



**UNIVERZITET U BANJOJ LUCI
MEDICINSKI FAKULTET**



Suzana Šobot Novaković

**UTICAJ CILJANO KONTROLISANE
INFUZIJE PROPOFOLA NA FETALNI
OKSIDATIVNI STRES U TOKU
ANESTEZIJE ZA CARSKI REZ**

DOKTORSKA DISERTACIJA

Banja Luka, 2024.



UNIVERSITY OF BANJA LUKA
FACULTY OF MEDICINE



Suzana Šobot Novaković

**THE IMPACT OF TARGET-CONTROLLED
INFUSION OF PROPOFOL ON FETAL
OXIDATIVE STRESS DURING
ANESTHESIA FOR CESAREAN SECTION**

DOCTORAL DISSERTATION

Banja Luka, 2024.

Mentor: prof. dr Dragana Lončar-Stojiljković, vanredni profesor, Medicinski fakultet Univerziteta u Banjoj Luci

Naslov doktorske disertacije: Uticaj ciljano kontrolisane infuzije propofola na fetalni oksidativni stres u toku anestezije za carski rez

Rezime: Fiziološke promjene tokom trudnoće izazivaju povećanje oksidativnog stresa kako kod majke tako i kod fetusa. Ovo može imati negativan uticaj u trudnoći, povećavajući rizik od komplikacija tokom porođaja. Anestezija, koja se primjenjuje tokom carskog reza, može imati određene efekte koji utiču na povećanje nivoa oksidativnog stresa. Propofol, kao intravenski anestetik, poznat je po svojim antioksidativnim karakteristikama. Cilj ovog istraživanja bio je da se ispita uticaj ciljano kontrolisane infuzije propofola na nivo oksidativnog stresa kod fetusa tokom carskog reza i da se uporede njegovi efekti sa spinalnom i tiopental-sevofluran anestezijom. Aktuelno istraživanje je dizajnirano kao prospektivna, otvorena studija, koja je sprovedena na Klinici za anesteziju i intenzivno liječenje i Klinici za ginekologiju i akušerstvo Univerzitetskog kliničkog centra Republike Srpske u Banjoj Luci u periodu od novembra 2022. do februara 2024. godine. Prospektivno je ispitano devedeset zdravih trudnica sa urednom trudnoćom, koje su podvrgnute elektivnom carskom rezu i raspoređene u tri grupe: grupa S (spinalna) (n = 30), grupa P (propofol) (n = 30) i grupa TS (tiopental-sevofluran) (n = 30). U sklopu istraživanja prikupljeni su demografski i klinički podaci o pacijentkinjama, uzimani su uzorci venske krvi majki, umbilikalne venske krvi iz pupčanika i uzorak tkiva posteljice nakon porođaja. Analizirani su uzorci krvi i tkiva posteljice, pri čemu su urađene biohemijske analize i markeri oksidativnog stresa. U toku anestezije praćeni su vitalni parametri, kao i doze i koncentracije anestetika primijenjenih u toku anestezije. Dobijeni rezultati su analizirani i upoređeni između grupa. Na osnovu rezultata sprovedenog istraživanja, izvodi se zaključak da anestezija uz ciljano kontrolisanu infuziju propofola pokazuje značajne antioksidativne efekte kod majke kao i kod fetusa uz povoljan sigurnosni profil i postoperativni ishod. Ovi efekti propofola mogu biti posebno korisni u stanjima koja se odlikuju povišenim oksidativnim stresom.

Ključne riječi: oksidativni stres, propofol, carski rez, trudnoća, biomarkeri

Naučna oblast: Anesteziologija, reanimatologija i intenzivna medicina

Naučno polje: Medicina

Klasifikaciona oznaka za naučnu oblast prema CERIF šifarniku: B 590

Tip odabrane licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za način korišćenja sadržaja doktorske disertacije: Autorstvo – nekomercijalno – dijeliti pod istim uslovima

Mentor: Prof. Dr. Dragana Lončar-Stojiljković, Associate Professor, Faculty of Medicine, University of Banja Luka

Title of the doctoral dissertation: The Impact of Target-Controlled Infusion of Propofol on Fetal Oxidative Stress During Anesthesia for Cesarean Section

Abstract: Physiological changes during pregnancy increase oxidative stress in both mothers and fetuses. This can have negative impacts during pregnancy, increasing the risk of complications during delivery. Anesthesia used during cesarean sections can have certain effects that increase the levels of oxidative stress. Propofol, an intravenous anesthetic, is known for its antioxidant properties. The aim of this study was to investigate the impact of target-controlled infusion of propofol on the level of oxidative stress in fetuses during cesarean section and to compare its effects with spinal and thiopental-sevoflurane anesthesia. The current study was designed as a prospective, open-label study conducted at the Clinic for Anesthesia and Intensive Care and the Clinic for Gynecology and Obstetrics of the University Clinical Centre of the Republic of Srpska in Banja Luka, from November 2022. to February 2024. Ninety healthy pregnant women with healthy pregnancies who underwent elective cesarean section were prospectively examined and divided into three groups: Group S (spinal) (n = 30), Group P (propofol) (n = 30), and Group TS (thiopental-sevoflurane) (n = 30). Demographic and clinical data of the patients were collected, venous blood samples from mothers, umbilical venous blood samples from the umbilical cord, and placental tissue samples after delivery were taken. Blood and placental tissue samples were analyzed, including biochemical analyses and oxidative stress markers. Vital parameters were monitored during anesthesia, as well as doses and concentrations of anesthetics administered during anesthesia. The obtained results were analyzed and compared between groups. Based on the results of the conducted study, it is concluded that anesthesia with target-controlled infusion of propofol shows significant antioxidant effects in both mothers and fetuses, with a favorable safety profile and postoperative outcome. These effects of propofol may be particularly beneficial in conditions characterized by increased oxidative stress.

Keywords: oxidative stress, propofol, cesarean section, pregnancy, biomarkers

Scientific Field: Anesthesiology, Resuscitation, and Intensive Care Medicine

Scientific Discipline: Medicine

Classification Code for Scientific Field According to CERIF Classification: B 590

Type of the selected licence of the Creative Commons how to use the content of the doctoral dissertation: Attribution-NonCommercial-ShareAlike

Ova doktorska teza je realizovana:

- *istraživačkim radom na Klinici za anesteziju i intenzivno liječenje i Klinici za ginekologiju i akušerstvo UKC RS u Banjoj Luci, pod rukovodstvom mentora prof. dr Dragane Lončar-Stojilković,*
- *istraživačkim radom u laboratoriji Centra za biomedicinska istraživanja Medicinskog fakulteta Univerziteta u Banjoj Luci, koji su omogućili prof. dr Ranko Škrbić, prof. dr Miloš Stojilković i prof. dr Snežana Uletilović.*

ZAHVALNICA

Izražavam duboku zahvalnost svom mentoru, prof. dr Dragani Lončar-Stojiljković, za njenu neizmjernu podršku, stručne savjete i vođenje tokom cijelog istraživačkog procesa. Njena posvećenost i znanje bili su ključni za uspjeh ovog rada.

Posebnu zahvalnost dugujem i prof. dr Ranku Škrbiću, dekanu Medicinskog fakulteta, i prof. dr Milošu Stojiljkoviću za njihovu podršku i povjerenje tokom mog istraživačkog rada.

Zahvalnost dugujem i članovima komisije za njihovo vrijeme, trud i korisne sugestije koje su značajno doprinijele kvalitetu ove disertacije.

Zahvaljujem se i svim kolegama sa Medicinskog fakulteta Univerziteta u Banjoj Luci, kao i osoblju Klinike za anesteziju i intenzivno liječenje i Klinike za ginekologiju i akušerstvo Univerzitetskog kliničkog centra Republike Srpske, na njihovoj pomoći i saradnji tokom sprovođenja istraživanja. Takođe, želim da izrazim posebnu zahvalnost kolegama iz laboratorije Centra za biomedicinska istraživanja prof. dr Snežani Uletilović, višem asistentu Nebojši Mandić-Kovačeviću i višem laborantu Tanji Cvjetković za njihov veliki trud, posvećenost i stručnost u obradi i analizi uzoraka. Njihov rad je bio od suštinskog značaja za uspjeh ovog istraživanja.

Neizmjerno sam zahvalna svojoj porodici i prijateljima, a posebno svom suprugu Miroslavu i sinu Filipu za njihovu ljubav, razumijevanje i podršku tokom svih godina studiranja i istraživanja. Bez njihove podrške, ovaj rad ne bi bio moguć.

Na kraju, zahvaljujem se svim pacijentkinjama koje su učestvovalе u ovom istraživanju. Njihova saradnja i strpljenje bili su od suštinskog značaja za realizaciju ovog rada.

Autor

Suzana Šobot Novaković

Sadržaj

POPIS SKRAĆENICA

1. UVOD	1
1.1. FIZIOLOŠKE I ANATOMSKE PROMJENE U TRUDNOĆI	3
1.1.1. Promjene kardiovaskularnog sistema u trudnoći	3
1.1.2. Promjene respiratornog sistema u trudnoći	4
1.1.3. Promjene reoloških karakteristika krvi tokom trudnoće	5
1.1.4. Promjene nervnog sistema u trudnoći	6
1.1.5. Promjene gastrointestinalnog sistema u trudnoći	6
1.2. ANESTEZIOLOŠKE IMPLIKACIJE FIZIOLOŠKIH I ANATOMSKIH PROMJENA U TRUDNOĆI	6
1.2.1. Kardiovaskularni sistem	6
1.2.2. Respiratorni sistem	7
1.2.3. Hematološki i imuni sistem	7
1.2.4. Nervni sistem	8
1.2.5. Gastrointestinalni sistem	8
1.3. OKSIDATIVNI STRES	9
1.3.1. Reaktivne vrste kiseonika	9
1.3.2. Antioksidativni enzimi	10
1.3.3. Mjerenje oksidativnog stresa u tkivima i organima	11
1.3.4. Efekti oksidativnog stresa u tkivima i organima	13
1.4. OKSIDATIVNI STRES U TRUDNOĆI	14
1.4.1. Oksidativni stres kod fetusa i novorođenčeta	15
1.4.2. Mjerenje biomarkera OS-a u trudnoći	16
1.5. UTICAJ HIRURGIJE NA NASTANAK OKSIDATIVNOG STRESA	17
1.6. UTICAJ ANESTEZIJE NA OKSIDATIVNI STRES	19
1.6.1. Kliničke karakteristike propofola	19
1.6.2. Kliničke karakteristike tiopentala	22
1.6.3. Kliničke karakteristike inhalatornih anestetika	24
1.6.4. Uticaj različitih anestezioloških tehnika na OS	25

1.7. CILJANO KONTROLISANA INFUZIJA PROPOFOLA I BIS MONITORING	26
2. RADNA HIPOTEZA STUDIJE	28
3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA	29
4. MATERIJAL I METODE	30
4.1. DIZAJN STUDIJE I UČESNICI	30
4.2. POSTUPCI U TOKU ANESTEZIJE	31
4.3. POSTUPCI UZIMANJA UZORAKA KRVI	32
4.4. VARIJABLE MJERENE U STUDIJU	33
4.5. ODREĐIVANJE HEMATOLOŠKIH PARAMETARA I GASNIH ANALIZA	33
4.6. ODREĐIVANJE PARAMETARA OKSIDATIVNOG STRESA U HEMOLIZATU I HOMOGENIZATU TKIVA	33
4.7. STATISTIČKA ANALIZA	34
4.8. ETIČKA PITANJA	34
5. REZULTATI	35
5.1. OPŠTE KARAKTERISTIKE TRUDNICA I NEONATUSA	35
5.1.1. Demografske karakteristike	35
5.1.2. Hronična oboljenja trudnica	37
5.2. OPŠTI PODACI O OPERATIVNOM ZAHVATU	38
5.2.1. Vremenski intervali tokom operativnog zahvata	38
5.2.2. Potrošnja fenilefrina, oksitocina i kristaloida	39
5.3. VRIJEDNOSTI INTRAOPERATIVNIH HEMODINAMSKIH PARAMETARA KOD PORODILJA	40
5.3.1. Srednji arterijski pritisak (SAP) majki u toku operativnog zahvata	40
5.3.2. Srčana frekvencija (SF) majki u toku operativnog zahvata	41
5.4. DOZE ANESTETIKA I VRIJEDNOSTI BISPEKTRALNOG INDEKSA U TOKU ANESTEZIJE	42

5.5. VRIJEDNOSTI HEMATOLOŠKIH I BIOHEMIJSKIH PARAMETARA	
KOD NOVOROĐENČADI	43
5.5.1. Nalazi umbilikalne venske krvi kod novorođenčadi	43
5.5.2. Zapaljenski parametri kod neonatusa	44
5.6. VRIJEDNOSTI HEMATOLOŠKIH I BIOHEMIJSKIH PARAMETARA	
KOD MAJKI	45
5.6.1. Gasne analize i metabolički status iz venske krvi majki	45
5.6.2. Zapaljenski parametri kod majki	46
5.7. VRIJEDNOSTI PARAMETARA OKSIDATIVNOG STRESA U	
HEMOLIZATU KRV I MAJKI	48
5.7.1. Indeks lipidne peroksidacije (TBARS)	48
5.7.2. Vrijednosti nitrita (NO_2^-)	51
5.7.3. Vrijednosti vodonik-peroksida (H_2O_2)	54
5.7.4. Vrijednosti superoksid anjon radikala (O_2^-)	57
5.7.5. Aktivnost SOD	60
5.7.6. Vrijednost GSH	63
5.7.7. Aktivnost CAT	66
5.8. VRIJEDNOSTI PARAMETARA OKSIDATIVNOG STRESA U	
HEMOLIZATU KRV I PUPČANIKA	69
5.8.1. Indeks lipidne peroksidacije (TBARS)	69
5.8.2. Vrijednosti nitrita (NO_2^-)	71
5.8.3. Vrijednost vodonik-peroksida (H_2O_2)	72
5.8.4. Vrijednosti superoksid anjon radikala (O_2^-)	73
5.8.5. Aktivnost SOD	74
5.8.6. Vrijednost GSH	75
5.8.7. Aktivnost CAT	76
5.9. VRIJEDNOSTI PARAMETARA OKSIDATIVNOG STRESA U	
HOMOGENATU POSTELJICE	77
5.9.1. Indeks lipidne peroksidacije (TBARS)	77
5.9.2. Aktivnost SOD	78
5.9.3. Vrijednost GSH	79
5.9.4. Aktivnost CAT	80

5.10. KLINIČKI ISHOD NEONATUSA	81
5.11. KLINIČKI ISHOD MAJKI	83
5.12. ZADOVOLJSTVO PACIJENTKINJA ANESTEZIJOM I	
INTRAOPERATIVNA SVJESNOST	84
5.12.1. Zadovoljstvo pacijentkinja i neželjeni efekti anestezije	84
5.12.2. Intraoperativna svjesnost u toku anestezije	89
6. DISKUSIJA	92
6.1. ANALIZA INTRAOPERATIVNIH PARAMETARA	93
6.2. ANALIZA HEMATOLOŠKIH I BIOHEMIJSKIH PARAMETARA	96
6.3. ANALIZA BIOMARKERA OKSIDATIVNOG STRESA	99
6.4. KLINIČKI ISHOD MAJKI I NEONATUSA	104
6.5. INTRAOPERATIVNA SVJESNOST ZA VRIJEME OPŠTE ANESTEZIJE I	
NEŽELJENI EFEKTI ANESTEZIJE	106
6.5.1. Intraoperativna svjesnost za vrijeme opšte anestezije za carski rez	106
6.5.2. Neželjeni efekti anestezije	109
7. ZAKLJUČCI	111
8. LITERATURA	113
9. BIOGRAFIJA	131
PRILOG A	133
PRILOG B	134
PRILOG C	135
PRILOG D	136
PRILOG E	137
PRILOG F	138

POPIS SKRAĆENICA

CR –	carski rez
TCI –	ciljano kontrolisana infuzija (<i>eng. target controlled infusion</i>)
OS –	oksidativni stres
ROS –	reaktivne kiseonične vrste (<i>eng. reactive oxygen species</i>)
FRC –	funkcionalni rezidualni kapacitet (<i>eng. functional residual capacity</i>)
V/Q –	ventilacijsko-perfuzijski nesrazmjer
pO ₂ –	parcijalni pritisak kiseonika
PaCO ₂ –	parcijalni pritisak ugljen-dioksida u arterijskoj krvi
RS –	Rapid Sequence Induction
O ₂ ^{·-} –	superoksidni radikal
H ₂ O ₂ –	vodonik-peroksid
·HO –	hidroksilni radikal
¹ O ₂ –	jednovalentni kiseonik
NO· –	azot-oksid radikal
NADPH –	nikotinamid-adenin-dinukleotid-fosfat
ONOO- –	peroksinitrit
HOCl –	hipohlorna kiselina
NOS –	azot-oksid sintetaza
SOD –	superoksid dizmutaza
CAT –	katalaza
GPx –	glutation peroksidaza

NO –	azot-oksid
FDA –	Američka agencija za hranu i lijekove (<i>eng. Food and Drug Administration</i>)
DNK –	dezoksiribonukleinska kiselina
MDA –	malondialdehid
TBAR –	reaktivne supstance tiobarbiturne kiseline (<i>eng. thiobarbituric acid reactive substances</i>)
Na ⁺ /K ⁺ ATPaza –	natrijum/kalijum-adenozin-trifosfataza
RNK –	ribonukleinska kiselina
IUGR –	intrauterini fetalni zastoj rasta (<i>eng. intrauterine fetal growth restriction</i>)
GDM –	gestacijski diabetes mellitus
NPBI –	željezo smanjenog afiniteta vezivanja za transferin (<i>eng. Non Protein Bound Iron</i>)
pPROM –	pretermenska prijevremena ruptura plodovih ovojaka (<i>preterm Premature Rupture of Membranes</i>)
PCOS –	sindrom policističnih jajnika (<i>eng. Polycystic Ovarian Syndrom</i>)
8-OhdG –	8-Oxo-2-deoksiguanozin
ATP –	adenozintrifosfat
CABG –	aortokoronarno premoštenje (<i>coronary artery bypass grafting</i>)
KVB –	kardiovaskularne bolesti
GABA –	gama-aminobuterna kiselina
JNK –	c-Jun N-terminalna kinaza
TOS –	totalni oksidativni status
TAS –	totalni antioksidativni status

OSI –	oksidativni stres indeks
NLRP3 –	nukleotid vezujući domen, leucin obogaćeni, pirin sadržavajući domen 3 (<i>eng. nucleotide-binding domain, leucine-rich-containing family, pyrin domain-containing-3</i>)
IL-6 –	interleukin 6
IL-8 –	interleukin 8
TNF –	tumor nekrotizirajući faktor (<i>eng. tumor necrosis factor</i>)
IL-4 –	interleukin 4
IL-1 –	interleukin 1
IL-10 –	interleukin 10
IL-2 –	interleukin 2
NMDA –	N-metil D-aspartat
MAC –	minimalna alveolarna koncentracija
Nrf2/ARE –	nuklearni faktor eritroid 2-povezani faktor 2 (<i>eng. nuclear factor erythroid 2-related factor 2</i>)
TLR –	toll-sličan receptor (<i>eng. toll-like receptor</i>)
MIP2 –	makrofag inflamatorni protein 2
iNOS –	inducibilna azot-oksidi sintaza (<i>eng. inducible nitric oxide synthase</i>)
NF- κ B –	nuklearni faktor kapa pojačivač lakog lanca aktiviranih B ćelija (<i>eng. nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells</i>)
EEG –	elektroencefalografija
BIS –	bispektralni indeks
BE –	bazni eksces
CRP –	C-reaktivni protein

EtSev –	koncentracija sevoflurana u izdahnutom vazduhu (<i>eng. endtidal sevoflurane</i>)
IV –	intravenski
EDTA –	etilen diamin tetrasirćetna kiselina
KIS –	klinički informacijski sistem
KKS –	kompletna krvna slika
PBS –	fosfatom puferovan fiziološki rastvor
ANOVA –	analiza varijanse (<i>eng. analysis of variance</i>)
SAP –	srednji arterijski pritisak
SF –	srčana frekvencija
BMI –	indeks tjelesne mase (<i>eng. body mass index</i>)
NLR –	odnos neutrofila i limfocita (<i>eng. neutrophile-lymphocyte ratio</i>)
FiO ₂ –	frakcija udahnutog kiseonika (<i>eng. fraction of inspired oxygen</i>)
SA –	spinalna anestezija
LOOH –	lipidni hidroksiperoksidi
-SH –	sulfhidrilna grupa
JIL –	jedinica intenzivnog liječenja
TIVA –	totalna intravenska anestezija

1. UVOD

Carski rez (CR) je hirurška intervencija koja se izvodi u svim situacijama kada vaginalni porođaj predstavlja rizik za majku ili fetus. Iako se regionalna anestezija obično preferira za CR zbog svog sigurnosnog profila, opšta anestezija ostaje neophodna u određenim kliničkim situacijama kao što su preferencija majke, kontraindikacije za primjenu spinalne anestezije, neadekvatan spinalni blok i u hitnoćama (1). Izbor anestezije i anestetika u akušerstvu igra značajnu ulogu u smislu uspješnosti izvođenja procedure uz adekvatan sigurnosni profil, uticaj na ishod majke i neonatusa i hirurške efikasnosti.

Među različitim anestetičkim agensima koji se koriste za izvođenje anestezije za CR, propofol, nasuprot standardno primjenjivanom tiopentalu, jeste anestetik izbora zbog svog povoljnog farmakološkog profila (2). Propofol, kao nebarbituradni anestetik, dobio je veliku popularnost zbog svojih osobina kao što su brz nastup dejstva, kratko trajanje i veoma pogodan farmakokinetički profil. Njegova upotreba u akušerstvu je udružena sa manjom incidencom mučnine i povraćanja, koja je jedna od najčešćih komplikacija kod ove vrste pacijenata u toku i nakon carskog reza (3). Uvod u anesteziju za CR sa propofolom daje bolji hemodinamski profil u smislu suprimiranja hemodinamskog odgovora na intubaciju i bolje hemodinamske stabilnosti (2, 4). Dubina anestezije i prevencija intraoperativne svjesnosti tokom CR-a mnogo su povoljniji uz upotrebu propofola u odnosu na tiopental sa kojim je on najčešće poređen (5, 6). Neonatalni ishod se ne razlikuje značajno nakon uvida u anesteziju sa propofolom u odnosu na tiopental, što ukazuje na njegovu bezbjednu primjenu u akušerstvu (7). Iako se tiopental sve više izbacuje iz upotrebe u anesteziji i zamjenjuje propofolom koji dokazano ima bolji farmakološki profil, izbor između ove dvije vrste anestetika i njihove upotrebe u akušerstvu i dalje ostaje predmet rasprave.

Propofol, primijenjen putem ciljano kontrolisane infuzije (Target Controlled Infusion – TCI), omogućava preciznu kontrolu koncentracije anestetika u plazmi, osigurava adekvatnu kontrolu dubine anestezije i značajno smanjuje neželjene efekte. TCI propofola se široko primjenjuje u kliničkoj praksi (8–10). Koncentracije propofola na mjestu djelovanja (mozak) izračunavaju se na osnovu farmakokinetičkih algoritama koji se dobijaju i validiraju na osnovu uzoraka iz populacije. U poređenju sa manuelno kontrolisanom infuzijom propofola, TCI je povezan sa stabilnijim hemodinamskim profilom tokom anestezije (8), bržim oporavkom (11), ali i većim ukupnim dozama propofola (12). Međutim, TCI propofola je nedovoljno ispitana u populaciji trudnica. Zbog izmijenjene farmakokinetike propofola u trudnoći, ne postoji dovoljno istraživanja sa predloženim uputama za doziranje i održavanje anestezije tokom CR-a.

Aktuelno istraživanje moglo bi pružiti značajne informacije o doziranju propofola uz TCI kod trudnica.

Uticaj propofola na oksidativni stres fetusa tokom elektivnog CR-a je značajna oblast istraživanja. Oksidativni stres (OS) se definiše kao neravnoteža između proizvodnje reaktivnih kiseoničnih vrsta (ROS) i njihovog uklanjanja uz pomoć antioksidativnog sistema organizma. OS može dovesti do oštećenja ćelija i povezan je sa različitim neonatalnim komplikacijama (13). Glavni izvor OS-a tokom trudnoće je posteljica, koja igra ključnu ulogu u razvoju fetusa, djelujući kao barijera i posrednik u razmjeni hranljivih materija i gasova, ali i u proizvodnji slobodnih radikala zbog velike količine kiseonika prisutnog u njoj. Tokom CR-a primjena anestetika može uticati na funkciju posteljice i proizvodnju slobodnih radikala u njoj. Propofol, poznat po svojim antioksidativnim svojstvima, može povoljno uticati na nivo oksidativnog stresa u posteljici, a samim tim i kod fetusa (14). Razumijevanje ovih efekata je ključno za optimizaciju anesteziološkog pristupa i poboljšanje neonatalnog ishoda.

Fiziološke i anatomske promjene u trudnoći za cilj imaju da obezbijede optimalne uslove za rast i razvoj fetusa. Ove promjene imaju značajne anesteziološke implikacije prilikom odabira odgovarajuće anesteziološke tehnike za izvođenje operativnih zahvata u trudnoći. Efekti anestetika imaju značajan uticaj na respiratorni i kardiovaskularni sistem trudnica i zbog toga anestezija u akušerstvu nosi određeni rizik za majku i za dijete. Iz ovih razloga veoma je važno da se uvedu principi individualizacije anestezije kod trudnica. Cilj je optimizacija različitih tehnika anestezije kako bi se postojeći rizik od komplikacija smanjio na najmanju mjeru. U odabiru najoptimalnije tehnike anestezije za carski rez od potencijalne pomoći bilo bi mjerenje oksidativnog stresa u organizmu majke i fetusa.

Ova studija ima za cilj da procijeni efekte TCI propofola na oksidativni stres fetusa tokom elektivnog CR-a. Upoređivanjem markera oksidativnog stresa u krvi pupčanika novorođenčadi, ovo istraživanje nastoji da razjasni potencijalne koristi i rizike povezane sa upotrebom propofola u akušerskoj anesteziji. Nalazi će doprinijeti razvoju smjernica zasnovanih na dokazima za anesteziološki menadžment u CR-u, čime će se unaprijediti zdravlje majke i fetusa.

1.1. FIZIOLOŠKE I ANATOMSKE PROMJENE U TRUDNOĆI

Trudnoća je složeno fiziološko stanje koje izaziva brojne promjene u tijelu žene. Ove promjene su ključne za podršku razvoju fetusa i pripremu tijela majke za porođaj. Ovo poglavlje istražuje ključne fiziološke i anatomske adaptacije koje se dešavaju tokom trudnoće. Za anesteziologa najvažnije promjene u organizmu trudnica odnose se na kardiovaskularni, respiratorni, nervni i gastrointestinalni sistem.

1.1.1. Promjene kardiovaskularnog sistema u trudnoći

Tokom trudnoće kardiovaskularni sistem prolazi kroz značajne promjene kako bi se zadovoljile povećane potrebe rastućeg fetusa za kiseonikom i hranjivim materijama. Volumen krvi se povećava za približno 30–50%, što dovodi do povećanja srčanog minutnog volumena (15). Ovo je neophodno kako bi se osigurala adekvatna perfuzija placente i razvijajućeg fetusa. Pored toga, sistemski vaskularni otpor se smanjuje zbog vazodilatatornih efekata progesterona i drugih hormona, što pomaže u održavanju krvnog pritiska u normalnim granicama. Promjene kardiovaskularnog sistema uključuju povećanje intravaskularnog i ekstravaskularnog volumena krvi, povećanje minutnog i udarnog volumena srca, kao i povećanje srčane frekvencije. Sve ove promjene su rezultat hormonalnih oscilacija. Povišene koncentracije estrogena rezultuju povećanjem udarnog volumena od približno 20% već od 5. do 8. nedjelje gestacije (16). Periferna vaskularna rezistencija, srednji arterijski, sistolni i dijastolni pritisak se smanjuju, dok centralni venski pritisak ostaje nepromijenjen. Promjene na krvnim sudovima nastaju kao posljedica povećanog lučenja prostaciklina i progesterona. Promjene uključuju vazodilataciju, koja nastaje pod uticajem progesterona i relaksina i koja za cilj ima smanjenje krvnog pritiska i smanjenje vaskularne rezistencije uz povećanje protoka prema posteljici. Istovremeno se povećava pritisak na pelvične vene dovodeći do povećanja venskog pritiska u donjim ekstremitetima. Cilj promjena na krvnim sudovima je povećanje protoka krvi kroz uterus i posteljicu, koji ide od 50 ml/min. na početku trudnoće do 700–900 ml/min. u terminu (17). Značajne promjene kod trudnica su i izmjene vaskularnog tonusa i tonusa autonomnog nervnog sistema. Smanjenje vaskularnog tonusa nastaje kao posljedica nishodne regulacije α i β receptora na krvnim sudovima. Ovo za cilj ima vazodilataciju i povećanje protoka krvi kroz bubrege, uterus i donje ekstremitete (18, 19). Kao posljedica smanjenog vaskularnog tonusa dolazi do povećanja tonusa simpatikusa i hemodinamske zavisnosti trudnice od povišenog tonusa simpatikusa da bi se održala vaskularna stabilnost tokom trudnoće. Simpatička zavisnost se povećava tokom trudnoće i dostiže vrhunac u terminu (20, 21). Tonus parasimpatikusa se

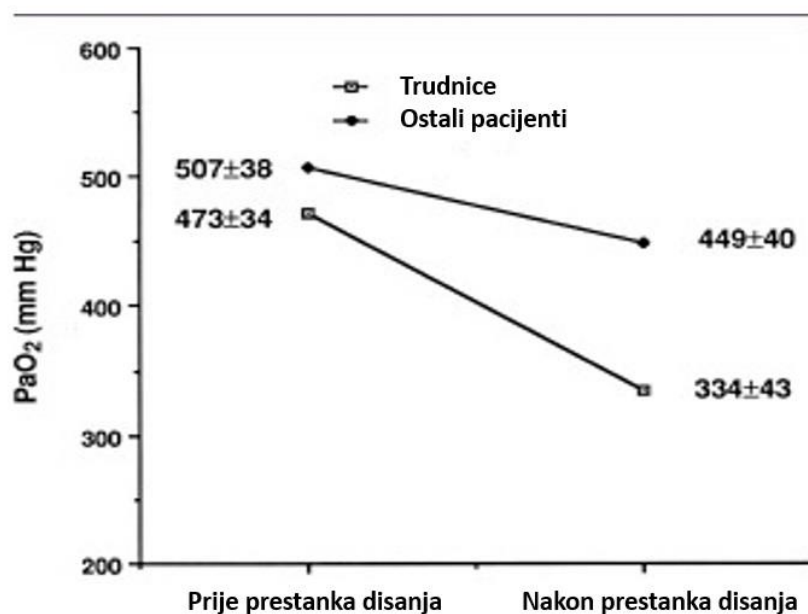
smanjuje, što doprinosi povećanju srčane frekvencije i minutnog volumena srca u mirovanju (22). Smanjeni su barorefleksni odgovori u trudnoći (23).

Pored pobrojanih faktora, značajan mehanizam koji doprinosi hipotenziji i smanjenju protoka krvi prema uterusu jeste aortokavalna kompresija. Ranija istraživanja su dokazala da kod trudnica u ležećem položaju dolazi do potpune ili skoro potpune okluzije donje šuplje vene zbog pritiska gravidnog uterusa (24, 25). Rezultat kompresije je smanjenje minutnog volumena srca i perfuzije krvi kroz organe. Aorta biva parcijalno okludirana, što uzrokuje arterijsku hipotenziju u donjim ekstremitetima i uterinim arterijama, što za rezultat ima smanjenje dotoka krvi prema uterusu i nastanak fetalne hipoksije (26). Aortokavalna kompresija postaje značajna već od 20. nedjelje gestacije.

1.1.2. Promjene respiratornog sistema u trudnoći

Respiratorni sistem se takođe prilagođava kako bi zadovoljio povećane potrebe za kiseonikom tokom trudnoće. Respiratorni volumen povećava se za oko 30–40% (27). Ovo je uticaj progesterona, koji stimulise respiratorni centar. Kao rezultat, minutna ventilacija se povećava, što dovodi do blagog smanjenja nivoa ugljen-dioksida u arterijskoj krvi. Ove promjene pomažu u poboljšanju isporuke kiseonika i majci i fetusu. Pod uticajem hormona, prije svega estrogena, dolazi do povećanja količine vezivnog tkiva, protoka krvi i zapremine intersticijalne vode u tkivima disajnih puteva (28). Ove promjene dovode do oticanja sluznice gornjih i donjih respiratornih puteva. Kod trudnica sa preeklampsijom, zbog većeg zadržavanja vode u organizmu, ovaj edem tkiva je još izraženiji. Usljed podizanja dijafragme u trudnoći zbog rastućeg uterusa, dolazi do smanjenja funkcionalnog rezidualnog kapaciteta (FRC – Functional Residual Capacity) pluća. Ovo smanjenje FRC je najizraženije u ležećem položaju jer dovodi do povećanog zatvaranja malih disajnih puteva i poremećaja ventilacijsko-perfuzijskog odnosa (V/Q) uz povećanje šantovanja krvi i posljedičnog smanjenja saturacije krvi kiseonikom. U ležećem položaju smanjuje se minutni volumen srca, što dovodi do dodatnog pada saturacije miješane venske krvi, a posljedično i smanjenja saturacije arterijske krvi. Ovo objašnjava zbog čega se povećava rizik od hipoksemije i poremećene perfuzije krvi kroz pluća u ležećem položaju u trudnoći. Povećane su i metaboličke potrebe rastućeg uterusa, posteljice i fetusa, što povećava potrošnju kiseonika kod trudnica. Sve ove promjene dovode do tog da se prestankom disanja kod trudnica pri uvodu u opštu anesteziju brzo smanjuje PO_2 u arterijskoj krvi (Slika 1) (29). Progesteron povećava osjetljivost centralnih respiratornih receptora i ventilatorni odgovor na CO_2 , što za posljedicu ima razvoj hiperventilacije. Proizvodnja ugljen-dioksida u

trudnoći je povećana (30). Posljedično sa povećanom proizvodnjom CO₂ razvija se hiperventilatorni odgovor kod trudnica te je normalni PaCO₂ u trudnoći između 28 i 32 mmHg (27). Porast PaCO₂ iznad 35 mmHg ukazuje na hiperkarbiju kod trudnica. Zbog povećanih metaboličkih potreba gravidnog uterusa i povećanog kardiorespiratornog opterećenja, potrošnja kiseonika raste u trudnoći. Metabolizam u trudnoći je povećan za 15%, što utiče na povećanje potrošnje kiseonika za 20% (31).



Slika 1. Smanjenje arterijskog pO₂ jedan minut nakon početka apneje kod trudnica u odnosu na ostale pacijente. (Preuzeto i prevedeno iz Archer GW Jr, Marx GF. Arteria oxygen tension during apnea in parturient women. Br J Anaesth 1974;46:358–360) (29)).

1.1.3. Promjene reoloških karakteristika krvi tokom trudnoće

Tokom trudnoće dolazi do značajnih promjena u sastavu krvi koje imaju važne implikacije za anesteziju. Povećan je volumen krvi za približno 40–50% tokom trudnoće (32). Ovo povećanje je neophodno kako bi se zadovoljile metaboličke potrebe majke i rastućeg fetusa i da bi se organizam pripremio za gubitak krvi koji se javlja tokom porođaja. Masa eritrocita se povećava za 20% u odnosu na stanje prije trudnoće. Ovo povećanje mase eritrocita je značajno manje u odnosu na povećanje plazme 40–50% i rezultuje nastankom tzv. dilucione fiziološke anemije u trudnoći. Smanjenje hematokrita za cilj ima smanjenje viskoznosti krvi kako bi se obezbijedio bolji protok krvi prema uterusu i posteljici. Povećava se ukupan broj leukocita, uz najveći porast polimorfonukleara, koji su smanjenog kvaliteta, što rezultuje većom šansom od nastanka infekcija (33). Povećana je proizvodnja trombocita, ali zbog pojačane destrukcije i

hemodilucije, ne dolazi do povećanja njihovog ukupnog broja. Kod manjeg procenta trudnica broj trombocita opada (90.000–100.000), dovodeći do nastanka gestacijske trombocitopenije (34). Koncentracija faktora koagulacije kao što su fibrinogen i faktori VII, VIII, IX, X i XII su povišeni, stvarajući hiperkoagulabilno stanje (35). Dolazi do smanjenja protrombinskog vremena i aktiviranog parcijalnog tromboplastinskog vremena za 20%. Takođe, dolazi do porasta nivoa proizvoda razgradnje fibrina i plazminogena (36). Sve ove promjene koagulatnog sistema u trudnoći za cilj imaju sprečavanje prekomjernog krvarenja tokom porođaja.

1.1.4. Promjene nervnog sistema u trudnoći

Promjene na nervnom sistemu kod trudnica su povećanje nivoa plazma endorfina i progesterona, koji imaju deprimirajući efekat na centralni nervni sistem i anatomske promjene u epiduralnom i spinalnom prostoru u smislu distenzije epiduralnog venskog pleksusa, povećanje volumena epiduralne masti i posljedično smanjenje količine likvora (32). Pritisak cerebrospinalne tečnosti ostaje nepromijenjen, ali se povećava tokom kontrakcija uterusa i u toku porođaja. Prisutna je veća zavisnost od tonusa simpatičkog nervnog sistema za održavanje stabilne hemodinamike.

1.1.5. Promjene gastrointestinalnog sistema u trudnoći

Zbog hormonskih promjena u trudnoći, nastaju određene promjene na gastrointestinalnom sistemu kod trudnica. Progesteron i estrogen opuštaju glatku muskulaturu donjeg ezofagealnog sfinktera čineći trudnice sklonijim regurgitaciji sadržaja iz želuca u jednjak. Uvećani gravidni uterus dovodi do elevacije i rotacije želuca tako da se povećava šansa od nastanka gastroezofagealnog refluksa (32). Usporeno je gastrično pražnjenje tokom porođaja i u inicijalnom postpartalnom periodu.

1.2. ANESTEZIOLOŠKE IMPLIKACIJE FIZIOLOŠKIH I ANATOMSKIH PROMJENA U TRUDNOĆI

1.2.1. Kardiovaskularni sistem

Najznačajnije promjene za anesteziologa tokom izvođenja anestezije kod trudnica su one od strane kardiovaskularnog aparata u trudnoći. Promjene vaskularnog tonusa i tonusa autonomnog nervnog sistema u trudnoći čine trudnice jako sklonim hipotenziji u toku anestezije. Anestetici aplicirani u subarahnoidalni prostor u toku spinalne anestezije imaju jak

simpatikolitički efekat, što posljedično izaziva značajan pad krvnog pritiska. Opšti anestetici smanjuju minutni volumen srca i sistemsku vaskularnu rezistenciju, što takođe rezultuje padom krvnog pritiska. U toku anestezije dolazi do dodatnog smanjenja dotoka krvi prema srcu, prouzrokovanog kompresijom gravidnog uterusa na donju šuplju venu i aortu – aortokavalna kompresija. Zbog svega navedenog, postavljanje trudnice u lijevi lateralni položaj tokom anestezije za carski rez je od velikog značaja.

1.2.2. Respiratorni sistem

Promjene respiratornog sistema u trudnoći takođe zahtijevaju određeni oprez i primjenu intervencija od strane anesteziologa. Disajni put je izazovniji zbog povećanja tjelesne težine, grudi i oticanja gornjih disajnih puteva. Neophodno je koristiti manje endotrahealne tubuse (6–7 mm) prilikom intubacije zbog otoka gornjih disajnih puteva. Veći je rizik od hipoksemije pri intubaciji zbog smanjenja FRC, povećane potrošnje kiseonika i brze opstrukcije disajnih puteva. U jednoj studiji, simulirajući fiziološke promjene u trudnoći prilikom brzog uvida u anesteziju – (RSI – Rapid Sequence Induction) i nakon 99% denitrogenacije, vrijeme neophodno za pad saturacije na manje od 90% bilo je četiri minute kod trudnica i sedam minuta kod ostalih pacijenata (37). Zbog fiziološkog hipereventilatornog odgovora kod trudnica i fiziološke hipokarbije u trudnoći, porast PaCO₂ iznad 35 mmHg ukazuje na hiperkarbiju i zahtijeva intervenciju od strane anesteziologa. Ova fiziološka hipokarbija u trudnoći uz mehaničku hiperventilaciju može dovesti do redukcije minutnog volumena srca i posljedičnog smanjenja protoka krvi prema uterusu (zbog efekata ugljen-dioksida na krvne sudove). Sve ovo čini da uvod trudnice u opštu anesteziju predstavlja određeni izazov.

1.2.3. Hematološki i imuni sistem

Povećan volumen krvi pomaže u održavanju hemodinamske stabilnosti tokom anestezije. Međutim, fiziološka anemija u trudnoći smanjuje kapacitet za prenos kiseonika u krvi, što može uticati na isporuku kiseonika tokom operacije i nastanka epizoda pada saturacije krvi. Povećan volumen krvi dovodi i do promjena u vezivanju anestetika za proteine plazme koje mogu izmijeniti farmakokinetiku anestetika dovodeći do potenciranja ili slabljenja njihovog dejstva. Ovo može zahtijevati prilagođavanje doza anestetika kako bi se postigao željeni anestetički efekat (38). Hiperkoagulabilno stanje povećava rizik od nastanka tromboembolijskih komplikacija. Hiperkoagulabilnost se održava do 5–7 dana nakon porođaja, uz povećan rizik od tromboembolijskih komplikacija, i vraća se na osnovni nivo do dvije sedmice nakon

porođaja. Postoji povećan rizik od nastanka epiduralnog hematoma kod pacijentkinja sa teškom preeklampsijom zbog eksponencijalnog pada trombocita, te broj trombocita treba odrediti unutar šest sati prije postavljanja epiduralnog katetera ili njegovog uklanjanja (32).

1.2.4. Nervni sistem

Promjene na nervnom sistemu kod trudnica takođe imaju značajne anesteziološke implikacije. Povećanje nivoa plazma endorfina i progesterona imaju deprimirajući efekat na centralni nervni sistem (32). Ovo je najvjerovatniji mehanizam odgovoran za potencirano dejstvo inhalatornih anestetika u trudnoći, što rezultuje potrebom za smanjenjem njihove doze i do 30% (39). Anatomske promjene u epiduralnom i spinalnom prostoru u smislu distenzije epiduralnog venskog pleksusa, povećanje volumena epiduralne masti i posljedično smanjenje količine likvora dovodi do smanjenja potreba za lokalnim anestheticima kod spinalne anestezije (40). Standardne doze lokalnih anestetika za spinalnu anesteziju kod trudnica imaju potentniji efekat i obično rezultuju većim širenjem bloka.

1.2.5. Gastrointestinalni sistem

Pri uvodu u opštu anesteziju od značaja su i gastrointestinalne promjene kod trudnica. Zbog smanjenja tonusa donjeg ezofagealnog sfinktera i promjena položaja želuca, a u kombinaciji sa ostalim promjenama u trudnoći i tokom porođaja (gojaznost, mučnina, dijabetes, bol, upotreba opioida), dolazi do veće šanse od regurgitacije i aspiracije želučanog sadržaja prilikom uvoda u opštu anesteziju.

