrenje **etičkog odbora** (institucije u kojoj je zaposlen glavni autor ili lokalnog regulatornog tela koje se bavi etičkim pitanjima u domenu istraživanja). Članci iz kategorije 4 moraju da imaju potpisan informisani pristanak od strane pacijenta, kojim se odobrava prikazivanje slučaja kroz objavljivanje u časopisu SJAIT.

Rukopise koji su prispeli elektronskim putem najpre pregleda tehnički urednik i ukoliko evidentira tehničke propuste (nepridržavanja „Vodiča za autore”), rukopis odmah vraća autoru za korespondenciju, radi korekcija propusta. Rukopise koji ispunjavaju tehničke kriterijume, pregleda glavni urednik, da li se tematikom uklapaju u uređivačku politiku, da li su stilski i jezički razumljivi. Ukoliko rukopis ne ispunjava te osnovne kriterijume, urednik može da odbije štampanje i pre (bez) recenziranja.

Rukopis se prihvata za objavljivanje tek nakon odluke dva anonimna recenzenta, koji će procenjivati svaki od prispelih radova.

Autori su dužni da jasno označe grafički materijal koji je pozajmljen iz drugih izvora. Preuzeti materijal neće biti objavljen ukoliko autor nije prethodno pribavio dozvolu za preštampavanje od izvornog urednika i izdavača i priložio je uz rukopis.

Opšta uputstva o izgledu teksta

Članak treba da bude napisan u Microsoft Office Word-u, formata A4. Potrebno je da se uredništvu pošalje tekst rukopisa, uključujući i dodatni ilustrativni/grafički materijal. Rukopisi se priređuju u skladu sa „Jedinstvenim zahtevima za pripremu rukopisa koji se podnose biomedicinskim časopisima” [„Uniform Requirements for Manuscripts (URM) Submitted to Biomedical Journals” (*British Medical Journal* 1991; **302**:338–341)]. URM može da se nađe i na internet adresi Međunarodnog komiteta urednika medicinskih časopisa: [The International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) – <http://www.icmje.org>].

- **Margine:** leva margina treba da bude 3,5 cm (1,5 inča), dok sve ostale (desna, gornja i donja) treba da budu 2,5 cm (1 inč). Ne bi trebalo da se koristi funkcija za poravnavanje desne ivice teksta! Trebalo bi kucati isključivo sa funkcijom *left-aligned*, uz korišćenje fonta Times New Roman 12. Potrebno je ostaviti jedan prazan red između pasusa. Nije potrebno povlačiti prvi red pasusa u desno! Originalno istraživanje, revijalni članci i metaanalize ne bi trebalo da pređu 5.000 reči, za prikaz bolesnika i za rad iz istorije medicine do 3.000 reči, a radovi za ostale rubrike do 1.000 reči, uključujući i strane sa priložima. Nazivi lekova se moraju označavati njihovim generičkim imenima.
- **Listovi treba da se obeleže** redom, arapskim brojevima, počevši od naslovne strane, zaključno sa zadnjim listom literature. Broj stranice se označava u donjem desnom uglu stranice.
- **Broj autora, koautora i saradnika u članku je ograničen na šest.** Ukoliko je u pitanju velika istraživačka ili multicentrična studija, dozvoljen je i veći broj saradnika, uz saglasnost uredništva.
- **Skraćenice** ne mogu da se koriste u naslovu i u podnaslovima, a preporučuje se da njihovo korišćenje u tekstu izbegnete kad god je to moguće. Ukoliko je skraćenica neizbežna, dajte njeno tumačenje u onom delu teksta gde se prvi put koristi.
- **Prilozi** – ukupan broj priloga (slike, tabele, grafikoni) ne bi trebalo da bude veći od 5, osim u izuzetnim slučajevima (ako je u pitanju neka nova tehnika koju je neophodno ilustrovati slikama i slično). Svaki prilog treba da sadrži numeraciju i jasan naslov na vrhu, a legendu (objašnjenje skraćenica) ili objašnjenje priloga na dnu. Potrebno je da se prilozi redom numerišu, arapskim ciframa (1, 2, 3...) i da se označi njihovo mesto u tekstu. Sve slike pošaljite u formatu JPEG i u rezoluciji 1024 x 768 piksela. Potrebno je da se svaki prilog pošalje na posebnoj stranici.