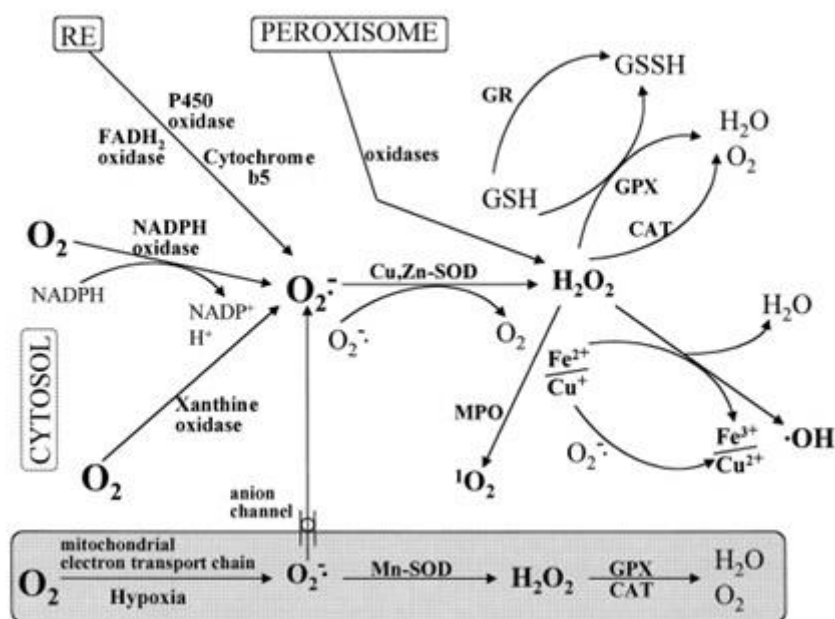
Sve navedene promjene po sistemima u trudnoći čine trudnice sklonim komplikacijama prilikom uvoda u anesteziju. Kod opšte anestezije za carski rez povećan je rizik od komplikacija od strane respiratornog sistema i sistemskih efekata opštih anestetika na novorođenče. Kod regionalne anestezije izraženiji je efekat na kardiovaskularni sistem u smislu hipotenzije koja može ugroziti fetoplacentalni protok. Zbog svega navedenog, trebalo bi obratiti pažnju prilikom izvođenja anestezije za carski rez i prilagoditi svakoj trudnici anesteziju u skladu sa indikacijama i stanjem fetusa. Prema trenutnim preporukama spinalna anestezija uvijek ima prednost nad opštom anestezijom za carski rez, iako u hitnoćama raste potreba za izvođenjem opšte anestezije (41, 42).

1.3. OKSIDATIVNI STRES

Oksidativni stres (OS) se javlja kada postoji neravnoteža između stvaranja i nakupljanja reaktivnih vrsta kiseonika (ROS) u ćelijama i tkivima (Slika 2) (43). Radikali, kao nestabilne molekule, mogu dovesti do funkcionalnih promjena u tkivima. Ukoliko biološki sistemi nisu u stanju da uklone nakupljene ROS, dolazi do oštećenja ćelija i tkiva i tad nastaje oksidativni stres. Oštećenja primarno nastaju na ćelijskim strukturama kao što su lipidi, proteini i nukleinske kiseline i za posljedicu obično imaju smrt ćelije i disfunkciju tkiva. Slobodni radikali nastaju kao produkt enzimskih i neenzimskih reakcija. Njihova proizvodnja može biti iz endogenih i egzogenih izvora (44). Endogeno najčešće nastaju kao rezultat aktivacije ćelija imunog sistema u toku inflamacije, ishemije, reperfuzije, infekcije, karcinoma, prekomjerne fizičke aktivnosti i starenja. Egzogeno se obično javljaju kao rezultat izlaganja okolinskim zagađivačima kao što su teški metali, određeni lijekovi (ciklosporini, gentamicin, bleomicin, takrolimus), hemijska sredstva, pušenje, alkohol, radijacija (43). Kada ova egzogena jedinjenja uđu u organizam, razgrađuju se i metabolišu, a slobodni radikali nastaju kao jedan od produkata njihovog metabolizma.

1.3.1. Reaktivne vrste kiseonika

ROS uključuju superoksidne radikale ($O_2^{\cdot-}$), vodonik-peroksid (H_2O_2), hidroksilne radikale ($\cdot HO$), jednovalentni kiseonik (1O_2) i azot-oksidi radikali ($NO\cdot$). Superoksid radikali ($O_2^{\cdot-}$) se stvaraju od strane NADPH oksidaze, ksantin oksidaze i peroksidaze. Jednom formirani uključeni su u nekoliko reakcija koje na kraju stvaraju hidrogen-peroksid, hidroksilni radikal ($\cdot HO$), peroksinitrit ($ONOO^-$), hipohlornu kiselinu ($HOCl$) itd. Hidrogen-peroksid (H_2O_2) se proizvodi od strane više oksidativnih enzima kao što su aminokiselinska oksidaza i ksantin oksidaza. Hidroksil radikal ($\cdot HO$) je najreaktivniji od svih slobodnih radikala, a nastaje reakcijom $O_2^{\cdot-}$ sa H_2O_2 , uz Fe^{2+} ili Cu^+ kao katalizatori. Azot-oksidi radikal ($NO\cdot$) se sintetiše iz arginin-citrulin oksidacije uz pomoć azot-oksidi sintetaze (NOS) (43).



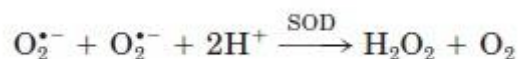
Slika 2. Stvaranje reaktivnih kiseoničnih radikala i odbrambeni mehanizmi protiv oštećenja izazvanih aktivnim kiseonikom (preuzeto iz Matés JM, Pérez-Gómez C, Núñez de Castro I. Antioxidant enzymes and human diseases. Clin Biochem. 1999 Nov;32(8):595–603 (45)).

1.3.2. Antioksidativni enzimi

Ćelije imaju i zaštitne antioksidativne mehanizme koji ih štite od oksidativnog stresa. Antioksidativni sistem uglavnom čine enzimi kao što su superoksid dizmutaza (SOD), katalaza (CAT), glutation peroksidaza (GPx). Postoje i neenzimski antioksidativni sistemi koji se unose u organizam egzogeno, a to su askorbinska kiselina, vitamin E, glutation, beta karoten, vitamin A. Nivo antioksidanasa unutar ćelije je ključan za preživljavanje organizma.

Superoksid dizmutaza (SOD)

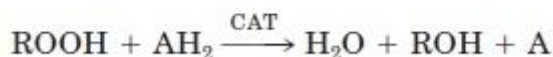
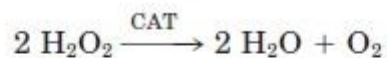
Superoksid dizmutaza katalizira dizmutaciju visoko reaktivnih superoksid anjona $O_2^{\bullet-}$ u manje reaktivne H_2O_2 .



Kod ljudi postoje tri vrste SOD: citosolna, mitohondrijalna i ekstracelularna. Sve tri vrste uništavaju $O_2^{\bullet-}$ naknadnom oksidacijom i redukcijom prelaznih jona metala na aktivnom mjestu. SOD se veže za jednovalentne anjone kao što su azid ili fluorid.

Katalaza (CAT)

Katalaza je tetramerni enzim, koji se sastoji od četiri identične subjedinice veličine 60 kDA, koje sadrže pojedinačni feriprotorfirin po jedinici, i ima molekularnu masu od 240 kDA²³. CAT reaguje sa H₂O₂ kako bi formirao vodu i molekularni kiseonik.



Katalaza štiti ćelije od hidrogen-peroksida, koji se stvara unutar njih. Iako nije od esencijalnog značaja, za neke vrste ćelija u normalnim okolnostima igra veoma važnu ulogu u sticanju tolerancije na oksidativni stres kao adaptivni odgovor ćelija.

Glutation peroksidaza (GPx)

Glutation peroksidaza sadrži četiri identične podjedinice i svaka od njih sadrži pojedinačni selenocistein koji je esencijalan za aktivnost enzima. GPx katalizira redukciju hidroksiperoksida koristeći glutathion (GSH) i na taj način štiteći ćelije od oksidativnog stresa. Metabolizam glutathiona je zapravo jedan od najznačajnijih antioksidativnih odbrambenih mehanizama.

1.3.3. Mjerenje oksidativnog stresa u tkivima i organima

ROS su biološke molekule koji su glavni indikatori OS-a u biološkim tečnostima i tkivima. To su visoko reaktivne molekule te kao rezultat toga imaju kratke poluživote u biološkoj sredini. Zbog toga ih je teško mjeriti direktno pa čak i indirektno. Superoksid je nestabilan sa poluživotom u trajanju od nekoliko milisekundi na neutralnom pH i u vodenom rastvoru spontano reaguje kako bi formirao H₂O₂ i O₂. Hidrogen-peroksid je slabo reaktivna molekula, ali oksidira divalentno Fe u trovalentno Fe kako bi formirao hidroksilne radikale u procesu poznatijem pod nazivom Fentonova reakcija. NO je diatomna molekula, koja sadrži jedan atom kiseonika i jedan atom azota, tako da sadrži jedan neupareni elektron što ga čini radikalom. NO se može izolovati kao gas i stabilan je u odsustvu kiseonika. U prisustvu superoksida konvertuje se u snažni oksidant peroksinitrit (46).

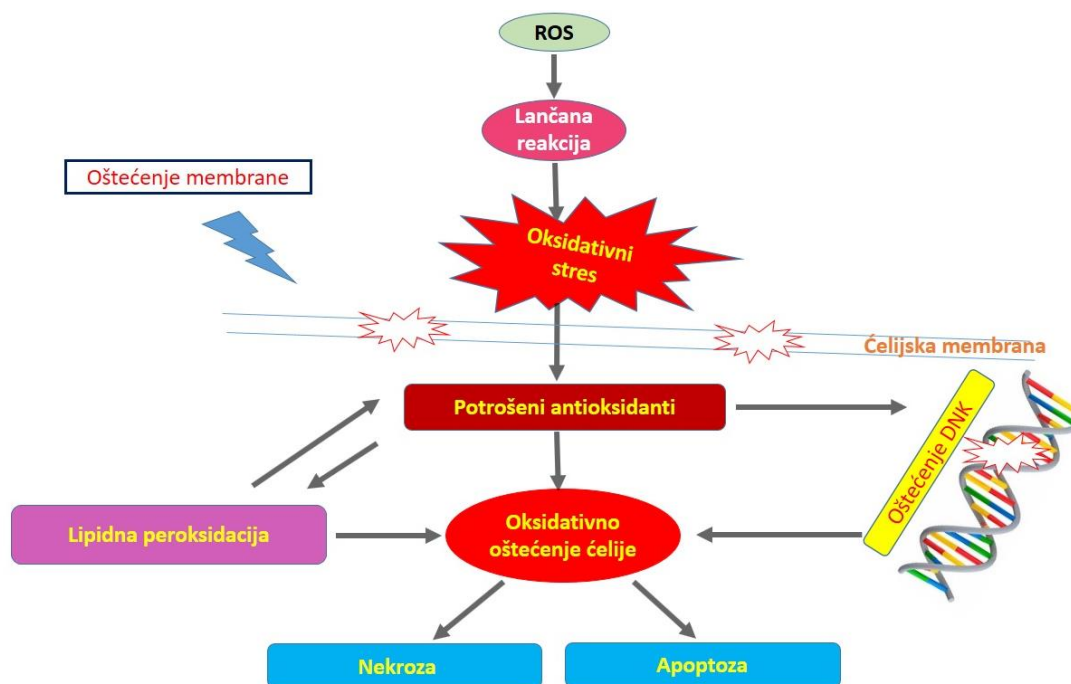
Direktno otkrivanje slobodnih radikala kiseonika je komplikovano zbog njihove visoke reaktivnosti. Međutim, pojedine tehnike kao što je elektronska paramagnetna rezonantna spektroskopija korišćene su za otkrivanje proizvodnje slobodnih radikala kiseonika u uslovima ishemije i reperfuzije. Ishemija–reperfuzija je najčešći mehanizam odgovoran za proizvodnju ROS i najvjerovatniji je razlog nastanka OS-a i za vrijeme anestezije za CR. Nekoliko in vitro

studija na izolovanom miokardu koji je bio izložen ishemiji i reperfuziji opisalo je povećano stvaranje slobodnih radikala kiseonika u tkivu miokarda u prvih nekoliko minuta reperfuzije (47–49). Arroyo et al. su koristili elektronsku paramagnetnu rezonancu da bi demonstrirali prisustvo reaktivnih radikala ugljenika i kiseonika u miokardu pasa podvrgnutih regionalnoj ishemiji (50). Slično tome, Bolli et al., koristeći elektronsku paramagnetnu rezonantnu spektroskopiju, otkrili su nalet slobodnih radikala unutar koronarnog venskog sinusa kod pasa podvrgnutih koronarnoj okluziji i reperfuziji u trajanju od 15 minuta. Iako je inicijalni nalet slobodnih radikala kiseonika dostigao vrhunac dvije minute nakon reperfuzije, njihova proizvodnja je nastavljena do tri sata nakon reperfuzije (51). Ove studije pružaju direktne dokaze o proizvodnji slobodnih radikala kiseonika u uslovima ishemije praćene reperfuzijom. Umjesto direktnog mjerenja ROS, preporuke su da se jačina OS-a u organizmu mjeri na osnovu određenih biomarkera. Prema definiciji FDA (Food and Drugs Administration) biomarker se definiše kao indikator koji ukazuje na normalne biološke ili patogene procese ili kao odgovor na izloženost određenim agensima ili intervencijama (52). Identifikacija pouzdanog biomarkera je važna kako bi se okarakterisao OS, kao i za rano otkrivanje oboljenja koja su udružena sa oksidativnim stresom. Biomarkeri su zapravo proteini, lipidi i produkti raspada DNK. Korisni su i da bi se mjerio farmakološki odgovor na terapiju sa antioksidansima. Pouzdan biomarker bi trebalo da ima biološku validnost, visoku senzitivnost i specifičnost i standardizovanu metodologiju mjerenja. OS je jako teško mjeriti in vivo zato što ROS imaju veoma kratak poluživot. Zbog toga je jednostavnije detektovati OS uz pomoć biomarkera koji ostaje duže u cirkulaciji. Lipidna peroksidacija je proces gdje polinezasićene masne kiseline koje se nalaze u fosfolipidima ćelijskih membrana reaguju sa kiseonikom stvarajući lipidne hidroksiperoksidge. Hidroksiperoksidge se mogu mjeriti u plazmi različitim tehnikama. Malondialdehid (MDA) je jedan od biomarkera lipidne peroksidacije koji se najčešće koristi u studijama kao indikator OS-a. MDA je jedan od najviše proučavanih krajnjih produkata lipidne peroksidacije, izrazito toksičan zbog njegove sposobnosti da se brzo veže za proteine i nukleinske kiseline. Za njegovu detekciju najviše se koristi TBAR test (Thiobarbituric Acid Reactive substance method). Ovaj test ima određene nedostatke. Relativno je lošija kvantifikacijska senzitivnost i lošija molekularna specifičnost zbog činjenice da MDA in vivo može da formira Šifove baze ili ukrštene veze sa lizinom i argininom iz proteina. MDA se ne formira samo i isključivo od polinezasićenih masnih kiselina, tako da analiza MDA sadržaja i TBA test odgovor u studijama lipidne peroksidacije zahtijeva određeni oprez. Postoje i druge tehnike analize MDA kao što su likvidna hromatografija sa UV, masena spektrometrija i mjerenje MDA vezanog za hemoglobin (MDA-Hb) u eritrocitima kod prematurusa (13).

Antioksidativni enzimi, SOD, GPx, CAT, mogu se mnogo jednostavnije mjeriti i odrediti sa velikom pouzdanošću iz tkiva i tečnosti u odnosu na radikale koji su nestabilniji i teži za kvantifikaciju. Uopštena preporuka je da se za procjenu OS-a radi više analiza kako bi se uspio dobiti objektivni status o oksidativnom stresu organizma. Mjerenje biomarkera OS-a uz mjerenje antioksidativnih enzima daje kompletnu sliku o oksidativnom statusu jedinke. Postoje tehnike koje zapravo mjere aktivnost enzima, tako da ona može biti snižena u stanjima oksidativnog stresa, a povećana u stanjima koja ukazuju na adekvatan imunološki status i odbranu organizma. Tehnike koje mjere aktivnost su enzimске probe i prirodni gelovi. Ovi testovi daju podatke o aktivnosti enzima, a ne samo o njegovom prisustvu. U laboratorijama se koriste imunohistohemijske, imunofluorescentne i imunogold analize. Za ove metode koriste se antitijela koja su komercijalno dostupna i koriste se jednako na svježim ili zamrznutim tkivima ili ćelijama (53).

1.3.4. Efekti oksidativnog stresa u tkivima i organima

Oksidativni stres utiče na ćelije tkiva i odgovoran je za nastanak brojnih oboljenja kao što su karcinomi, metabolički poremećaji, ateroskleroza i kardiovaskularna oboljenja (54). Oksidativni radikali se proizvode najviše u mitohondrijama tokom procesa ćelijske respiracije, a mogu biti proizvedeni od strane endotelnih i inflamatornih ćelija tokom metabolizma arahidonske kiseline (55). Slobodni radikali u malim koncentracijama imaju nekoliko značajnih uloga za organizam. Neophodni su za sintezu određenih ćelijskih struktura i učestvuju u odbrambenim funkcijama imunološkog sistema. Međutim, ukoliko imamo preveliku koncentraciju slobodnih radikala, dolazi do nastanka oksidativnog stresa. Lipidna peroksidacija je vjerovatno jedan od najčešćih oblika oksidativnog oštećenja povezanog sa ljudskim bolestima (56) (Slika 3). Višak hidroksil radikala i peroksinitrita dovodi do lipidne peroksidacije koji oštećuje membrane i lipoproteine. Ovaj proces dovodi do proizvodnje malondialdehida (MDA) i konjugovanih diena za koje se zna da su citotoksični i mutageni. Prevencija lipidne peroksidacije je jedan od ključnih mehanizama kojim se sprečava oštećenje DNK, inhibicija proteina kao što su Na⁺/K⁺ ATPaza i glutamat transporteri (45). Povećana lipidna peroksidacija i smanjenje antioksidativnih mehanizama stvara epoksidge koji reaguju sa nukleofilnim centrima u ćeliji i vežu se za DNK, RNK i proteine (57). Ova reakcija dovodi do citotoksičnosti, mutagenosti i karcinogenosti, u zavisnosti koji je epoksid aktivan kao produkt reakcije.



Slika 3. Lipidna peroksidacija i mehanizam oštećenja ćelije. ROS – Reaktivne kiseonične vrste.

1.4. OKSIDATIVNI STRES U TRUDNOĆI

Tokom trudnoće, naročito u prvom trimestru, dolazi do povećanja metaboličke aktivnosti u organizmu majke, povećava se zapremina krvi i dolazi do značajnih hormonskih oscilacija (58). Svi ovi faktori dovode do povećane proizvodnje ROS i nastanka OS-a u trudnoći. Posteljica povećano proizvodi ROS zbog velike količine kiseonika koji se nalazi u njoj. Iako visoki nivoi ROS mogu uzrokovati oštećenja, umjerena količina oksidativnog stresa ima fiziološku ulogu u trudnoći. Tako npr. ROS su uključeni u angiogenezu u posteljici i invaziju trofoblasta, procese koji su neophodni za pravilno funkcionisanje posteljice (59). Takođe, igraju ulogu u modifikovanju imunog sistema, osiguravajući da majčin imuni sistem ne odbaci fetus (59). Da bi se suprotstavio oksidativnom stresu, organizam se oslanja na balans antioksidativnih enzima. Trudnice često imaju povećane potrebe za antioksidansima zbog viših nivoa ROS u organizmu. Tijelo se obično prilagođava ovoj potražnji za povećanjem antioksidativnih enzima, ali u slučaju preopterećenja antioksidativnog sistema nastaje OS. U zdravoj trudnoći antioksidansi obično održavaju ravnotežu sa proizvodnjom ROS sprečavajući značajna oštećenja. Međutim, OS može postati patološki ukoliko premaši kapacitet odbrambenih sistema tijela. U normalnim trudnoćama blagi OS je dio procesa razvijanja same trudnoće, ali prekomjerno oksidativno oštećenje povezano je sa komplikacijama kao što su preeklampsija, gestacijski dijabetes i intrauterini zastoj rasta fetusa.

Da bi se trudnoća normalno razvijala i da bi fetus imao adekvatan rast i razvoj, mora da postoji ravnoteža u proizvodnji i eliminaciji radikala i kontrola proizvodnje ROS (13). Postoje određena stanja u trudnoći koja su praćena povišenim OS-om. Intrauterini fetalni zastoje rasta (IUGR – Intrauterine Fetal Growth Restriction) je praćen povišenim OS-om, koji se može detektovati vrlo rano u trudnoći pomoću određivanja koncentracije F₂ izoprostana u amniotskoj tečnosti (60). MDA je takođe povišen kod trudnica sa IUGR i može se detektovati u plazmi majke, plazmi krvi iz pupčanika i tkivu posteljice (61, 62). U preeklampsiji postoji povišen nivo OS-a u posteljici, uz povišene vrijednosti protein-karbonila, lipidnih peroksida, rezidua nitrotriozina sa znakovima DNK oksidacije (63, 64). Gestacijski dijabetes melitus (GDM) takođe prati povećana proizvodnja ROS uz povišen OS. Brojne studije su kod GDM otkrile povećanje biomarkera lipidne peroksidacije kao što je MDA u plazmi majki i izoprostana u posteljici (65, 66). Gojaznost, horioamnionitis, vaskularna hipoperfuzija posteljice, prijevremena pretermna ruptura plodovih ovojaka su stanja koja su takođe praćena povećanim oksidativnim stresom i porastom biomarkera OS-a (Slika 3) (67–69).

1.4.1. Oksidativni stres kod fetusa i novorođenčeta

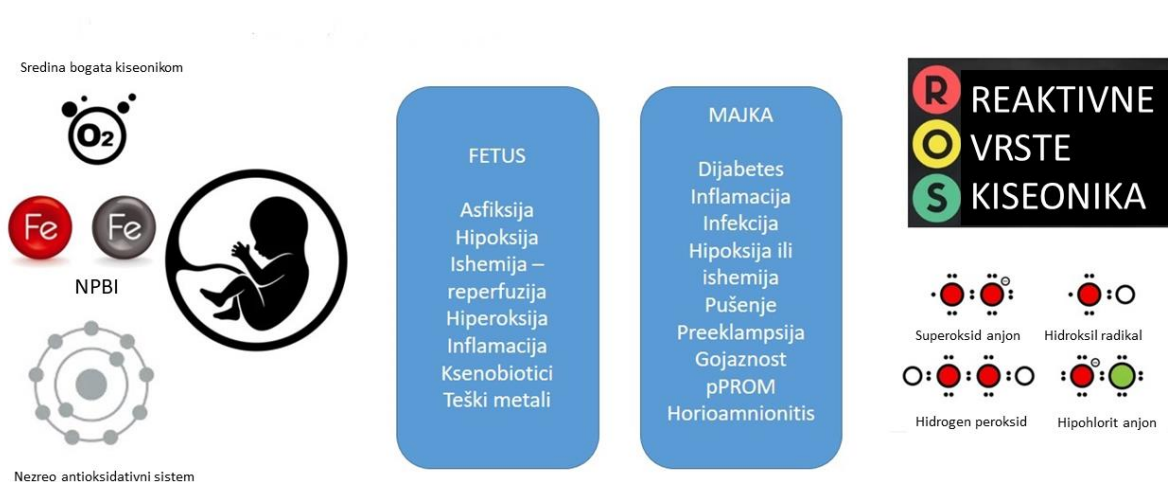
Fetus i novorođenče su posebno skloni oksidativnom stresu. Fetalni oksidativni stres nastaje kao posljedica života u sredini koja je bogata kiseonikom. Postoji nekoliko mehanizama nastanka oksidativnog stresa kod fetusa (Slika 4) (59):

(1) velika količina kiseonika u intrauterinoj sredini sa izraženim aerobnim metabolizmom, a neophodnog zbog velikih energetske potrebe fetusa usljed brzog rasta, dovodi do povećanja proizvodnje slobodnih radikala;

(2) povišen nivo NPBI (Non Protein Bound Iron) – forma niskomolekularnog željeza, koji ima smanjen afinitet vezivanja za transferin. NPBI se oslobađa iz hemoglobina kad su eritrociti izloženi oksidativnom stresu. Eritrociti fetusa i novorođenčeta su skloniji njegovom oslobađanju zbog veće osjetljivosti na oksidativni stres. NPBI dodatno u krvi uzrokuje oslobađanje hidroksil radikala iz superoksida i hidrogen-peroksida i samim tim još više doprinosi oksidativnom stresu (70);

(3) nezrelost antioksidativnog sistema. Okidači za stvaranje oksidativnih radikala kod fetusa mogu biti asfiksija, hipoksija, ishemija, ishemija–reperfuzija, hiperoksija, inflamacija, ksenobiotici, povećan nivo egzogeno unesenih cirkulišućih teških metala (13). Stanje majke utiče na fetalni oksidativni stres tako da oboljenja tipa dijabetes, infekcija, inflamacija, hipoksija, ishemije, pušenje utiču na povećanu proizvodnju i koncentraciju ROS kod fetusa.

Novorođenčad, a pogotovo prematurusi, posebno su osjetljivi na OS. Oni imaju nerazvijen antioksidativni sistem sa smanjenom mogućnošću uklanjanja slobodnih radikala (71). Proizvodnja slobodnih radikala u postnatalnom periodu posljedica je različitih događaja kao što su hipoksija, hiperoksija, ishemija, reperfuzija i inflamacija. Zbog velike sklonosti OS-u, sva patološka stanja u postnatalnom periodu udružena sa prematuritetom i kod kojih postoji porast biomarkera OS-a nazivaju se bolest slobodnih radikala (72). Neke od bolesti slobodnih radikala su respiratorni distress sindrom, bronhopulmonarna displazija, retinopatija kod prematurusa, nekrotizirajući enterokolitis, postishemijsko oštećenje bubrega, otvoreni ductus arteriosus, intraventrikularna hemoragija i hipoksijsko-ishemijska encefalopatija.

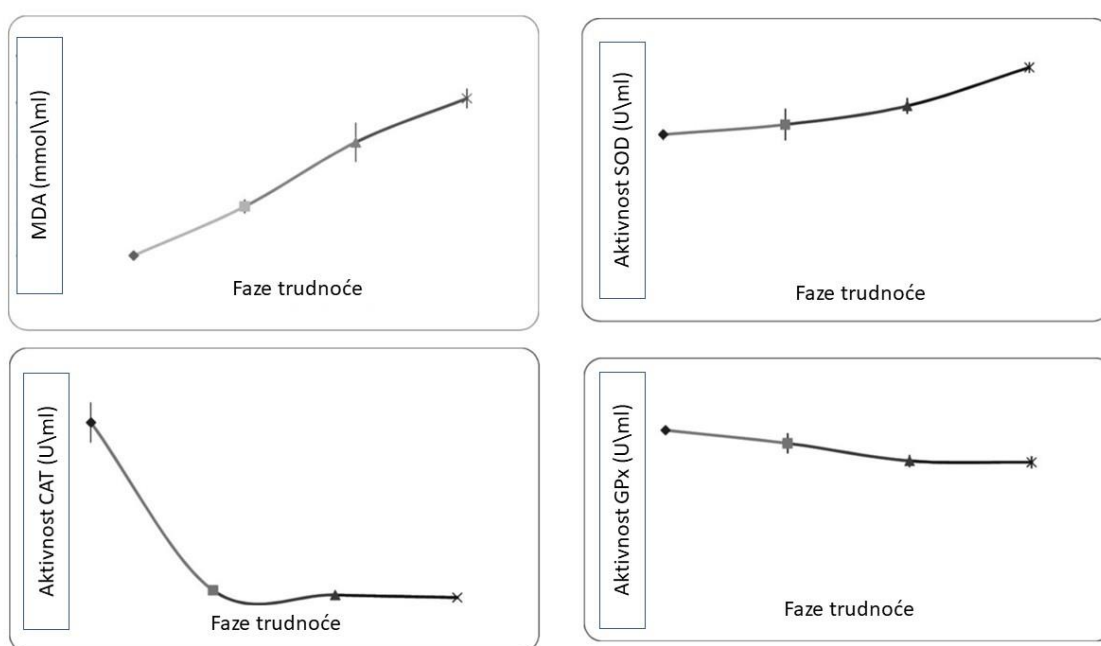


Slika 4. Faktori koji podstiču nastanak oksidativnog stresa u trudnoći i kod fetusa. NPBI, Non Protein Binding Iron (oblik Fe koji se ne veže za transferin).

1.4.2. Mjerenje biomarkera OS-a u trudnoći

Brojne studije su dokumentovale prisustvo određenih biomarkera u trudnoći. Neke od njih su proučavale specifične markere u određenim stanjima kao što su preeklampsija, IUGFR, GDM, pPROM, PCOS, pobačaj i prijevremeni porođaj, dok su neke analizirale porast ovih markera tokom različitih trimestara u normalnoj fiziološkoj trudnoći ili poslije porođaja (73). Ciljevi svih istraživanja na temu oksidativnog stresa u trudnoći su da se nađe pouzdan biomarker koji bi mogao rano da identifikuje razvoj patoloških stanja u trudnoći koja se karakterišu porastom OS-a. U toku fiziološke trudnoće najviše pažnje posvećeno je proučavanju markera MDA, 8-OHdG, TBARS-a i enzim SOD-a (73). Oghagbon et al. su proučavali trend promjena koncentracije MDA i antioksidativnih enzima SOD-a, CAT-a, GPx-a u različitim stadijumima trudnoće s ciljem da se utvrdi trend fizioloških promjena ovih markera u trudnoći kako bi se

mogla diferencirati patološka u odnosu na fiziološka stanja u trudnoći (74) (Slika 5). U toku ove studije koncentracija MDA i aktivnost SOD-a značajno su rasli u toku trudnoće, dok su CAT i GPx imali smanjenu aktivnost na kraju trudnoće u poređenju sa početkom. I druge studije su pokazale da produkti lipidne peroksidacije (MDA) rastu u toku trudnoće, sa najizraženijim porastom u drugom trimestru (75). Neke studije su prijavljivale pad aktivnosti antioksidativnih enzima u toku trudnoće koji je povezan sa razvojem patoloških procesa u trudnoći (76). Najveći trend promjena u trudnoći imali su MDA i SOD, ukazujući na činjenicu da bi se ova dva biomarkera mogla smatrati najpouzdanijim za ispitivanje patoloških promjena u trudnoći. Oni pokazuju karakteristike pouzdanog markera za ispitivanje promjena prilikom uvoda u anesteziju za CR, a s ciljem identifikacije najbezbednije vrste anestezije za CR (77).



Slika 5. Produkti lipidne peroksidacije i aktivnost antioksidativnih enzima u različitim stadijumima trudnoće. (Preuzeto iz Oghagbon et al. Oxidative Stress Parameters as Markers of the different Trimesters in Normal Pregnancy. J. Appl. Sci. Environ. Manage. Sept. 2016 Vol. 20 (3) 567–571).

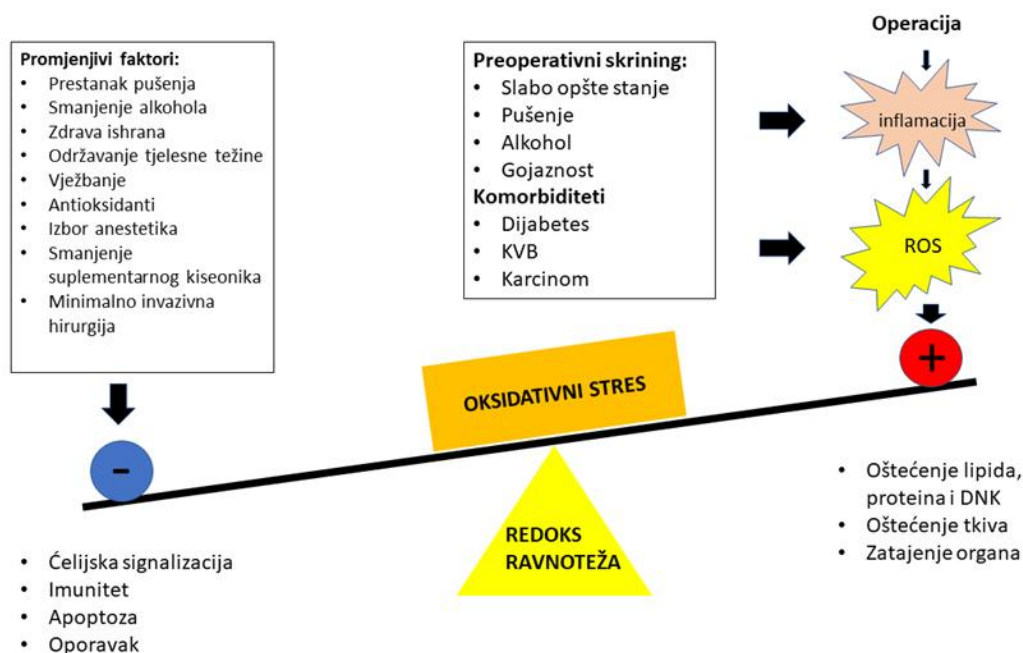
1.5. UTICAJ HIRURGIJE NA NASTANAK OKSIDATIVNOG STRESA

Jasno je dokazano da hirurški zahvat sam po sebi utiče značajno na nastanak oksidativnog stresa kod pacijenata tokom perioperativnog perioda. Dokazi o postojanju oksidativnog stresa kod hirurških pacijenata i nepovoljnom postoperativnom ishodu kod operisanih pacijenata sa OS-

om nalažu anesteziolozima da pažljivo biraju vrstu anestezije i anestetika za različite pacijente i operacije (Slika 6).

Operativni zahvat je akutni stresni događaj za organizam, koji rezultuje oštećenjem tkiva i sistemskom disfunkcijom, a inflamacija i ishemijsko-reperfuzijsko oštećenje nakon operacija su glavni mehanizmi porasta ROS i posljedičnog nastanka oštećenja tkiva u ovom procesu (78). Inflamatorni odgovor i povećano lučenje citokina igraju važnu ulogu u ovom procesu (79). ROS se stvaraju u mitohondrijama i dovode do aktivacije ćelijskih receptora, faktora transkripcije i stvaranje inflamazoma (55). Ishemija–reperfuzija je najčešći mehanizam ove povrede i najviše je izražena kod zahvata kao što su transplantacija organa, kardiohirurške operacije, zahvati na jetri, upotreba poveske na ekstremitetima u toku ortopedskih operacija i upotreba vaskularnih klemu u vaskularnoj hirurgiji. Tokom ishemijske faze prevladava anaerobna respiracija, koja dovodi do stanja acidoze i potrošnje ATP. Nedostatak energije remeti funkciju jonskih pumpi koji dovodi do povećanog ulaska kalcijuma u ćelije i ćelijske smrti. U fazi reperfuzije u susretu sa kiseonikom dolazi do povećanog stvaranja ROS, porasta OS-a i naknadnog oštećenja tkiva. Enzimi koji učestvuju u ovom procesu su ksantin oksidaza, NADPH oksidaza, mitohondrijalni elektron transportni lanac i azot-oksidi sintetaza (80). Reperfuzioni odgovor može da traje danima, a u kasnijim fazama ROS dobijaju drugu ulogu signalnih molekula koji imaju značaj u procesu oporavka tkiva (55).

Invazivnost operativnog zahvata i vrsta operativne tehnike te jačina inflamatornog odgovora i ishemijsko-reperfuzijske povrede imaju veliki značaj u nastajanju intraoperativnog oksidativnog stresnog odgovora. Invazivnije operativne tehnike stvaraju više ROS u odnosu na manje invazivne tehnike. Razlike u tehnikama operacije i nivou OS-a izražene su između otvorene u odnosu na endovaskularnu operaciju aneurizme abdominalne aorte (81), zatim otvorene u odnosu na laparoskopsku abdominalnu hirurgiju (82) i on-pump u odnosu na off-pump kardiopulmonarni bajpas grafting (CABG) (83). Trajanje ishemijske–reperfuzije pozitivno korelira sa OS-om, pri čemu duže trajanje rezultira većim OS-om (84). Kod ortopedskih operacija utvrđeno je da duža primjena poveske na ekstremitetima dovodi do većeg OS-a, većeg oštećenja tkiva i sporijeg zarastanja rana (85).



Slika 6. Perioperativna redoks ravnoteža. Ravnoteža između proizvodnje i uklanjanja ROS tokom operacije, posredovana različitim faktorima, od kojih su mnogi promjenljivi tokom perioperativnog perioda. KVB, kardiovaskularne bolesti; ROS, reaktivne kiseonične vrste. (Preuzeto i prevedeno iz Stevens JL, Feelisch M, Martin DS. Perioperative Oxidative Stress: The Unseen Enemy. Anesth Analg. 2019 Dec;129(6):1749–1760).

1.6. UTICAJ ANESTEZIJE NA OKSIDATIVNI STRES

Uticaj anestezije na oksidativni stres tokom operativnog zahvata varira i u zavisnosti od vrste primijenjenih anestetika i različitih tehnika anestezije koje se koriste. Različite vrste anestetika imaju različit uticaj na proizvodnju ROS. Osobine anestetika definišu i njihov uticaj na organe i organske sisteme, a samim tim i na nivo oksidativnog stresa koji mogu da izazovu promjenama po sistemima. U ovom poglavlju biće iznijete osobine anestetika koje su korišćene u ovom istraživanju i njihov uticaj na OS.

1.6.1. Kliničke karakteristike propofola

Propofol pripada grupi intravenskih anestetika (2,6-diizopropilfenol, $C_{12}H_{18}O$). Najčešće se upotrebljava za uvod i održavanje opšte anestezije te za sedaciju pacijenata u jedinicama intenzivnog liječenja ili tokom kratkih dijagnostičkih i hirurških intervencija, samostalno ili u kombinaciji sa drugim anestheticima. Po fizičko-hemijskim karakteristikama pripada grupi alkilfenola koji su visoko liposolubilni. Po sastavu je 1% rastvor, koji se sastoji 10% od sojinog

ulja i 1,2% prečišćenih fosfolipida jaja koji se dodaju kao emulgatori, 2,25% glicerol za postizanje toničnosti i natrijum-hidroksid za promjenu pH vrijednosti. pH vrijednost propofola je sedam. Primarni metabolizam propofola se odvija u jetri, gdje se odvija njegova konjugacija sa glukuronskom kiselinom, pri čemu nastaje propofol-1-glukoronid. Nastali metaboliti su slabo aktivni. Dva posto propofola se izlučuje putem fecesa, a jedan posto putem urina. Klirens propofola premašuje protok krvi kroz jetru, što ukazuje na mogućnost ekstrahepatičnog metabolizma. Smatra se da 30% klirensa propofola se ostvaruje putem bubrega, a postoje indikacije da i pluća učestvuju u njegovom metabolizmu. Propofol ostvaruje svoje hipnotičko djelovanje preko GABA (gama aminobuterna kiselina) receptora, vezivanjem za β subjedinicu GABA-A receptora nastaje povećani prolazak jona hlora i to dovodi do hiperpolarizacije postsinaptičke membrane i inhibicije postsinaptičkog neurona. Djelovanjem na GABA-A receptor, propofol sprečava oslobađanje acetilholina u hipokampusu i prefrontalnom korteksu. Smatra se da propofol svoje sedativno dejstvo ostvaruje preko α -2 adrenoreceptora. Propofol pokazuje inhibitorno djelovanje na neurone kičmene moždine. Ima i antiemetički efekat koji nastaje smanjenjem serotonina u area postrema. Prilikom uvida u opštu anesteziju hipnotičko djelovanje propofola nakon bolus doze započinje između 90 i 100 sekundi. Ukupno djelovanje hipnotičkog efekta može varirati od 5 do 10 minuta. Doze treba prilagoditi starijima i djeci. U manjim dozama izaziva sedaciju i amneziju. U zavisnosti od doze, propofol pokazuje i antikonvulzivno djelovanje, dovodi i do smanjenja intrakranijalnog pritiska, što je važno kod neurohirurških operacija. Neki od efekata su mu i smanjenje intarokularnog pritiska, apneja prilikom uvida u opštu anesteziju, bronhodilatatorno dejstvo, potencira nastanak hipoksične plućne vazokonstrikcije itd. Jedan od glavnih neželjenih efekata propofola na kardiovaskularni sistem je sniženje krvnog pritiska tokom uvida u anesteziju. Doze za uvod u anesteziju, koje iznose 1,5–2,5 mg/kg, mogu smanjiti sistolni krvni pritisak za 25–40%. Ove promjene u krvnom pritisku povezane su sa promjenama u minutnom volumenu srca, srčanom indeksu, indeksu udarnog volumena i sistemskoj vaskularnoj rezistenciji. Pad krvnog pritiska usljed indukcione doze propofola može se objasniti vazodilatacijom. Depresivno djelovanje propofola na miokard i vazodilatacija krvnih sudova zavise od doze i koncentracije propofola u plazmi. Propofol takođe smanjuje simpatičku aktivnost, što dovodi do promjena krvnog pritiska, ali ne i frekvencije srca, te može spriječiti kompenzatornu tahikardiju kod pacijenata sa hipotenzijom.

1.6.1.a. Efekti propofola na OS

Antioksidativna svojstva propofola detaljno su proučavana, a postoje tri glavna mehanizma putem kojih propofol ispoljava svoje antioksidativne efekte. Prvo, propofol može direktno

neutralisati slobodne radikale i peroksinitrit zahvaljujući svojoj fenolnoj strukturi koja je slična strukturi α -tokoferola. Drugo, propofol može suzbiti biosintezu i aktivnost azot oksidaze i NADPH oksidaze, čime se smanjuje oksidativni stres. Treće, propofol može indukovati aktivnost antioksidativnih enzima, heme-oksigenaze-1 i superoksid dismutaze, čime se olakšava uklanjanje slobodnih radikala (86). U in vitro studijama sa kulturama humanih ćelija dokazano je da propofol značajno smanjuje nivo ROS, MDA i mitohondrijalni membranski potencijal i da svoja antioksidativna svojstva ostvaruje preko aktivacije JNK puteva za signalizaciju (87, 88). U animalnim studijama propofol je pokazao da ima veće antioksidativne efekte u odnosu na tiopental gdje je povećavao totalni oksidativni status (TOS) i oksidativni stres indeks (OSI), a smanjivao totalni antioksidativni status (TAS) (89). Neuroprotektivni efekat propofola kod traumatskih povreda mozga u eksperimentalnim studijama sa miševima ispoljio se tako što je smanjio inflamatorni odgovor i sekundarna oštećenja mozga inhibicijom ROS i smanjenjem aktivacije NLRP3 inflamazoma uz inhibiciju sazrijevanja proinflamatornih citokina (90). Ishemijsko-reperfuzijsko oštećenje je jedan od mehanizama nastanka OS-a i propofol bi mogao na osnovu svojih osobina da bude anestetik izbora zbog svojih protektivnih osobina, posebno na organima kao što su srce, mozak i jetra (91). Kod operacije cerebralne aneurizme analiziran je uticaj postkondicioniranja propofolom na oksidativni stres i postoperativnu kognitivnu funkciju (92). U propofolskoj grupi došlo je do smanjenja serumske koncentracije $\bullet$ OH i 8-izoprostana i povećana je koncentracija γ -tokoferola i SOD-a. Propofolska grupa je imala i značajno veće skorove u testovima kognitivnih funkcija u poređenju sa sevofluranskom grupom. U odnosu na ketamin, propofol je imao značajno niže koncentracije produkata lipidne peroksidacije, te nižu aktivnost glutation peroksidaze (GPx) i SOD-a, kao i veću TAC i ukupnog tiola (93). Kod pedijatrijskih kardiohirurških operacija propofol je u odnosu na midazolam i fentanil nakon kardiopulmonalnog bajpasa smanjivao koncentracije IL-6, IL-8, MDA i održavao visoke vrijednosti SOD-a u odnosu na drugu grupu (94).

Na osnovu svih navedenih dokaza, antioksidativni i antiinflamatorni efekti propofola su jasno utvrđeni. Ovi efekti propofola mogli bi da se iskoriste u svim situacijama gdje je povećan OS i gdje postoje mehanizmi kao što je ishemija–reperfuzija, za koji je jasno utvrđeno da podiže OS. U toku određenih vrsta operacija u pojedinim fazama operativnog zahvata naglašen je mehanizam ishemija–reperfuzija, a može da nastane i kao neželjeni efekat anestezika zbog naglašene vazodilatacije i smanjenja perfuzionog pritiska kroz tkiva. Propofol obećava da bude anestetik izbora kod svih operativnih zahvata gdje postoji rizik od povećanja OS-a zbog mehanizma operativnog zahvata ili gdje zbog specifičnosti samog zahvata je u interesu da se

stres izbjegne kao npr. kod carskog reza. Kontinuirana infuzija propofola tokom carskog reza mogla bi biti tehnika izbora kod rizičnih trudnoća ili hitnog carskog reza kada je neophodno izvesti opštu anesteziju za carski rez.

1.6.2. Kliničke karakteristike tiopentala

Tiopental je barbiturat, koji je po hemijskoj strukturi 2-tiobarbituratna kiselina kod koje je na C-5 izvršena zamjena sa etil i pentil grupama. U anesteziji se koristi u obliku natrijumske soli (natrijum-tiopental), koji je kratkodjelujući barbiturat i ima ulogu kao intravenski anestetik, sedativ, antikonvulziv, te se koristi u jedinicama intenzivnog liječenja za smanjenje intrakranijalnog pritiska. Njegove kliničke karakteristike čine ga vrijednim agensom u raznim medicinskim okruženjima, posebno u anesteziologiji i neurologiji. Tiopental je u velikoj mjeri zamijenjen propofolom za uvod u opštu anesteziju zbog propofolovog povoljnijeg farmakološkog profila, sa manje neželjenih efekata, mada i dalje ostaje važan lijek u određenim kliničkim situacijama. Tiopental djeluje na centralni nervni sistem pojačavajući inhibitorne efekte gama-aminobuterne kiseline (GABA) preko GABA-A receptora. Ovo dovodi do sinaptičke inhibicije, smanjenja neuronske ekscitabilnosti i uvida u anesteziju. Njegovo dejstvo rezultira sedacijom, hipnozom i anestezijom. Lijek ima brz početak djelovanja, izazivajući anesteziju unutar 30–40 sekundi nakon intravenske primjene. Njegovi efekti su kratkotrajni, traju približno 5–10 minuta zbog brze redistribucije iz centralne cirkulacije u periferno tkivo. Tiopental je visoko liposolubilisan, što omogućava njegovo brzo prodiranje u mozak i druga tkiva. Kratko trajanje djelovanja lijeka prvenstveno je posljedica redistribucije, a ne metabolizma. Tiopental se metaboliše u jetri i izlučuje putem bubrega. Farmakokinetika tiopentala je linearna pri niskim dozama, ali pri višim dozama može doći do nelinearne kinetike zbog zasićenja metaboličkih puteva. Zbog ovakvog obrasca farmakokinetike, ne koristi se u obliku infuzije za održavanje anestezije jer je nepredvidivo vrijeme potrebno za buđenje iz anestezije. Nakon uvida u anesteziju sa tiopentalom, anestezija se obično održava sa nekim od inhalatornih anestetika koji se eliminišu relativno brzo pa je samim tim i brzo buđenje iz anestezije. Za održavanje tiopentalske anestezije bile bi neophodne velike količine anestetika zbog njegove rapidne redistribucije i velikog volumena distribucije. S obzirom na to da je njegovo poluvrijeme eliminacije od 5 do 26 sati, bilo bi neophodno dugo vremena do spontanog povratka svijesti. Njegova upotreba je značajna jer se koristi kao agens za uvod u anesteziju i veoma često u kombinaciji sa inhalatornim anestheticima koji su predviđeni za održavanje anestezije. Tiopental je efikasan u kontroli konvulzivnih stanja. Takođe se koristi u liječenju

status epilepticus-a. Koristi se kod neurohirurških pacijenata za smanjenje povećanog intrakranijalnog pritiska. Njegova sposobnost da smanji cerebralni metabolizam i cerebralni protok krvi čini ga korisnim u liječenju pacijenata sa traumatskom povredom mozga ili drugim stanjima povezanim sa povišenim intrakranijalnim pritiskom. Postoje određeni neželjeni efekti koji prate upotrebu tiopentala. Snažan je respiratorni depresor, ima snažno vazodilatatorno dejstvo i depresivni efekat na miokard zbog čega obično nastupa hipotenzija nakon uvida u anesteziju. Iako rijetke, alergijske reakcije na tiopental mogu se javiti i manifestovati kao osip, bronhospazam ili anafilaksija. Zbog svoje liposolubilnosti, tiopental se može akumulirati u masnim tkivima, što dovodi do produženog efekta „mamurluka”, posebno pri ponovljenom doziranju.

1.6.2.a. Antioksidativna i antiinflamatorna svojstva tiopentala

Antioksidativna svojstva tiopentala nisu mnogo proučavana u humanim studijama. U animalnim i in vitro studijama nađeno je da posjeduje određena antioksidativna svojstva, iako značajno manja u odnosu na propofol (95). Tiopental je proučavan zbog svojih potencijalnih antioksidativnih i antiinflamatornih svojstava, prvenstveno zbog neuroprotekcije. Istraživanja pokazuju da može imati određene antioksidativne efekte, što može doprinijeti njegovim neuroprotektivnim sposobnostima. Na primjer, u animalnim studijama pokazano je da tiopental može smanjiti oksidativni stres smanjenjem nivoa malondialdehida (MDA) i povećanjem nivoa antioksidativnih enzima kao što su superoksid dismutaza (SOD), glutation peroksidaza (GPx) i katalaza (CAT). U istom istraživanju tiopental je značajno smanjio nivoe TNF-, IL-4, IL-1, IL-6, IL-10 i povećao nivo IL-2 (96). Ovi antioksidativni efekti su posebno relevantni u kontekstu neuroprotekcije. Utvrđeno je da tiopental ublažava kognitivnu disfunkciju izazvanu izofluranom u eksperimentalnim animalnim modelima, što sugerira njegovu potencijalnu ulogu u zaštiti mozga od oksidativnog oštećenja i upale (97). Pored toga, sposobnost tiopentala da modulira upalne medijatore dodatno podržava njegove neuroprotektivne i antioksidativne osobine. Sve u svemu, iako je tiopental prvenstveno poznat po svojim anestetičkim svojstvima, njegovi antioksidativni efekti dodaju važnu dimenziju njegovoj kliničkoj korisnosti, posebno u neuroprotekciji i upravljanju stanjima povezanim sa oksidativnim stresom. Njegova antioksidativna svojstva su od mnogo manjeg značaja u odnosu na propofol i sa te strane mu se ne daje prednost.

1.6.3. Kliničke karakteristike inhalatornih anestetika

Inhalatorni anestetici su osnova moderne anesteziološke prakse, pružajući pouzdanu i kontrolisanu sedaciju i anesteziju. Osnovni način primjene inhalatornih anestetika ide preko respiratornog sistema te se na ovaj način mogu koristiti za indukciju i održavanje opšte anestezije. Svoj efekat proizvode interakcijom sa različitim receptorima i jonskim kanalima u centralnom nervnom sistemu. Imaju potencirajuće efekte na inhibitornim GABA-A receptorima, glicinskim receptorima i K^+ kanalima, a inhibitorne efekte na ekscitatornim Na^+ i Ca^{2+} kanalima. Azotni oksidul i ksenon imaju predominantne blokirajuće efekte na NMDA glutamatnim receptorima. Klinički efekti inhalacionih anestetika uključuju sedaciju, hipnozu, amneziju, analgeziju i relaksaciju mišića. Farmakokinetika inhalacionih anestetika je pod uticajem njihove rastvorljivosti u krvi i tkivima, što određuje njihovu apsorpciju, distribuciju i eliminaciju. Ključni faktori koji utiču na farmakokinetiku inhalatornih anestetika uključuju koeficijent raspodjele krv–gas, koeficijent raspodjele ulje–gas i alveolarna koncentracija. Koeficijent raspodjele krv–gas ukazuje na rastvorljivost anestetika u krvi. Agensi sa niskim koeficijentom raspodjele krv–gas, kao što su desfluran i sevofluran, imaju brz početak i kraj djelovanja zbog svoje niske rastvorljivosti u krvi. Koeficijent raspodjele ulje–gas odražava rastvorljivost anestetika u masnim tkivima. Veće vrijednosti ukazuju na veću potentnost i duže trajanje djelovanja. Alveolarna koncentracija je ključna za postizanje željene dubine anestezije. Minimalna alveolarna koncentracija (MAC) je standardna mjera potentnosti, koja predstavlja koncentraciju potrebnu da se spriječi pokretanje kao odgovor na štetni stimulus kod 50% subjekata. Inhalacioni anestetici se koriste za indukciju i održavanje opšte anestezije. Njihov brz početak i kontrolisana dubina anestezije čine ih pogodnim za širok spektar hirurških zahvata. Postoji nekoliko uobičajeno korišćenih inhalacionih anestetika u današnjoj praksi. Sevofluran, koji je poznat po brzom indukciji i oporavku, široko se koristi u anesteziji odraslih i pedijatrijskoj populaciji. Jedan je od najčešće korišćenih inhalatornih anestetika, posebno u jednodnevnoj hirurgiji. Zajedno sa desfluranom zamijenio je izofluran i halotan u anesteziološkoj praksi. Potentan je vazodilatator te izaziva doznno zavisno smanjenje krvnog pritiska i udarnog volumena srca. Ima bronhodilatatorno dejstvo te smanjuje ventilatorni odgovor na hipoksiju i hiperkapniju i ometa hipoksičnu plućnu vazokonstrikciju. Desfluran sa svojim niskim koeficijentom raspodjele krv–gas omogućava brze prilagodbe dubine anestezije, što ga čini idealnim za ambulantne operacije. Izofluran ima sporiji početak u poređenju sa sevofluranom i desfluranom, ali je poznat po održavanju kardiovaskularne stabilnosti kod pacijenata i ne izaziva značajnu hipotenziju kod pacijenata. Azotni oksidul često se koristi u

kombinaciji sa drugim anestheticima. Pruža analgeziju i sedaciju sa minimalnim kardiovaskularnim efektima.

Najčešći neželjeni efekti koje prouzrokuju inhalatorni anestetici su respiratorna depresija, hipotenzija i depresija miokarda, maligna hipertermija, postoperativna mučnina i povraćanje.

1.6.3.a. Uticaj inhalatornih anestetika na OS

Inhalatorni anestetici uglavnom utiču na povećanu proizvodnju ROS iako postoje razlike između istraživanja koja su rađena na animalnim u odnosu na humane modele. Na animalnim modelima sevofluran i izofluran imaju antiinflamatorno i antioksidativno dejstvo. Antiinflamatorno i antioksidativno dejstvo sevoflurana ostvaruje se preko aktivacije Nrf2/ARE puteva (98). Utvrđeno je da antiinflamatorni efekat ostvaruje preko smanjenja ekspresije TLR2 i TLR4 te smanjenja nivoa cirkulišućih TNF- α i IL-6 (99). Smanjuje proizvodnju NO, MDA i povećava totalni antioksidativni kapacitet (TAC) (100). U eksperimentalnim animalnim modelima kod transplantacije jetre smanjivao je lipidnu peroksidaciju smanjujući proizvodnju tiobarbiturat reaktivnih supstanci (TBARS) (101). Subanestetičke doze izoflurana imaju antioksidativni efekat povećavajući aktivnost SOD-a i CAT-a u krvi i tkivu pluća na animalnim modelima (102). Izofluran ima i antiinflamatorni efekat smanjujući IL-1 β , IL-6, TNF- α , makrofag inflamatorni protein 2 (MIP2), iNOS i nuklearni NF- κ B (103). U humanim studijama efekat sevoflurana i izoflurana kod velikih operacija je dovodio do povećane lipidne peroksidacije i oksidacije proteina što je bio znak njihove nefrotoksičnosti (104). Kod abdominalnih operacija zabilježeno je povećano oštećenje DNK nakon anestezije sa sevofluranom i izofluranom (105). Slično je utvrđeno i kod ortopedskih operacija gdje je sevofluran povećano oštećivao DNK perifernih limfocita, smanjivao koncentraciju glutaciona koji se ponaša kao antioksidans (106). Ovaj efekat sevoflurana i izoflurana nije bio izražen kod minimalno invazivne hirurgije (107). Na osnovu dokaza, studije ukazuju da na humanim modelima sevofluran i izofluran izazivaju povećan oksidativni stres u toku velikih operacija, dok kod manjih operacija ovaj efekat inhalatornih anestetika izostaje.

1.6.4. Uticaj različitih anestezioloških tehnika na OS

Kada su u pitanju razlike između tehnika anestezije, tu takođe postoje određene varijacije. Za tehniku epiduralne anestezije utvrđeno je da modifikuje OS odgovor kod pacijenata u toku i nakon operativnih zahvata. Ovaj efekat se pripisuje njegovim osobina da efikasno uklanja bol intraoperativno i u postoperativnom periodu, i to mnogo bolje u odnosu na analgeziju sa opioidima. Kod laparoskopskih operacija prostate koncentracije MDA su bile značajno niže

kod pacijenata koji su operisani u kombinovanoj opštoj i epiduralnoj anesteziji u poređenju sa opštom anestezijom (108). Kada je u pitanju spinalna anestezija, rezultati u studijama su oprečni. Okudaira et al. su ispitivali uticaj intraoperativne hipotenzije na fetalni oksidativni stres u toku carskog reza. U grupi sa produženom hipotenzijom (> 2 min.) nađene su povišene koncentracije plazma ksantina, mokraćne kiseline i MDA u arterijskoj umbilikalnoj krvi (109). Ispitivane su i razlike u OS-u između opšte, spinalne i epiduralne anestezije za carski rez. Najniži OSI je bio u grupi sa opštom anestezijom (110). Akin et al. je ispitivao razlike u koncentraciji tiola u krvi majki nakon carskog reza u opštoj i spinalnoj anesteziji. Koncentracije su značajno bile niže u grupi sa spinalnom anestezijom, ukazujući na njenu bezbjedniju upotrebu za vrijeme carskog reza u odnosu na opštu inhalatornu anesteziju (111). Upotreba suplementarnog kiseonika za vrijeme spinalne anestezije za carski rez je značajno podizala OS u grupi gdje je primijenjen O_2 u koncentraciji 40% u odnosu na grupu gdje su pacijentkinje bile bez suplementacije (FiO_2 21%) (112).

Evidentno je da postoje razlike između vrste primijenjenih anestetika, kao i različitih tehnika anestezije na OS, tako da je princip individualizacije anestezije kod pojedinih pacijenata i vrste operacije od krucijalnog značaja.

1.7. CILJANO KONTROLISANA INFUZIJA PROPOFOLA I BIS MONITORING

Ciljno kontrolisana infuzija (TCI – Target Controlled Infusion) je tehnika intravenske primjene anestetika koja omogućava precizno postizanje željene koncentracije lijeka u određenom kompartmentu (mozak ili plazma). Ova metoda koristi kompjuterski kontrolisanu infuzionu pumpu, koja, na osnovu parametara pacijenta kao što su visina, težina, starost, pol i drugi, isporučuje anestetike kako bi se postigla zadata koncentracija anestetika u plazmi (TCIp) ili ciljnom mjestu djelovanja (mozak) (TCIe) (113). Ovakav način isporuke propofola omogućava precizno doziranje, smanjenu mogućnost upotrebe prevelikih doza, bolju hemodinamsku stabilnost pacijenata u toku anestezije i osigurava bezbjednu primjenu anestezije. BIS (Bispectral Index) monitoring je metoda koja se koristi za praćenje dubine anestezije tokom hirurških zahvata. Temelji se na elektroencefalogramu (EEG) i pruža numeričku vrijednost koja pomaže anesteziologu da procijeni nivo svjesnosti pacijenta, kako bi se izbjegla prekomjerna ili nedovoljna anestezija. Uz BIS monitoring, TCI tehnika smanjila bi mogućnost intraoperativne svjesnosti, a omogućila precizno titriranje doze propofola. TCI koristi nekoliko farmakokinetičkih kompjuterskih modela na osnovu kojih se precizno doziraju anestetici prema osnovnim informacijama o pacijentu koji se unose u sistem pumpe. Uloga ovih

multikompartmentskih modela je da matematički izračunavaju proces distribucije i eliminacije propofola, te samim tim omogućavaju precizno doziranje (114). Najviše korišćeni modeli za propofol su Schnider i Marsh. Ovi modeli su kreirani kroz studije koje su proučavale koncentracije propofola u krvi i uspoređivale ih sa elektroencefalogramom (EEG) i BIS-om (115, 116). TCI metoda se smatra jednom od najmodernijih tehnika za isporuku lijekova u anesteziji i trebalo bi da se primjenjuje kad god je potrebna.

Primjena tehnike kontinuirane infuzije propofola u toku carskog reza je sigurna (117, 118). Primjena TCI propofola uz BIS monitoring u toku carskog reza bila bi od pomoći za smanjenje oksidativnog stresa jer bi omogućila precizno doziranje propofola uz smanjenu mogućnost svjesnosti, a bolju hemodinamsku stabilnost i brže buđenje pacijentkinja. Ova tehnika obećava da bude izbor anestezije za carski rez u hitnoćama kad je kompromitovano stanje trudnice i fetusa i kad je neophodna opšta anestezija.

2. RADNA HIPOTEZA STUDIJE

Primjena TCI propofolske anestezije u tokom carskog reza dovodi do nižeg nivoa oksidativnog stresa kod neonatusa i majki u poređenju sa inhalatornom sevofluranskom anestezijom uz upotrebu tiopentala, što je povezano sa boljim oksidativnim profilom, smanjenjem inflamacije i manjim promjenama u hemodinamici.

3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

- Ispitivanje efekata TCI propofola za vrijeme carskog reza na oksidativni stres i klinički ishod neonatusa i porodilja
- Ispitivanje efekata spinalne i tiopental-sevofluran anestezije na oksidativni stres i klinički ishod neonatusa i porodilja
- Ispitivanje efekata propofola na koncentraciju biomarkera oksidativnog stresa (H_2O_2 , NO, O_2^- , MDA, SOD, GPH, CAT) u krvi majki, krvi iz pupčanika i tkiva posteljice
- Ispitivanje efekata spinalne i tiopental-sevofluran anestezije na koncentraciju biomarkera oksidativnog stresa (H_2O_2 , NO, O_2^- , MDA, SOD, GPH, CAT) u krvi majki, krvi iz pupčanika i tkiva posteljice
- Ispitivanje efekata propofola na gasne analize, metabolički status (pH, pO_2 , pCO_2 , baznog ekscesa (BE), laktata), leukocite i CRP u venskoj krvi majki i venskoj krvi pupčanika u toku anestezije
- Ispitivanje efekata spinalne i tiopental-sevofluran anestezije na gasne analize, metabolički status (pH, pO_2 , pCO_2 , baznog ekscesa (BE), laktata), leukocite i CRP u venskoj krvi majki i venskoj krvi pupčanika u toku anestezije dva sata nakon porođaja
- Ispitivanje neželjenih efekata anestezije i intraoperativne svjesnosti kod porodilja nakon porođaja pomoću Brajsovog i Bauerovog upitnika kod sve tri grupe anestezije

4. MATERIJAL I METODE

4.1. DIZAJN STUDIJE I UČESNICI

Istraživanje je sprovedeno kao prospektivna, otvorena, komparativna studija, odobrena od strane Etičkog komiteta Univerzitetskog kliničkog centra Republike Srpske (UKC RS), (potvrda broj: 01-19-161-2/22, od 26. 4. 2022. godine) i Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta Univerziteta u Banjoj Luci (uvjerenje broj: 18/4.244/22, od 22. 9. 2022. godine). Studija je sprovedena na Klinici za ginekologiju i akušerstvo UKC RS od novembra 2022. do februara 2024. godine. Uzorci krvi su analizirani u Centru za biomedicinska istraživanja Medicinskog fakulteta Univerziteta u Banjoj Luci.

Studija je uključivala pacijentkinje koje su imale nekomplikovanu jednoplodnu trudnoću, sa procijenjenom težinom fetusa preko 2500 grama, koje su bile podvrgnute elektivnom carskom rezu (CR). Pacijentkinje koje su bile podvrgnute hitnom CR-u, slučajevi sa trombofilijom, hipertenzija u trudnoći, dijabetes melitus, pušači, intrauterini zastoj rasta fetusa (IUFG) i trudnice sa slučajevima fetalnih malformacija ili intrauterine smrti ploda nisu bile uključene u studiju.

Pacijentkinje planirane za elektivni carski rez primljene su u bolnicu 24 sata prije operacije. Na dan prijema odabrane su pacijentkinje koje su ispunjavale kriterijume za uključivanje u studiju. Nakon što su pročitale informacije o studiji, od njih je dobijen potpisan informisani pristanak. Prema bolničkom protokolu, pacijentkinjama su pružene detaljne informacije o mogućnostima anestezije za CR i data im je mogućnost izbora anestezije. Pacijentkinje koje su odabrale opštu anesteziju za CR su metodom slučajnog odabira raspoređene da primaju ili TCI propofol ili tiopental-sevofluran. Randomizacija je sprovedena korišćenjem jednostavne metode, uz pomoć online generatora slučajnih brojeva (<https://www.calculatorsoup.com/>), čime je obezbijedena nepristrasna i sistematska raspodjela trudnica. Nakon raspodjele, formirane su studijske grupe: grupa S, gdje su pacijentkinje primale spinalnu anesteziju za carski rez, grupa P, gdje su primale TCI propofolsku anesteziju, i grupa TS, gdje su pacijentkinje dobijale tiopental za indukciju i sevofluran za održavanje anestezije.

4.2. POSTUPCI U TOKU ANESTEZIJE

Svim pacijentkinjama je preoperativno ordinirano 500 ml Hartmanovog rastvora, jedan do dva sata prije operacije i metoklopramid 10 mg IV. U operacionoj sali pacijentkinje su postavljene na operacioni sto koji je blago zakrivljen u lijevi bočni položaj. Svim pacijentkinjama su postavljene dvije IV kanile i neinvazivni monitoring vitalnih parametara (krvni pritisak, EKG, SpO₂). Zbog otvorenog karaktera studije, učesnici i istraživači su bili svjesni vrste primijenjene anestezije (opšte ili spinalne). Zbog modaliteta primjene i fizičko-hemijskih svojstava propofola i tiopental-sevoflurana, nije bilo moguće implementirati slijepi protokol.

U grupi S spinalna anestezija je izvedena sa 27 G pencil point iglama (Braun, Pencan). Intratekalno je ubrizgano 2,2 ml 0,5% levobupivakaina i 15 µg fentanila u L3-L4 ili L4-L5 međupršljenski prostor. U grupi P za uvod u anesteziju i održavanje korišćena je TCI pumpa (FRESENIUS KABI Agilia TIVA). Schniderov farmakokinetički TCI propofolski model je bio preferirani izbor, ali kada njegova primjena nije bila izvodljiva, korišćen je Marshov model. Dubina anestezije u ovoj grupi kontrolisana je praćenjem bispektralnog indeksa (BIS). BIS elektrode su postavljene na lijevu stranu čela (Covidien, Bispectral Index™ (BIS™) Monitoring System). Uvod u anesteziju je rađen propofolom 4–6 µg/ml, sa dozama prilagođenim prema BIS vrijednostima. Sukcinilkolin 1,5 mg/kg je korišćen za intubaciju. Pacijenti su intubirani kada su BIS vrijednosti bile ispod 60. Ventilacija je započeta smješom O₂/vazduh u odnosu 50 : 50. Atrakurijum je korišćen za intraoperativnu relaksaciju po potrebi (0,5 mg/kg početna doza, 0,1 mg/kg za održavanje). Doze propofola za održavanje anestezije prilagođene su prema BIS-u (ciljne vrijednosti od 40 do 60). Alarmi na BIS uređaju postavljeni su da se oglase kada vrijednosti padnu ispod 40 ili premaše 60.

U grupi TS anestezija je indukovana tiopentalom 5 mg/kg i sukcinilholinom 1,5 mg/kg. Pacijenti su intubirani i ventilacija je nastavljena sevofluranom u smješi O₂/N₂O u odnosu 50 : 50. Atrakurijum je korišćen za intraoperativnu relaksaciju po potrebi (0,5 mg/kg početna doza, 0,1 mg/kg za održavanje). Praćene su koncentracije sevoflurana na kraju izdaha (EtSev), sa ciljnim koncentracijama između 0,7 i 1,3 minimalne alveolarne koncentracije (MAC). Smanjenje sistolnog krvnog pritiska za više od 20% u odnosu na početnu vrijednost u svim grupama smatrano je hipotenzijom i tretirano fenilefrinom IV u dozi od 100 µg. Svi praćeni parametri bilježeni su svake dvije minute u ručno vođenu anestezijsku tablicu.

4.3. POSTUPCI UZIMANJA UZORAKA KRVI

Nakon ulaska u salu i postavljanja monitoringa, svim trudnicama se vadila krv za analizu biomarkera OS-a, hematološke i biohemijske analize. U toku anestezije, a nakon izlaska posteljice, dvostruko se klemalo pupčanik, nakon čega su se uzimali uzorci krvi iz umbilikalne vene. Nakon vađenja posteljice, uzimao se dio tkiva posteljice za analizu. Za mjerenje koncentracija biomarkera OS-a uzorci su sakupljeni u epruvete koje sadrže 3,2% Na-citrata. Za gasne analize i metabolički status uzorci su sakupljeni u heparinizirane šprice od 2 ml. Za određivanje kompletne krvne slike sa leukocitarnom formulom uzorci su sakupljeni u epruvete sa EDTA (etilen-diamin tetrasirćetna kiselina). Za analizu biomarkera OS-a uzorci su prikupljeni od majki u različitim vremenskim periodima tokom perioperativnog perioda: a) u operacionoj sali prije uvođenja u anesteziju, b) nakon porođaja i uklanjanja placente i c) dva sata nakon operacije. Jedan uzorak umbilikalne venske krvi uzet je za gasne analize, a drugi za mjerenje koncentracije markera OS-a. Za određivanje kompletne krvne slike sa leukocitarnom formulom uzorci venske krvi su majkama vađeni dva sata nakon anestezije. Neonatusima, po protokolu studije, nisu uzimani uzorci krvi iz etičkih razloga, već su skupljeni podaci o laboratorijskim nalazima iz kliničkog informacionog sistema (KIS), koji su rutinski ordinirani od strane pedijatra. Nalazi su uobičajeno rađeni 48 sati nakon porođaja (kompletna krvna slika - KKS i CRP).

Za određivanje biomarkera uzimao se uzorak od 2,5 ml krvi. Krv se spremala u epruvete sa 3,2% Na-citratom, a potom, unutar 45 min. od uzimanja uzoraka, krv se centrifugirala na 3000 obrtaja 10 min. kako bi se izdvojila plazma. Ostatak plazme se aspirirao kako bi u epruveti ostali samo eritrociti kojima se dodavao fiziološki rastvor da odnos bude 1/3 eritrociti, a 2/3 fiziološki rastvor. Nakon miješanja, uzorci su ponovo centrifugirani na 3000 obrtaja, kako bi se izdvojili opet samo eritrociti. Nakon trećeg centrifugiranja, dodavalo se 3 ml hladne destilovane vode, nakon čega su stavljeni u ledeno kupatilo. Na ovaj način su se dobijali lizirani eritrociti. Uzorci su se čuvali u zamrzivaču na -20 °C.

Za određivanje biomarkera iz tkiva posteljice uzimalo se 0,5 g tkiva posteljice koje se ispiralo fiziološkim rastvorom, sušilo ubrusima i stavljalo u čašice, a potom odlagalo na temperaturi od -20 °C. Pola grama tkiva se homogenizuje sa 3 ml PBS (Phosphate Buffered Saline), tako da se PBS dodaje tri puta po 1 ml i nakon svakog dodavanja homogenizuje se od 10 do 15 sekundi. Nakon završenog homogenizovanja, centrifugira se u hladnoj centrifugi 20 min. na 1200 G i 4 stepena Celzijusa. Kada se završi centrifuga, izdvoji se supernatant i prenese u ependorficu.

4.4. VARIJABLE MJERENE U STUDIJI

Nakon uzimanja uzorka krvi u različitim vremenskim intervalima u perioperativnom periodu, urađene su sljedeće analize.

Iz krvi pupčanika urađene su sljedeće analize:

- biomarkeri OS-a: H_2O_2 , NO, O_2^- , TBARS, SOD, GPH, CAT, gasne analize i markeri metaboličkog statusa: pH, pO_2 , pCO_2 , bazni eksces (BE), laktati.

Iz krvi novorođenčeta urađene su sljedeće analize:

- CRP, ukupan broj leukocita (WBC), ukupan broj neutrofila, ukupan broj bazofila, ukupan broj limfocita, ukupan broj monocita, ukupan broj nezrelih granulocita, koji su se radili u prvih 48 sati od prijema na odjeljenje i neposredno prije otpusta iz bolnice.

Iz tkiva posteljice urađene su sljedeće analize:

- biomarkeri OS-a: TBARS, SOD, GPH, CAT.

Iz krvi majke urađene su sljedeće analize:

- biomarkeri OS-a: H_2O_2 , NO, O_2^- , MDA, SOD, GPH, CAT, gasne analize i markeri metaboličkog statusa: pH, pO_2 , pCO_2 , BE, laktati, CRP, ukupan broj leukocita (WBC), ukupan broj neutrofila, ukupan broj bazofila, ukupan broj limfocita, ukupan broj monocita, ukupan broj nezrelih granulocita.

4.5. ODREĐIVANJE HEMATOLOŠKIH PARAMETARA I GASNIH ANALIZA

Analiza kompletne krvne slike sa leukocitarnom formulom urađena je na automatizovanom hematološkom analizatoru XN-1000 (Sysmex Corporation, Kobe, Japan). Gasne analize sa metaboličkim statusom rađene su na automatskom gasnom analizatoru (Siemens Rapid Point 500).

4.6. ODREĐIVANJE PARAMETARA OKSIDATIVNOG STRESA U HEMOLIZATU I HOMOGENIZATU TKIVA

a) H_2O_2 , NO i O_2^- određivani su u uzorcima plazme korišćenjem Shimadzu UV 1800 spektrofotometra (Japan). NO u uzorcima plazme određivani su indirektnom metodom prema Griesovoj reakciji korišćenjem perhlorne kiseline i EDTA. NO su mjereni na talasnoj dužini od 550 nm. Destilovana voda se koristila kao slijepi test umjesto plazme. O_2^- se mjeri na osnovu oksidacije nitro plavog tetrazoliuma u nitro formazan plavo talasnoj dužini od 550 nm. H_2O_2 je mjeran na osnovu redukcije fenol crvenog na talasnoj dužini od 610 nm. Indeks lipidne

peroksidacije, TBARS, u plazmi i homogenizatu tkiva određen je korišćenjem 1% tiobarbituratne kiseline (TBA) i 0,05 M natrijum-hidroksid (NaOH) i mjereno na 530 nm.

b) CAT, SOD i GSH su određivani u plazmi i homogenizatu tkiva. CAT se mjerio testom kojim se određuje smanjivanje vodonik-peroksida u plazmi na 240 nm. SOD se mjerio indirektnim testom sa nitro plavim tetrazoliumom. GSH se mjerio testom redukcije glutation disulfida na 340 nm.

4.7. STATISTIČKA ANALIZA

Statistička analiza je obavljena sa IBM Corp. 2021. IBM SPSS za Windows, verzija 28.0 (Armonk, NY, IBM Corp). Rezultati su prikazani grafički i tabelarno. Kategorički podaci su predstavljeni apsolutnim i relativnim frekvencijama. Statističko poređenje između grupa dobijeno je jednosmjernom analizom varijanse (ANOVA) i neparametarskim χ^2 test, a kada uslovi za njihovu primjenu nisu bili ispunjeni, krostabulacije. Post hoc analiza za ANOVA izvršena je korišćenjem Pairwise t-testa uz Bonferonni korekciju. Razlike su testirane sa Wilcoxon testom Deskriptivne statističke vrijednosti su izražene kao srednja vrijednost $\pm$ SD. $P < 0,05$ smatralo se statistički značajnim.

4.8. ETIČKA PITANJA

Svi lijekovi i anestetici koji su primijenjeni u studiji već su ranije davani trudnicama, nije postojala opasnost od rizika negativnih posljedica lijeka za koji se ne zna kakve efekte ima na majku i na dijete. Nijedan lijek se nije davao eksperimentalno u svrhu ispitivanja efekata na trudnicu. Uzorci krvi i tkiva su uzimani iz umbilikalnih krvnih sudova i posteljice, tako da nije bilo dodatne traume za novorođenče. Uzorci krvi koji se uzimani za analizu KKS i CRP izvode se rutinski na Klinici za pedijatriju za svako novorođenče i mimo dizajna studije.

5. REZULTATI

Istraživanje je inicijalno obuhvatilo 91 trudnicu s urednom terminskom trudnoćom i bez značajnih komorbiditeta. Jedna pacijentkinja je naknadno isključena iz studije zbog neuspješnog spinalnog bloka. Na kraju istraživanja, studija je obuhvatila 90 pacijentkinja, raspoređenih po 30 u svaku grupu.

5.1. OPŠTE KARAKTERISTIKE TRUDNICA I NEONATUSA

5.1.1. Demografske karakteristike

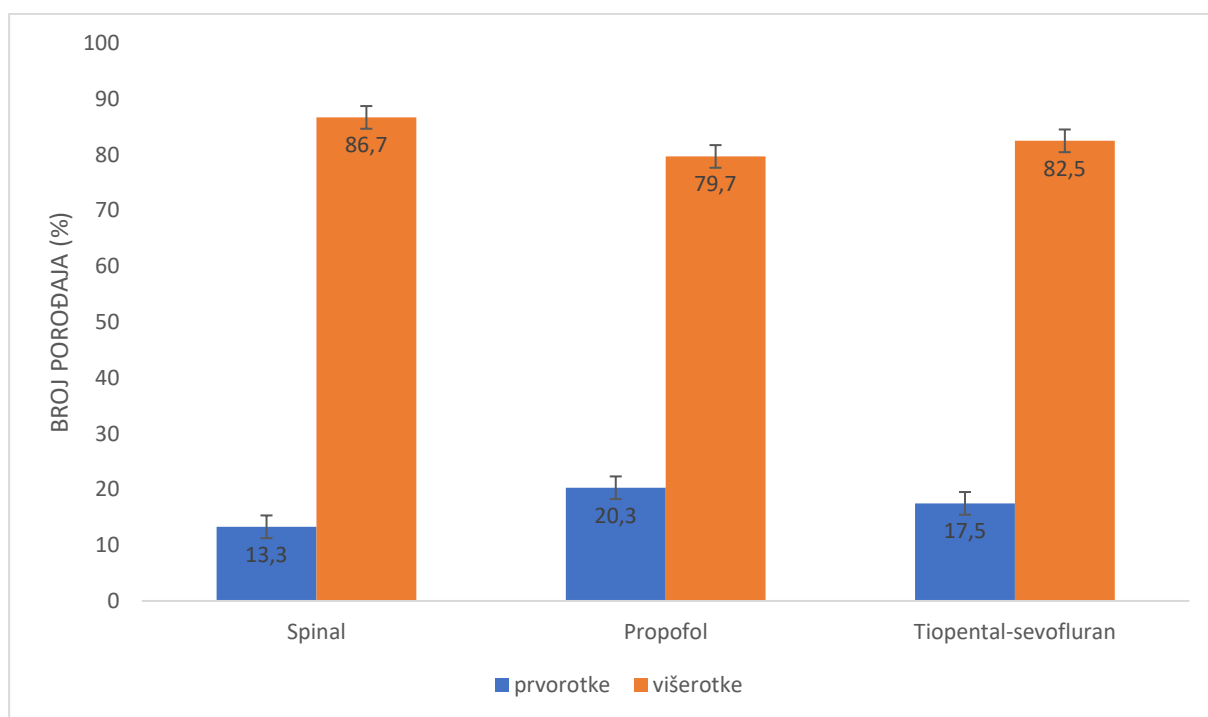
Demografske karakteristike nam daju značajne epidemiološke podatke o starosti majki, njihovim fizičkim osobinama, kao i morfološkim karakteristikama i stanju neonatusa na porođaju. U našem istraživanju, između grupa nisu uočene statistički značajne razlike u pogledu demografskih karakteristika i APGAR ocjena neonatusa (Tabela 1).

Tabela 1. Demografske karakteristike majki, novorođenčadi i APGAR skorovi

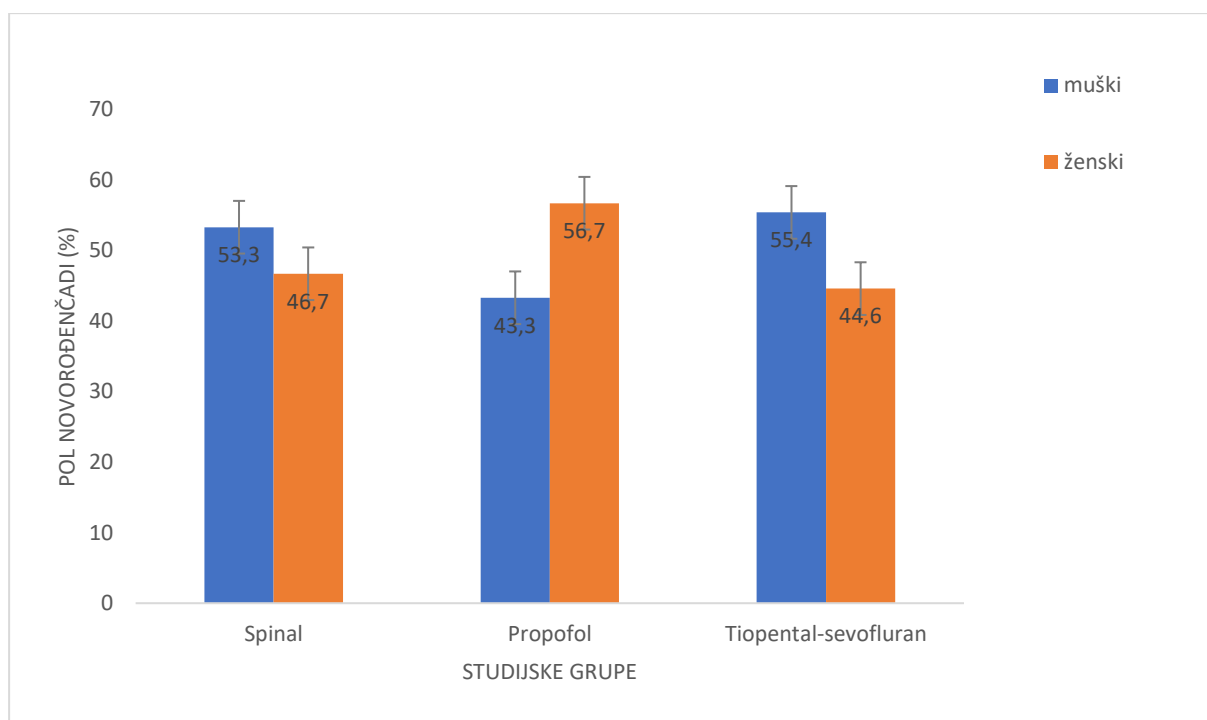
Varijable	Grupe			
	S (n = 30)	P (n = 30)	TS (n = 30)	p
Majke				
Godine	32,5 ± 4,9	31,9 ± 4,2	31,1 ± 5,3	1
Visina (cm)	168,2 ± 7,3	168,1 ± 5,7	168,2 ± 5,6	1
Težina (kg)	79,4 ± 11,1	82,2 ± 13,9	82,8 ± 13,5	1
ITM (kg/m ²)	28,1 ± 3,5	29,2 ± 4,5	29,1 ± 5,3	1
Gestacija	38,6 ± 0,85	38,7 ± 0,82	38,7 ± 0,73	1
ASA status	2	2	2	1
Neonatusi				
Težina (g)	3379,3 ± 544,2	3423,7 ± 441,1	3435 ± 402,5	1
Dužina (cm)	52,1 ± 2,6	52,5 ± 2,1	52,3 ± 2,1	1
AS 1	9,2 ± 0,4	9,1 ± 0,6	9,0 ± 0,4	1
AS 5	9,8 ± 0,4	9,8 ± 0,4	9,7 ± 0,5	1

Napomena: S – spinalna grupa; P – propofol grupa; TS – tiopental-sevofluran grupa; ITM – indeks tjelesne mase; n – broj pacijenata po grupi; P = p-vrijednost – statistička značajnost < 0,05; ASA – American Society of Anesthesiologist; AS 1– Apgar skor u 1. minuti; AS 5 – Apgar skor u 5. minuti; b. z. – bez značaja (p > 0.05). Podaci su izraženi kao srednja vrijednost ± standardna devijacija (SD).

Većina pacijentkinja koje su učestvovala u istraživanju bile su višerotke (Slika 7). Ova distribucija pacijentkinja je očekivana jer je studijska populacija većinom sačinjena od trudnica koje su išle na elektivni carski rez pod dijagnozom „stanje nakon carskog reza”. Distribucija pola među neonatusima ukazuje da je muški pol bio brojniji u odnosu na ženski (Slika 8). U pogledu broja porođaja kod pacijentkinja i u odnosu na distribuciju pola novorođenčadi, između grupa nije bilo statistički značajnih razlika ($p > 0,05$).



Slika 7. Procenat prvorotki u odnosu na višerotke u spinal, propofol, tiopental-sevofluran grupama. Rezultati su prikazani u vidu procenata sa standardnom greškom (% + SE).



Slika 8. Procenat muškog u odnosu na ženski pol novorođenčadi u spinal, propofol, tiopental-sevofluran grupama. Rezultati su prikazani u vidu procenta sa standardnom greškom (% + SE).

5.1.2. Hronična oboljenja trudnica

Od 90 pacijentkinja, 21 (23,3%) su imale hronična oboljenja, dok su preostalih 68 (76,7%) bile zdrave trudnice bez oboljenja (Tabela 2). Sve trudnice uključene u studiju imale su urednu trudnoću. Najčešće hronično oboljenje bila je hipotireoza, koju je imalo deset pacijentkinja (11,1%). Anemija u trudnoći bila je prisutna kod šest pacijentkinja (6,6%), dok su ostala oboljenja bila rjeđe zastupljena.

Tabela 2. Zastupljenost hroničnih oboljenja kod pacijentkinja

	N	%	Validni procenat (%)
Oboljenja			
Hipotireoza	10	11,1	48,2
Hipertireoza	1	1,1	4,5
Anemija u trudnoći	6	6,7	29,3
GDM	1	1,1	4,5
Epilepsija	1	1,1	4,5
IR	1	1,1	4,5
Holestaza	1	1,1	4,5
Ukupno	21	23,3	100

Napomena: N - broj pacijenata; % - vrijednost izražena u procentima; GDM – gestacijski dijabetes; IR – insulinska rezistencija.

5.2. OPŠTI PODACI O OPERATIVNOM ZAHVATU

Opšti podaci o operativnom zahvatu obuhvataju sljedeće parametre: vrijeme od početka anestezije do početka operacije (AO), vrijeme od početka anestezije do porođaja (AP), vrijeme od početka operacije do porođaja (OP), ukupno trajanje operacije (TO), ukupno trajanje anestezije (TA), ukupnu potrošnju fenilefrina intraoperativno, ukupnu potrošnju kristaloida intraoperativno, ukupnu potrošnju oksitocina intraoperativno, srednje vrijednosti doza anestetika i bispektralnog indeksa intraoperativno. Detalji o uporednim statističkim analizama između grupa nalaze se u prilogima A i B.