Pored samog rukopisa, neophodno je poslati i Ugovor o prenosu autorskih prava (koji se može pronaći na internet adresi: <http://sjait.uais.rs/sr/kako-poslati-rad/>), kao i Prateće pismo (*Cover letter*).

Prateće pismo (*Cover letter*) sadrži pismo potpisano od strane svih autora, u kome se potvrđuje da su svi autori materijala učestvovali u njegovoj izradi i da su upoznati/saglasni sa sadržajem poslate finalne verzije. U pismu treba posebno da se naglasi da **ne postoji konflikt interesa** nekog od autora članka. Ukoliko se utvrdi da konflikt interesa neosporno postoji, časopis zadržava pravo da o tome zatraži i objavi odgovarajuću izjavu autora ili da rukopis ne prihvati za objavljivanje. *Cover letter* sadrži i izjavu o nameri štampanja u časopisu SJAIT.

Izgled Pratećeg pisma (*Cover letter*) možete pronaći na internet adresi: <http://sjait.uais.rs/sr/kako-poslati-rad/>.

Naslovna strana – strana broj 1

Označite naslovnu stranu kao stranu 1 Vašeg rukopisa.

Odštampane naslov VELIKIM SLOVIMA, font 14 bold (**capitals**), preko sredine strane. Ispod naslova (u zagradi), potrebno je dati skraćeni naslov (*running title*) sa maksimalno 50 karaktera, uključujući i razmake (*space*).

Dalje ispod, potrebno je da se odštampaju puna imena i prezimena svih autora. Nije potrebno da se navode titule niti profesionalni status. Ispod imena autora, treba da se navedu puni nazivi ustanova iz kojih autori potiču. Ustanove numerisati rednim brojevima, koje treba povezati sa imenima autora (u superskriptu).

Zatim, treba navesti puno ime i prezime, adresu, e-mail, broj telefona i/ili faksa **autora korespondenta**. Sva dalja prepiska oko korektura, lektorisanja, prepravki rukopisa, itd. obavljaće se preko tog autora. Sve gorenavedene podatke ponoviti na novom listu, ali na engleskom jeziku.

Sažetak – samo za radove koji se u celosti šalju na srpskom jeziku (strana 2)

Ne sme da bude duži od 250 reči. Potrebno ga je započeti na prvoj sledećoj strani (strana 2), a za radove iz kategorije 1 i 2 mora biti strukturisan: Uvod, Metode, Rezultati i Zaključak. Za kategoriju 4 mora imati: Uvod, Prikaz slučaja, Zaključak. Za kategoriju 3 ne mora biti strukturisan, a u ostalim kategorijama sažetak ne mora da postoji. U sažetku ne bi trebalo koristiti skraćenice, niti citirati literaturu.

Na kraju strane 2 potrebno je navesti 3–5 ključnih reči na srpskom jeziku. Između ključnih reči koristite oznaku tačka sa zapekom (;). Ukoliko niste sigurni u korektnost Vaše terminologije ključnih reči, potražite internet adresu MedLine baze podataka: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/>. Američka Nacionalna medicinska biblioteka (National Library of Medicine) formirala je MeSH, kontrolisani rečnik medicinskih termina, koji se koristi za indeksiranje članaka uvrštenih u MedLine.

Summary – sažetak na engleskom jeziku (strana 3)

Ne sme da bude duži od 250 reči. Potrebno ga je započeti na prvoj sledećoj strani (strana 3) i za radove iz kategorije 1 i 2 mora biti strukturisan: *introduction, methods, results, conclusion*. Za kategoriju 4 mora imati: *introduction, case report, conclusion*. Za kategoriju 3 ne mora biti strukturisan, a u ostalim kategorijama *summary* ne mora da postoji. U sažetku ne bi trebalo koristiti skraćenice, niti citirati literaturu. Na kraju strane 3 potrebno je navesti 3–5 ključnih reči (*key words*) na engleskom jeziku.