5.2.1. Vremenski intervali tokom operativnog zahvata

Detalji o vremenskim intervalima tokom hirurškog zahvata prikazani su u Tabeli 3. Intervali AO, AP i TA bili su značajno produženi u spinalnoj grupi ($P < 0.001$), dok između propofol i tiopental-sevofluran grupa nije bilo statistički značajnih razlika ni po jednom posmatranom parametru ($p < 0,05$). Međugrupna statistička poređenja nalaze se u Prilogu A.

Tabela 3. Vremenski intervali tokom hirurškog zahvata

Grupe	Minute				
	AO	AP	OP	TO	TA
S	5,3 ± 1,9***†††	9,5 ± 2,7***†††	4,2 ± 1,7	41,4 ± 11,3	158,9 ± 26,5***†††
P	1,3 ± 0,8	4,6 ± 2,2	3,3 ± 1,9	48,1 ± 11,9	54,6 ± 12,9
TS	1,2 ± 0,4	4,3 ± 1,2	3,1 ± 1,6	45,6 ± 12,1	51,9 ± 11,4

Napomena: Brojčane vrijednosti predstavljaju srednje vrijednosti vremena u minutama vremenskih intervala u toku operacije. AO – uvod u anesteziju – početak operacije; AP – uvod u anesteziju – porođaj; OP – početak operacije – porođaj; TO – trajanje operacije; TA – trajanje anestezije; Sve vrijednosti su izražene kao srednja vrijednost ± SD. SD – standardna devijacija. S – spinalna grupa; P – propofol grupa; TS – tiopental-sevofluran grupa; *** P < 0 .001 vs. P; ††† P < 0.001 vs. TS.

5.2.2. Potrošnja fenilefrina, oksitocina i kristaloida

Ukupna potrošnja fenilefrina, oksitocina i kristaloida u toku operacije prikazana je u Tabeli 4. U spinalnoj grupi prosječna potrošnja fenilefrina (µg) iznosila je 693,3 ± 515,9, što je statistički značajno više u odnosu na propofol grupu (30,7 ± 10,2) i tiopental-sevofluran grupu (76,7 ± 24,3) (F = 41,292; p < 0,001). Najveća potrošnja oksitocina bila je u tiopental-sevofluran grupi, a najmanja u spinalnoj grupi (F = 3,942; p = 0.025). U spinalnoj grupi prosječna potrošnja kristaloida (ml) iznosila je 1292 ± 361,7, što je više u odnosu na propofol grupu (1051 ± 291,9) i tiopental-sevofluran grupu (1129,7 ± 401,9). U odnosu na potrošnju kristaloida, razlike su statistički značajne jedino u poređenju spinalne sa propofol grupom (F = 3,583; p = 0,032). Međugrupna statistička poređenja nalaze se u Prilogu B.

Tabela 4. Potrošnja terapijskih agenasa u toku anestezije za carski rez

Grupe	Fenilefrin (μg)	Oksitocin (IU)	Kristaloidi (ml)
S	$693,3 \pm 515,9^{***\dagger\dagger\dagger}$	$12,6 \pm 4,5$	$1292 \pm 361,7^{**}$
P	$30,7 \pm 70$	$14,8 \pm 5,9$	$1051 \pm 291,9$
TS	$76,7 \pm 165,4$	$18,7 \pm 8,3^*$	$1129,7 \pm 401,9$

Napomena: Sve vrijednosti su izražene kao srednja vrijednost $\pm$ SD ($X \pm \text{SD}$). SD – standardna devijacija. S – spinalna grupa; P – propofol grupa; TS – tiopental-sevofluran grupa; *** $p < 0.001$ vs. P; $\dagger\dagger\dagger p < 0.001$ vs. TS; ** $p < 0,01$ vs. P; * $p < 0,05$ vs. S.

5.3. VRIJEDNOSTI INTRAOPERATIVNIH HEMODINAMSKIH PARAMETARA KOD PORODILJA

Tokom anestezije srednji arterijski pritisak (SAP) i srčana frekvencija (SF) majki su praćeni u intervalima od dva minuta od početka anestezije. Statističke značajnosti (p) su utvrđene međusobnim poređenjem vrijednosti svih varijabli. Detalji o uporednim statističkim analizama između grupa nalaze se u prilogima C i D.

5.3.1. Srednji arterijski pritisak (SAP) majki u toku operativnog zahvata

Značajno je napomenuti da je u spinalnoj grupi SAP bio značajno niži u 2. minuti (84.5 ± 12.6 , $P < 0.001$) i 4. minuti (79.8 ± 14.7 , $P < 0.001$) anestezije u poređenju sa propofol grupom (112.2 ± 17.7 ; 101.9 ± 16.1) i tiopental-sevofluran grupom (105.4 ± 18.5 ; 96.3 ± 11.9) (Tabela 5). Od 6. minute operativnog zahvata vrijednosti SAP-a su bile izjednačene među grupama i bez statističkog značaja. Međugrupna statistička poređenja nalaze se u Prilogu C.

Tabela 5. Srednji arterijski pritisak (SAP) tokom operacije

Grupe	Minute od uvida u anesteziju do porođaja					
	0	2	4	6	8	10
S	91,5 ± 9,5	84,5 ± 12,6***†††	79,8 ± 14,7***†††	82,7 ± 13,5	81,9 ± 12,7	81,7 ± 12,9
P	95,1 ± 11,6	112,2 ± 17,7	101,9 ± 16,1	89,6 ± 14,7	83,1 ± 11,4	82 ± 11,4
TS	92,7 ± 11,9	105,4 ± 18,5	96,3 ± 11,9	85,4 ± 12,5	80,4 ± 12,2	80,4 ± 12,2

Napomena: Sve vrijednosti u tabeli su predstavljene kao srednja vrijednost ± SD (X ± SD); SD - standardna devijacija. Vrijednosti u tabeli predstavljene su u mmHg. Minute predstavljaju vrijeme od početka anestezije do porođaja (AP). 0 – predstavlja vrijednosti SAP-a prije početka anestezije. S – spinal; P – propofol; TS – tiopental-sevofluran; *** p < 0 .001 vs. P; †††p < 0.001 vs. TS.

5.3.2. Srčana frekvencija (SF) majki u toku operativnog zahvata

Srčana frekvencija (SF) u spinalnoj grupi je bila značajno niža u 2. minuti (82.1 ± 21.9, P < 0.001), 4. minuti (79.2 ± 17.4, P < 0.01) i 6. minuti (75,5 ± 16,1, P < 0,05) od početka anestezije u poređenju sa propofol grupom (103.7 ± 21.5; 95.6 ± 23.1) i tiopental-sevofluran grupom (111.4 ± 18.7; 97.1 ± 20.5) (Tabela 6). Od 8. minute operativnog zahvata vrijednosti SF su bile izjednačene među grupama i bez statističkog značaja (Tabela 6). Međugrupna statistička poređenja nalaze se u Prilogu D.

Tabela 6. Srčana frekvencija (SF) u toku operacije

Grupe	Minute AP					
	0	2	4	6	8	10
S	87,8 ± 18,1	82,1 ± 21,9***†††	79,2 ± 17,4***††	75,5 ± 16,1*†	82,6 ± 15,1	78,2 ± 12,8
P	86,5 ± 14,5	103,7 ± 21,5	95,6 ± 23,1	87,2 ± 15,1	82,5 ± 16,1	79,5 ± 11,4
TS	93,2 ± 17,5	111,4 ± 18,7	97,1 ± 20,5	84,7 ± 13,9	81,3 ± 13,9	80,1 ± 13,4

Napomena: Sve vrijednosti u tabeli su predstavljene kao srednja vrijednost ± SD (X ± SD); SD - standardna devijacija. Vrijednosti u tabeli predstavljene su kao broj otkucaja u minuti. Minute predstavljaju vrijeme od početka anestezije do porođaja (AP). 0 – predstavlja vrijednosti SF prije početka anestezije. S – spinal; P – propofol; TS – tiopental-sevofluran; *** p < 0 .001 vs P; ††† p < 0.001 vs. TS; ** p < 0 .01 vs P; †† p < 0.01 vs. TS; * p < 0,05 vs P; † p < 0,05 vs. TS.

5.4. DOZE ANESTETIKA I VRIJEDNOSTI BISPEKTRALNOG INDEKSA U TOKU ANESTEZIJE

Značajan segment ovog istraživanja bio je određivanje srednjih doza anestetika koje su primijenjene u različitim fazama anestezije. Pregled korišćenih doza anestetika prikazan je u Tabeli 7. U grupi tiopental-sevofluran izračunate su srednje doze tiopentala koje su primijenjene za indukciju anestezije, kao i srednje doze sevoflurana koje su korišćene za održavanje anestezije. U grupi sa propofolom izračunate su srednje doze anestetika u različitim fazama anestezije (indukcija, intubacija i održavanje) uz pomoć monitoringa dubine anestezije (Bispectral Index – BIS). Doze anestetika u propofol grupi prilagođavane su u skladu sa vrijednostima BIS-a zbog čega su takođe izračunate i srednje vrijednosti BIS-a u fazama indukcije, intubacije i održavanja anestezije.

Najvažniji podatak dobijen tokom istraživanja odnosi se na koncentraciju propofola u različitim fazama anestezije. Za indukciju anestezije i intubaciju prosječna doza propofola iznosila je $5,98 \pm 0,72$ µg/ml, uz prosječne vrijednosti BIS-a od $51,73 \pm 8,82$. Tokom porođaja i izlaska posteljice prosječna koncentracija propofola bila je $4,54 \pm 0,78$ µg/ml, uz srednje vrijednosti BIS-a od $46,59 \pm 7,32$. Za održavanje anestezije srednja koncentracija propofola bila je $4,13 \pm 0,52$ µg/ml, uz srednju vrijednost BIS-a od $48,50 \pm 4,7$.

Tabela 7. Pregled doza anestetika i vrijednosti bispektralnog indeksa po fazama anestezije

	indukcija	intubacija	vađenja bebe	održavanje
Tiopental (mg)	$423,67 \pm 59,68$			
Sevofluran (MAC%)			$1,23 \pm 0,42$	$1,28 \pm 0,19$
Propofol TCI (µg/ml)		$5,98 \pm 0,72$	$4,54 \pm 0,78$	$4,13 \pm 0,52$
Propofol (mg)	$124,80 \pm 17,1$			
BIS		$51,73 \pm 8,82$	$46,59 \pm 7,32$	$48,50 \pm 4,7$

Napomena: Indukcija – doze anestetika korišćene za uvod u anesteziju; intubacija – koncentracije anestetika u trenutku intubacije; vađenje bebe – koncentracije anestetika u trenutku vađenja bebe; održavanje – doze anestetika korišćene za održavanje anestezije; MAC – minimalna alveolarna koncentracija; TCI – Target controlled infusion; BIS – bispektralni indeks.

5.5. VRIJEDNOSTI HEMATOLOŠKIH I BIOHEMIJSKIH PARAMETARA KOD NOVOROĐENČADI

Hematološki i biohemijski parametri rađeni su iz umbilikalne venske krvi posteljice neposredno nakon porođaja i venske krvi neonatusa 48 do 72 sata nakon porođaja.

5.5.1. Nalazi umbilikalne venske krvi kod novorođenčadi

Nalazi umbilikalne venske krvi iz posteljice prikazani su u Tabeli 8. Jedan od značajnih rezultata dobijen u toku ovog segmenta istraživanja bio je da su vrijednosti oksigenacije krvi (pO_2) bile statistički značajno niže u uzorcima iz spinalne grupe ($20,5 \pm 5,0$, $F = 13,065$; $p < 0,001$) u poređenju sa propofol ($36,5 \pm 19,2$) i tiopental-sevofluran grupom ($33,5 \pm 10,1$). Vrijednosti pH, pCO_2 , bikarbonata i laktata nisu se razlikovale među grupama (Tabela 8).

Tabela 8. Gasne analize i metabolički status iz umbilikalne venske krvi

Varijable	Grupe			
	S (n = 30)	P (n = 30)	TS (n = 30)	p
pH	$7,34 \pm 0,05$	$7,32 \pm 0,03$	$7,32 \pm 0,03$	0,143
pCO_2 (mmHg)	$43,7 \pm 5,4$	$45,4 \pm 6,3$	$47,2 \pm 4,9$	0,211
pO_2 (mmHg)	$20,5 \pm 5,0^{***\dagger\dagger\dagger}$	$36,5 \pm 19,2$	$33,5 \pm 10,1$	$< 0,001$
HCO_3^{std} (mmol/l)	$21,4 \pm 1,5$	$21,5 \pm 1,2$	$21,9 \pm 1,5$	0,211
HCO_3^{akt} (mmol/l)	$23,3 \pm 1,8$	$23,3 \pm 2,2$	$24,2 \pm 2,3$	0,216
BE (mmol/l)	$-2,4 \pm 1,9$	$-2,7 \pm 1,7$	$-2,2 \pm 1,9$	0,477
Laktati (mmol/l)	$1,8 \pm 0,4$	$1,6 \pm 0,4$	$1,6 \pm 0,3$	0,079

Napomena: Sve vrijednosti su izražene kao srednja vrijednost $\pm$ SD ($X \pm SD$). SD – standardna devijacija. S – spinal; P – propofol; TS – tiopental-sevofluran; *** $p < 0.001$ vs. P; $\dagger\dagger\dagger$ $p < 0.001$ vs. TS.

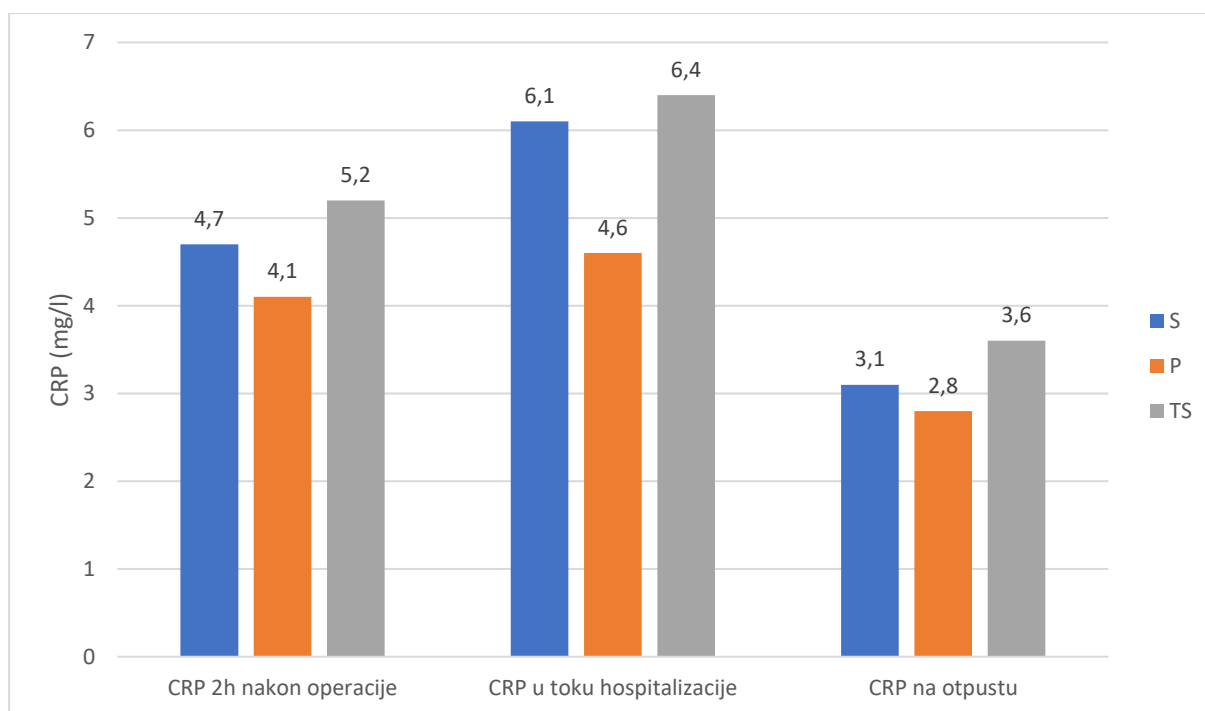
5.5.2. Zapaljenski parametri kod neonatusa

Nalazi zapaljenskih parametara kod neonatusa iz venske krvi prikazani su u Tabeli 9. Na temelju prikazanih podataka, vrijednosti zapaljenskih parametara među grupama (S, P, TS) ne pokazuju statistički značajne razlike ($p > 0,05$). Ukupan broj leukocita (Le) u grupama varira od 10,5 do 12,4, ali razlika nije značajna ($p = 0,325$). Vrijednosti C-reaktivnog proteina (CRP) i njegovih maksimalnih vrijednosti, kao i vrijednosti CRP-a na otpustu, ne pokazuju značajne razlike ($p > 0,05$). Broj neutrofilnih granulocita, limfocita, monocita i bazofila također nije pokazao statistički značajne razlike između grupa ($p > 0,05$). Ovi rezultati sugerišu da vrsta anestezije (spinalna, propofol ili tiopental-sevofluran) nema značajan uticaj na zapaljenske parametre kod neonatusa u postoperativnom periodu.

Tabela 9. Komparacija zapaljenskih parametara kod neonatusa

Varijable	Grupe			
	S (n = 30)	P (n = 30)	TS (n = 30)	p
Ukupan broj Le	11,8 ± 5,1	12,4 ± 4,4	10,5 ± 4,2	0,325
CRP	4,7 ± 6,6	4,1 ± 4,2	5,2 ± 4,9	0,848
Sati	50,2 ± 22,0	55,3 ± 19,1	54,1 ± 19,6	0,643
Nezreli Gr	0,2 ± 0,2	0,2 ± 0,2	0,1 ± 0,1	0,178
Neutrofilni Gr	6,6 ± 3,9	6,9 ± 3,5	5,4 ± 3,1	0,259
Limfociti	3,2 ± 0,9	3,2 ± 1,1	3,1 ± 1,1	0,753
Monociti	1,6 ± 0,6	1,6 ± 0,5	1,5 ± 0,5	0,681
Bazofili	0,1 ± 0,1	0,1 ± 0,1	0,1 ± 0,2	0,832
Najviši CRP	6,1 ± 7,1	4,6 ± 4,5	6,4 ± 6,5	0,520
CRP na otpustu	3,1 ± 1,9	2,8 ± 1,9	3,6 ± 2,8	0,353

Napomena: Sve vrijednosti su izražene kao srednja vrijednost ± SD ($X \pm SD$). SD – standardna devijacija. S – spinal; P – propofol; TS – tiopental-sevofluran; n – broj pacijenata; Le – leukociti; CRP – C-reaktivni protein; sati – prosječan broj sati u kojem su uzeti uzorci krvi za analizu; Gr – granulociti.



Slika 9. Kretanje vrijednosti CRP-a kod neonatusa u toku boravka u bolnici. S – spinal; P – propofol; TS – tiopental-sevofluran.

5.6. VRIJEDNOSTI HEMATOLOŠKIH I BIOHEMIJSKIH PARAMETARA KOD MAJKI

Hematološki i biohemijski parametri kod majki rađeni su iz venske krvi u toku anestezije i dva sata nakon porođaja.

5.6.1. Gasne analize i metabolički status iz venske krvi majki

Nalazi gasnih analiza i metabolički status rađen je iz venske krvi majki i rezultati su prikazani u Tabeli 10. Vrijednosti oksigenacije krvi (pO_2) bile su značajno niže u uzorcima krvi majki u spinalnoj grupi ($62,2 \pm 25,1$; $p < 0,001$) u poređenju sa propofol ($99,1 \pm 33,4$) i tiopental-sevofluran grupom ($121,8 \pm 43$). Takođe, pH vrijednost venske krvi majki u spinalnoj grupi je bila u opsegu normalnih vrijednosti ($7,39 \pm 0,6$) za razliku od propofol ($7,33 \pm 0,4$) i tiopental-sevofluran grupe ($7,32 \pm 0,1$) u kojima je uočena blaga acidoza ($F = 11,704$; $p < 0,001$). Vrijednosti bikarbonata i laktata nisu se razlikovale među grupama.

Tabela 10. Gasne analize i metabolički status majki iz venske krvi

Varijable	Grupe			
	S (n = 30)	P (n = 30)	T (n = 30)	p
pH	7,39 ± 0,6***†††	7,33 ± 0,4	7,32 ± 0,1	< 0,001
pCO ₂	31,1 ± 6,2***†	35,6 ± 5,8 §	40,1 ± 5,35	< 0,001
pO ₂	62,2 ± 25,1***†††	99,1 ± 33,4 §	121,8 ± 43	< 0,001
HCO ₃ std	19,8 ± 1,94	19,2 ± 2,1 §	20,5 ± 2,1	0,047
HCO ₃ akt	18,2 ± 2,31	18,6 ± 2,64	20,6 ± 2,4####◇◇	< 0,001
BE	-5,9 ± 2,7	-5,8 ± 3,9	-4,9 ± 2,7	0,405
Laktati	1,6 ± 1,0	1,54 ± 0,7	1,4 ± 0,4	0,572

Napomena: Sve vrijednosti su izražene kao srednja vrijednost ± SD (X ± SD). SD – standardna devijacija. S – spinal; P – propofol; TS – tiopental-sevofluran; n – broj pacijenata; ***p < 0,001 vs. TS; ††† p < 0,001 vs. P; † p < 0,05 vs. P; §p < 0,05 vs. TS; ### p < 0,001 vs. S; ◇◇ p < 0,01 vs. P.

5.6.2. Zapaljenski parametri kod majki

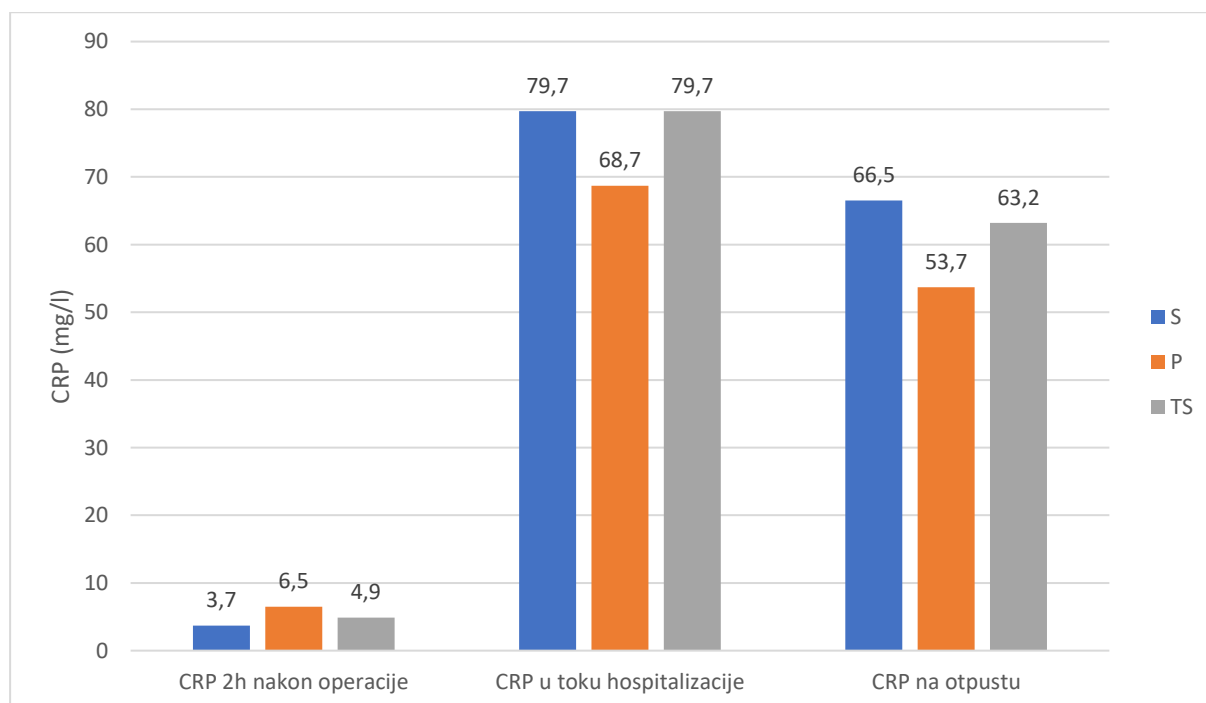
Nalazi zapaljenskih parametara majki iz venske krvi prikazani su u Tabeli 11. Na temelju prikazanih rezultata, uočava se da su vrijednosti za ukupan broj leukocita (Le) među grupama (S, P, TS) slične i ne postoje statistički značajne razlike (p = 0,998). Slično, sve vrijednosti za druge parametre, uključujući CRP (C-reaktivni protein), broj neutrofilnih granulocita, limfocita, monocita i bazofila, kao i maksimalni i postotak CRP-a na otpustu, ne pokazuju značajne razlike među grupama (p > 0,05). Ovi rezultati sugerišu da vrsta anestezije (spinalna, propofol ili tiopental-sevofluran) nema značajan uticaj na leukocitnu formulu i zapaljenske markere kod majki u postoperativnom periodu. Važno je napomenuti da ove analize ukazuju na stabilnost imunološkog odgovora bez obzira na primijenjenu anesteziju.

Statistički rezultati ukazuju na to da ne postoji značajna varijacija između grupa u pogledu upalnih i imunoloških parametara, što može biti korisno u kontekstu odabira anestezije.

Tabela 11. Komparacija zapaljenskih parametara kod majki

Varijable	Grupe			
	S (n = 30)	P (n = 30)	TS (n = 30)	p
Ukupan broj Le	10,6 ± 3,0	10,5 ± 4,4	10,7 ± 4,5	0,998
CRP	3,7 ± 1,0	6,5 ± 3,2	4,9 ± 2,5	0,092
Nezreli Gr	0,08 ± 0,03	0,07 ± 0,04	0,09 ± 0,06	0,464
Neutrofilni Gr	7,9 ± 3,5	7,9 ± 4,3	8,1 ± 4,1	0,991
Limfociti	1,7 ± 0,5	1,7 ± 0,5	1,9 ± 0,7	0,661
Monociti	0,5 ± 0,2	0,6 ± 0,2	0,6 ± 0,2	0,991
Bazofili	0,03 ± 0,01	0,04 ± 0,01	0,03 ± 0,01	0,523
Najviši CRP	79,7 ± 57,7	68,7 ± 53,1	79,7 ± 54,9	0,684
CRP na otpustu	66,5 ± 57,7	53,7 ± 37,7	63,2 ± 41,7	0,443

Napomena: Sve vrijednosti su izražene kao srednja vrijednost ± SD ($X \pm SD$). SD – standardna devijacija. S – spinal; P – propofol; TS – tiopental-sevofluran; Le – leukociti; CRP – C- reaktivni protein; Gr – granulociti.



Slika 10. Kretanje vrijednosti CRP-a kod majki u toku boravka u bolnici. S – spinal; P – propofol; TS – tiopental-sevofluran.

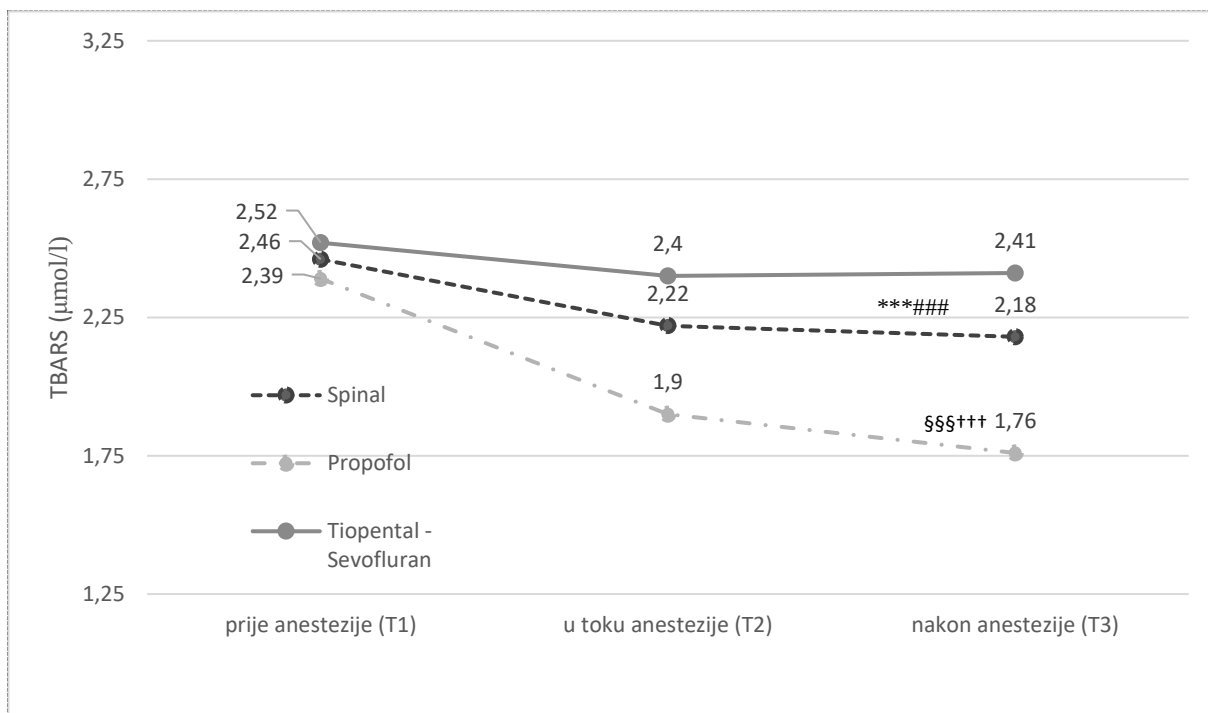
5.7. VRIJEDNOSTI PARAMETARA OKSIDATIVNOG STRESA U HEMOLIZATU KRV I MAJKI

Rezultati parametara oksidativnog stresa u hemolizatu krvi majki u ispitivanim grupama prikazani su na Slikama 11–24. i tabelama 12–25. kroz izmjerene vrijednosti indeksa lipidne peroksidacije, vrijednosti nitrita, superoksid anjon radikala, vodonik-peroksida i kroz izmjerene aktivnosti enzima superoksid dizmutaze (SOD), glutationa (GSH) i katalaze (CAT). Nalazi su rađeni iz venske krvi majki prije, u toku i dva sata nakon anestezije.

Poređenja su rađena u vrijednostima parametara *unutar pojedinačne grupe* u različitim vremenskim tačkama i *između grupa* u različitim vremenskim tačkama. Statistički značajne razlike kod *unutargrupnih poređenja* između različitih vremenskih tačaka (prije uvida u anesteziju, u toku anestezije i dva sata nakon anestezije) nađene su u vrijednostima svih pobrojanih parametara. Statistički značajne razlike *između grupa* su registrovane u vrijednostima indeksa lipidne peroksidacije, aktivnosti SOD-a, vrijednosti GSH-a i aktivnosti CAT-a, dok u vrijednostima nitrita, vodonik-peroksida, superoksid anjon radikala nisu nađene razlike između grupa.

5.7.1. Indeks lipidne peroksidacije (TBARS)

TBARS je određen iz venske krvi majki prije, u toku i dva sata nakon anestezije. U prvom segmentu istraživanja proučeno je kretanje koncentracije TBARS-a unutar grupe, ali između različitih vremenskih tačaka, kako bi se uočio uticaj vrste anestezije na kretanje koncentracije biomarkera unutar same grupe (Slika 11). Vrijednosti TBARS-a unutar propofol i spinal grupa su niže nakon uvida u anestezije u poređenju sa vrijednostima prije uvida u anesteziju. Unutar tiopental-sevofluran grupe nema značajnijih oscilacija vrijednosti TBARS-a unutar vremenskih tačaka. Na osnovu rezultata testova, utvrđeno je da postoje značajne razlike unutar pojedinih grupa (Tabela 12). Unutar spinalne i propofol grupe postoje značajna odstupanja u vrijednostima TBARS-a u smislu značajno niže vrijednosti u toku anestezije (spinal 2.22 ± 0.21 ; propofol 1.90 ± 0.47) i nakon anestezije (spinal 2.18 ± 0.24 ; propofol 1.76 ± 0.15) u komparaciji sa vrijednostima prije anestezije (spinal 2.46 ± 0.17 ; propofol 2.40 ± 0.34). Unutar tiopental-sevofluran grupe indeks lipidne peroksidacije ostaje relativno nepromijenjena u svim vremenskim tačkama.

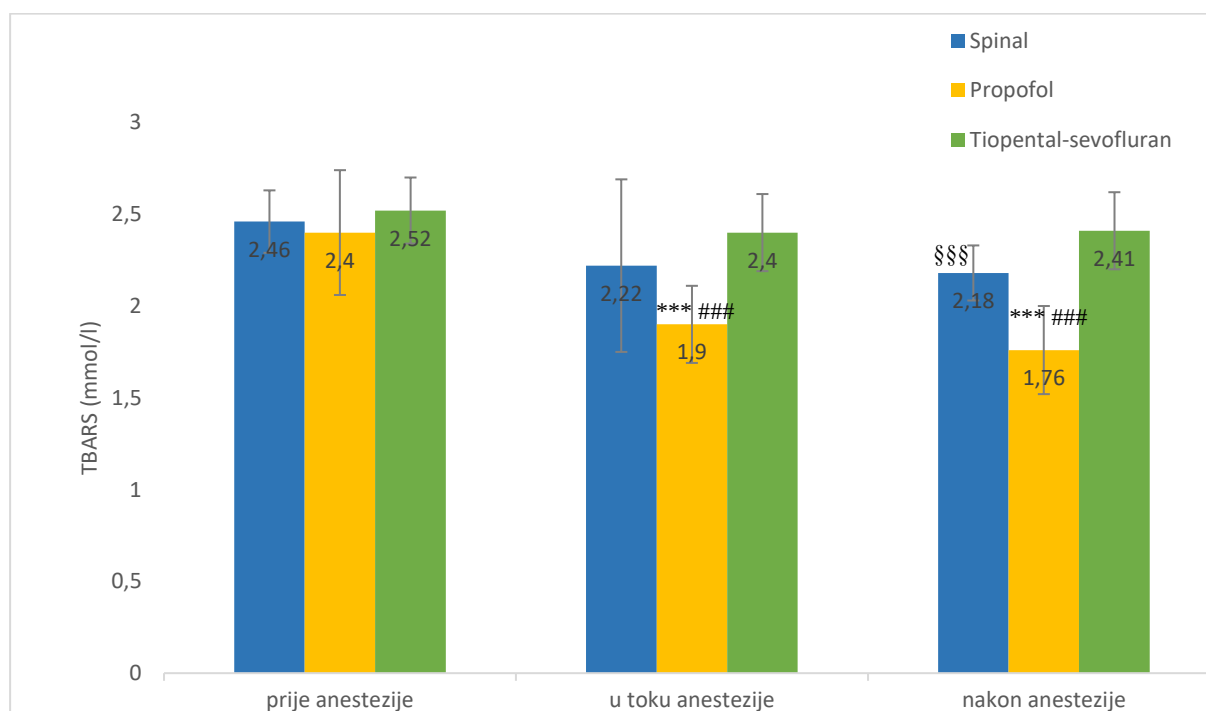


Slika 11. Vrijednosti TBARS-a u krvi majke prije anestezije, u toku anestezije i dva sata nakon anestezije. *** $p < 0.001$ T1 vs. T2; ### $p < 0.001$ T1 vs. T3; §§§ $p < 0.001$ T1 vs. T2; ††† $p < 0.001$ T1 vs. T3.

Tabela 12. Prikaz statističkih značajnosti (p) utvrđenih međusobnim poređenjem aktivnosti TBARS-a u odnosu na vremenske tačke – unutargrupna poređenja

	p vrijednost	
	prije anestezije	u toku anestezije
Spinalna grupa		
u toku anestezije	< .001	
nakon anestezije	< .001	1.000
Propofol grupa		
u toku anestezije	< .001	
nakon anestezije	< .001	.448
Tiopental-sevofluran grupa		
u toku anestezije	.087	
nakon anestezije	.093	1.000

U drugom segmentu istraživanja posmatrane su razlike u koncentraciji biomarkera između grupa. Najniže vrijednosti TBARS-a su u propofolskoj grupi u odnosu na spinalnu i tiopental-sevofluran grupu u toku u anestezije i dva sata nakon anestezije. Kao što je očekivano, ima značajnih razlika između pojedinih grupa (prije anestezije $F = 1,993$; $p = 0,372$, u toku anestezije $F = 18,64$; $p < 0,001$ i poslije anestezije $F = 76,651$; $p < 0,001$), što se vidi na osnovu rezultata statističkih testova u Tabeli 13. Srednje vrijednosti TBARS-a prije uvoda u anesteziju nisu pokazale značajne razlike među grupama (spinal 2.46 ± 0.17 ; propofol 2.40 ± 0.34 ; tiopental-sevofluran 2.52 ± 0.18) ($P > 0.05$). Nivoi TBARS-a mjereni nakon porođaja pokazali su da su vrijednosti smanjene u svim grupama u poređenju sa preoperativnim vrijednostima, ali bez značajnosti u tiopental-sevofluran grupi ($P > 0.05$). Najznačajnije smanjenje među grupama nakon porođaja bilo je u krvi pacijentkinja u propofol grupi (1.90 ± 0.47 ; $P < 0.001$) u poređenju sa spinalnom grupom (2.22 ± 0.21) i tiopental-sevofluran grupi (2.40 ± 0.20). Dva sata nakon operacije vrijednosti TBARS-a u krvi porodilja nastavile su da opadaju u propofol grupi (1.76 ± 0.15 , $P < 0.001$), imale su umjeren pad u spinalnoj grupi (2.18 ± 0.24) i ostale relativno nepromijenjene u tiopental-sevofluran grupi (2.41 ± 0.21). Smanjenje nivoa TBARS-a bilo je značajnije u spinalnoj u odnosu na tiopental-sevofluran grupu ($P < 0.001$).



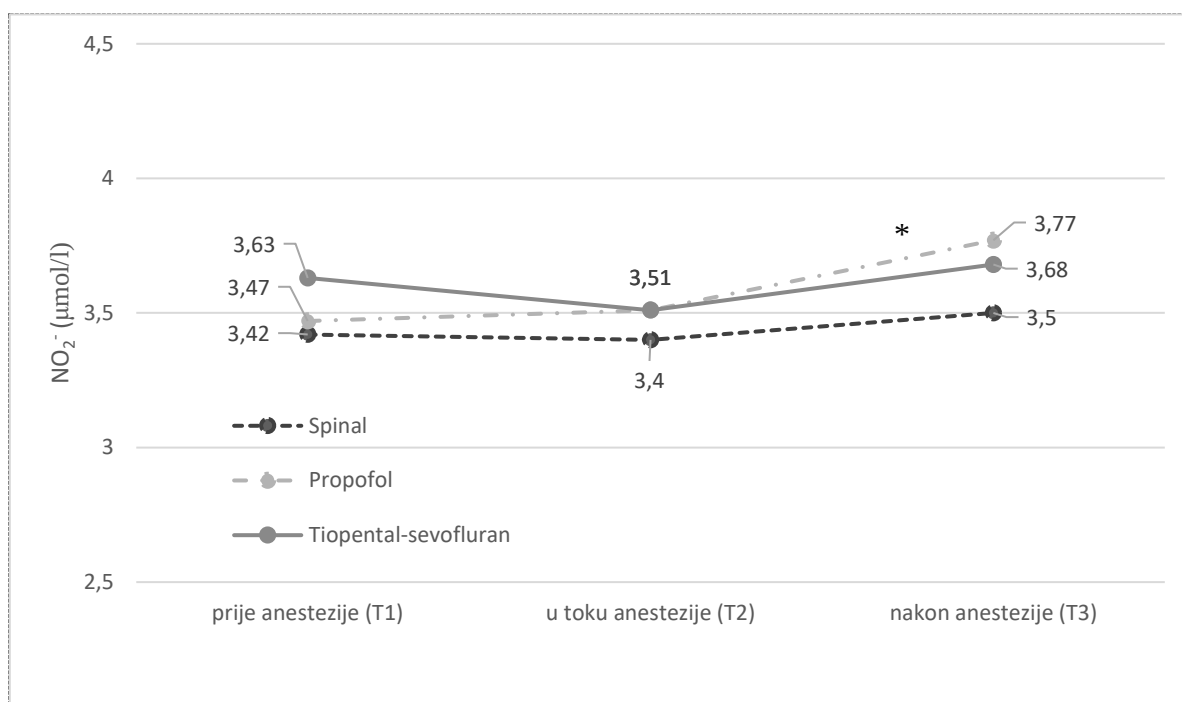
Slika 12. Uticaj anestezije na vrijednosti TBARS-a u krvi majke prije anestezije, u toku anestezije i dva sata nakon anestezije i njihova poređenja između grupa. Rezultati su prikazani u vidu srednjih vrijednosti i standardne devijacije ($X \pm SD$).*** $p < 0.001$ vs. spinal; ### $p < 0.001$ vs. tiopental- sevofluran; §§§ $p < 0.001$ vs. tiopental-sevofluran.

Tabela 13. Prikaz statističkih značajnosti (p) utvrđenih međusobnim poređenjem vrijednosti TBARS-a u odnosu na grupe – međugrupna poređenja

		p vrijednost	
		spinal	propofol
TBARS prije anestezije	spinal		
	propofol	.961	
	tiopental-sevofluran	.972	.153
TBARS u toku anestezije	spinal		
	propofol	.001	
	tiopental-sevofluran	.069	< .001
TBARS poslije anestezije	spinal		
	propofol	< .001	
	tiopental-sevofluran	< .001	< .001

5.7.2. Vrijednosti nitrita (NO_2^-)

Proučavajući kretanje koncentracije NO_2^- unutar pojedinih grupa u zavisnosti od uticaja anestezije, utvrđeno je da u propofolskoj grupi postoje statistički značajna odstupanja u vrijednostima NO_2^- u smislu više vrijednosti nakon anestezije ($3,77 \pm 0.54$) u poređenju sa vrijednostima prije anestezije ($3,47 \pm 0.34$) ($p < 0,05$) (Slika 13). Unutar tiopental-sevofluran i spinalne grupe koncentracije NO_2^- ostaju nepromijenjene u svim vremenskim tačkama i bez statističkog značaja (Tabela 14).

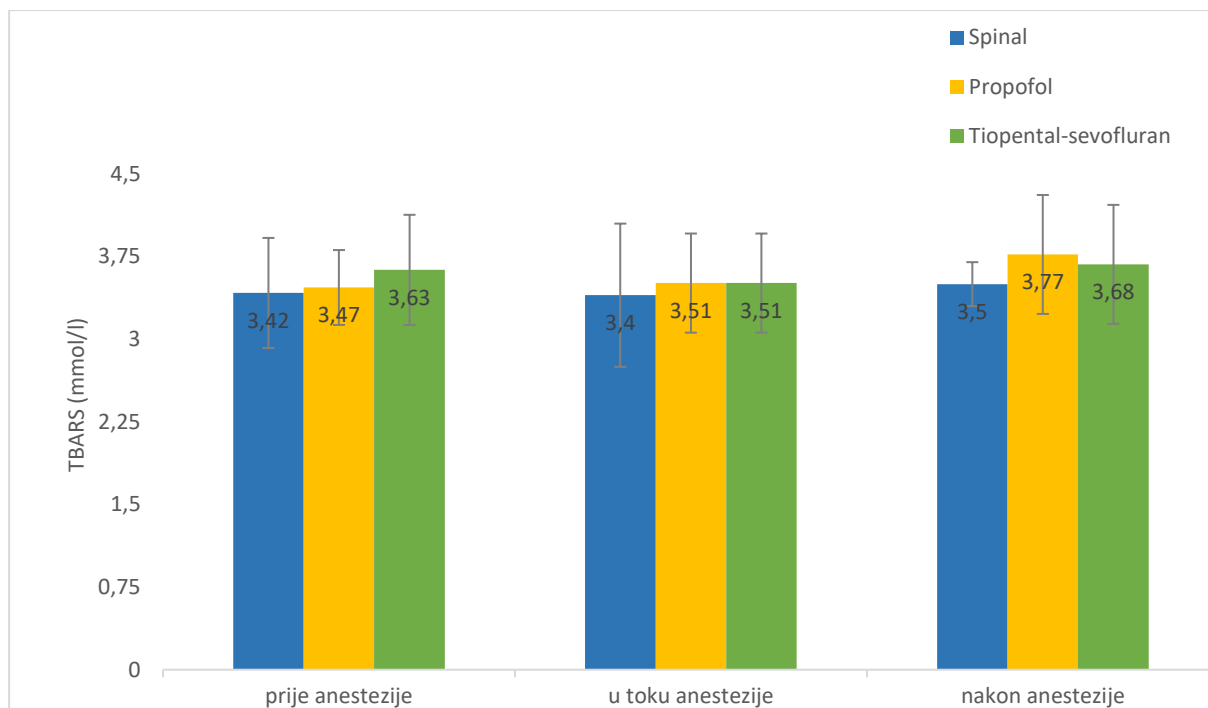


Slika 13. Vrijednosti NO₂⁻ u krvi majke prije anestezije, u toku anestezije i dva sata nakon anestezije. Rezultati su prikazani u vidu srednje vrijednosti. *p < 0.05 T2 vs. T3.

Tabela 14. Prikaz statističkih značajnosti (p) utvrđenih međusobnim poređenjem aktivnosti NO₂⁻ u odnosu na vremenske tačke – unutargrupna poređenja

		p vrijednost	
		prije anestezije	u toku anestezije
Spinalna grupa			
	u toku anestezije	1.000	
	nakon anestezije	1.000	1.000
Propofol grupa			
	u toku anestezije	1.000	
	nakon anestezije	.039	.097
Tiopental-sevofluran grupa			
	u toku anestezije	1.000	
	nakon anestezije	1.000	.701

U drugom segmentu istraživanja utvrđeno je da nema značajnih razlika u koncentraciji NO₂⁻ između pojedinih grupa u svim vremenskim tačkama (Slika 14). Utvrđeno je da nema statistički značajne razlike između ispitivanih grupa (prije anestezije F = 1,788; p = 0,173 i poslije anestezije F = 2,72; p = 0,07) (Tabela 15).



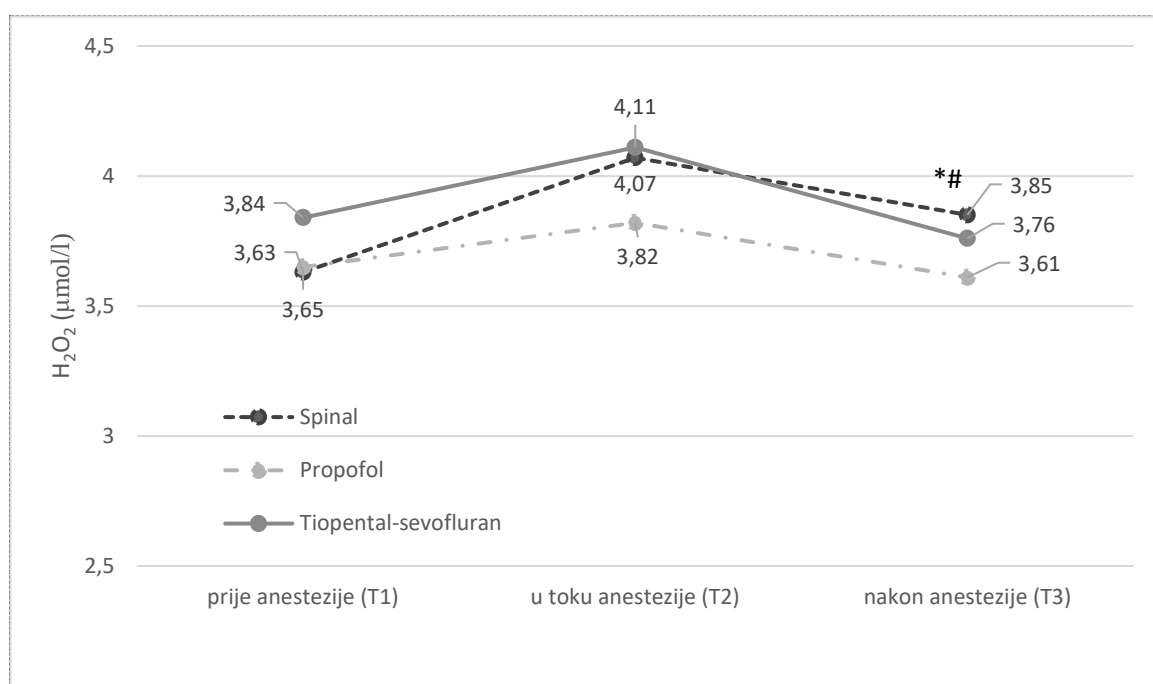
Slika 14. Uticaj anestezije na vrijednosti NO_2^- u krvi majke prije anestezije, u toku anestezije i 2 sata nakon anestezije i njihovo poređenje između grupa. Rezultati su prikazani u vidu srednje vrijednosti i standardne devijacije ($X \pm \text{SD}$).

Tabela 15. Prikaz statističkih značajnosti (p) utvrđenih međusobnim poređenjem vrijednosti NO_2^- u odnosu na grupe – međugrupna poređenja

		p vrijednost	
		spinal	propofol
NO_2^- prije anestezije	spinal		
	propofol	1.000	
	tiopental-sevofluran	.222	.521
NO_2^- u toku anestezije	spinal		
	propofol	1.000	
	tiopental-sevofluran	1.000	1.000
NO_2^- poslije anestezije	spinal		
	propofol	.073	
	tiopental-sevofluran	.379	1.000

5.7.3. Vrijednosti vodonik-peroksida (H₂O₂)

Prilikom analize unutargrupnih promjena koncentracija H₂O₂ na osnovu testova utvrđeno je da postoje značajne razlike u koncentraciji H₂O₂ unutar pojedinih grupa, a u različitim vremenskim tačkama, što se vidi u Tabeli 16. Unutar spinalne grupe postoji značajan porast vrijednosti H₂O₂ (μmol/l) u toku anestezije ($4,07 \pm 0,33$) i dva sata nakon anestezije ($3,85 \pm 0,65$) u odnosu na vrijednosti prije anestezije ($3,63 \pm 0,48$). Unutar spinal i tiopental-sevofluran grupe nisu detektovane značajne razlike. Na Slici 15. se uočava da vrijednosti H₂O₂ nakon uvida u anesteziju u sve tri grupe umjereno rastu uz značajnu razliku jedino u spinalnoj grupi ($p < 0.05$).

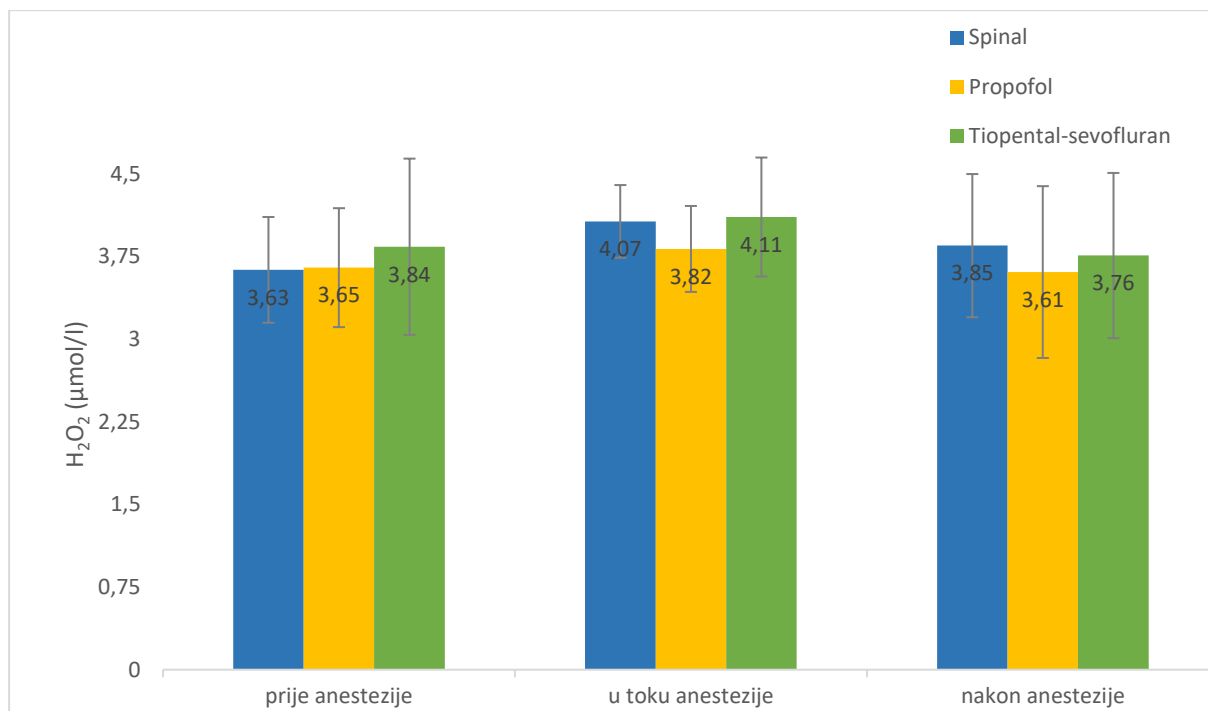


Slika 15. Vrijednosti H₂O₂ u krvi majke prije anestezije, u toku anestezije i dva sata nakon anestezije unutar pojedinačnih grupa. Rezultati su prikazani u vidu srednje vrijednosti. * $p < 0.05$ T1 vs. T2; # $p < 0.05$ T1 vs. T3.

Tabela 16. Prikaz statističkih značajnosti (p) utvrđenih međusobnim poređenjem aktivnosti H₂O₂ odnosu na vremenske tačke – unutargrupna poređenja

	p vrijednost	
	prije anestezije	u toku anestezije
Spinalna grupa		
u toku anestezije	.022	
nakon anestezije	.048	.557
Propofol grupa		
u toku anestezije	.395	
nakon anestezije	1.000	.184
Tiopental-sevofluran grupa		
u toku anestezije	.500	
nakon anestezije	1.000	.201

U drugom segmentu istraživanja utvrđeno je da nema statistički značajnih razlika u poređenju koncentracija H₂O₂ između grupa, što se vidi na osnovu rezultata testova na Slici 16. i Tabeli 17. (prije anestezije F = 1,657; p = 0,197 i poslije anestezije F = 0,912; p = 0,405). Utvrđeno je da nema statistički značajne razlike između ispitivanih grupa.



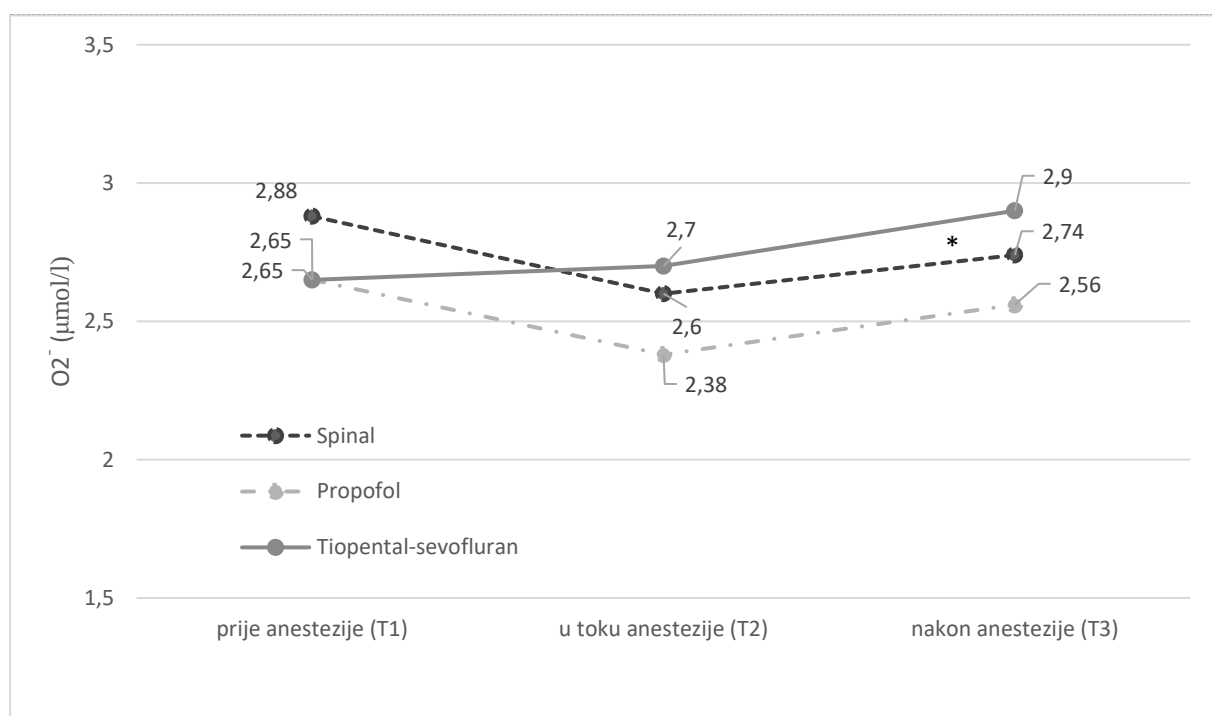
Slika 16. Uticaj anestezije na vrijednosti H₂O₂ među grupama u krvi majke prije anestezije, u toku anestezije i dva sata nakon anestezije i njihovo poređenje između grupa. Rezultati su prikazani u vidu srednje vrijednosti i standardne devijacije ($\bar{X} \pm SD$).

Tabela 17. Prikaz statističkih značajnosti (p) utvrđenih međusobnim poređenjem vrijednosti H₂O₂ u odnosu na grupe – međugrupna poređenja

		p vrijednost	
		spinal	propofol
H ₂ O ₂ prije anestezije	spinal		
	propofol	1.000	
	tiopental-sevofluran	.301	.430
H ₂ O ₂ u toku anestezije	spinal		
	propofol	.332	
	tiopental-sevofluran	1.000	.194
H ₂ O ₂ poslije anestezije	spinal		
	propofol	.555	
	tiopental-sevofluran	1.000	1.000

5.7.4. Vrijednosti superoksid anjon radikala (O_2^-)

Prilikom analize koncentracije O_2^- unutar pojedinih grupa utvrđeno je da se nakon uvoda u anesteziju koncentracije smanjuju jedino u spinalnoj grupi, dok su promjene koncentracije u propofolskoj i tiopental-sevofluran grupi manje izražene (Slika 17). Na osnovu testova, utvrđeno je da postoje značajne razlike unutar pojedinih grupa, što se vidi u Tabeli 18. Unutar spinalne grupe postoji značajan pad vrijednosti O_2^- u toku anestezije i dva sata nakon anestezije ($2,6 \pm 0,43$ u toku anestezije i $2,74 \pm 0,42$ nakon anestezije vs. $2,88 \pm 0,36$ prije anestezije). Unutar propofol i tiopental-sevofluran grupe nisu detektovane značajne razlike.

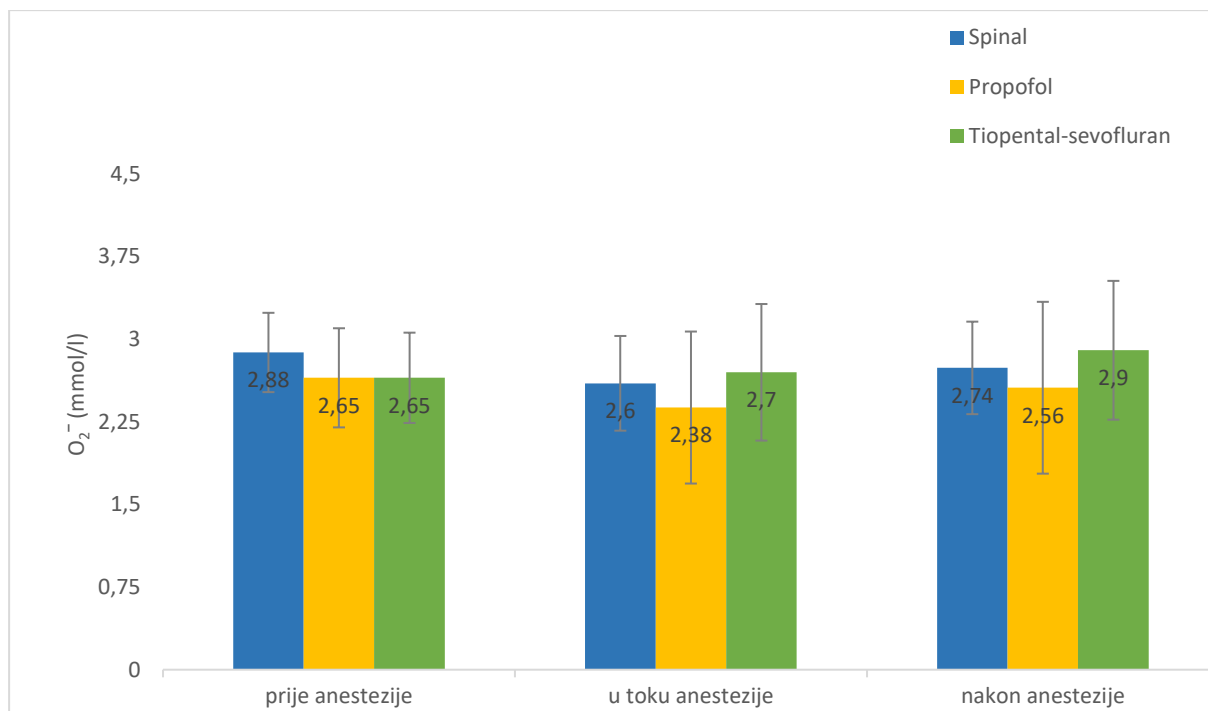


Slika 17. Vrijednosti O_2^- u krvi majke prije anestezije, u toku anestezije i dva sata nakon anestezije i njihovo poređenje unutar pojedinačne grupe. Rezultati su prikazani u vidu srednje vrijednosti. * $p < 0.05$ T1 vs. T2.

Tabela 18. Prikaz statističkih značajnosti (p) utvrđenih međusobnim poređenjem aktivnosti O_2^- odnosu na vremenske tačke – unutargrupna poređenja

		p vrijednost	
		prije anestezije	u toku anestezije
Spinalna grupa			
	u toku anestezije	.002	
	nakon anestezije	.498	.558
Propofol grupa			
	u toku anestezije	.324	
	nakon anestezije	1.000	.841
Tiopental-sevofluran grupa			
	u toku anestezije	1.000	
	nakon anestezije	.263	.512

U drugom segmentu istraživanja utvrđeno je da nema značajnih razlika u koncentraciji O_2^- između grupa, što se vidi na osnovu rezultata testova u Tabeli 19. Utvrđeno je da nema statistički značajne razlike između ispitivanih grupa, ali je dat i prikaz svih p vrijednosti naknadnih međugrupnih poređenja (prije anestezije $F = 3,13$, $p = 0,485$; u toku anestezije i poslije anestezije $F = 2,158$; $p = 0,122$).



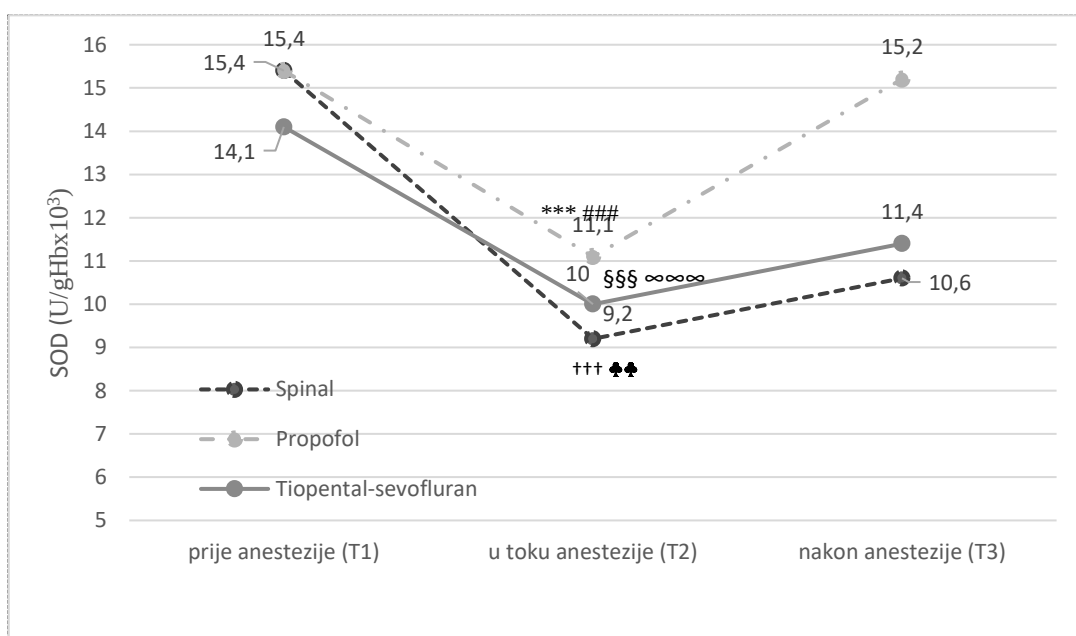
Slika 18. Uticaj anestezije na vrijednosti O₂⁻ među grupama u krvi majke prije anestezije, u toku anestezije i dva sata nakon anestezije i njihovo poređenje između grupa. Rezultati su prikazani u vidu srednje vrijednosti i standardne devijacije ($\bar{X} \pm SD$).

Tabela 19. Prikaz statističkih značajnosti (p) utvrđenih međusobnim poređenjem vrijednosti O₂⁻ u odnosu na grupe – međugrupna poređenja

		p vrijednost	
		spinal	propofol
O ₂ ⁻ prije anestezije	spinal		
	propofol	.106	
	tiopental-sevofluran	.092	1.000
O ₂ ⁻ u toku anestezije	spinal		
	propofol	.432	
	tiopental-sevofluran	1.000	.111
O ₂ ⁻ poslije anestezije	spinal		
	propofol	.851	
	tiopental-sevofluran	.970	.123

5.7.5. Aktivnost SOD

Značajne podatke dobijamo proučavajući aktivnost SOD-a unutar grupa. Na Slici 19. uočava se da je aktivnost enzima nakon uvida u anesteziju značajno niža u svim grupama, a da raste dva sata nakon anestezije i približno se vraća na vrijednosti koje su bile i prije anestezije kod propofol grupe, dok u spinal i tiopental-sevofluran aktivnost SOD-a ostaje niska i dva sata nakon anestezije. Na osnovu testova, utvrđeno je da postoje značajne razlike unutar pojedinih grupa, što se vidi na osnovu rezultata u Tabeli 20. Unutar spinalne grupe postoje značajna odstupanja u aktivnosti SOD-a u smislu značajno niže aktivnosti u toku anestezije i dva sata nakon anestezije u odnosu na vrijednosti prije anestezije. U spinalnoj grupi aktivnost SOD-a ($\text{U/gHb} \times 10^3$) se smanjuje nakon uvida u anesteziju ($9,2 \pm 2,9$) u odnosu na preoperativne vrijednosti ($15,5 \pm 4,0$) i ostaje niska i dva sata poslije operacije ($10,5 \pm 3,6$). Unutar tiopental-sevofluran grupe aktivnost SOD-a se smanjuje u toku anestezije ($10 \pm 3,31$) u odnosu na vrijednosti prije anestezije ($14,1 \pm 4,2$) i ostaje niska i dva sata nakon anestezije ($11,4 \pm 4,1$). Unutar propofol grupe takođe postoji značajna razlika u aktivnosti SOD-a u toku anestezije u odnosu na vrijednosti prije i nakon anestezije. Za razliku od spinalne i tiopental-sevofluran grupe aktivnost SOD-a u propofol grupi u odnosu na preoperativne vrijednosti ($15,4 \pm 3,1$) se smanjuje u toku anestezije ($11,1 \pm 3,9$), ali se vraća na približno iste vrijednosti kao i prije anestezije ($15,2 \pm 4,6$).

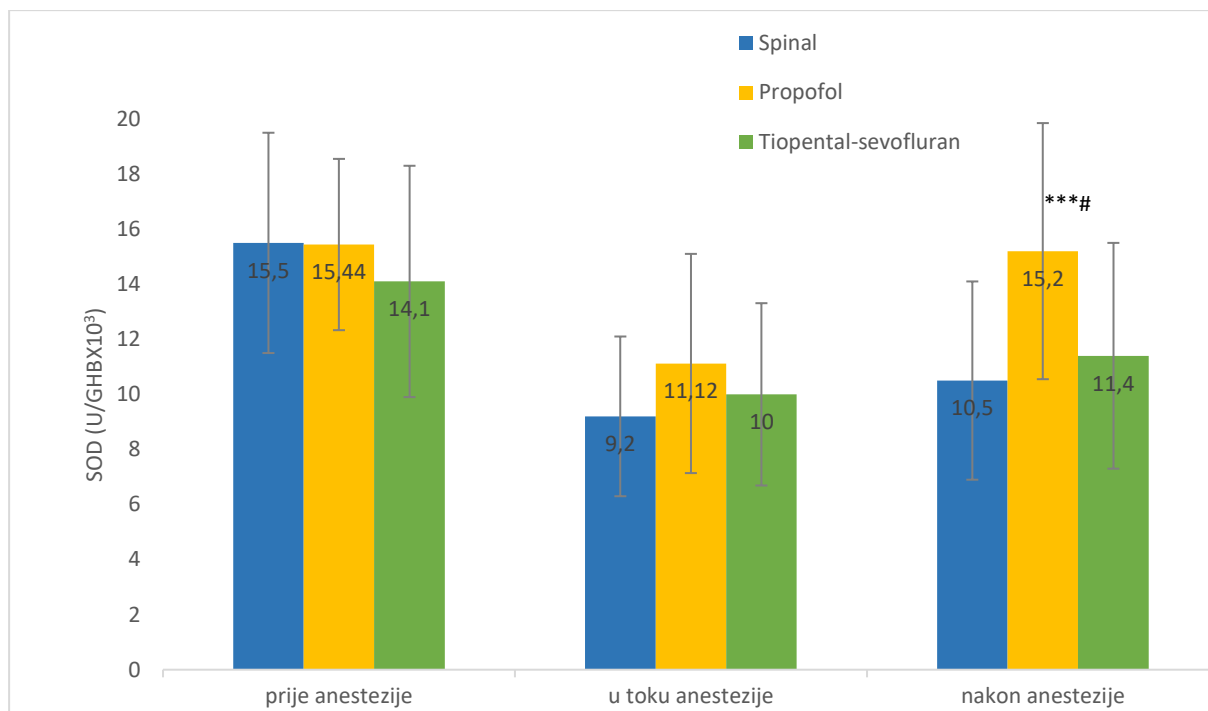


Slika 19. Aktivnost SOD-a u krvi majke prije anestezije, u toku anestezije i dva sata nakon anestezije i njihova poređenja unutar pojedinačne grupe. *** $p < 0.001$ T1 vs. T2; ### $p < 0.001$ T2 vs. T3; §§§ $p < 0.001$ T1 vs. T2; ∞∞∞ $p < 0.001$ T2 vs T3; ††† $p < 0.001$ T1 vs. T2; ♣♣ $p < 0.05$ T2 vs. T3.

Tabela 20. Prikaz statističkih značajnosti (p) utvrđenih međusobnim poređenjem koncentracije SOD-a u odnosu na vremenske tačke – unutargrupna poređenja

	p vrijednost	
	prije anestezije	u toku anestezije
Spinalna grupa		
u toku anestezije	< .001	
nakon anestezije	< .001	.426
Propofol grupa		
u toku anestezije	< .001	
nakon anestezije	1.000	< .001
Tiopental-sevofluran grupa		
u toku anestezije	< .001	
nakon anestezije	.027	.559

Posmatrajući razlike u aktivnosti SOD-a između grupa, kao što je i očekivano, postoje značajne razlike između pojedinih grupa, što se vidi na osnovu rezultata testova u Tabeli 21. (prije anestezije $F = 1,252$; $p = 0,291$; u toku anestezije $F = 2,264$ $p = 0,111$; i poslije anestezije $F = 10,431$; $p < 0,001$). Utvrđeno je da nema statistički značajne razlike između ispitivanih grupa u aktivnosti SOD-a prije i u toku anestezije. Aktivnost SOD-a se jednako smanjivala u svim grupama nakon uvida u anesteziju (Slika 20). Međutim, značajne razlike postoje u koncentraciji enzima dva sata nakon anestezije, gdje se jasno uočava da se u propofol grupi aktivnost SOD-a značajno brže oporavlja (propofol $15,2 \pm 4,6$ vs. spinal $10,5 \pm 3,6$ i tiopental-sevofluran $11,4 \pm 4,1$) i dostiže vrijednosti kao i prije operacije ($15,4 \pm 3,11$) za razliku od spinalne grupe gdje su preoperativne vrijednosti bile $15,5 \pm 4$ i tiopental-sevofluran gdje se vrijednosti prije anestezije bile $14,1 \pm 4,2$.



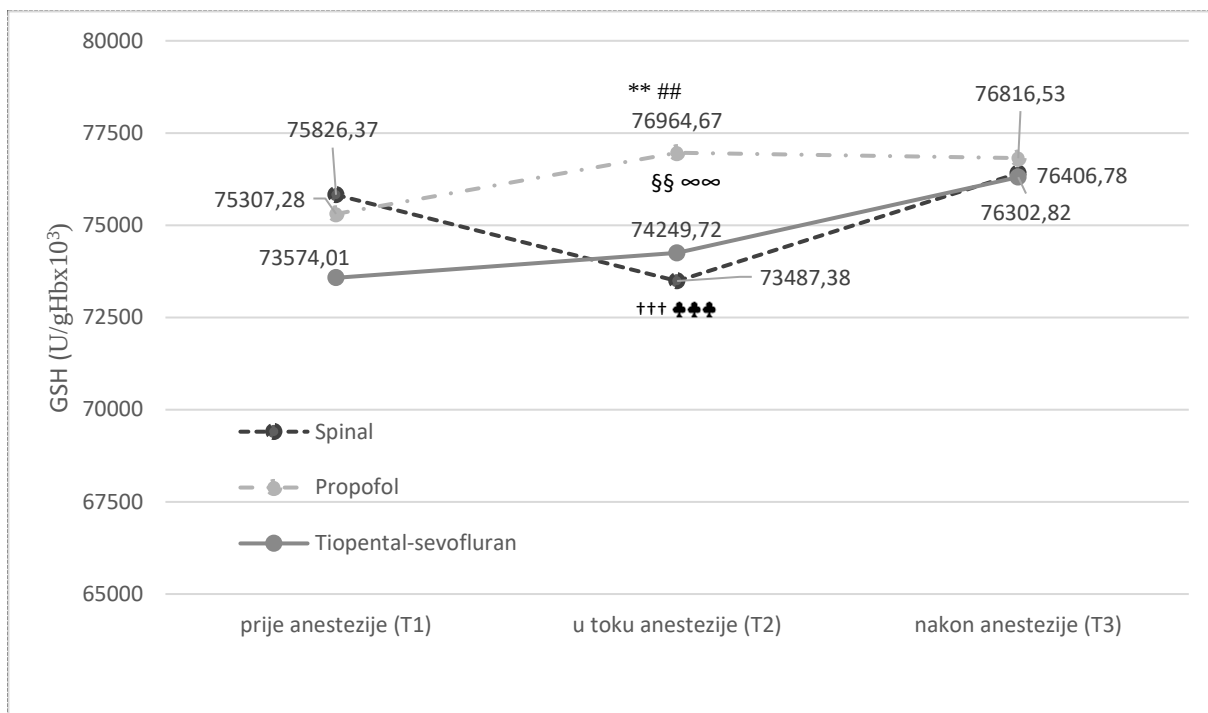
Slika 20. Uticaj anestezije na aktivnost SOD-a među grupama u krvi majke prije anestezije, u toku anestezije i dva sata nakon anestezije i njihovo poređenje između grupa. Rezultati su prikazani u vidu srednje vrijednosti i standardne devijacije ($X \pm SD$). *** $p < 0.001$ vs. spinal; $p < 0.05$ vs. tiopental-sevofluran.

Tabela 21. Prikaz statističkih značajnosti (p) utvrđenih međusobnim poređenjem aktivnosti SOD-a u odnosu na grupe – međugrupna poređenja

		p vrijednost	
		spinal	propofol
SOD prije anestezije	spinal		
	propofol	1.000	
	tiopental-sevofluran	.511	.535
SOD u toku anestezije	spinal		
	propofol	.111	
	tiopental-sevofluran	1.000	.698
SOD poslije anestezije	spinal		
	propofol	< .001	
	tiopental-sevofluran	1.000	.002

5.7.6. Vrijednost GSH

Kod unutargrupnih poređenja na Slici 21. uočava se da je koncentracija GSH nakon uvoda u anesteziju značajno niža u spinalnoj grupi, dok je povećana u propofol, a relativno nepromijenjena u tiopental-sevofluran grupama. Dva sata nakon anestezije koncentracija GSH se približno vraća na vrijednosti koje su bile i prije anestezije u spinalnoj grupi, dok u propofol i tiopental-sevofluran grupi te vrijednosti ostaju nešto veće u odnosu na vrijednosti prije anestezije. Na osnovu testova, utvrđeno je da postoje značajne razlike unutar pojedinih grupa, što se vidi na osnovu testova u Tabeli 22. Unutar spinalne grupe postoje značajna odstupanja u koncentraciji GSH-a ($\text{U/gHbx}10^3$) u smislu značajno niže vrijednosti u toku anestezije ($73487,38 \pm 2178,6$) u komparaciji sa vrijednostima prije anestezije ($75826,37 \pm 3142,3$), kao i značajan porast koncentracije dva sata nakon anestezije ($76406,78 \pm 2441,9$), koji se približava vrijednostima prije anestezije. Unutar tiopental-sevofluran grupe vrijednost GSH-a ostaje relativno nepromijenjena u toku anestezije ($74249,72 \pm 3323,2$) u odnosu na vrijednosti prije anestezije ($73574,01 \pm 3221,9$), ali se povećava dva sata nakon anestezije ($76302,82 \pm 2269,1$) i ima značajno veću vrijednost u odnosu na period prije anestezije. Unutar propofol grupe takođe postoji značajna razlika u vrijednosti GSH-a u toku anestezije u odnosu na vrijednosti prije i nakon anestezije. Za razliku od spinalne i tiopental-sevofluran grupe, aktivnost GSH-a u propofol grupi se značajno povećava u toku anestezije ($76964,67 \pm 2946,09$) u odnosu na vrijednosti prije anestezije ($75307,28 \pm 2065,1$) i zadržava povišene vrijednosti enzima i dva sata nakon anestezije ($76816,78 \pm 2069,7$).

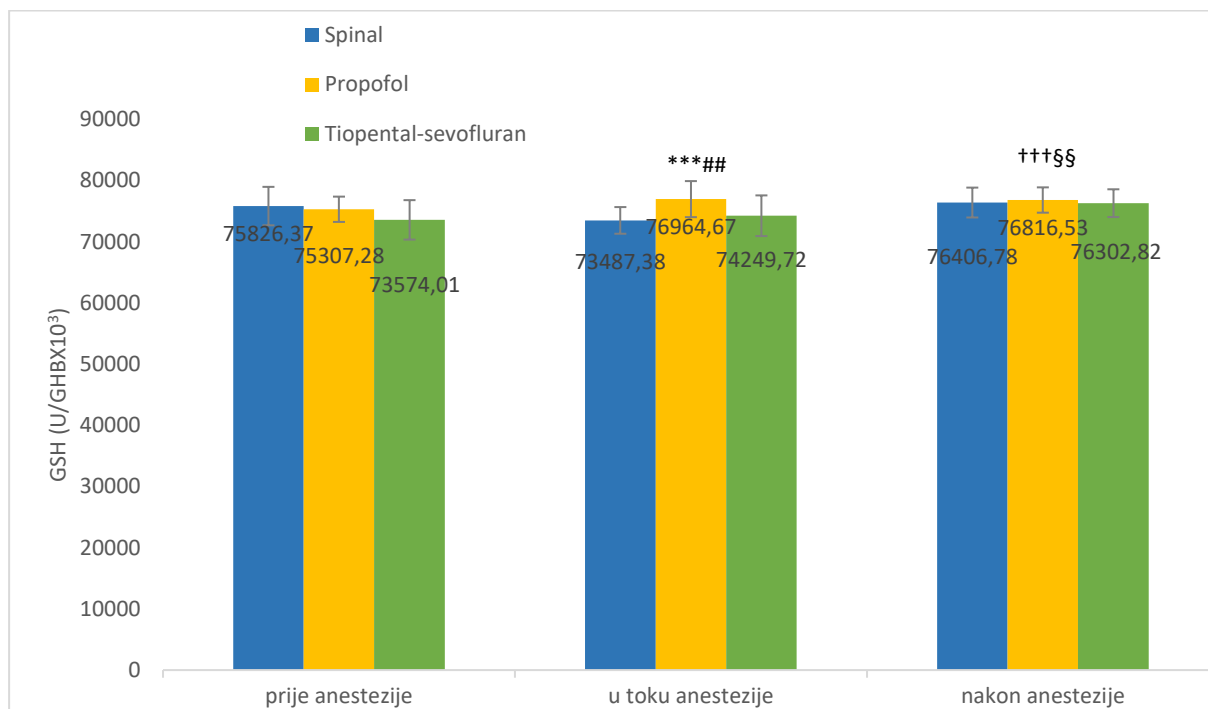


Slika 21. Vrijednost GSH-a u krvi majke prije anestezije (T1), u toku anestezije (T2) i dva nakon anestezije (T3) i njegovo poređenje unutar pojedinačne grupe. ** $p < 0.05$ T1 vs. T2; ## $p < 0.05$ T1 vs. T2; §§ $p < 0.05$ T1 vs. T3; ∞∞ $p < 0.05$ T2 vs. T3; ††† $p < 0.05$ T1 vs. T2; ♣♣♣ $p < 0.001$ T2 vs. T3.

Tabela 22. Prikaz statističkih značajnosti (p) utvrđenih međusobnim poređenjem vrijednosti GSH-a u odnosu na vremenske tačke – unutargrupna poređenja

	p vrijednost	
	prije anestezije	u toku anestezije
Spinalna grupa		
	u toku anestezije	.002
	nakon anestezije	1.000
Propofol grupa		
	u toku anestezije	.022
	nakon anestezije	.043
Tiopental-sevofluran grupa		
	u toku anestezije	1.000
	nakon anestezije	.001

Kod poređenja koncentracije GSH-a između grupa, kao što je i očekivano, postoje značajne razlike između pojedinih grupa, što se vidi na osnovu rezultata testova u Tabeli 23. (prije anestezije $F = 5,26$; $p = 0,07$; u toku anestezije $F = 13,04$; $p < 0.001$; poslije anestezije $F = 0,44$; $p = 0,645$). Utvrđeno je da postoje statistički značajne razlike između ispitivanih grupa u vrijednosti GSH-a u toku i dva sata nakon anestezije. Vrijednost GSH-a je bila značajno snižena u spinalnoj grupi u odnosu na propofol i tiopental-sevofluran. Vrijednost GSH-a u propofol grupi je značajno rasla nakon uvida u anesteziju uz značajnu razliku u odnosu na spinal i tiopental-sevofluran grupu. Te razlike su izražene i u periodu nakon anestezije gdje i dalje postoji statistički značajna razlika propofol grupe u odnosu na spinal i tiopental-sevofluran grupu (Slika 22).



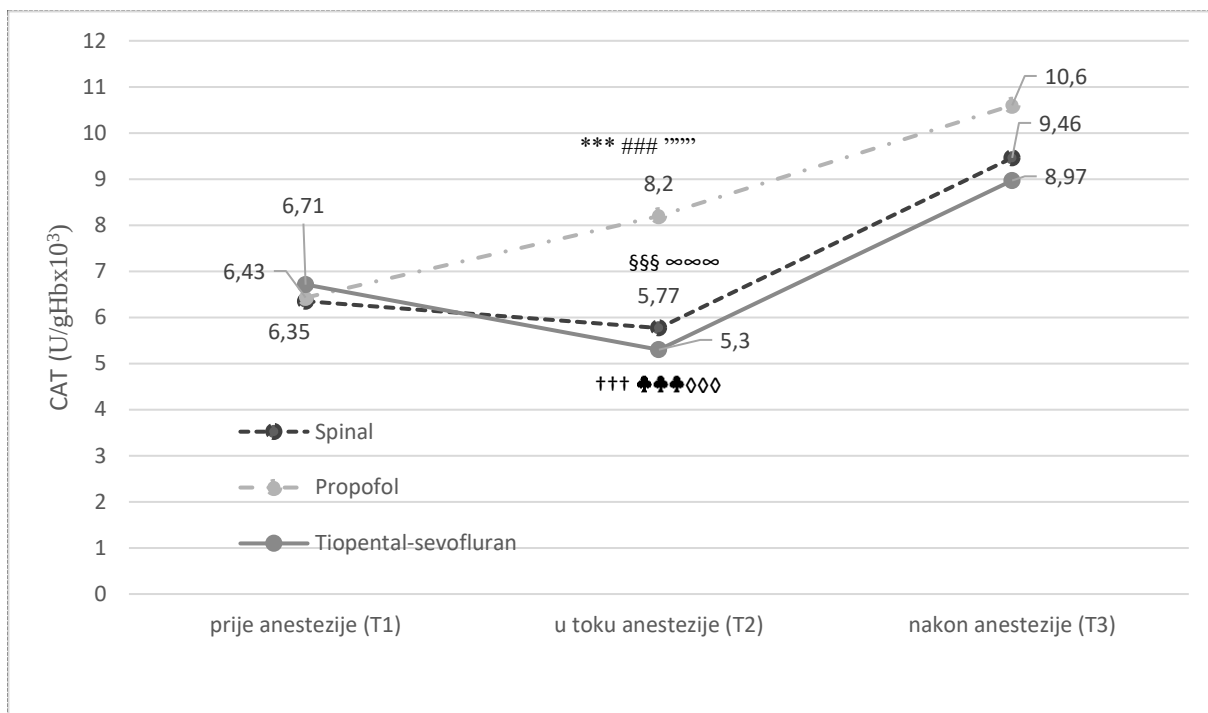
Slika 22. Uticaj anestezije na vrijednost GSH-a među grupama u krvi majke prije anestezije, u toku anestezije i dva sata nakon anestezije i njihovo poređenje između grupa. Rezultati su prikazani u vidu srednje vrijednosti i standardne devijacije ($X \pm SD$). *** $p < 0.001$ vs. spinal; $p < 0.05$ vs. tiopental-sevofluran ; ††† $p < 0.01$ vs. spinal; §§ $p < 0.05$ vs. tiopental-sevofluran.

Tabela 23. Prikaz statističkih značajnosti (p) utvrđenih međusobnim poređenjem aktivnosti GSH-a u odnosu na grupe – međugrupna poređenja

		p vrijednost	
		spinal	propofol
GSH prije anestezije	spinal		
	propofol	1.000	
	tiopental-sevofluran	.856	.591
GSH u toku anestezije	spinal		
	propofol	< .001	
	tiopental-sevofluran	.862	< .001
GSH poslije anestezije	spinal		
	propofol	< .001	
	tiopental-sevofluran	.011	.045

5.7.7. Aktivnost CAT

Na slici 23. se jasno uočava da aktivnost enzima oscilira unutar svih grupa između različitih vremenskih tačaka. Unutar spinalne grupe postoje značajna odstupanja u aktivnosti CAT-a ($\text{U/gHbx}10^3$) u smislu statistički značajnog porasta aktivnosti dva sata nakon anestezije ($9,46 \pm 2,1$), koji je veći i u odnosu na vrijednosti prije anestezije ($6,35 \pm 1,32$). Unutar tiopental-sevofluran grupe aktivnost CAT-a značajno opada u toku anestezije ($5,30 \pm 1,15$) u odnosu na vrijednosti prije ($6,71 \pm 1,56$), ali se povećava dva sata nakon anestezije ($8,97 \pm 1,67$) i ima značajno veću vrijednost u odnosu na period prije anestezije. Unutar propofol grupe takođe postoji značajna razlika u aktivnosti CAT-a u toku anestezije u odnosu na vrijednosti prije i nakon anestezije. Za razliku od spinalne i tiopental-sevofluran grupe, aktivnost CAT-a u propofol grupi se značajno povećava u toku anestezije ($8,23 \pm 1,19$) u odnosu na vrijednosti prije operacije ($6,43 \pm 0,98$) i značajno raste čak i dva sata nakon anestezije ($10,65 \pm 1,06$) (Tabela 24).