Rukopis – strana 4

Za kategorije 1 i 2 treba da sadrži sledeće delove: uvod, cilj, metodologija, rezultati, diskusija, zaključak, literatura. Rukopis za kategoriju 4 treba da sadrži: uvod, prikaz slučaja, diskusija, zaključak. Kod ostalih kategorija konstrukcija članka je slobodna i nije obavezan zaključak, ali su poželjne kratke zaključne napomene sa jasnom porukom.

Poželjno je da rukopis bude napisan u trećem licu, u prošlom vremenu, uz izbegavanje pasivnih oblika glagola. Izbegavati reči stranog porekla (npr. umesto reči engleskog porekla „pacijent”, prikladnije je upotrebiti srpsku reč „bolesnik”), kao i zastarele nazive (npr. umesto „intenzivna nega”, savremenija terminologija je „jedinica intenzivnog lečenja”). Poželjno je konsultovati lektora (za srpski i za engleski jezik).

U okviru rukopisa, potrebno je da se podnaslovi formiraju na sledeći način:

- **Podnaslovi: Bold italikom** uz levu marginu, neposredno iznad pasusa kojem prethodi.
- **Uvod:** treba da je jasan, da ukazuje na suštinu problema. Potrebno je citirati referentnu literaturu u kojoj je problem obrađivan.

- **Cilj:** treba da sadrži jasno definisan problem istraživanja.
- **Metode:** opšte poznate metodološke postupke ne bi trebalo opisivati u detalje, već usmeriti potencijalnog čitaoca na referentne izvore. Ukoliko dajete nov metod ili modifikaciju postojećeg metoda istraživanja, trebalo bi da detaljno opišete metod. Neophodno je navesti metode korišćene u statističkoj analizi podataka.
- **Rezultati:** trebalo bi da budu precizni i jasni, statistički obrađeni. Rezultati merenja treba da se navode u SI jedinicama. Izuzetak se može napraviti kod rezultata merenja krvnog pritiska, koji se mogu izraziti u mmHg i merenja količine hemoglobina u krvi (g/dL). Nije poželjno koristiti tačke unutar skraćenica. Engleske skraćenice treba da odgovaraju: *Units, Symbols, and Abbreviations. A Guide for Biological and Medical Editors and Authors*, 5th edition (1994), Royal Society of Medicine Press, 1 Wimpole Street, London W1M 8AE, England, U.K.
- **Diskusija:** Rezultate treba diskutovati i uporediti sa rezultatima iz referentnih izvora. Na osnovu učinjenih poređenja, treba izvesti nekoliko ključnih zaključaka.
- **Zaključak:** treba da bude jasan i da proistekne iz ciljeva i rezultata istraživanja.

Izjave zahvalnosti (prva sledeća strana)

Ukoliko rukopis ima izjave zahvalnosti, potrebno ih je započeti na sledećoj numerisanoj strani.

Literatura (prva sledeća strana)

Spisak referentne literature potrebno je započeti na sledećoj numerisanoj strani. Reference treba numerisati redom kako se pojavljuju u tekstu. Potrebno je identifikovati reference u: tekstu rada, priložima i legendama, pomoću arapskih brojeva, koristiti *superscript*. Reference koje se pojavljuju samo u tabelama ili legendama vezanim za ilustracije treba numerisati shodno mestu pojavljivanja tabele/ilustracije. Ukoliko se jedna referenca više puta spominje u tekstu rada, označava se istim brojem. Sažeci (*summary*), prepiske i neobjavljene studije se ne mogu koristiti kao referentni izvori za navođenje referenci.