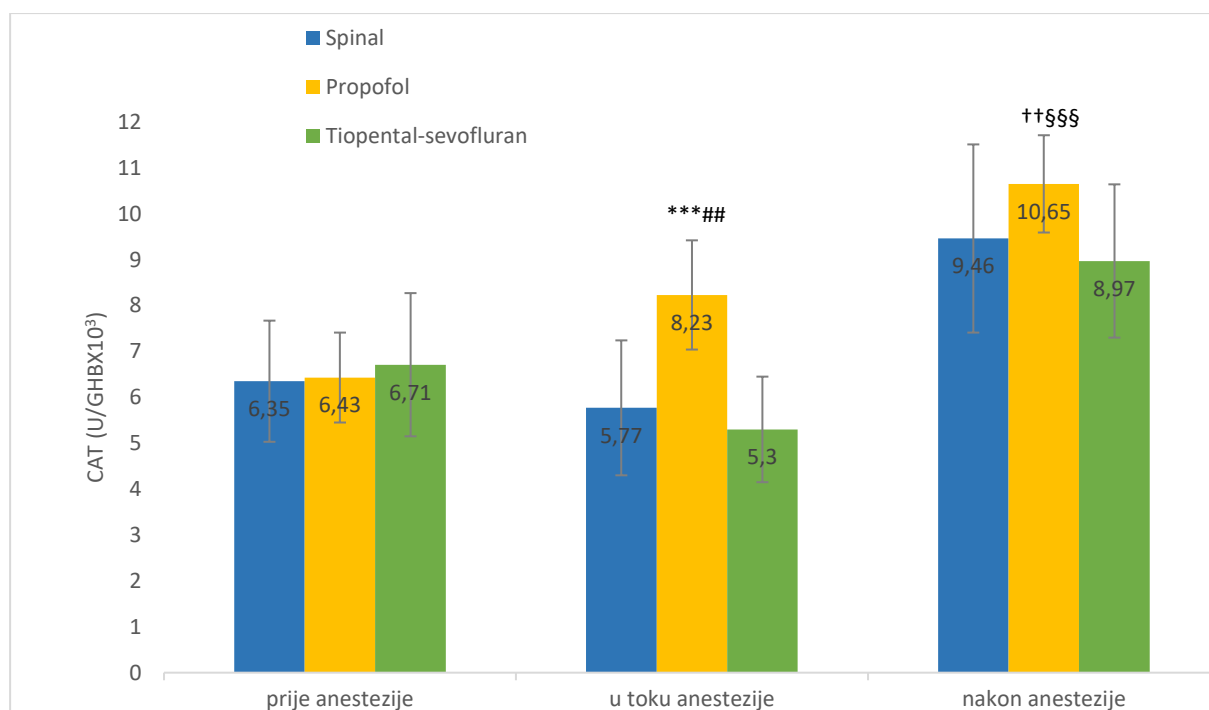


Slika 23. Aktivnost CAT-a u krvi majke prije anestezije (T1), u toku anestezije (T2) i 2 sata nakon anestezije (T3) i njihova poređenja unutar pojedinačne grupe. *** $p < 0.001$ T1 vs. T2; ### $p < 0.001$ T1 vs. T3; """" $p < 0.001$ T2 vs. T3; §§§ $p < 0.001$ T1 vs. T3; ∞∞∞ $p < 0.001$ T2 vs. T3; ††† $p < 0.001$ T1 vs. T2; ♣♣♣ $p < 0.001$ T2 vs. T3; ◇◇◇ $p < 0.001$ T1 vs. T3.

Tabela 24. Prikaz statističkih značajnosti (p) utvrđenih međusobnim poređenjem aktivnosti CAT-a unutar grupa u odnosu na vremenske tačke unutar grupa (prije anestezije, u toku anestezije i poslije anestezije) – unutargrupna poređenja

	p vrijednost	
	prije anestezije	u toku anestezije
Spinalna grupa		
	u toku anestezije	.95
	nakon anestezije	< .001
Propofol grupa		
	u toku anestezije	< .001
	nakon anestezije	< .001
Tiopental-sevofluran grupa		
	u toku anestezije	< .001
	nakon anestezije	< .001

Posmatrajući razlike u aktivnosti CAT-a između grupa, postoje značajne razlike između pojedinih grupa, što se vidi na osnovu rezultata testova u Tabeli 25. (prije anestezije $F = 1,26$; $p = 0,869$; u toku anestezije $F = 51,77$; $p < 0,001$; poslije anestezije $F = 8,35$; $p < 0,001$). Utvrđeno je da postoje statistički značajne razlike između ispitivanih grupa u aktivnosti CAT-a u toku i dva sata nakon anestezije. Aktivnost CAT-a je značajno veća u toku anestezije i dva sata nakon anestezije u propofol grupi ($8,2 \pm 1,2$; $10,6 \pm 1,1$) u odnosu na spinal ($5,77 \pm 1,47$; $9,46 \pm 2,05$) i tiopental-sevofluran ($5,3 \pm 1,15$; $8,97 \pm 1,67$).



Slika 24. Uticaj anestezije na aktivnost CAT-a u krvi majke prije anestezije, u toku anestezije i dva sata nakon anestezije i njihovo poređenje između grupa. Rezultati su prikazani u vidu srednje vrijednosti i standardne devijacije ($X \pm SD$). *** $p < 0,001$ vs. spinal; $p < 0,05$ vs. tiopental-sevofluran ; †† $p < 0,01$ vs. spinal; §§§ $p < 0,05$ vs. tiopental-sevofluran.

Tabela 25. Prikaz statističkih značajnosti (p) utvrđenih međusobnim poređenjem aktivnosti CAT-a u odnosu na grupe – međugrupna poređenja

		p vrijednost	
		spinal	propofol
CAT prije anestezije	spinal		
	propofol	1.000	
	tiopental-sevofluran	1.000	1.000
CAT u toku anestezije	spinal		
	propofol	< .001	
	tiopental-sevofluran	.402	< .001
CAT poslije anestezije	spinal		
	propofol	.018	
	tiopental-sevofluran	.741	< .001

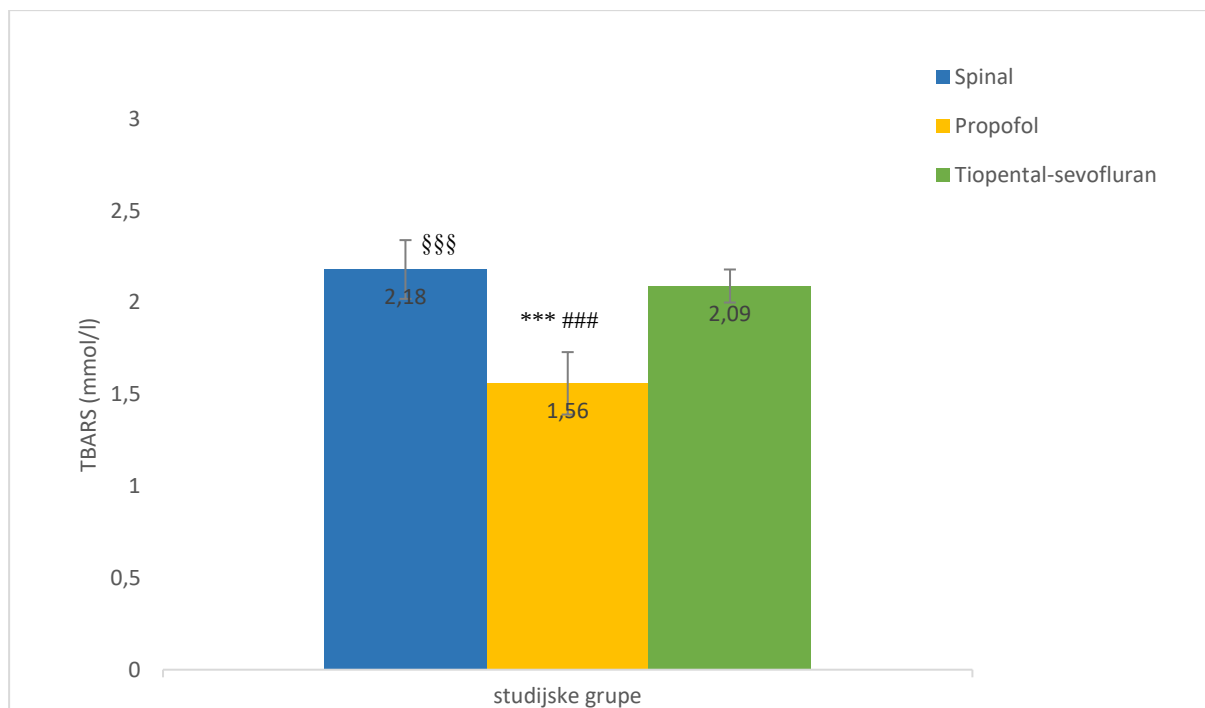
5.8. VRIJEDNOSTI PARAMETARA OKSIDATIVNOG STRESA U HEMOLIZATU KRV I PUPČANIKA

Rezultati parametara oksidativnog stresa u hemolizatu krvi iz pupčanika u ispitivanim grupama prikazani su na slikama 25–31. i tabelama 26–32. kroz izmjerene vrijednosti indeksa lipidne peroksidacije, vrijednosti nitrita, superoksid anjon radikala, vodonik-peroksida i kroz izmjerene aktivnosti enzima superoksid dizmutaze (SOD), glutationa (GSH) i katalaze (CAT).

Statistički značajne razlike između grupa su registrovane u vrijednostima indeksa lipidne peroksidacije, superoksid anjon radikala, GSH-a te aktivnosti SOD-a i CAT-a, dok u vrijednostima nitrita, vodonik-peroksida nisu nađene razlike između grupa.

5.8.1. Indeks lipidne peroksidacije (TBARS)

Analizom TBARS-a iz krvi pupčanika očekivano su nađene značajne razlike između grupa, što se vidi na osnovu rezultata testova u Tabeli 26. ($F = 76,65$; $p < 0.01$). Srednje vrijednosti TBARS-a (mmol/l) u umbilikalnoj venskoj krvi bile su značajno niže u propofol grupi (1.56 ± 0.16 , $P < 0.001$) u poređenju sa spinalnom grupom (2.18 ± 0.17) i tiopental-sevofluran grupom (2.09 ± 0.09). Nisu pronađene značajne razlike između spinalne i tiopental-sevofluran grupe. Manje razlike su detektovane u vrijednostima TBARS-a između spinal grupe u komparaciji sa tiopental-sevofluran grupom, ali i dalje statistički značajne, što se i vidi iz Tabele 26.



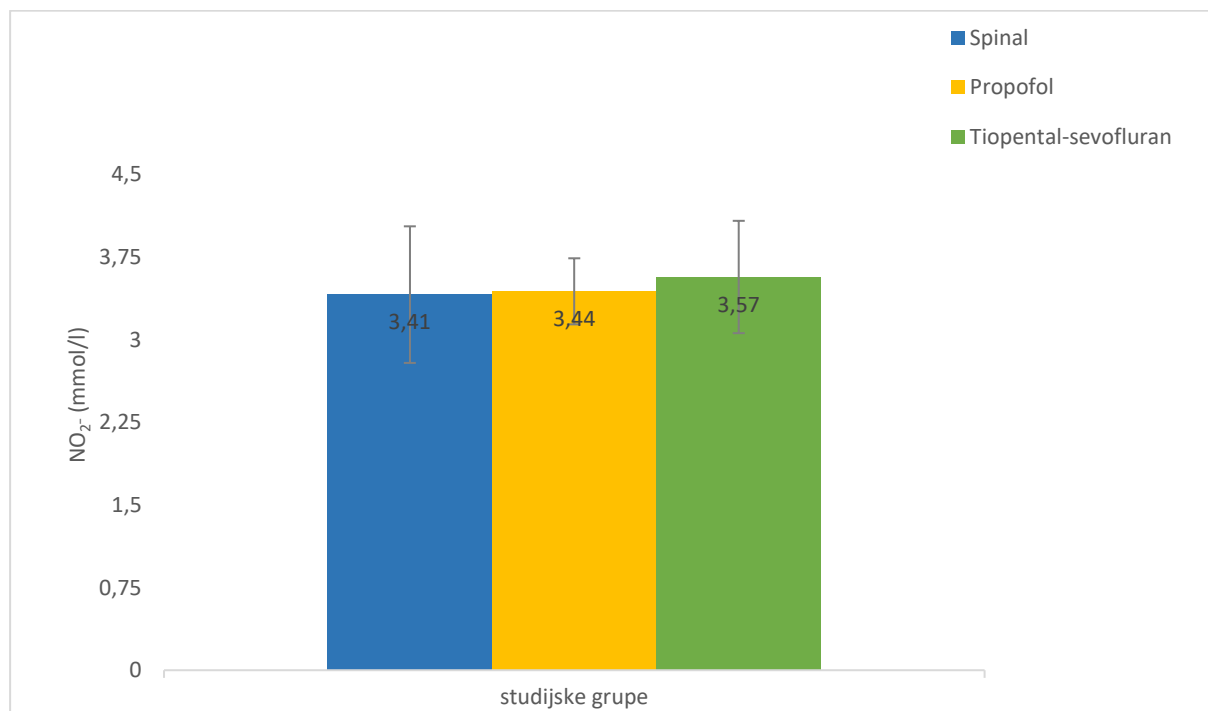
Slika 25. Uticaj anestezije na vrijednosti TBARS-a u krvi pupčanika. Najniže vrijednosti TBARS-a su u propofolskoj grupi. Rezultati su prikazani u vidu srednjih vrijednosti i standardne devijacije ($X \pm SD$). *** $p < 0.001$ vs. spinal; ### $p < 0.001$ vs. tiopental-sevofluran; §§§ $p < 0.001$ vs. tiopental-sevofluran.

Tabela 26. Prikaz statističkih značajnosti (p) utvrđenih međusobnim poređenjem vrijednosti TBARS-a u odnosu na grupe

		p vrijednost	
		spinal	propofol
TBARS iz pupčanika	spinal		
	propofol	< .001	
	tiopental-sevofluran	< .001	< .001

5.8.2. Vrijednosti nitrita (NO_2^-)

Analizom koncentracije NO_2^- između grupa uočeno je da nema statistički značajnih razlika između pojedinih grupa, što se vidi na osnovu rezultata testova u Tabeli 27. ($F = 0,871$; $p = 0,423$). Slika 26. prikazuje koncentracije NO_2^- u pojedinim grupama. Utvrđeno je da nema statistički značajne razlike između ispitivanih grupa, ali je dat i prikaz svih p vrijednosti naknadnih međugrupnih poređenja.



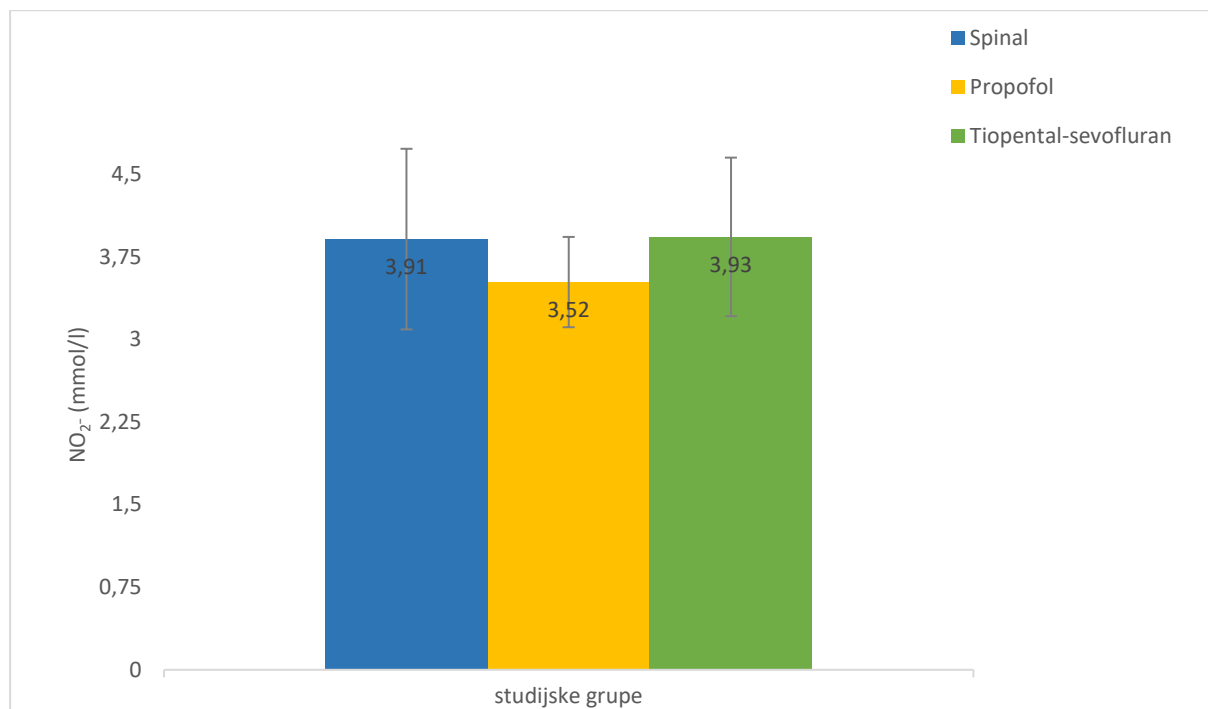
Slika 26. Uticaj anestezije na vrijednosti NO_2^- u krvi iz pupčanika Rezultati su prikazani u vidu srednje vrijednosti i standardne devijacije ($X \pm \text{SD}$).

Tabela 27. Prikaz statističkih značajnosti (p) utvrđenih međusobnim poređenjem vrijednosti NO_2^- u odnosu na grupe

		p vrijednost	
		spinal	propofol
NO_2^- iz krvi pupčanika	spinal		
	propofol	1.000	
	tiopental-sevofluran	.651	.952

5.8.3. Vrijednost vodonik-peroksida (H_2O_2)

Analiza vrijednosti koncentracije H_2O_2 u uzorcima hemolizata pupčanika nije pokazala značajne razlike između grupa, što se vidi na Slici 27. Statističkim testovima utvrđeno je da ne postoje značajne razlike između pojedinih grupa, što se vidi na osnovu rezultata testova u Tabeli 28. ($F = 3,763$; $p = 0,02$).



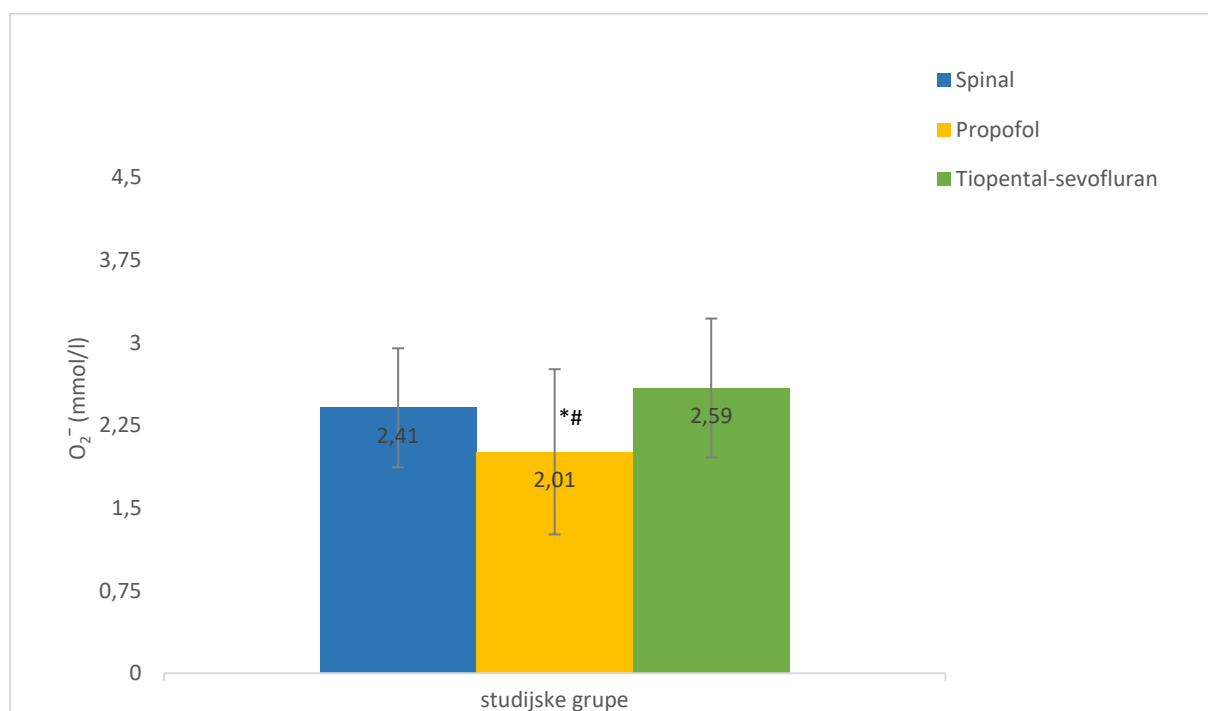
Slika 27. Uticaj anestezije na vrijednosti H_2O_2 u krvi iz pupčanika. Rezultati su prikazani u vidu srednje vrijednosti i standardne devijacije ($X \pm SD$).

Tabela 28. Prikaz statističkih značajnosti (p) utvrđenih međusobnim poređenjem vrijednosti H_2O_2 u odnosu na grupe

		p vrijednost	
		spinal	propofol
H_2O_2 iz krvi pupčanika	spinal		
	propofol	.085	
	tiopental-sevofluran	1.000	.062

5.8.4. Vrijednosti superoksid anjon radikala (O_2^-)

Analizom koncentracije O_2^- i razlika između grupa u hemolizatu pupčanika utvrđeno je da postoje određene razlike između pojedinih grupa, što se vidi na osnovu rezultata testova u Tabeli 29. ($F = 6.465$; $p = 0.002$). Očekivano, vrijednosti O_2^- su najniže u propofol grupi ($2,01 \pm 0,75$) i statički značajno niže u odnosu na spinal grupu ($2,41 \pm 0,54$) i tiopental-sevofluran grupu ($2,59 \pm 0,63$). Razlike između grupa se jasno uočavaju na Slici 28.



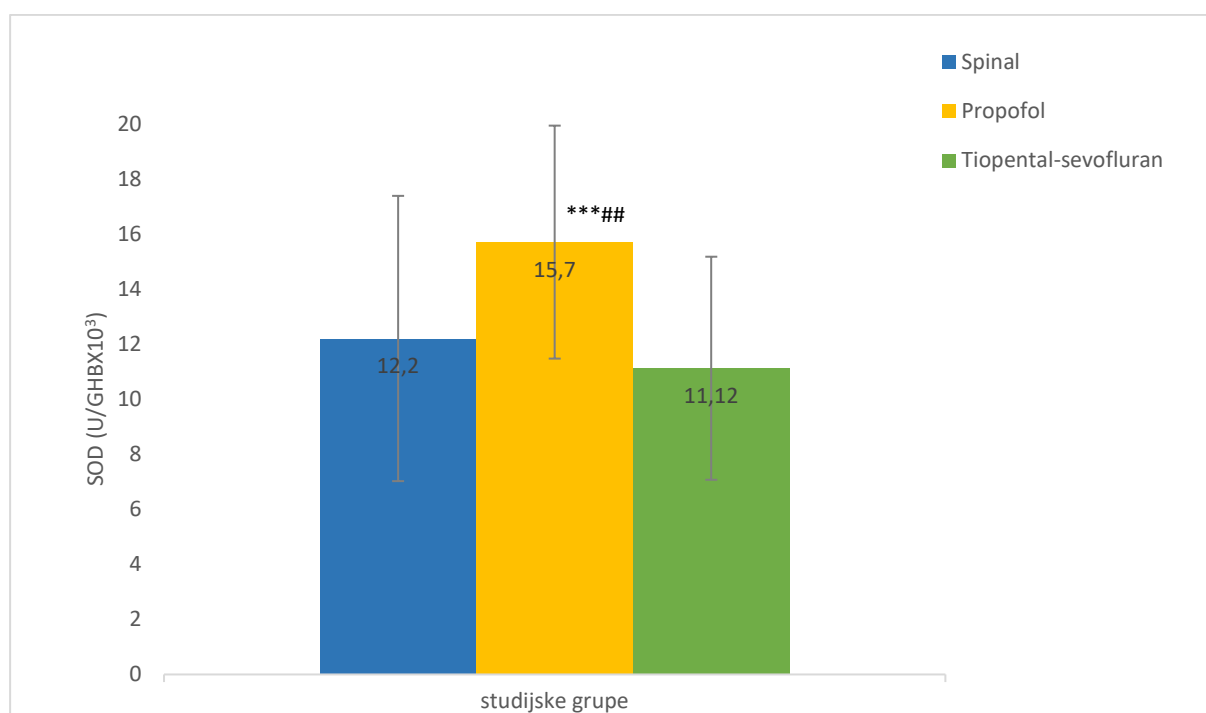
Slika 28. Uticaj anestezije na vrijednosti O_2^- među grupama u krvi pupčanika. Rezultati su prikazani u vidu srednje vrijednosti i standardne devijacije ($X \pm SD$). * $p < 0.05$ vs. tiopental-sevofluran; # $p < 0.05$ vs. spinal.

Tabela 29. Prikaz statističkih značajnosti (p) utvrđenih međusobnim poređenjem vrijednosti O_2^- u odnosu na grupe

		p vrijednost	
		spinal	propofol
O_2^- iz krvi pupčanika	spinal		
	propofol	.058	
	tiopental-sevofluran	.772	.002

5.8.5. Aktivnost SOD

Kao što je i očekivano, postoje značajne razlike između pojedinih grupa, što se vidi na osnovu rezultata testova u Tabeli 30. ($F = 8,701$; $p < 0.001$). Aktivnost SOD-a ($\text{U/gHb} \times 10^3$) u krvi pupčanika je najveća u propofol grupi ($15,7 \pm 4,23$) i statistički značajno veća u odnosu na spinal ($12,2 \pm 5,18$) i tiopental-sevofluran grupu ($11,12 \pm 4,05$). Slika 29. jasno izražava razlike među grupama.



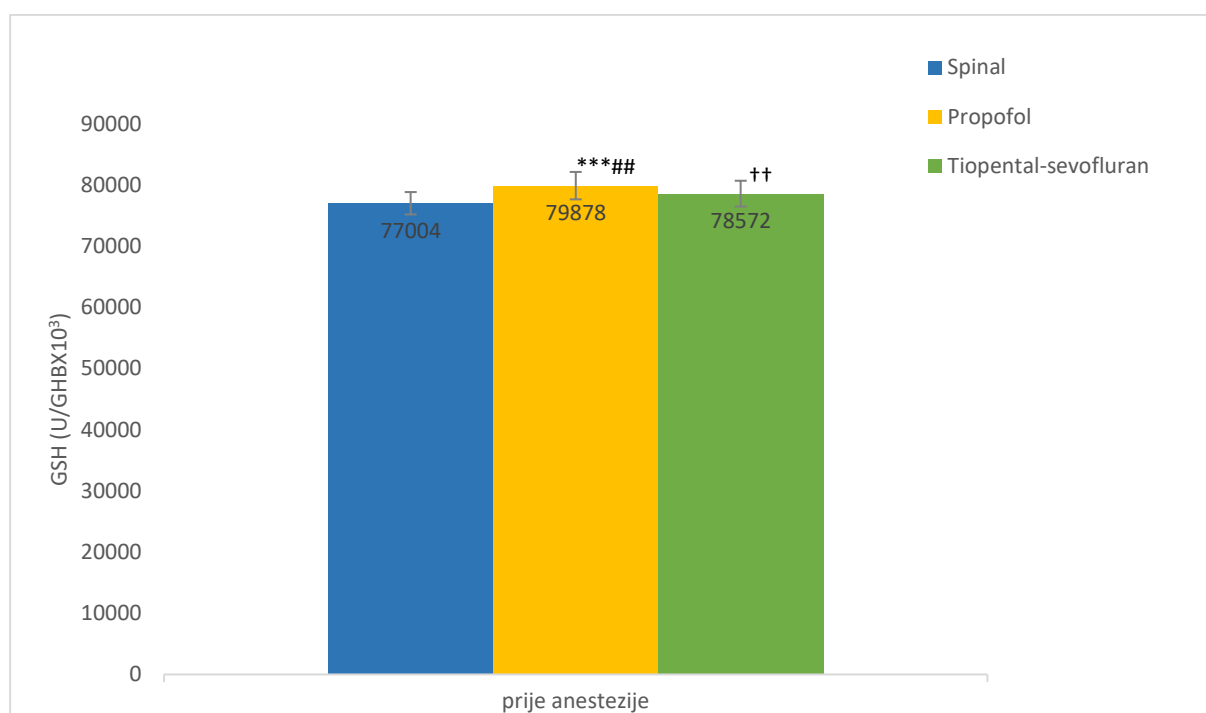
Slika 29. Uticaj anestezije na aktivnost SOD-a među grupama u krvi pupčanika. Rezultati su prikazani u vidu srednje vrijednosti i standardne devijacije ($X \pm SD$). *** $p < 0.001$ vs. spinal; ## $p < 0.05$ vs. tiopental-sevofluran.

Tabela 30. Prikaz statističkih značajnosti (p) utvrđenih međusobnim poređenjem aktivnosti SOD-a u odnosu na grupe

		p vrijednost	
		spinal	propofol
SOD iz krvi pupčanika	spinal		
	propofol	.009	
	tiopental-sevofluran	1.000	< .001

5.8.6. Vrijednost GSH

Koncentracija GSH-a je takođe očekivano imala značajne razlike između pojedinih grupa, što se vidi na osnovu rezultata testova u Tabeli 31. ($F = 15,07$; $p < 0.001$). Utvrđeno je da postoje statistički značajne razlike između ispitivanih grupa u vrijednosti GSH-a ($\text{U/gHbx}10^3$) u krvi pupčanika. Koncentracija GSH-a ($\text{U/gHbx}10^3$) u propofol grupi je najviša ($79878 \pm 2239,2$) i statistički značajno viša u odnosu na spinal ($77004 \pm 1826,4$) i tiopental-sevofluran grupu ($78572 \pm 2107,01$). Vrijednost GSH-a je statistički značajno viša u tiopental-sevofluran u odnosu na spinalnu grupu.



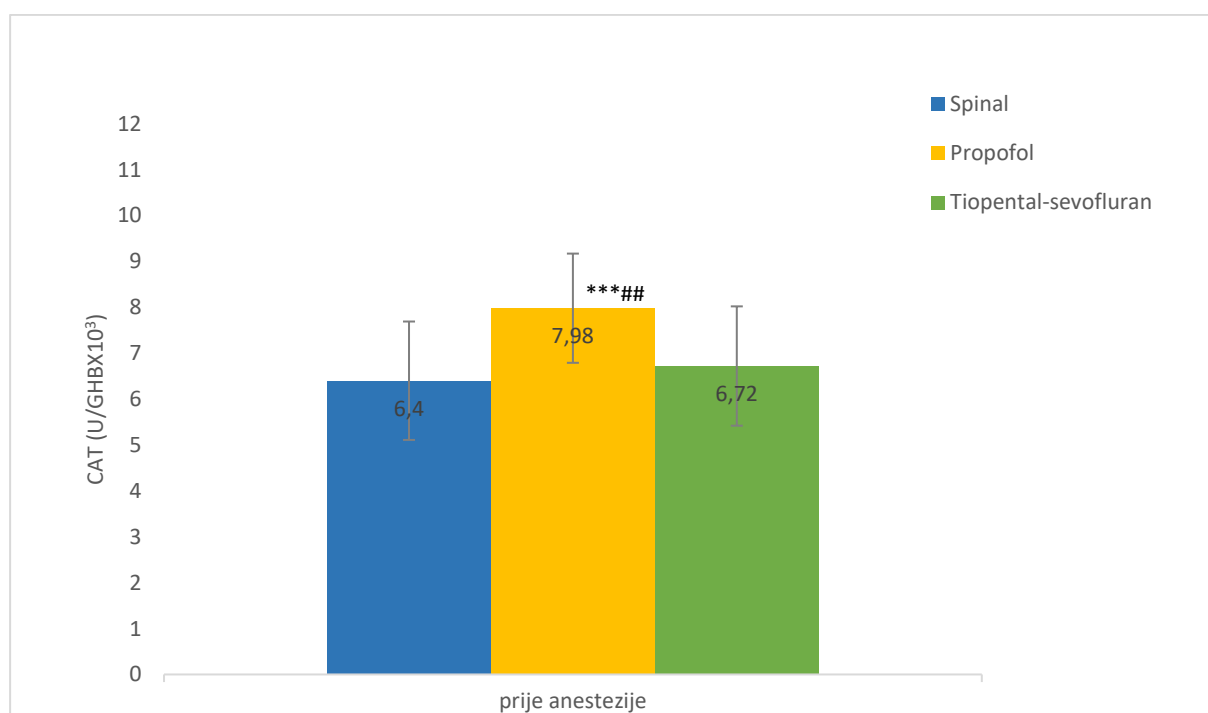
Slika 30. Uticaj anestezije na vrijednost GSH-a među grupama u krvi pupčanika. Rezultati su prikazani u vidu srednje vrijednosti i standardne devijacije ($X \pm SD$). *** $p < 0.001$ vs. spinal; $p < 0.05$ vs. tiopental-sevofluran; †† $p < 0.01$ vs. spinal.

Tabela 31. Prikaz statističkih značajnosti (p) utvrđenih međusobnim poređenjem vrijednosti GSH-a u odnosu na grupe.

		p vrijednost	
		spinal	propofol
GSH iz krvi pupčanika	spinal		
	propofol	< .001	
	tiopental-sevofluran	.011	.044

5.8.7. Aktivnost CAT

Posmatrajući aktivnost CAT-a između grupa u hemolizatu krvi pupčanika, postoje razlike između pojedinih grupa, što se vidi na osnovu rezultata testova u Tabeli 32. ($F = 14.47$; $p < 0.001$). Utvrđeno je da postoje statistički značajne razlike između ispitivanih grupa u aktivnosti CAT-a. Aktivnost CAT-a ($\text{U/gHbx} \times 10^3$) je značajno veća u propofol grupi ($7,98 \pm 1,19$) u odnosu na spinal ($6,4 \pm 1,29$) i tiopental-sevofluran grupu ($6,72 \pm 1,3$). Nivo statističke značajnosti je 0,05.



Slika 31. Uticaj anestezije na aktivnost CAT-a među grupama iz krvi pupčanika. Rezultati su prikazani u vidu srednje vrijednosti i standardne devijacije ($X \pm SD$). *** $p < 0.001$ vs. spinal; ## $p < 0.05$ vs. tiopental-sevofluran.

Tabela 32. Prikaz statističkih značajnosti (p) utvrđenih međusobnim poređenjem aktivnosti CAT-a u odnosu na grupe.

		p vrijednost	
		spinal	propofol
CAT iz krvi pupčanika	spinal		
	propofol	< .001	
	tiopental-sevofluran	.928	< .001

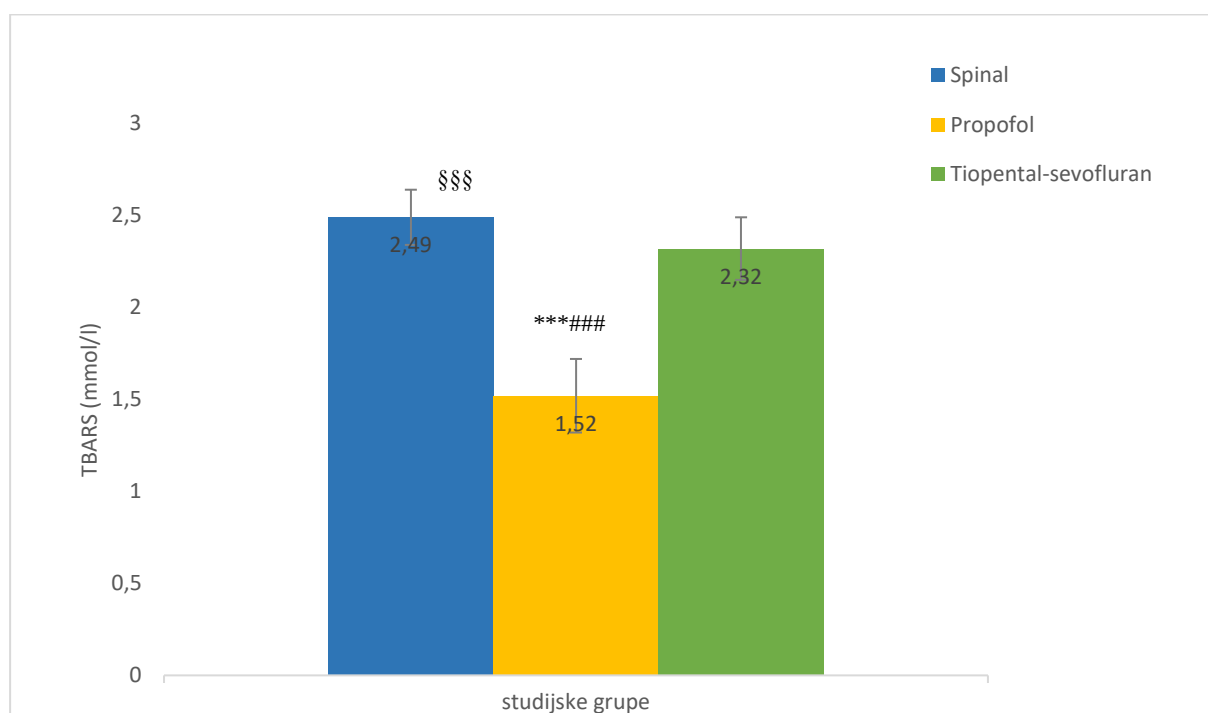
5.9. VRIJEDNOSTI PARAMETARA OKSIDATIVNOG STRESA U HOMOGENATU POSTELJICE

Rezultati parametara oksidativnog stresa u homogenatu posteljice u ispitivanim grupama prikazani su na slikama 32-35. i tabelama 33-36. kroz izmjerene vrijednosti indeksa lipidne peroksidacije, aktivnosti SOD-a, vrijednosti GSH-a i aktivnosti CAT-a.

Statistički značajne razlike su registrovane u svim navedenim parametrima.

5.9.1. Indeks lipidne peroksidacije (TBARS)

Mjerenjem koncentracije TBARS-a u homegenatu posteljice pokazano je da ima značajnih razlika između grupa, što se vidi na slici 32. Najniže vrijednosti TBARS-a (mmol/l) su detektovane u homogenatu posteljice u propofol grupi ($1,52 \pm 0,2$) i te razlike su statistički značajne u odnosu na spinal ($2,49 \pm 0,15$) i tiopental-sevofluran grupu ($2,32 \pm 0,17$). Vrijednost TBARS-a je najveća u spinalnoj grupi i statistički značajno u komparaciji sa propofol i tiopental-sevofluran grupama. Tabela 33. pokazuje međugrupna poređenja i statističke značajnosti ($F = 328,9$; $p < 0,001$).



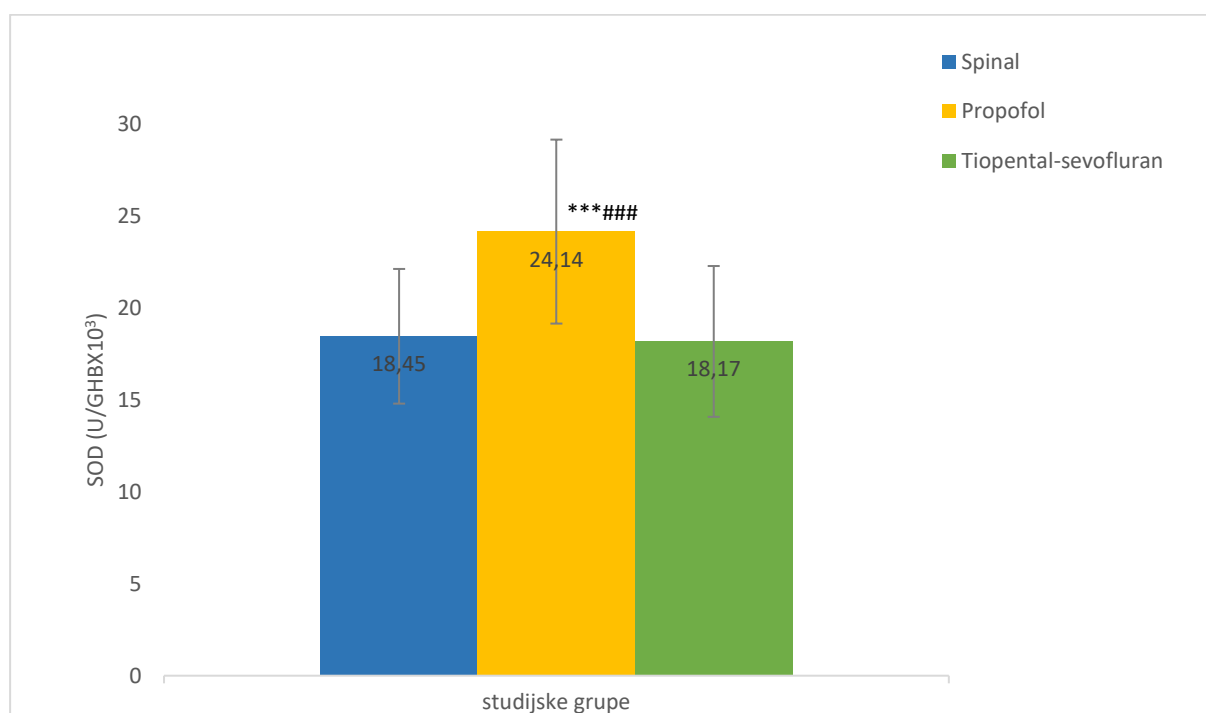
Slika 32. Uticaj anestezije na vrijednosti TBARS-a u homogenatu posteljice. Najniže vrijednosti TBARS-a su u propofolskoj grupi. Rezultati su prikazani u vidu srednjih vrijednosti i standardne devijacije ($X \pm SD$).*** $p < 0,001$ vs. spinal; ### $p < 0,001$ vs. tiopental-sevofluran; §§§ $p < 0,001$ vs. tiopental-sevofluran.

Tabela 33. Prikaz statističkih značajnosti (p) utvrđenih međusobnim poređenjem vrijednosti TBARS-a u odnosu na grupe

		p vrijednost	
		spinal	propofol
TBARS homogenat posteljica	spinal		
	propofol	< ,001	
	tiopental-sevofluran	< ,001	< ,001

5.9.2. Aktivnost SOD

Praćenjem aktivnosti SOD-a između grupa utvrđeno je da postoje značajne razlike između pojedinih grupa, što se jasno vidi na Slici 33. Aktivnost SOD-a ($/\text{gHbx}10^3$) u homogenatu posteljice je najveća u propofol grupi ($24,14 \pm 5,0$) i statistički značajno veća u odnosu na spinal ($18,45 \pm 3,66$) i tiopental-sevofluran grupu ($18,17 \pm 4,1$). Statističkim poređenjem su utvrđene razlike između grupa, što se vidi na osnovu rezultata testova u Tabeli 34. ($F = 18,49$; $p < 0,001$).



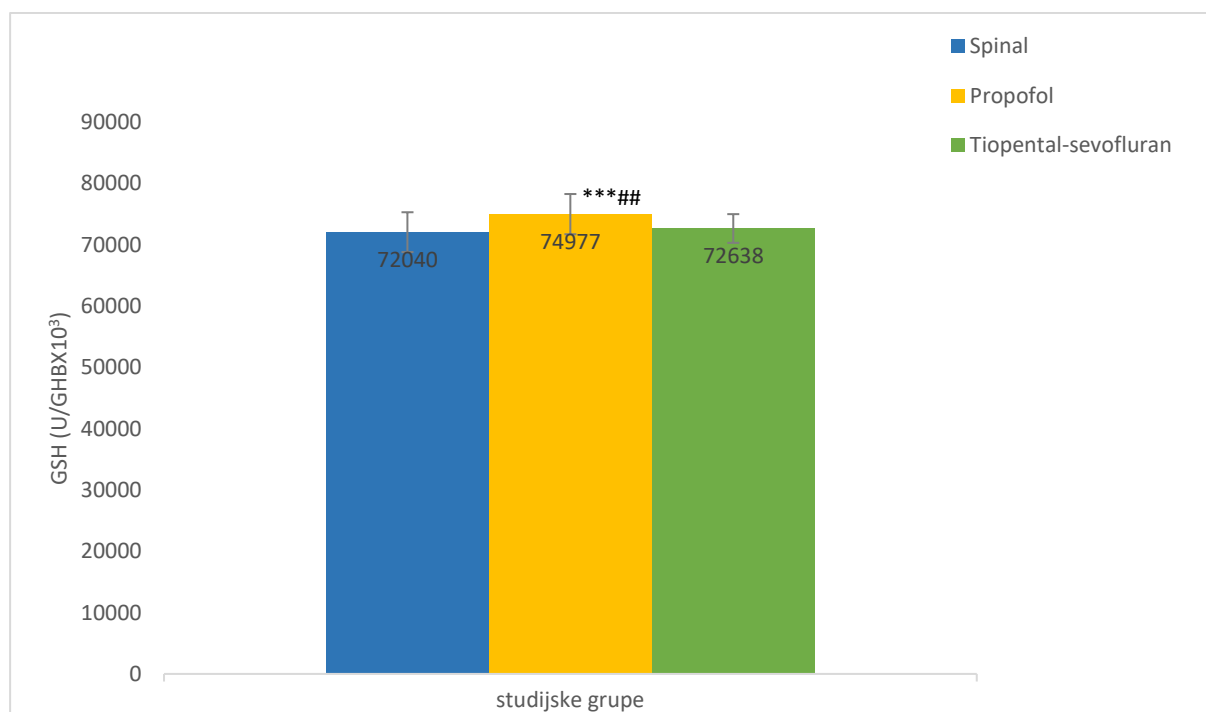
Slika 33. Uticaj anestezije na aktivnost SOD među grupama u homogenatu posteljice. Rezultati su prikazani u vidu srednje vrijednosti i standardne devijacije ($X \pm SD$). *** $p < 0,001$ vs. spinal; ### $p < 0,05$ vs. tiopental-sevofluran.

Tabela 34. Prikaz statističkih značajnosti (p) utvrđenih međusobnim poređenjem aktivnosti SOD u odnosu na grupe

		p vrijednost	
		spinal	propofol
SOD homogenat posteljice	spinal		
	propofol	< 001	
	tiopental-sevofluran	1,000	< ,001

5.9.3. Vrijednost GSH

Urađena je analiza koncentracije GSH-a u homogenatu posteljice i poređenje među grupama. Kao što je i očekivano postoje značajne razlike između pojedinih grupa, što se vidi na Slici 34. Statističkim testovima utvrđeno je da postoje statistički značajne razlike između ispitivanih grupa u vrijednosti GSH-a ($\text{U/gHb} \times 10^3$) u krvi pupčanika (Tabela 35) ($F = 8,09$; $p < 0,001$). Aktivnost GSH-a u propofol grupi ($74977 \pm 3280,07$) je statistički značajno viša u odnosu na spinal ($72040 \pm 3246,27$) i tiopental-sevofluran grupu ($72638 \pm 2339,23$). Razlike nisu nađene u korelaciji između tiopental-sevofluran u odnosu na spinalnu grupu.



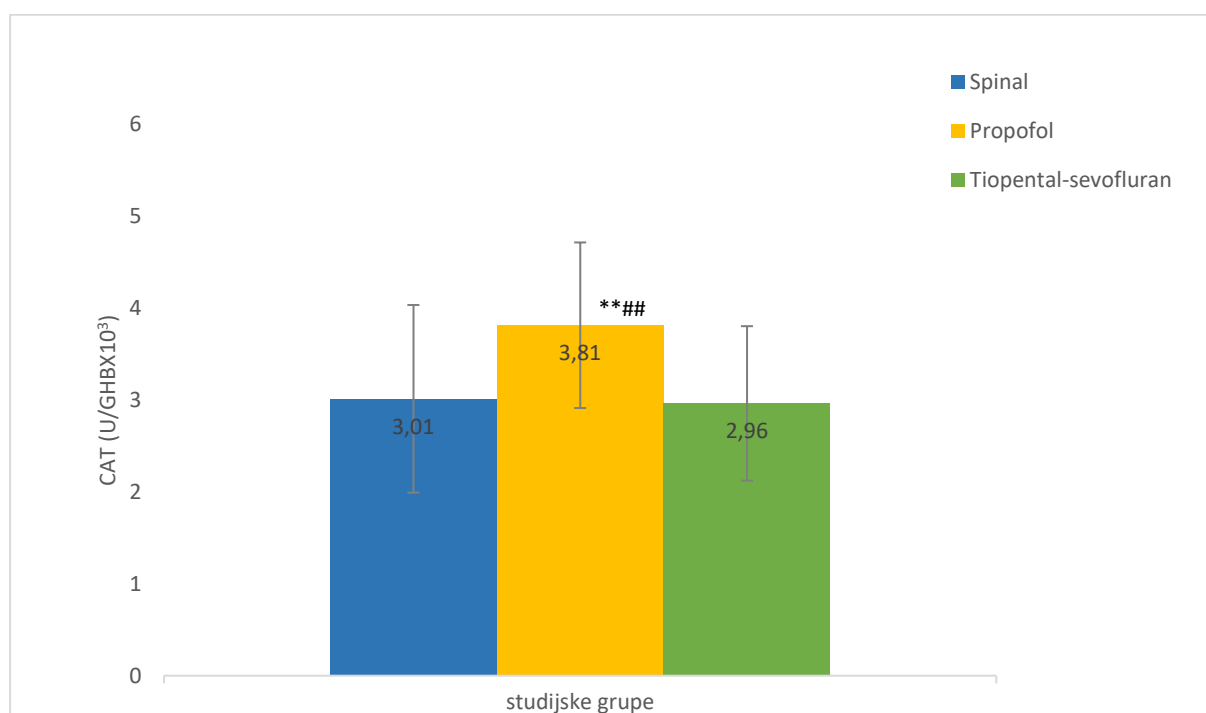
Slika 34. Uticaj anestezije na vrijednost GSH među grupama u homogenatu posteljice. Rezultati su prikazani u vidu srednje vrijednosti i standardne devijacije ($X \pm SD$). *** $p < 0,001$ vs. spinal; ## $p < 0,01$ vs. tiopental-sevofluran.

Tabela 35. Prikaz statističkih značajnosti (p) utvrđenih međusobnim poređenjem aktivnosti GSH u odnosu na grupe

		p vrijednost	
		spinal	propofol
GSH homogenat posteljice	spinal		
	propofol	< ,001	
	tiopental-sevofluran	1,000	,009

5.9.4. Aktivnost CAT

Aktivnost CAT-a u homogenatu posteljice takođe je imala određene razlike između grupa, što se vidi na Slici 35. Statističkim testovima utvrđene su značajne razlike između pojedinih grupa, što se vidi na osnovu rezultata testova u Tabeli 36. ($F = 7,92$; $p < 0,001$). Aktivnost CAT ($U/gHb \times 10^3$) je značajno veća u propofol grupi ($3,81 \pm 0,9$) u odnosu na spinal ($3,01 \pm 1,02$) i tiopental-sevofluran grupu ($2,96 \pm 0,84$).



Slika 35. Uticaj anestezije na aktivnost CAT među grupama u homogenatu posteljice. Rezultati su prikazani u vidu srednje vrijednosti i standardne devijacije ($X \pm SD$). ** $p < 0,01$ vs. spinal; ## $p < 0,01$ vs. tiopental-sevofluran.

Tabela 36. Prikaz statističkih značajnosti (p) utvrđenih međusobnim poređenjem aktivnosti CAT u odnosu na grupe.

		p vrijednost	
		spinal	propofol
CAT homogenat posteljice	spinal		
	propofol	,003	
	tiopental-sevofluran	1,000	,001

5.10. KLINIČKI ISHOD NEONATUSA

U ovom poglavlju prikazani su rezultati kliničkog ishoda neonatusa u ispitivanim grupama kroz sljedeće izmjerene vrijednosti: broj neonatusa sa infekcijom u toku boravka u bolnici, ukupan broj dana hospitalizacije, upotreba antibiotika kod neonatusa i prijem u neonatalnu jedinicu intenzivnog liječenja (Tabela 9). Analizom navedenih parametara utvrđeno je da nije bilo statistički značajnih razlika između grupa. Kod skoro trećine neonatusa u toku boravka u bolnici, na osnovu analize zapaljenskih parametara, detektovane su infekcije (23–30%) (Slika 36). Ovaj broj, iako značajan, podjednako je bio zastupljen u svim grupama i bez statistički značajne razlike. Takođe, u skladu sa brojem infekcija kod neonatusa, primjena antibiotika je bila zastupljena kod 30% neonatusa u svim grupama, takođe bez značajne razlike između grupa. Ovi podaci ukazuju na prisutnost značajnog broja infekcija, ali bez uticaja vrste anestezije. Neonatusi su u prosjeku provodili četiri dana u bolnici, bez razlika u odnosu na vrstu primijenjene anestezije. Po jedan neonatus iz svake grupe je bio kratkotrajno primljen u NJIL, ali sa dobrim ishodom. Razlozi za prijem u NJIL bili su respiratorni distres kod dva neonatusa iz spinalne i tiopental-sevofluran grupe i hipoglikemija kod jednog neonatusa iz propofol grupe.

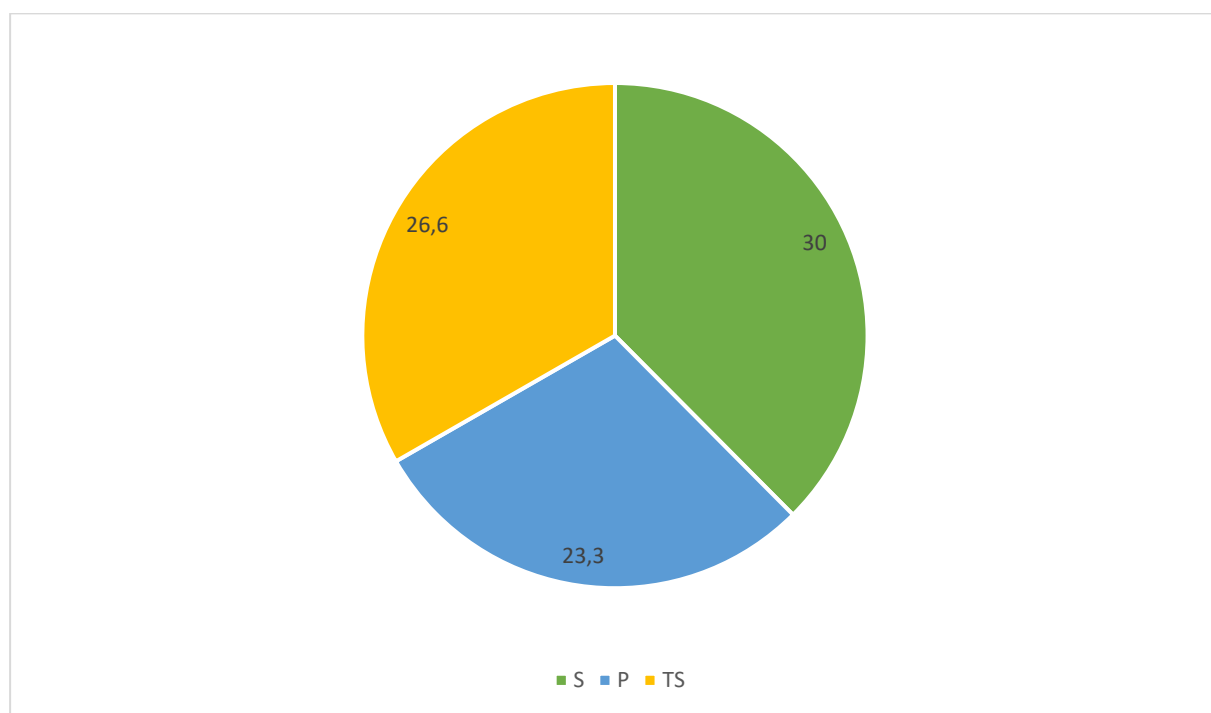
Tabela 37. Komparacija neonatalnog ishoda između grupa

Varijable	Grupe			p		
	S (n = 30)	P (n = 30)	TS (n = 30)	S-P	S-TS	P-TS
Infekcije n (%)	9 (30)	7 (23,3)	8 (26,6)	1	1	1
Broj dana hospitalizacije*	4,5 ± 2,8	4,3 ± 1,4	4,0 ± 1,3	1	1	1
Antibiotici n (%)**	10 (33,3)	8 (26,6)	9 (30)	1	1	1
NJIL n (%)	1 (3,3)	1 (3,3)	1 (3,3)	1	1	1

Napomena: n – broj pacijenata; p – statistička značajnost (< 0,05); NJIL – neonatalna jedinica intenzivnog liječenja; S-P – spinal-propofol; S-TS – spinal-tiopental sevofluran; P-TS – propofol – tiopental-sevofluran.

* Ukupan broj dana provedenih u bolnici izraženih kao srednja vrijednost ± standardna devijacija.

** Ukupan broj neonatusa koji su primali antibiotike u toku hospitalizacije.



Slika 36. Relativna distribucija (%) neonatusa sa infekcijama po grupama. S – spinal; P – propofol; TS – tiopental-sevofluran.

5.11. KLINIČKI ISHOD MAJKI

Rezultati kliničkog ishoda majki u ispitivanim grupama prikazani su u Tabeli 38. kroz sljedeće izmjerene vrijednosti: broj majki sa infekcijom u toku boravka u bolnici, ukupno trajanje hospitalizacije, upotreba antibiotika i prijem u jedinicu intenzivnog liječenja. U odnosu na testirane parametre kliničkog ishoda, rezultati ovog istraživanja nisu pokazali značajne razlike između grupa ni u jednom od pobrojanih parametara (Tabela 38). Kod majki, jednako kao i kod neonatusa, na osnovu zapaljenskih parametara, kod skoro trećine su detektovane infekcije (23–36%) bez značajne razlike među grupama. Međutim, primjena antibiotika je bila visoko zastupljena u sve tri grupe (oko 50%), što ukazuje na činjenicu da su se antibiotici mnogo više propisivali majkama u odnosu na neonatuse. Prosječan broj dana boravka u bolnici iznosio je pet, bez razlika među grupama. Nijedna od porodilja nije bila hospitalizovana u JIL i nije bilo značajnih komplikacija.

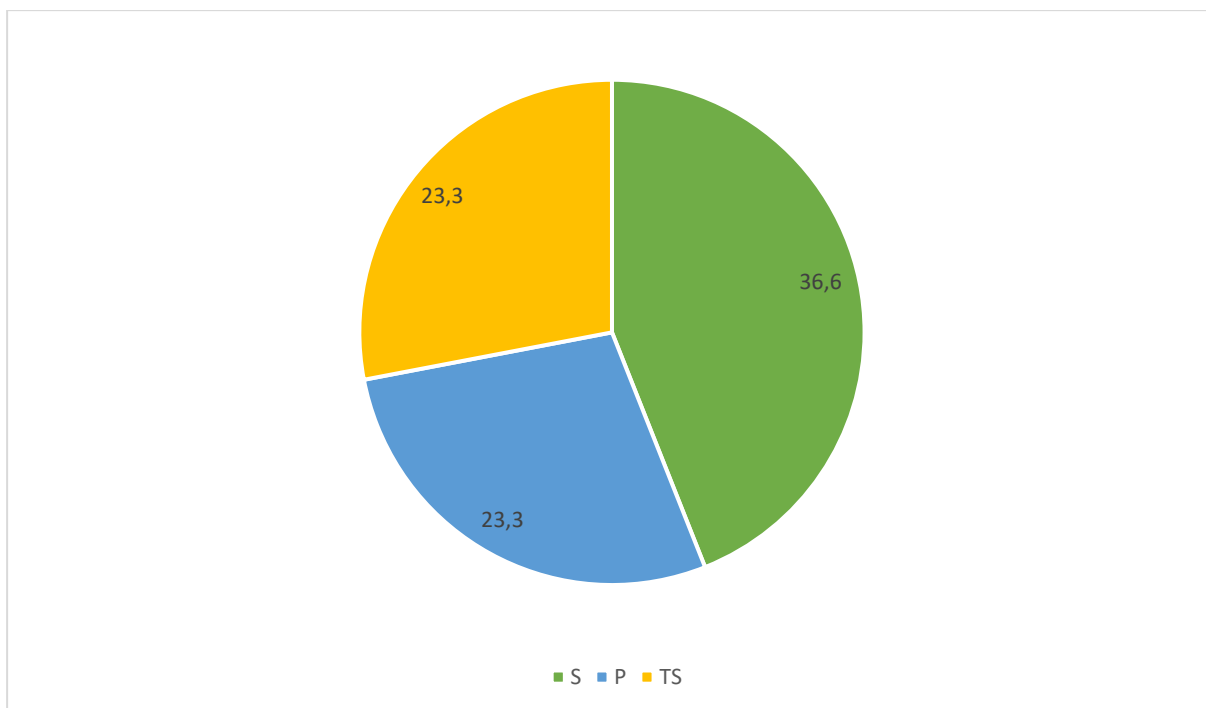
Tabela 38. Komparacija maternalnog ishoda

Varijable	Grupe			p		
	S (N = 30)	P (N = 30)	TS (N = 30)	S-P	S-TS	P-TS
Infekcije n (%)	11 (36,6)	7 (23,3)	7 (23,3)	.77	.77	1
Broj dana hospitalizacije*	5,3 ± 2,8	5,1 ± 1,5	4,9 ± 1,6	1	1	1
Antibiotici n (%)**	16 (53,3)	15 (50)	17 (56,6)	1	1	1
JIL n (%)	0	0	0	1	1	1

Napomena: n – broj pacijenata; p – statistički značaj (< 0,05); JIL – jedinica intenzivnog liječenja; S-P – spinal-propofol; S-TS – spinal-tiopental-sevofluran; P-TS – propofol-tiopental-sevofluran.

* Ukupan broj dana provedenih u bolnici izraženih kao srednja vrijednost ± standardna devijacija.

** Ukupan broj majki koje su primale antibiotike u toku hospitalizacije.



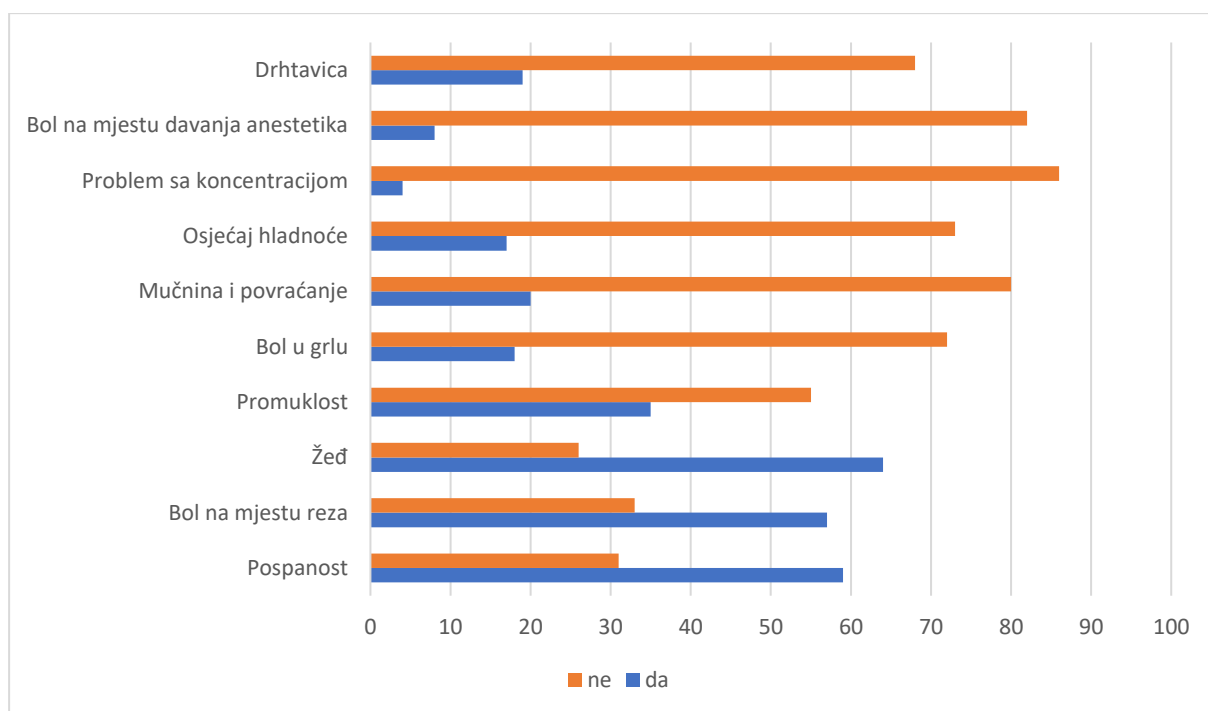
Slika 37. Relativna distribucija (%) majki sa infekcijama po grupama. S – spinal; P – propofol; TS – tiopental-sevofluran.

5.12. ZADOVOLJSTVO PACIJENTKINJA ANESTEZIJOM I INTRAOPERATIVNA SVJESNOST

U ovom poglavlju predstavljeni su rezultati vezani za intraoperativnu svjesnost i zadovoljstvo pacijentkinja anestezijom. Intraoperativna svjesnost je evaluirana uz pomoć Brice upitnika (Prilog E), a zadovoljstvo pacijentkinja evaluirano je uz pomoć Bauer upitnika (Prilog F).

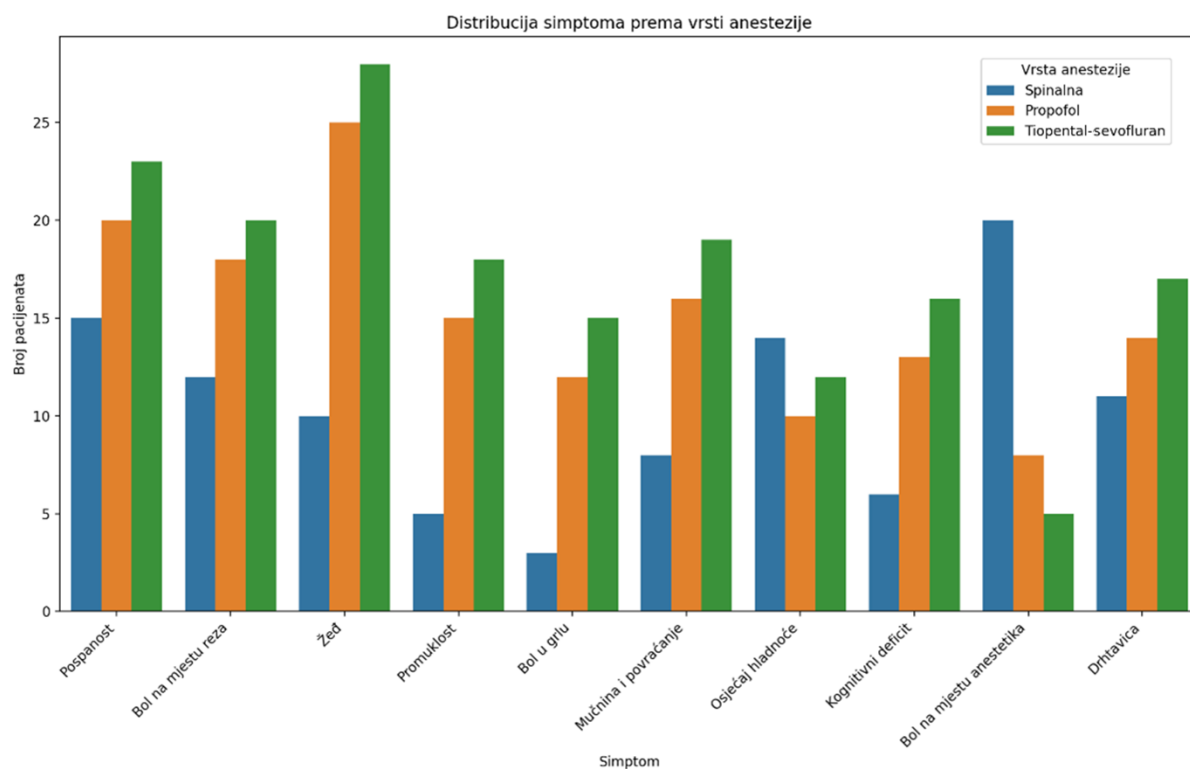
5.12.1. Zadovoljstvo pacijentkinja i neželjeni efekti anestezije

Distribucija odgovora na neugodnosti povezane sa anestezijom, a nezavisno od vrste primijenjene anestezije, prikazana je na Slici 38. Kao što se vidi na slici 38., kao glavni izvor nelagodnosti pacijentkinje su uopšteno navele bol na mjestu hirurškog reza, pospanost i žeđ. Više od 60% pacijenata prijavilo je bol nakon operacije, a četvrtina njih je izjavila da je bol bila jaka. Pospanost je prijavilo 65% pacijenata, od kojih je više od 50% izjavilo da je pospanost bila umjerena. Žeđ je prijavilo 70% pacijenata, a petina njih je izjavila da je žeđ bila jaka. Promuklost je prijavilo 40% pacijenata, od kojih je 4% izjavilo da je bila jaka. Bol u grlu, mučninu i povraćanje, osjećaj hladnoće, probleme sa koncentracijom, bol na mjestu primjene anestetika i drhtavicu prijavilo je manje od 30% pacijenata.

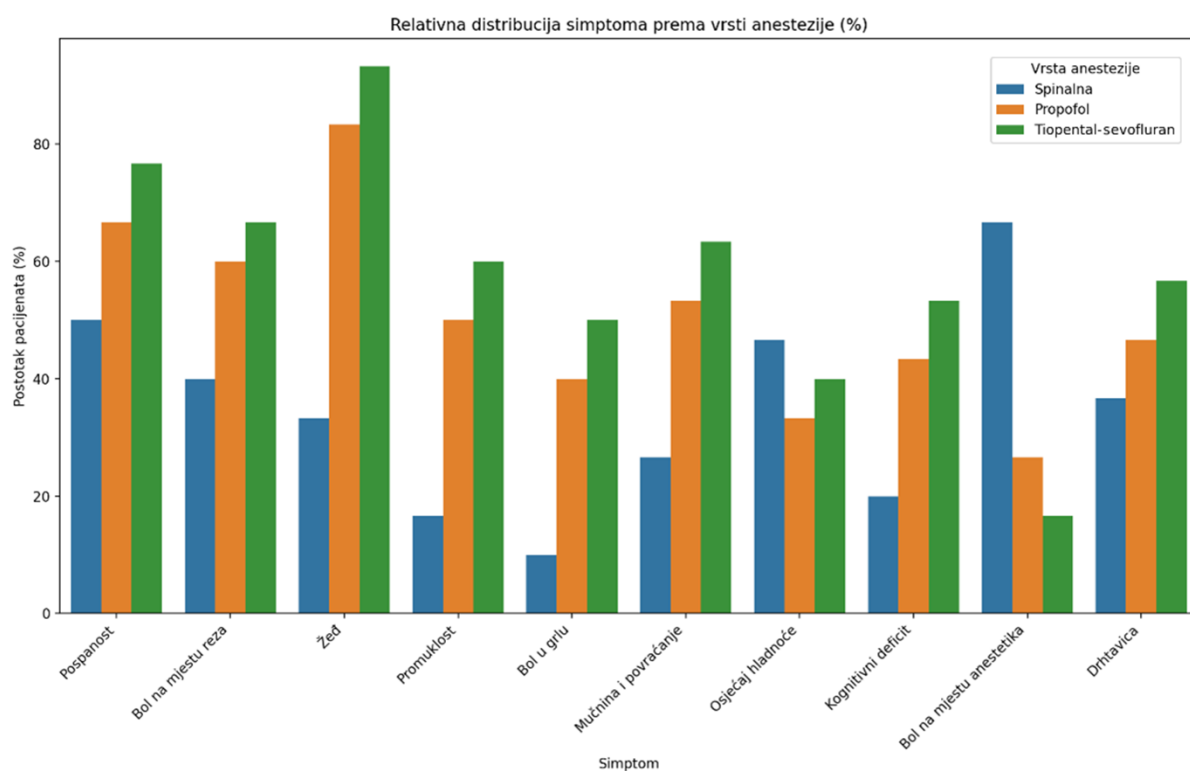


Slika 38. Apsolutni broj pacijenata (n) sa neželjenim efektima anestezije u cijeloj studijskoj populaciji nezavisno od vrste anestezije.

Kada se analiziraju razlike u odnosu na vrstu primijenjene anestezije, uočavaju se određene razlike (slike 39. i 40.). Na slikama se može vidjeti da su pacijentkinje u tiopental-sevofluran grupi uopšteno imale više simptoma, posebno žeđ (83,3%), pospanost (76,6%) i bol na mjestu reza (63,3%). Spinalna anestezija je pokazala najmanje nuspojava, osim bola na mjestu davanja anestetika koja je bila najizraženija u ovoj grupi (13,3%). Razlike među grupama nisu bile statistički značajne. Promuklost je bila najizraženija kod pacijentkinja u propofol i tiopental-sevofluran grupi (43,3%) za razliku od spinalne grupe u kojoj je 30% pacijentkinja prijavilo ovu tegobu. Bol u grlu je prijavilo 26,6% u propofol i tiopenatal-sevofluran grupama za razliku od spinalne grupe u kojoj je samo jedan pacijent prijavio ovu tegobu. Ovaj nalaz je očekivan zbog primjene intubacije u grupama sa opštom anestezijom. Većina pacijentkinja (preko 80%), bez obzira na vrstu anestezije, izvještava da nije imala mučninu i povraćanje. Oko 30% pacijentkinja sa spinalnom anestezijom navodi da je imalo umjerene i jake simptome osjećaja hladnoće, dok je to slučaj sa 17% pacijentkinja na propofolu i svakom desetom pacijentkinjom koja je primila sevofluran. Problem u koncentraciji, bol na mjestu davanja anestetika i drhtavicu je prijavilo manje od 10% pacijentkinja.



Slika 39. Apsolutni broj pacijenata sa svakim simptomom po grupama



Slika 40. Relativna distribucija (%) pacijenata sa simptomima po grupama.

U drugom dijelu evaluacije pacijenti su izrazili svoje zadovoljstvo anestezijom. Većina pacijentkinja bila je zadovoljna tretmanom. Više od 95% pacijentkinja izjavilo je da su zadovoljne informacijama koje su dobile o anesteziji prije operacije, kontrolom bola, mučninom i povraćanjem i uopšteno njegom od strane anesteziološkog tima (Tabela 39). Statičkom analizom nisu nađene značajne razlike između grupa (Tabela 39).

Uvidom u Tabelu 39, uočava se da je preko 75% pacijentkinja u sve tri grupe veoma zadovoljno informacijama koje su dobile od anesteziologa prije operacije. Svaka peta pacijentkinja na spinalnoj anesteziji je zadovoljna, dok je to slučaj sa svakom četvrtom pacijentkinjom kojoj su dati propofol i sevofluran. Samo jedna pacijentkinja u grupi spinalne anestezije je navela da je nezadovoljna informacijama. Posmatrano relativno, procenat pacijentkinja koje su veoma zadovoljne načinom buđenja iz anestezije iznosi 90% u grupi koja je imala spinalnu anesteziju, 73% u grupi sa propofolom i 67% sa sevofluranom. Nije bilo onih koje su nezadovoljne. Na osnovu rezultata predstavljenih u Tabeli 39, može se konstatovati da oko 95% pacijentkinja u sve tri grupe (bez obzira na vrstu anestezije) ističe zadovoljstvo kontrolom bola nakon operacije, dok je minoran broj onih koje su nezadovoljne navedenim aspektom rada anesteziološkog tima. U pogledu kontrole mučnine i povraćanja nakon operacije, preko 95% pacijentkinja ističe zadovoljstvo ovim aspektom rada, bez obzira kojoj grupi pripadaju (spinal, propofol, sevofluran). Kada je riječ o zadovoljstvu njegom od strane anesteziološkog tima, pacijentkinje nedvosmisleno izražavaju zadovoljstvo, pri čemu je zadovoljstvo najizraženije u grupi onih koje su imale spinalnu anesteziju, pa sevofluran, pa propofol.

Tabela 39. Distribucija odgovora na pitanja o zadovoljstvu pacijentkinja anestezijom

Zadovoljstvo anestezijom	S	P	TS	P
	(n = 30)	(n = 30)	(n = 30)	
Informacije prije anestezije				
Veoma zadovoljna	23 (76,6)	22 (73,3)	23 (76,6)	0.837
Zadovoljna	6 (20)	8 (26,6)	7 (23,3)	
Nezadovoljna	1 (3,33)	0	0	
Veoma nezadovoljna	0	0	0	
Zadovoljstvo buđenjem iz anestezije				
Veoma zadovoljna	*	22 (73,3)	20 (66,6)	0,552
Zadovoljna	*	8 (26,6)	10 (33,3)	
Nezadovoljna	*	0	0	
Veoma nezadovoljna	*	0	0	
Zadovoljstvo kontrolom bola nakon operacije				
Veoma zadovoljna	17 (56,6)	12 (40)	13 (43,3)	0,329
Zadovoljna	11 (36,6)	17 (56,6)	16 (53,3)	
Nezadovoljna	2 (6,6)	0	1 (3,3)	
Veoma nezadovoljna	0	0	1 (3,3)	
Zadovoljstvo kontrolom mučnine i povraćanja nakon operacije				
Veoma zadovoljna	17 (56,6)	16 (53,3)	16 (53,3)	0,853
Zadovoljna	12 (40)	14 (46,6)	14 (46,6)	
Nezadovoljna	1 (3,3)	0	0	
Veoma nezadovoljna	0	0	0	
Uopšteno zadovoljstvo anesteziološkim timom				
Veoma zadovoljna	28 (93,3)	23 (76,6)	24 (80)	0,830
Zadovoljna	2 (6,6)	7 (23,3)	6 (20)	
Nezadovoljna	0	0	0	
Veoma nezadovoljna	0	0	0	

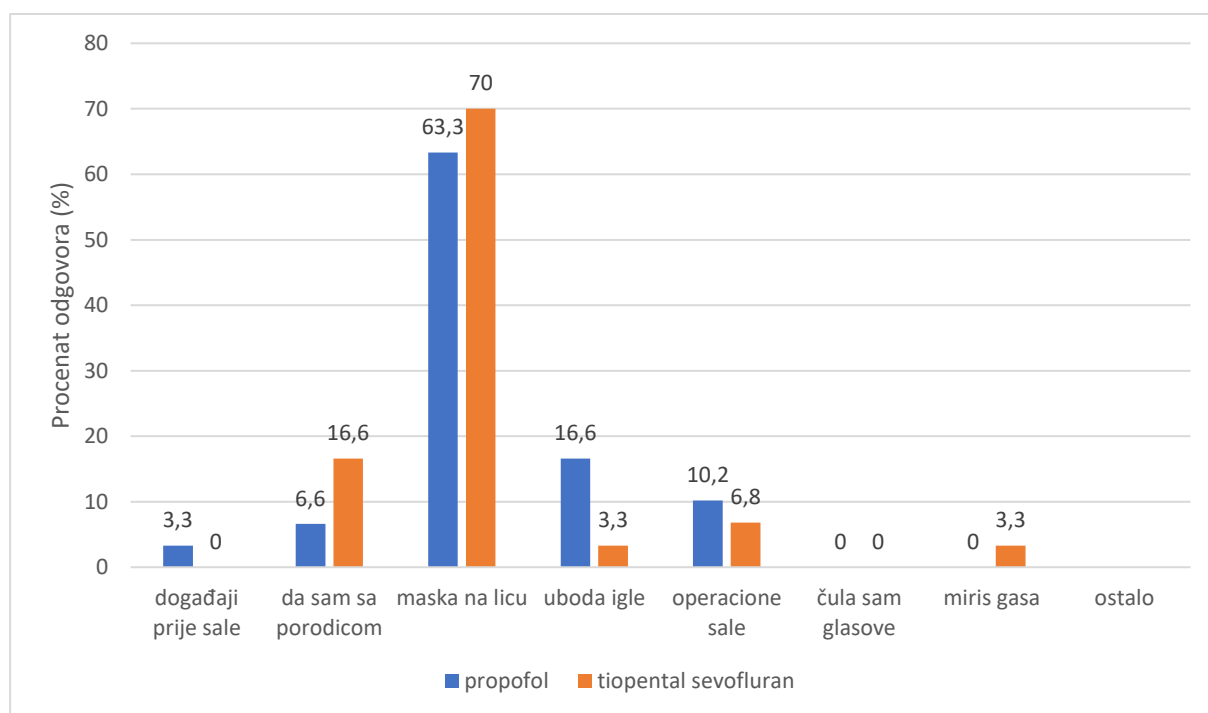
n - broj pacijenata; P – statistički značaj ($< 0,05$); S – spinal; P – propofol; TS – tiopental-sevofluran.

* Pacijentkinje u spinalnoj grupi nisu odgovarale na pitanje o buđenju iz anestezije.

5.12.2. Intraoperativna svjesnost u toku anestezije

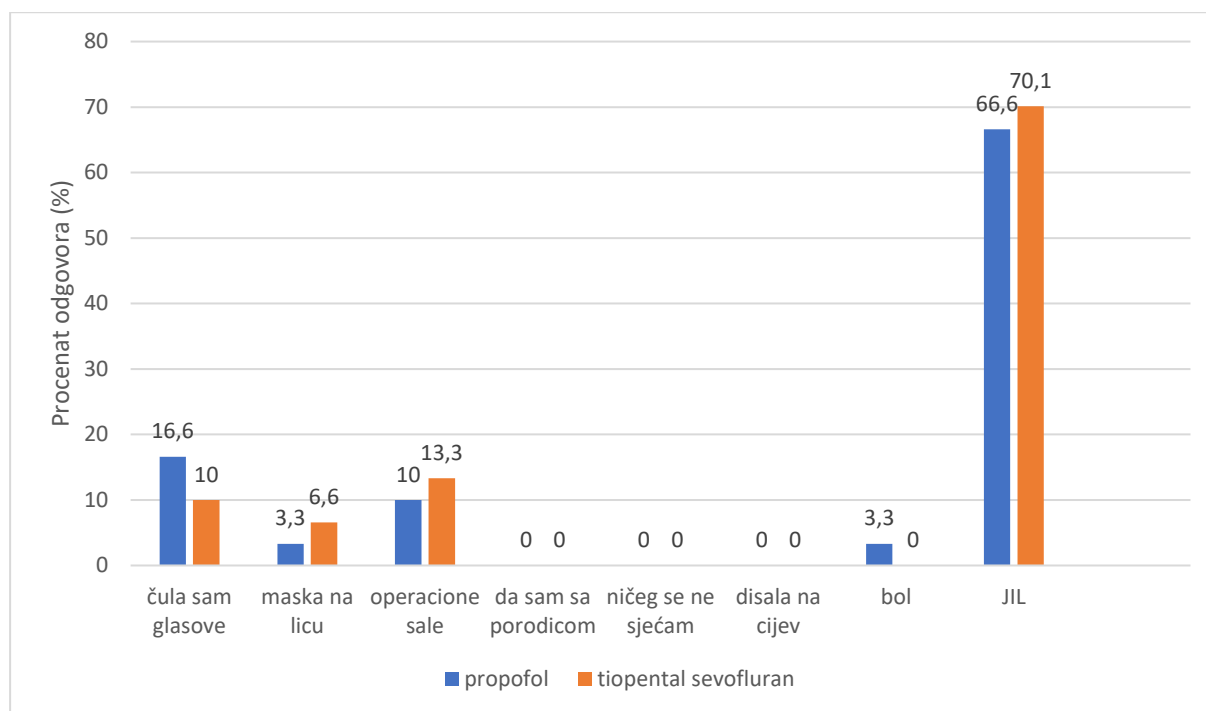
Uz pomoć Brice upitnika (Prilog E) rađena je evaluacija intraoperativne svjesnosti kod pacijentkinja koje su primile opštu anesteziju za carski rez. U toku opšte anestezije u propofol i tiopental-sevofluran grupama nije bilo epizoda intraoperativne svjesnosti po grupama. Distribucija odgovora na pitanja o sjećanjima neposredno prije uspavljivanja i neposredno nakon buđenja iz anestezije prikazana je na slikama 41. i 42. Nije bilo značajne razlike u distribuciji odgovora na postavljena pitanja između grupa.

Na pitanje: „Šta je posljednje sjećanje prije uspavljivanja?“, većina pacijentkinja u obje grupe (propofol 63,3%; tiopental-sevofluran 70%) prijavila je da je posljednje sjećanje bila anesteziološka maska na licu prije uspavljivanja. Značajno manja frekvencija odgovora u obje grupe bila je vezana za ostale odgovore kao što su događaji neposredno prije ulaska u operacionu salu, da je sa porodicom, ubod igle, glasovi i miris gasa (Slika 41).



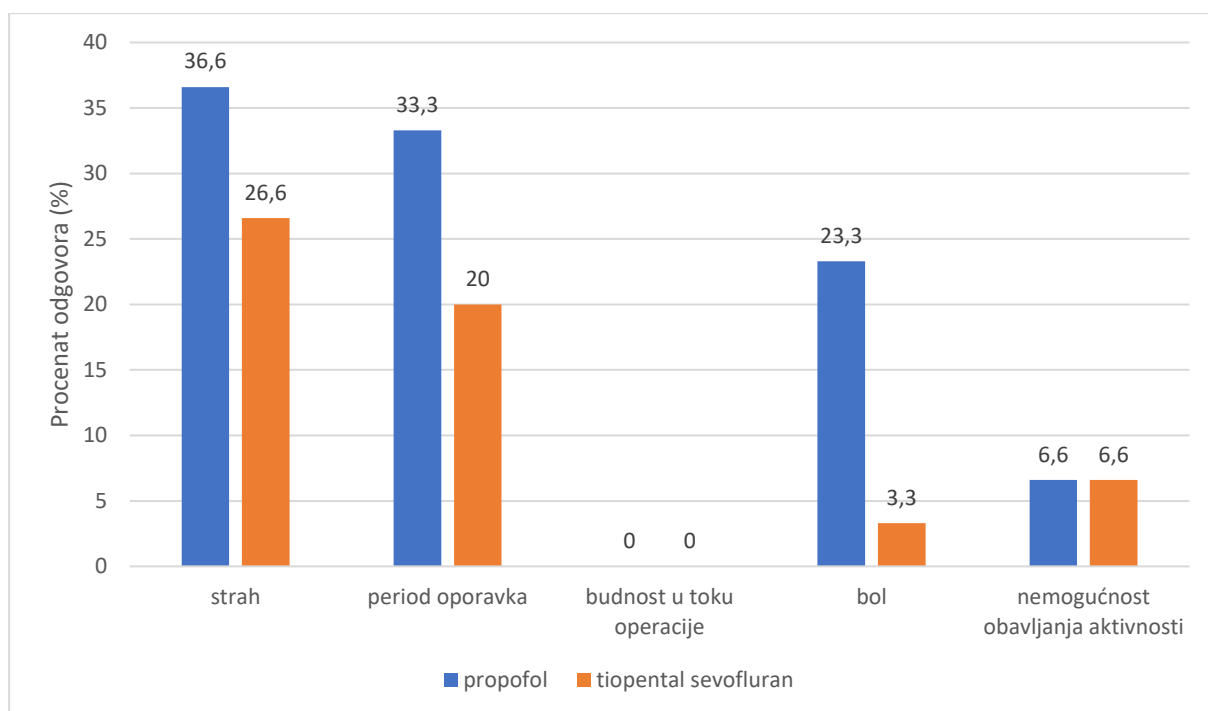
Slika 41. Distribucija odgovora pacijentkinja po grupama o sjećanjima neposredno prije uspavljivanja

Kada su u pitanju odgovori na pitanje: „Prva stvar koje se sjećate nakon buđenja iz anestezije?“, najveći procenat pacijentkinja u obje grupe izjavio je da se prvo sjećaju da su u sobi za oporavak ili JIL (propofol 63,6; tiopental-sevofluran 70,1%). Značajno manje su bili zastupljeni ostali odgovori (manje od 20%) (Slika 42).