Reference se štampaju u obliku prihvaćenom od strane američke Nacionalne medicinske biblioteke (U. S. National Library of Medicine), a koji se koristi u *Index Medicus-u*. Vankuverska pravila precizno utvrđuju redosled podataka i znake interpunkcije. U svakoj pojedinačnoj referenci treba navesti inicijale i prezimena svih autora (ukoliko ih ima šest ili manje). Ako ima više od šest autora, navode se samo prva tri, posle čega se piše *et al*. Posle imena autora navodi se naslov članka, naslov časopisa, skraćen prema pravilima *Index Medicus-a*, godina štampanja, redni broj godišta (*the volume number*), broj prve i poslednje stranice referisanog članka. Iza naslova knjige, navodi se mesto gde je štampana, izdavač i godina štampanja.

Prilozi – tabele, grafikoni (prva sledeća strana)

Svaki prilog je potrebno odštampati na posebnoj stranici, sa zaglavljem iznad. Naslov priloga treba da je postavljen iznad priloga (*Align text left*) sa numeracijom priloga (Tabela broj___), koja se nalazi ispred naslova priloga. Ispod priloga može da se odštampa objašnjenje koje bliže određuje poreklo predstavljenih podataka. Ukoliko prilog sadrži skraćenice, potrebno je da se ispod priloga objasne skraćenice kroz formu legende. U tabelama bi trebalo da se koristi dvostruki prored (*double-spaced*). Ne treba slati fotografije snimljenih priloga (tabela i grafikona).

Slike (prva sledeća strana)

Sve slike posaljite u obliku JPEG u rezoluciji 1024 x 768 pixela.

Kompjuterska priprema teksta

- Svi tekstualni delovi rada moraju biti unutar jedinstvenog fajla.
- Pokušajte da izbegnete bilo kakvo formatiranje teksta. Drugim rečima, ne bi trebalo koristiti funkciju *style* Vašeg tekst-procesora.
- Ne bi trebalo da koristite taster: *carriage return* (enter) za prelazak u novi red teksta unutar jednog pasusa. Treba pustiti da tekst-procesor to sam odradi.
- Treba isključiti opciju/funkciju *hyphenation*.
- Potrudite se da ne koristite l (malo L) umesto 1 (jedan), O (veliko o) umesto 0 (nula) ili s (nemačko esszett) umesto ß (beta).
- Kako biste razdvojili podatke u tabelama, koristite taster: tab, a ne space.
- Ukoliko koristite editor tabela, proverite da se svaki podatak nalazi unutar svoje, jedinstvene ćelije. Ne bi trebalo koristiti taster: *carriage return* unutar ćelija.

Recenzija i Korekture

Nakon dobijanja mišljenja recenzenata, molimo Vas da u zadatom roku odgovorite na primedbe i/ili sugestije. Vaš odgovor se prosleđuje recenzentima i čeka se njihova odluka.

Molimo Vas, ukoliko želite da Vaš rukopis bude objavljen, da ga pripremite prema uputstvima i u elektronskom obliku pošaljete na sledeću e-mail adresu: journal.sjait@yahoo.com.

Svoje pismo naslovite na Uredništvo časopisa SJAIT. Sva komunikacija o statusu Vašeg poslatog rukopisa obavljaće se putem gorenavedene e-mail adrese.

GUIDE FOR the AUTHORS

Serbian Journal of Anesthesia and Intensive Therapy (SJAIT) is the official publication of the Serbian Association of Anesthesiologists and Intensivists. The Journal publishes scientific and professional work on theoretical and clinical aspects of anesthesiology, intensive therapy, resuscitation and pain therapy. The journal also publishes scientific work from other related scientific disciplines: clinical pharmacology, clinical physiology and pathophysiology, surgery, internal medicine, forensic medicine, emergency medicine and other fields of medicine dealing with problems related to preoperative preparation, anesthesia, resuscitation, intensive therapy and pain therapy. The journal is published in Serbian and English.

All articles are reviewed and upon acceptance for publication placed in one of the following **categories**:

1. Original Article

2. **Meta-analyses** – a study on studies, presents an analytic-synthetic study of a number of studies on an important topic, along with an analysis of opposing views and assessment of practical applicability; it allows recommendations and conclusions on the basis of other people's data and must have a clearly formulated conclusion.

3. **Review Articles** – considers a modern, unresolved or contradictory issue of theoretical and practical significance, presenting results of personal research or the latest salient data from the literature. The structure of the article is free and does not necessarily need a conclusion, but short concluding remarks with a clear message are desirable. These comprise **Expert Opinions**.

4. Case Reports

5. **Letters to the Editor** – can refer to articles published in the SJAIT journal, on topics of relevance to medical practice in general, as well as books (monographs) of particular medical importance. They are written in a free style, with possible reference to data from the literature. They are published at the discretion of the editor in chief.

6. **Reports from Scientific and Professional Meetings** – represent a brief overview of the meeting, with an emphasis on the most important papers or conclusions, and recommendations of relevance to a wider circle of SJAIT readers.

7. **Works from the History of Medicine** – the structure of the article is free and the conclusion is not mandatory, but brief concluding remarks with a clear message are desirable.

Authors cannot have the texts accepted for publication in our journal(SJAIT)published elsewhere. By agreeing to the publication in our journal, the authors grant the right for the permission for reprinting of their material to the owner of the SJAIT journal.

Articles describing clinical investigations must adhere to the principles of the Declaration of Helsinki. Identification of patients is not allowed either in written material or illustrations. A patient's written consent is compulsory for publication of photographic material which engages the patient. If a paper describes results of experiments on animals, there must be a clear confirmation that the animal treatment conditions were entirely humane.

Articles in category 1 are to have an approval of the **Ethics committee** (the institution where the main author is employed or of a local regulatory agency that deals with ethical issues in the field of research). Articles in category 4 are to have a signed informed consent by the patient, approving the case report through the publication in the SJAIT journal.

Received electronically sent manuscripts are first assessed by the technical editor, and if there are technical errors (failure to comply with the "Guide for Authors"), the manuscript will be immediately

returned to the corresponding author for the purpose of error corrections. Manuscripts that meet technical criteria are assessed by the chief editor so as to determine whether their theme fits into the editorial policy and whether the style and language are intelligible. If a manuscript does not meet these basic criteria, the editor may reject it for publication before (without) reviewing.

A manuscript is accepted for publication only after the decision has been made by two anonymous reviewers, who will assess each of the submitted papers.

Authors are required to clearly mark graphic material borrowed from other sources. The submitted material will not be published unless the author has previously obtained permission to reprint from the original editor and publisher and has attached it to the manuscript.

Presentation of the manuscripts

Manuscripts should be written in Microsoft Office Word, A4 format. It is necessary to send the manuscript text to the editorial board, along with additional illustration / graphic material. Manuscripts should be prepared in accordance with the “Uniform Requirements for Manuscripts (URM) Submitted to Biomedical Journals” *British Medical Journal* 1991; **302**:338–341). URM can be found on the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) web site: <http://www.icmje.org>.

- **Margins:** Left margin should be 3.5 cm (1.5 inches), while all others (right, top and bottom) should be 2.5 cm (1 inch). The function to align text right should not be used! Typing should be performed with *left-aligned* function, and Times New Roman 12 font should be used. It is necessary to leave a blank line between paragraphs. It is not necessary to indent the first line of the paragraph to the right! Original articles, review articles and meta-analyses should not exceed 5000 words, case reports and works from the history of medicine should have up to 3000 words, whereas works for other sections up to 1000 words, including pages with appendices. The names of drugs have to be marked using their generic names.
- **Pages should be numbered** with consecutive Arabic numerals, beginning with the title page, ending with the final page of references. The page number is indicated in the lower right corner of the page.
- **The number of authors, co-authors and collaborators** in an article is limited to six. If it is a large research or multi-center study, a larger number of collaborators are allowed, with the consent of the editorial board.
- **Abbreviations** should not be used in the title and in subheadings, and they should be avoided throughout the text, whenever possible. If an abbreviation is inevitable, it is necessary to give its interpretation, in that part of the text where it is first mentioned.
- **Appendices** – the total number of appendices (images, tables, graphs) should not exceed 5, save in exceptional cases (if it is a new technique which requires graphic illustrations and such like). Each appendix should contain a clear numbering and title at the top, the legend (explanation of abbreviations) or an explanation of the appendix at the bottom. Appendices should be numbered with consecutive Arabic numerals (1, 2, 3...), and their place in the text should be clearly marked. All figures should be sent in the form of images (JPEG), of 1024 x 768 pixels format. Each appendix must be sent on a separate page.

In addition to the manuscript, it is necessary to send Copyright Transfer Agreement (you can find it at the web site: <http://sjait.uais.rs/how-to-submit-an-article>) and Cover Letter (example you can also find at the web site: <http://sjait.uais.rs/how-to-submit-an-article>).

The cover letter contains a letter to the Editorial Board signed by all the authors, which confirms that all the authors have participated in preparing the manuscript and that they are all familiar / agreed with

the content of the submitted final version. The letter should specifically emphasize that there is no conflict of interest of any of the authors. If a conflict of interest undoubtedly exists, the journal reserves the right to request and publish an appropriate statement of the author or not to accept the manuscript for publication. The cover letter contains a statement of intent to publish in the SJAIT journal.

Cover Page – (page 1)

Mark the cover page as page 1 of your manuscript.

Print the title in CAPITAL LETTERS, font 14 bold (**capitals**) in the middle of the page. Under the title (in parentheses) give the abbreviated title, the so-called *running title*, of maximum 50 characters including spaces.

Further below, it is necessary to print the full name of all the authors. It is not necessary to give titles or professional statuses. Below the authors' names indicate the full name of the institution they come from. The institutions should be numbered with ordinal numbers, which should be linked to the names of the authors (in superscript).

Finally, the full name, address, e-mail, telephone and / or fax of the corresponding author should be specified. This author is responsible for all further correspondence to do with editing, proofreading, manuscript corrections, etc. All of the above information should be rewritten on a new page but in English.

Abstract – a summary in Serbian (page 2) – ONLY FOR SERBIAN LANGUAGE MANUSCRIPTS

The second page (page 2) should carry an abstract in Serbian. It should not be more than 250 words. Abstracts of manuscripts from categories 1 and 2 should be structured as follows: Introduction, Methods, Results, and Conclusion. For category 4 it must have: Introduction, Case Report, and Conclusion. Abstracts of manuscripts from category 3 do not need to be structured, and for other categories the abstract is optional. Abbreviations should not be used in the abstract, nor should it cite references.

At the end of page 2 it is necessary to provide 3–5 key words in Serbian.

Between key words semicolon (;) should be used. If you are not sure of the accuracy of the keywords terminology, please visit the MedLine database web address: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>. United States National Library of Medicine has generated MeSH, a controlled vocabulary of medical terms, which is used for indexing articles grouped in MedLine.

Summary – a summary in English (page 3)

The third page (page 3) should carry an abstract in Serbian. It should not be longer than 250 words. Summaries of manuscripts from categories 1 and 2 should be structured as follows: Introduction, Methods, Results, and Conclusion. For category 4 it must have: Introduction, Case Report, and Conclusion.

Summaries of manuscripts from category 3 do not need to be structured, and for other categories the summary is optional. Abbreviations should not be used in the summary, nor should it cite references.

At the end of page 3 it is necessary to provide 3–5 key words in English.

Manuscript (page 4)

For categories 1 and 2 the manuscript should contain the following sections: Introduction, Objective, Methodology, Results, Discussion, Conclusion, References. The manuscript for category 4 should contain: Introduction, Case Report, Discussion, and Conclusion. For other categories the manuscript structure is loose and the conclusion is optional, but short concluding remarks with a clear message are desirable.

Preferably, the manuscript should be written in the third person, in the past tense and avoid passive constructions. Avoid words of foreign origin as well as outdated terms (e.g. Instead of “intensive care”

use more modern terminology “intensive care unit”). It is desirable to consult a proof-reader or copy editor (in Serbian and English).

Within the manuscript subheadings should be formed as follows:

- **Subtitles:** *Bold italics* along the left margin, just above the paragraph they precede.
- **Introduction:** should be clear and point to the crux of the problem. It is necessary to cite reference literature where the problem has been addressed.
- **Objective:** should contain clearly defined research problem.
- **Methods:** universally known methodological procedures should not be described in detail; directing a potential reader to reference sources will suffice. If you are giving a new method or a modification of an existing research method, the method needs to be explained in detail. It is necessary to specify the methods used in the statistical analysis of data.
- **Results:** should be precise and clear, statistically analyzed. The measurement results should be given in SI units. An exception can be made when results of measurements of blood pressure are given, which can be expressed in mmHg and measuring of the amount of hemoglobin in the blood (g/dL). It is not advisable to use fullstops within an abbreviation. English abbreviations should comply with: *Units, Symbols and Abbreviations. A Guide for Biological and Medical Editors and Authors*, 5th edition (1994), Royal Society of Medicine Press, 1 Wimpole Street, London W1M 8AE, England, U.K.
- **Discussion:** It is necessary to discuss results and compare them with results from reference sources. According to comparisons made, it is necessary to draw several important conclusions.
- **Conclusion:** should be clear and drawn from the research objectives and results.

Acknowledgements (first following page)

If there are acknowledgements, they should start on the next numbered page.

References (first following page)

The list of reference literature should begin on the next numbered page. References should be numbered in the order they appear in the text. It is necessary to identify references: in the manuscript text, appendixes and legends with Arabic numerals using the “superscript”. References that appear only in tables or legends relating to illustrations should be numbered according to where the table / illustration is given. If a reference is mentioned several times in the text, it is marked with the same number. Summaries, correspondence and unpublished studies cannot be used as a reference source for citing references.

References are printed in the form accepted by the United States National Library of Medicine, which is used in *Index Medicus*. Vancouver style citations precisely determine the order of data and punctuation marks. Every individual reference should give the initials and surnames of all authors (if there are six or fewer). If there are more than six, only the names of the first three authors are given, and after that you should put *et al.* After the names of the authors you should enter the article title, the journal title abbreviated according to *Index Medicus*, the year of publication, the volume number, and the numbers of first and last pages of the referred article. When citing a book, after its title you should put place of publication, publisher and year.

Appendices (tables, graphs) (first following page)

Each appendix should be printed on a separate page with the header above. The appendix title should be placed above the appendix (Align text left), with the appendix number (Table ___) which is placed

before the appendix title. Below the appendix, an explanation can be printed that will give more detail on the origin of the data presented. If the appendix contains abbreviations, it is necessary to explain them below the appendix in the form of legend. Double-spacing should be used in tables. You should not send photos of recorded reports (tables and graphs).

Figures (first following page)

All figures should be sent in JPEG format, of 1024 x 768 pixels resolution.

Text presentation

- All parts of the text should be in a single file.
- Try to avoid any formatting. In other words, you should not be using your word processor “style” function.
- You should not be using “carriage return” (enter) to proceed to a new line of the text within a single paragraph. Text-processor should perform it automatically.
- It is necessary to disable “hyphenation” option / function.
- Be sure not to use l (lower case L) instead of 1 (one), O (capital o) instead of 0 (zero) or ß (German eszett) instead of β (beta).
- To separate data in tables, use the “tab”, not “space”.
- If you use table editor, make sure that each item is within its single cell. You should not use “carriage return” within cells.

Review and Correction

Upon receiving the review, please respond in a timely manner to the reviewers’ comments and / or suggestions. Your reply will be sent to the reviewers and their decision is then awaited.

If you would like to have your manuscript published, you are kindly asked to prepare it according to the instructions, and send it in electronic form to the following e-mail address: journal.sjait@yahoo.com.

Your letter should be addressed to SJAIT Editorial Board. The whole communication concerning the status of the sent manuscript will be carried out through the above e-mail address.