Slika 42. Distribucija odgovora pacijentkinja po grupama o sjećanjima neposredno poslije buđenja

Na pitanja: „Da li se sjećate događaja između uspavlivanja i buđenja?“ i „Da li ste sanjale?“, nijedna pacijentkinja u obje grupe nije dala pozitivan odgovor. Posljednje pitanje u upitniku odnosilo se na: „Šta je najgora stvar u vezi sa operacijom?“. Najveći broj pacijentkinja je istakao strah kao najnegativniji aspekt operativnog zahvata – 11 (36,6%) onih koje su bile na propofolu i osam (26,6%) na sevofluranu. Druga nepovoljna okolnost je period oporavka – deset ispitanica (33,3%) na sevofluranu i šest (20%) na propofolu navodi ovaj aspekt. Ostali odgovori su zastupljeni u manjoj mjeri. Bol ističe sedam (23,3%) ispitanica iz propofol grupe i samo jedna na sevofluranu (3,33%); po dvije pacijentkinje u obje grupe navode nemogućnost obavljanja uobičajenih aktivnosti kao najteže iskustvo u perioperativnom periodu (Slika 43).



Slika 43. Distribucija odgovora pacijentkinja na pitanje: *Šta je bila najgora stvar u vezi sa operacijom?*

6. DISKUSIJA

Propofol je jedan od najčešće upotrebljavanih anestetika zbog brzog dejstva i malog broja neželjenih efekata (119, 120). Mnoga istraživanja navode njegova antioksidativna i citoprotektivna svojstva (121, 122), koja su najčešće registrovana u ishemijsko-reperfuzionim modelima oštećenja (123). Njegova povoljna antioksidativna svojstva su izražena zahvaljujući njegovoj hemijskoj strukturi (2,6 diizopropilfenol) zbog koje se ponaša kao antioksidant, tako što reaguje sa slobodnim radikalima kako bi formirao fenoksi radikale. Ovo je zajednička osobina svih fenola koji se nazivaju i „hvatači slobodnih radikala”. Svaka molekula 2,6 diizopropilfenola može da veže za sebe dvije molekule slobodnih radikala (124).

Upotreba propofola u akušerstvu još uvijek je dijelom kontradiktorna i nedovoljno ispitana. Prema zvaničnim uputama proizvođača propofol se generalno ne preporučuje za upotrebu kod trudnica, osim ako koristi ne nadmašuju rizike (125, 126). Neki proizvođači smatraju da je propofol kontraindikovano tokom trudnoće (125). Ove preporuke su rezultat nedostatka istraživanja njegovih efekata na trudnicama i neonatusima iz etičkih razloga. Propofol u Evropi i Americi zvanično nije odobren za upotrebu kod trudnica, ali se svakodnevno off the label koristi u akušerstvu. Postoje brojne studije koje potvrđuju njegovu bezbjednu primjenu i u ovoj populaciji (4, 118, 127, 128). Japanska agencija za lijekove i medicinska sredstva je 2018. godine izdala detaljan izvještaj o bezbjednosti upotrebe propofola u akušerstvu. Izvještaj je proistekao iz zahtjeva japanskog društva anesteziologa da se uradi revizija uputstva o korišćenju propofola i da se omogući njegova upotreba u trudnoći. Agencija je nakon detaljnog razmatranja iz uputstva o korišćenju propofola izbrisala trudnoću kao jednu od kontraindikacija za upotrebu propofola (129).

Ovo istraživanje je dopunilo saznanja o upotrebi propofola u trudnoći tokom carskog reza. Ovo je ujedno i prvo istraživanje o upotrebi ciljano kontrolisane infuzije propofola i njegovih efekata na oksidativni stres fetusa i majke tokom carskog reza. Pored informacija o oksidativnom stresu, ovo istraživanje je dalo značajne podatke o načinu doziranja TCI propofola kod trudnica jer zbog specifične farmakokinetike i farmakodinamike lijekova u trudnoći ne postoje jasne preporuke za doziranje TCI propofola u trudnoći. Od značaja je bilo i upoređivanje efekata tehnike TCI propofola sa efektima druge dvije vrste anestezije koje su se primijenile u toku istraživanja, spinalne i tiopental-sevofluran anestezije, u razlikama u hematološkim parametrima, anesteziološkim parametrima, hemodinamskoj stabilnosti, kliničkog ishoda neonatusa i majki i neželjenih efekata anestezije nakon operacije.

Istraživanje je rađeno sa populacijom zdravih trudnica, uredne trudnoće, sa uzorcima krvi majke, pupčanika i tkiva posteljice. Sve tri grupe trudnica i neonatusa nisu se razlikovale po demografskim i morfološkim karakteristikama.

6.1. ANALIZA INTRAOPERATIVNIH PARAMETARA

Prvi dio istraživanja je osmišljen kako bi se procijenili efekti anestezije na parametre majke u toku operacije i uočile razlike između različitih tehnika anestezije. U toku ovog istraživanja očekivano su nađene značajne razlike hemodinamskih parametara između grupa. Posmatrani su srednji arterijski pritisak (SAP) i srčana frekvencija (SF), koji daju značajne podatke o intraoperativnim efektima anestetika. SAP i SF su se značajno razlikovali između grupa. U grupama sa opštom anestezijom značajno su bile veće vrijednosti SAP-a i SF-a u 2, 4. i 6. minuti od uvida u anesteziju. Hipotenzija je poznati neželjeni efekat spinalne anestezije u toku carskog reza (130). Primjenom vazopresora (najčešće fenilefrina) održava se SAP i protok krvi prema posteljici kako vrijednosti arterijskog pritiska i samim tim minutnog volumena srca ne bi značajno oscilirali u toku anestezije (131). U toku ovog istraživanja vrijednosti SAP-a u 2. i 4. minuti su u spinalnoj grupi bile u opsegu normalnih vrijednosti, ali značajno niže u odnosu na propofol i tiopental-sevofluran grupu. Nakon 4. minute od uvida u anesteziju, vrijednosti SAP-a su se približno izjednačile u svim grupama, a nakon 6. minute vrijednosti SF-a su se izjednačile u svim grupama. Hipotenzija u toku spinalne anestezije za carski rez značajno može kompromitovati fetoplacentalni protok i izazvati metaboličku acidozu kod fetusa i niži Apgar skor (132). U toku ovog istraživanja vrijednosti SAP-a u spinalnoj anesteziji su održavane sa bolusima fenilefrina tako da iako su niže u odnosu na ostale dvije grupe, održavane su u opsegu normalnih vrijednosti koje su dovoljne da održavaju adekvatan protok prema posteljici. Zbog toga je i najveća potrošnja fenilefrina bila u spinalnoj grupi. U 4. minuti od uvida u anesteziju prosječan SAP u spinalnoj grupi je bio 80 mmHg, što je niže u odnosu na propofolsku grupu (95 mmHg) i tiopental-sevofluran grupu (101 mmHg). Ove vrijednosti SAP-a u spinalnoj grupi i njeno trajanje nisu mogli kompromitovati stanje fetusa, što se i vidi po rezultatima metaboličkog statusa neonatusa koji je bio jednak u svim grupama (133). Hipotenzija i njeno produženo stanje može značajno uticati na protok krvi prema posteljici i na stanje fetusa (109). Za razliku od spinalne anestezije, u toku opšte anestezije neki od neželjenih efekata su postintubaciona hipertenzija i tahikardija, koje nastaju kao direktna posljedica nadražaja autonomnih nervnih vlakana koji se nalaze na bazi jezika i nazofarinksa prilikom intubacije (134, 135). Kao rezultat ovog nadražaja, može doći do porasta krvnog pritiska za 20% uz skok

sistolnog krvnog pritiska iznad 160 mmHg. Ovaj neželjeni događaj kao posljedicu može imati miokardnu ishemiju, intrakranijalno krvarenje i pogoršanje statusa kod npr. traumatskih povreda mozga (136, 137). U trudnoći kod određenih stanja, kao što su gestacijska hipertenzija i preeklampsija, uvod u opštu anesteziju može imati ozbiljne posljedice zbog postintubacione hipertenzije. Kod ovih pacijenata značajan je porast krvnog pritiska i srčane frekvencije tokom intubacije i manipulacije disajnim putem, što može dovesti do povišenog intrakranijalnog pritiska, cerebralnog krvarenja, srčanog zatajenja i plućnog edema. Ovi događaji povećavaju rizik od morbiditeta i mortaliteta za majku i dijete (138). U toku ovog istraživanja SAP i SF su značajno bili viši u grupi opšte anestezije (SAP > 100 mmHg i SF > 100 otkucaja/min.) u 2, 4. i 6. minuti nakon uvida u anesteziju, što ukazuje na epizode postintubacione hipertenzije i tahikardije. Ovo je jedan od neželjenih efekata opšte anestezije koji kod ugroženih kategorija može značajno povećati rizik od komplikacija. Tako da je i ovo istraživanje potvrdilo da opšta anestezija u hemodinamskom smislu ima nepovoljnije efekte u odnosu na spinalnu anesteziju u inicijalnom periodu nakon uvida u anesteziju.

Od intraoperativnih parametara ovo istraživanje je dalo značajne podatke o vremenima pojedinih faza anestezije. Posebno važan interval za praćenje je vrijeme od uvida u anesteziju do porođaja. Ovdje postoje značajne razlike između grupa, gdje je kod spinalne anestezije to vrijeme bilo najduže. S obzirom na tehnike izvođenja ovih anestezija, ove razlike u ovom istraživanju su očekivane i prijavljene i u ranijim istraživanjima (139). Prolongirano vrijeme od uvida u anesteziju do porođaja može imati negativne posljedice na Apgar skor i opšte stanje neonatusa zbog efekata anestetika na neonatus (140). Cilj anestezije za carski rez jeste da se period od indukcije do porođaja skрати kako bi izostao efekat anestetika na novorođenče. Kada se izvodi opšta anestezija za carski rez, uobičajena praksa je da se operativno polje opere, prekrije i da se onda izvodi uvod u opštu anesteziju kako bi se maksimalno skratio period od uvida u anesteziju do početka incizije, a potom i porođaja. Datta et al. je u svom istraživanju utvrdio da tokom opšte anestezije vrijeme od indukcije do porođaja duže od osam minuta i vrijeme od incizije na uterusu do porođaja duže od tri minute bili su povezani sa značajno većim brojem slučajeva neonatalne acidoze (pH umbilikalne arterije 7,31 naspram 7,22) i većom učestalošću niskih Apgar skorova u prvom minutu (4% naspram 73%). U grupi kod koje je primijenjena spinalna anestezija produženje intervala od uterine incizije do porođaja za više od tri minute pokazalo se kao jedini važan faktor koji utiče na ishod neonatusa, što je utvrđeno povećanom incidencom fetalne acidoze (pH umbilikalne arterije 7,30 naspram 7,18) i sniženim Apgar skorovima (0% naspram 62%) (141). Kamat et al. su utvrdili da veoma skraćeno ili produženo vrijeme od indukcije do porođaja (manje od pet minuta ili više od 15 minuta) i

vrijeme od incizije uterusa do porođaja duže od 90 sekundi imaju nepovoljan uticaj na Apgar skor novorođenčeta, što je više izraženo kod opšte u odnosu na spinalnu anesteziju za carski rez (142). Spinalna anestezija iako ima povoljnije efekte u smislu izostanka uticaja anestetika na neonatuse, njeni indirektni efekti na hemodinamski profil i protoke prema posteljici jako utiču na status neonatusa, tako da produženje intervala duže od 20 minuta (139) ili po nekim istraživanjima i 15 minuta (140) su značajno uticali na Apgar skor i pH krvi iz pupčanika. Tehnike primjene anestezije i način rada koji je sproveden u toku ovog istraživanja, a što je uobičajen metod rada na našoj klinici, značajno su skratile intervale od indukcije u anesteziju do porođaja. Vjerovatno je ovo jedno od objašnjenja zbog čega su prosječne vrijednosti pH krvi iz pupčanika u svim grupama bile zadovoljavajuće ($> 7,3$) i da su prosječne Apgar ocjene u prvoj i petoj minuti u svim grupama bile dobre i bez značajne razlike (> 9). Bez obzira na vrstu primijenjene anestezije, status neonatusa je bio zadovoljavajući u svim grupama, što ukazuje na dobre tehnike izvođenja spinalne i opšte anestezije, kao i na dobru operativnu tehniku primijenjenu od strane akušerskih operatera.

Ukupna potrošnja fenilefrina i kristaloida po grupama bila je značajno veća u spinalnoj grupi u odnosu na grupe sa opštom anestezijom. Ovo je očekivano s obzirom na veću incidencu hipotenzije u spinalnoj grupi (143, 144). Ukupna potrošnja oksitocina je bila najniža u spinalnoj grupi, što je takođe očekivano, jer sa ovom vrstom anestezije izostaje efekat relaksacije uterusa koju posjeduju opšti anestetici. Propofol ima povoljniji efekat na tonus uterusa u komparaciji sa inhalatornim anestheticima (145), što je rezultat i u našem istraživanju iako razlika nije statistički značajna.

Posmatrane su i ukupne doze anestetika koje su primijenjene u toku ovog istraživanja. Od najvećeg značaja su saznanja vezana za doziranje TCI propofola s obzirom na to da kod trudnica ne postoje jasne smjernice za njegovo doziranje zbog specifične farmakokinetike i farmakodinamike, a i nemogućnosti adekvatne procjene BMI. Propofol je doziran prema vrijednostima BIS-a s ciljem održavanja vrijednosti između 40–60. Korišćen je Schnider farmakokinetički model, ali u slučajevima visokog BMI, primijenjen je Marsh model. Postoje samo pojedinačni izvještaji o upotrebi TCI propofola za vrijeme carskog reza. Van de Velde et al. je napravio istraživanje sa deset pacijentkinja koje su imale indikaciju za opštu anesteziju i kod kojih je anestezija rađena sa TCI propofola i remifentanila. U ovoj studiji nije korišćen BIS monitoring, a doze upotrijebljene za indukciju i održavanje su bile 5 µg/ml. Tehnika je proglašena bezbjednom iako je mali uzorak pacijenata i nisu date detaljne instrukcije oko upotrebe farmakokinetičkog modela i raspona doza propofola intraoperativno (117). Ostali izvještaji o upotrebi TCI propofola odnose se na pojedinačne prikaze slučajeva kod trudnica sa

komorbiditetima kod kojih je povišen rizik od anestezioloških komplikacija u toku CR-a (146–148). U svim pobrojanim izvještajima radilo se o rizičnim trudnicama sa komorbiditetima. Ni u jednom prikazu nije korišćen BIS monitoring i postoje velike razlike u režimu doziranja propofola. S obzirom na to da se radilo o trudnicama sa velikim rizikom od komplikacija, korišćene su relativno manje doze s ciljem održavanja hemodinamske stabilnosti. U toku ovog istraživanja propofol je doziran prema BIS monitoringu s ciljem određivanja adekvatnih doza u zavisnosti od faze operacije. Pošto je anestezija dinamičan proces i sam operativni zahvat ima svoje različite faze sa promjenama intenziteta stimulacije, anestezija mora da bude balansirana, što znači da se doze anestetika moraju prilagođavati fazama operacije. Ovo je prvi izvještaj o dozama TCI propofola kod trudnica za carski rez, gdje je veoma jasno da se doze anestetika mijenjaju u toku različitih faza operacije, a upotreba BIS-a osigurava preciznost i pouzdanost primijenjenih doza.

6.2. ANALIZA HEMATOLOŠKIH I BIOHEMIJSKIH PARAMETARA

Drugi dio istraživanja proučavao je efekte anestetika na hematološke i biohemijske parametre kod majki i kod neonatusa. Rezultati ovog istraživanja nisu pokazali značajne promjene u vrijednostima ukupnog broja leukocita, nezrelih granulocita, neutrofilnih granulocita, limfocita, monocita, bazofila, C reaktivnog proteina (CRP) iz venske krvi neonatusa i majki nakon CR-a. Ranija istraživanja su utvrdila da postoji uticaj anestetika na komponente imunološkog sistema i da posjeduju određena imunomodulatorna svojstva. In vitro istraživanje utvrdilo je da propofol i tiopental utiču na funkciju polimorfonukelarnih leukocita tako što značajno smanjuju njihovu sposobnost adherencije, hemotaksije i fagocitoze (149). Propofol ima limfoproliferativni efekat, koji najvjerovatnije ispoljava preko fenomena koji se naziva limfopenijom uslovljena proliferacija T ćelija (150, 151). Ovaj odgovor je najvjerovatnije posredovan sa interferonom tip 1 i interleukinom 7 (152). U studiji sa volonterima koji su uvedeni u anesteziju proučavan je efekat propofola i sevoflurana na odnos neutrofila i limfocita (NLR – neutrophile-lymphocyte ratio). Rezultati ove studije ukazuju na to da postoje razlike u NLR između grupa, što se pripisuje prolaznoj limfopeniji koju je izazivao propofol kod volontera (153). Surhonne et al. su proučavali slične efekte anestetika na NLR i upoređivali ih između grupa sa opštom u odnosu na spinalnu anesteziju. Opšta anestezija je rađena sa propofolom i izofluranom i u ovoj grupi je ukupan broj leukocita i NLR bio značajno veći u odnosu na grupu sa spinalnom anestezijom ukazujući na slične rezultate kao i u prethodnoj studiji (154). Sva ova istraživanja ukazuju na to da opšti anestetici imaju značajan efekat na imunitet uz promjene broja i kvaliteta funkcije

pojedinih ćelijskih komponenti imuniteta koje su najvjerovatnije posredovane različitim citokinima. U ovom istraživanju analiziran je ukupan broj pojedinih leukocitarnih loza i proučavane su razlike u broju između grupa. Uzorci kod majki i neonatusa su uzimani poslije anestezije, tako da nisu rađena poređenja u odnosu na stanje prije operacije. U uzorcima u sve tri grupe nije bilo značajnih razlika u leukocitarnoj formuli.

CRP je inflamatorni biomarker praćen postoperativno u svim grupama kod majki i kod neonatusa nakon operacije i na otpustu iz bolnice. Nisu nađene značajne razlike između grupa u visini i oscilacijama vrijednosti CRP-a i kod majki i kod neonatusa. Metaanaliza sprovedena s ciljem da se utvrdi efekat propofola i sevoflurana na inflamatorne biomarkere nakon operativnog zahvata ustanovila je da anestetici uopšteno nemaju direktan uticaj na inflamatorne biomarkere, između ostalog i CRP, i da po studijama nije bilo značajnih razlika između propofolske i sevofluranske anestezije u tom smislu (155). Uočen je porast inflamatornih markera u odnosu na stanje prije operativnog zahvata, ali ovaj efekat se pripisuje karakteristikama samog pacijenata i operacije, a ne uticaju anesthetika, što je zaključak i ovog istraživanja.

Anestezija može imati značajan efekat na acidobazni status majke i fetusa, tako da i izbor između spinalne i opšte anestezije za carski rez ima značajan uticaj na ove fiziološke parametre. Bolje je održana respiratorna funkcija kod majki koje su imale SA, što dovodi do stabilnijih nivoa bikarbonata i manjeg rizika od respiratorne acidoze, dok kod fetusa studije pokazuju da je SA povezana sa boljim neonatalnim ishodima, uključujući više Apgar skorove i stabilniji pH umbilikalne arterijske krvi. Opšta anestezija kod majki izaziva respiratornu depresiju, što dovodi do smanjenja pH krvi i kompenzatornog povećanja nivoa bikarbonata. Ovo može rezultirati izraženijim poremećajem acidobaznog statusa. Kod fetusa opšta anestezija je povezana sa nižim pH umbilikalne arterijske krvi i višim nivoima laktata, što ukazuje na veći stepen metaboličkog stresa fetusa (156, 157). Iz svega navedenog, spinalna anestezija se često preferira za carski rez zbog povoljnijeg uticaja na acidobazni status majke i fetusa. U toku ovog istraživanja statistički značajne razlike uočene su u pH vrijednosti u venskoj krvi majki i pO_2 , pCO_2 venske krvi majke i umbilikalne krvi, ukazujući na bolji acidobazni status krvi majki koje su bile u spinalnoj anesteziji.

pH vrijednost venske krvi majki bila je u opsegu normalnih vrijednosti za razliku od propofol i tiopental-sevofluran grupe u kojima je uočena blaga acidoza. Majke koje se podvrgavaju spinalnoj anesteziji za carski rez imaju bolji acidobazni status zbog smanjenog stres odgovora u toku hirurškog zahvata, bolje oksigenacije, minimalnog transfera lijekova prema posteljici (158, 159). Kod fetusa pH vrijednost venske umbilikalne krvi u ovom istraživanju nije imala

razlike između grupa. Već ranije je pomenuto da sama tehnika izvođenja anestezije i brzina operativnog zahvata, vrijeme proteklo od uvida u anesteziju i početka operacije, kao i vrijeme proteklo od uvida u anesteziju do vađenja bebe, igra veliki značaj u ovom procesu. Takođe je prethodno istaknuto da što je kraće vrijeme od uvida u anesteziju do rođenja neonatusa, manji je uticaj na njegovo opšte stanje i bolji su Apgar skorovi, kao i pH vrijednost umbilikalne krvi. Sistemski pregledni članak, koji je obuhvatio 14 studija koje su proučavale razlike između opšte i regionalne anestezije za CR, pronašao je da je u samo jednoj studiji bilo razlike u pH vrijednostima umbilikalne krvi između grupa sa opštom i spinalnom anestezijom (156). Ovo ukazuje da uopšteno nema značajnih razlika u pH vrijednostima umbilikalne krvi neonatusa u odnosu na vrstu anestezije. Kao što i ovo istraživanje potvrđuje, ukoliko je anestezija za CR izvedena u skladu sa protokolima i ukoliko nema prevelikih razlika u vremenima od uvida u anesteziju do vađenja neonatusa, pH umbilikalne krvi ne bi trebalo da oscilira značajno između grupa.

pO₂ venske umbilikalne krvi i venske krvi majke je u ovom istraživanju pokazao značajne razlike između grupa. Spinalna grupa je imala najniže vrijednosti pO₂ u odnosu na grupe sa opštom anestezijom. Ovo je očekivano jer pacijentkinje koje su u spinalnoj anesteziji buduće su i udišu sobni vazduh (FiO₂ 0,21), bez suplementacije sa kiseonikom ukoliko nije neophodno. Pacijentkinje koje su u opštoj anesteziji u smješi gasova imaju FiO₂ 0,50. Tako da je na osnovu tehnika izvođenja studije vrlo jasno iz čega proističu ove razlike. I ostale studije su potvrdile ovaj nalaz (160–162).

pCO₂ venske umbilikalne krvi i venske krvi majke u toku ovog istraživanja je bio viši u grupama sa opštom anestezijom. Ovaj nalaz je takođe očekivan zbog fizioloških promjena i razlika koje se dešavaju u toku opšte i spinalne anestezije u krvi majke. Pacijenti u toku opšte anestezije zahtijevaju primjenu mehaničke ventilacije zbog supresije centra za disanje i prestanka disanja; primjena mišićnih relaksanata i pozicioniranje pacijenta u toku anestezije može uticati na mehaniku disanja i ventilacije i povećati stvaranja atelektaza i šantovanja krvi. Kod spinalne anestezije pacijenti su svjesni, dišu spontano i nema ometanja respiratorne muskulature i mehanike disanja. Iz svih ovih razloga kod spinalne anestezije je očuvana fiziologija disanja i samim tim koncentracija gasova u krvi, između ostalog i ugljen-dioksida. Studije koje su poredile pCO₂ kod trudnica u toku carskog reza između opšte i spinalne anestezije takođe su utvrdile veću koncentraciju pCO₂ u grupi sa opštom anestezijom, što se poklapa i sa rezultatima ovog istraživanja (160, 163).

U ovom istraživanju nije bilo značajnijih razlika u koncentraciji bikarbonata, laktata i BE u krvi majke i umbilikalnoj krvi između grupa, iako SA generalno održava bolju respiratornu funkciju,

što dovodi do stabilnijih nivoa bikarbonata. Opšta anestezija može izazvati respiratornu depresiju, što dovodi do smanjenja pH krvi i kompenzatornog povećanja nivoa bikarbonata u krvi majke. Kod fetusa opšta anestezija je povezana sa nižim pH umbilikalne arterijske krvi i višim nivoima laktata, što ukazuje na veći stepen metaboličkog stresa fetusa. Na osnovu svega navedenog, spinalna anestezija se često preferira za carski rez zbog povoljnijeg uticaja na acidobazni status majke i fetusa (164).

6.3. ANALIZA BIOMARKERA OKSIDATIVNOG STRESA

Treći dio istraživanja proučavao je efekte anestezije i anestetika na biomarkere oksidativnog stresa u hemolizatu venske krvi majke, umbilikalne krvi i homogenizatu posteljice. U krvi majke analizirana je koncentracija markera u dva koraka. Prvi korak odnosio se na poređenja koncentracija biomarkera unutar jedne grupe, a između različitih vremenskih tačaka (prije, u toku i dva sata nakon anestezije). Drugi korak se odnosio na poređenja između grupa u koncentracijama biomarkera prije, u toku i dva sata nakon anestezije. Pošto je anestezija dinamičan proces, parametri oksidativnog stresa u krvi majke u ovom istraživanju su proučavani u različitim vremenskim tačkama, prije, u toku i nakon uvida u anesteziju kako bi se uočile razlike u efektima anestetika koje su najizraženije nakon uvida u anesteziju i u prvom satu nakon anestezije.

U hemolizatu krvi majki rađena su unutargrupna poređenja u koncentraciji biomarkera OS-a između različitih vremenskih tačaka i nađene su statistički značajne razlike u koncentracijama svih mjerenih biomarkera. Unutargrupna poređenja u različitim vremenskim tačkama rađena su s ciljem da se vidi da li postoje oscilacije biomarkera OS-a unutar svake grupe nakon uvida u anesteziju i poslije operacije. Oksidativni stres u toku operacije raste kao posljedica hirurške traume, a izbor anestetika ima uticaj na potenciranje i smanjivanje OS-a zbog svojih imunomodulatornih svojstava (165). Analiza promjene koncentracije pojedinačnog biomarkera nakon uvida u anesteziju i dva sata nakon operacije imala je za cilj da prati trend promjene vrijednosti markera pod uticajem hirurške traume i anestezije u odnosu na preoperativne vrijednosti. Na ovaj način dobijamo informacije o intenzitetu stresa koji se dešava u organizmu majke i fetusa za vrijeme CR-a i da li različiti anestetici igraju određenu ulogu u ovom procesu. Rezultati ovog istraživanja su pokazali da ROS nakon uvida u anesteziju rastu približno jednako u svim grupama, izuzev O_2^- , koji približno ostaje istih vrijednosti kao i prije operacije. Na osnovu trenda promjena koncentracije ROS po grupama, ne izdvaja se sa sigurnošću potencijalni uticaj anestetika na varijacije vrijednosti slobodnih radikala u krvi. Međutim, ako

se posmatraju antioksidativni enzimi (SOD, GSH, CAT), uočavaju se izraženije razlike sa evidentnim uticajem anestetika na OS. Vrijednost SOD-a u svim grupama je značajnije padala nakon uvida u anesteziju. S obzirom na to da nakon uvida u anesteziju i početkom hirurškog zahvata sa porastom tkivne traume naglo raste OS, ovaj pad koncentracije SOD-a ukazuje na njenu povećanu aktivnost sa početkom OS-a. Porastom aktivnosti enzima kontroliše se koncentracija ROS, te moguće objašnjenje njihovog ne tako ekstremnog rasta je porast aktivnosti antioksidativnih enzima. U propofolskoj grupi aktivnost SOD-a se mjerenjem dva sata nakon početka operativnog zahvata vraća na preoperativne vrijednosti, dok u spinalnoj i tiopental-sevofluran grupi aktivnost SOD-a ostaje niska i postoperativno što bi se moglo objasniti većim OS-om u ove dvije grupe zbog čega aktivnost SOD-a se ne oporavlja ni dva sata nakon početka operacije. Ovi rezultati ukazuju na moguću aktivnost propofola kao antioksidansa, koji služi kao sakupljač radikala, te na taj način potpomaže prirodnom antioksidativnom sistemu u organizmu. Ovaj mehanizam mogao bi objasniti brži oporavak SOD-a u propofolskoj grupi u odnosu na ostale dvije grupe. GSH i CAT su takođe oscilirali u aktivnosti nakon uvida u anesteziju i postoperativno. Njihova aktivnost je značajno rasla u toku operacije u propofolskoj grupi, dok je padala u spinal i tiopental-sevofluran grupi. Ovakav nalaz ukazuje na porast OS-a uvidom u anesteziju i početkom operacije u sve tri grupe, s tim da značajno niža vrijednost enzima u spinal i tiopental-sevofluran grupama u odnosu na preoperativne vrijednosti ukazuje na povećanu potrošnju enzima usljed preopterećenosti sistema. Tako da nalaz koncentracije i ovih enzima ukazuje na potencijalnu aktivnost propofola kao antioksidansa koji pomaže prirodnoj antioksidativnoj funkciji organizma. Indeks lipidne peroksidacije (TBARS) je još jedan parametar kojim smo mjerili oksidativni stres u organizmu majke nakon uvida u anesteziju. Analize su pokazale da su koncentracije TBARS-a padale nakon uvida u anesteziju uz statistički značaj samo u propofol i spinal grupi. Najniže koncentracije TBARS-a su bile u propofolskoj grupi, gdje su i dalje nastavljale da padaju i dva sata nakon operativnog zahvata. U spinal i tiopental-sevofluran grupama TBARS se dva sata nakon operacije održavao na približno istim vrijednostima kao i prije operacije. Ovaj nalaz takođe ukazuje na funkciju propofola kao antioksidansa koji je potpomogao prirodnom antioksidativnom sistemu organizma te smanjio oksidativni stres intraoperativno i nakon operacije.

Drugi dio analiza u hemolizatu krvi majki odnosio se na poređenja koncentracija biomarkera između grupa u različitim vremenskim tačkama. Sa ovim analizama dopunjena su saznanja o zaključcima iz unutargrupnih poređenja. Kod analize ROS nije bilo značajnih razlika među grupama kada su se poredili u različitim vremenskim tačkama. Antioksidativni enzimi (SOD,

GSH, CAT) su pokazali određene značajne oscilacije. SOD je u periodu nakon anestezije imala najveću koncentraciju u propofolskoj grupi, dok su CAT i GSH imali najveću koncentraciju u toku i nakon anestezije takođe u propofolskoj grupi. Ove analize potvrđuju teoriju da je u propofolskoj grupi najviše izražena antioksidativna aktivnost anestetika te je došlo do najmanje potrošnje antioksidativnih enzima, pri čemu su se koncentracije ROS-a u svim grupama održavale u relativno stabilnim koncentracijama. Kod indeksa lipidne peroksidacije uočeno je da je najmanja koncentracija TBARS-a bila u propofolskoj grupi u toku i nakon anestezije, što potvrđuje već prethodno pomenutu teoriju.

U hemolizatu krvi pupčanika nađeni su slični rezultati. Kod ROS-a nije bilo statistički značajnih razlika među grupama, sem kod superoksida anjona, koji je bio najniži u propofolskoj grupi. Međutim, u slučaju antioksidativnih enzima, najveću aktivnost svi enzimi su imali u propofolskoj grupi. TBARS je imao najmanju koncentraciju u propofolskoj grupi. Ovi rezultati ukazuju da i kod fetusa najveća antioksidativna aktivnost je bila u propofolskoj grupi. S obzirom na stabilnu koncentraciju ROS-a, najvjerovatniji mehanizam ovih rezultata mogao bi se pripisati direktnoj antioksidativnoj aktivnosti propofola.

Analizom homogenizata posteljice analizirani su TBARS, SOD, CAT i GSH. Identični rezultati nađeni su i u ovom uzorku, ukazujući na činjenicu da propofol pored krvi djeluje i u tkivima. Na osnovu analize kretanja koncentracije biomarkera OS-a u hemolizatu krvi majke, pupčanika i posteljice u toku anestezije i poslije operacije, može se zaključiti da OS stres raste u svim grupama nakon uvida u anesteziju, ali da se porastom aktivnosti antioksidativnih enzima održavaju stabilne koncentracije ROS-a i produkata lipidne peroksidacije. Propofol ima značajnu ulogu kao antioksidans, što se vidi iz održavanja visokih koncentracija antioksidativnih enzima i niskih koncentracija ROS-a i TBARS-a u propofolskoj grupi. U spinal i tiopental-sevofluran grupama održane su relativno stabilne koncentracije ROS-a, ali uz veliku potrošnju antioksidativnih enzima koji su znatno nižih koncentracija u odnosu na propofolsku grupu i uz značajno veće koncentracije TBARS-a. Sve ovo ide u prilog teoriji o propofolu kao antioksidansu koji značajno rasterećuje antioksidativni sistem u organizmu i potpomaže smanjenju OS-a.

Anestezija je dinamičan proces i u zavisnosti od vrste operativnog zahvata i vrste primijenjenih anestetika, zapažaju se značajne oscilacije biomarkera OS-a, što je zapaženo i u toku ovog istraživanja (166). Značajne oscilacije uočene su posebno među antioksidativnim enzimima koji prema ovom istraživanju daju bitne podatke o efektima operativnog zahvata i anestetika na OS u toku CR-a. Svrha ovog istraživanja je i da se dobiju podaci koji bi se iskoristili kod rizičnih trudnoća sa povišenim OS-om i prijevremenog porođaja i da se postave teorije o strategiji

anesteziološkog pristupa ovim slučajevima. Ranija istraživanja su ukazala na snižen nivo antioksidativnih enzima kod prematurusa i novorođenčadi rođenih carskim rezom (167). Ovi rezultati ukazuju na nezreo antioksidativni sistem kod ove populacije. U našem istraživanju, kod neonatusa u propofolskoj grupi koncentracija antioksidativnih enzima je bila viša u odnosu na spinalnu i tiopental-sevofluransku grupu, što ukazuje na povoljan efekat propofola na antioksidativni sistem organizma, pa čak i njegov direktan antioksidativni efekat, što bi u rizičnim slučajevima bio značajan benefit za postoperativni morbiditet i mortalitet majki i neonatusa. Nalaz iz ovog istraživanja se poklapa sa ranijim studijama. Utvrđeno je da propofol ima značajan uticaj na antioksidativne enzime, pojačavajući odbrambene sposobnosti organizma protiv oksidativnog stresa. Povećava aktivnost SOD-a, što dovodi do povećanja koncentracije SOD-a u krvi i neutralizacije superoksid radikala i smanjenje oksidativnog stresa (168). Povećanjem aktivnosti SOD-a, propofol štiti ćelije od oksidativnog stresa, što ima poseban značaj u toku operativnog zahvata ili kod kritično oboljelih pacijenata. Pored SOD-a, aktivnost CAT-a i GSH-a je bila povišena u toku ovog istraživanja. Ovo se takođe poklapa sa ranijim istraživanjima koja su potvrdila ovaj efekat propofola (124, 169). Propofol je i u ovom istraživanju dokazao da najvjerovatniji mehanizam njegovog dejstva jeste direktna eliminacija slobodnih radikala i na taj način prezervacija funkcije antioksidativnih enzima i njihova ushodna regulacija (170). Kod sve tri grupe koncentracija ROS-a je ostala relativno stabilna, bez značajnijih oscilacija između grupa. Ovo ide u prilog dokazima odranije da je antioksidativni sistem iskompenzovao OS nakon uvoda u anesteziju koja je najvjerovatnije nastala kao posljedica hirurške traume i uticaja anestetika (171, 172). TBARS, kao indeks lipidne peroksidacije, raste u toku operacije i u stanjima povišenog OS-a (173, 174). Međutim, u toku ovog istraživanja koncentracija TBARS-a se održavala približno istom u spinal i tiopental-sevofluran grupi, dok je u propofolskoj statistički značajno padala u odnosu na preoperativne vrijednosti. U propofolskoj grupi vrijednosti su bile najniže pa čak i dva sata nakon operacije. Oksidativni stres i koncentracija TBARS-a obično rastu u toku hirurškog zahvata. Izostanak porasta ili smanjenje koncentracije TBARS-a tokom operacije moglo bi ukazivati na smanjenje oksidativnog stresa i lipidne peroksidacije. Ovo bi moglo sugerisati da hirurški postupak nije preinvazivan ili korišćeni anestetici efikasno minimiziraju oksidativna oštećenja npr. antioksidativna svojstva propofola koja mogu smanjiti nivo ROS-a i lipidne peroksidacije. Ranije studije utvrdile su da CR podiže nivo OS-a kod porodilja i fetusa (110, 175–177). S obzirom na to da u toku ovog istraživanja nije nađen porast TBARS-a ni u jednoj od tri studijske grupe, ovo bi moglo ukazati da pored anesteziološke tehnike način izvođenja operativnog zahvata igra veliku ulogu. Već ranije je napomenuto da protokoli rada za vrijeme

CR-a, tj. način uvoda u anesteziju i brzina izvođenja operativnog zahvata u našoj ustanovi, igraju veliku ulogu u procesu smanjenja OS-a i dobrih ocjena i acidobaznog statusa krvi novorođenčeta. Vrijeme od uvoda u anesteziju do vađenja bebe je značajno skraćeno po protokolima u našoj ustanovi, što je sigurno uticalo i na rezultate biomarkera OS-a u ovom istraživanju. Tako da je ovo jedan značajan segment, pored antioksidativnih svojstava propofola, koji treba da bude istaknut kao ključan nalaz ovog istraživanja.

Koncentracija biomarkera u umbilikalnoj krvi pokazala je takođe najmanji OS kod neonatusa u propofolskoj grupi. Najviša koncentracija antioksidativnih enzima uz najnižu koncentraciju TBARS-a u umbilikalnoj krvi bila je u propofolskoj grupi, što ukazuje na povoljne antioksidativne efekte propofola i na fetus. Rezultati analiza u krvi majke i umbilikalnoj krvi ukazuju da kada smanjimo oksidativni stres kod majke, smanjujemo ga i u krvi fetusa, tako da je od ključnog značaja uspostaviti homeostazu u krvi majke da bismo dobili dobro novorođenče. I ranije studije su ispitivale efekat anestetika na fetalni oksidativni stres. Već ranije je utvrđeno da suplementacija sa visokim koncentracijama kiseonika u toku spinalne anestezije podiže MDA, TAS, TOS i OSI u umbilikalnoj krvi ukazujući na veći oksidativni stres (112, 178, 179). Na osnovu ovih istraživanja, rutinska upotreba kiseonika u toku spinalne anestezije za CR se ne preporučuje, a posebno kod elektivnog CR-a kada nema pretjerane potrebe sa podizanjem PaO_2 u krvi fetusa. Kada su u pitanju anestetici i različite tehnike anestezije i njihov uticaj na fetalni oksidativni stres, ne postoji veliki broj istraživanja. Okudaira et al. je ispitivao efekte hipotenzije izazvane spinalnom anestezijom na fetalni oksidativni stres. Zaključci studije su da prolongirana hipotenzija u trajanju dužem od dvije minute izaziva povećanu koncentraciju plazma ksantina, serumske mokraćne kiseline i MDA u venskoj umbilikalnoj krvi (109). Ovaj nalaz je jako značajan, jer u situacijama hitnoće i kompromitovanog fetusa ili majke izbor anestezije bi trebalo da bude preorijentisan na metodu koja će najmanje dodatno ugroziti stanje fetusa i majke. Akin et al. je upoređivao efekte spinalne i opšte anestezije na homeostazu tiola koji se ponaša kao antioksidans. U grupi sa opštom anestezijom u venskoj umbilikalnoj krvi nivo tiola je bio značajno niži u poređenju sa spinalnom anestezijom. Opšta anestezija je rađena u kombinaciji propofola, koji je korišćen kao indukcioni anestetik, i sevoflurana, koji je korišćen za održavanje anestezije (111). Zaključak ove studije nije u korelaciji sa našim rezultatima. Vjerovatno objašnjenje moglo bi biti u činjenici da je pored propofola u grupi sa opštom anestezijom, korišćen i sevofluran, koji nema tako izražene antioksidativne efekte. Rađena je analiza tiola koji sam vjerovatno ne može dati puno informacija o OS-u. Analiza nekoliko biomarkera OS-a koji će obuhvatiti više komponenti cijelog oksidativnog sistema (ROS, antioksidativni enzimi, produkti lipidne peroksidacije) daju kompletnije informacije o

postojanju i intenzitetu OS-a kao što je slučaj ovog istraživanja. Aksoy et al. su takođe ispitivali efekte opšte i spinalne anestezije na koncentraciju MDA u krvi majki i u arterijskoj umbilikalnoj krvi. Opšta anestezija je rađena sa propofolom za uvod u anesteziju, a održavana sa sevofluranom. Rezultati istraživanja su slični zaključcima iz trenutne studije. Koncentracija MDA je bila povišena u svim uzorcima krvi majke i umbilikalnoj krvi u grupi sa spinalnom anestezijom (180). Karabayırlı et al. je došao do sličnog zaključka analizirajući TAS, TOS i OSI u arterijskoj umbilikalnoj krvi kod grupa sa opštom, spinalnom i epiduralnom anestezijom za carski rez. Najpovoljniji oksidativni status je bio u grupi sa opštom anestezijom, što je i osnovni zaključak ove studije (110). Yalcin et al. u drugom istraživanju vezano za fetalni OS u toku CR-a upoređivao je efekte sevoflurana i desflurana na TOS, TAC, OSI, LOOH i -SH. Markeri OS-a su bili viši u grupi sa desfluranom, ukazujući na povoljnije efekte sevoflurana na OS u toku CR-a (175). Kao što se vidi iz rezultata pobrojanih studija, ne postoji koherentnost u rezultatima različitih istraživanja. Ova tema i dalje ostaje nedovoljno ispitana zbog osjetljivosti populacije i nemogućnosti izvođenja studija iz etičkih razloga. OS kod TCI propofolske anestezije nije ispitivana u ovoj populaciji, te nedostaju podaci vezano za ovaj segment istraživanja.

U homogenizatu posteljice rađeni su TBARS i antioksidativni enzimi (SOD, CAT, GSH). U ovom uzorku najpovoljniji oksidativni status je bio u propofolskoj grupi uz najniže koncentracije TBARS-a i najviše koncentracije antioksidativnih enzima. Posteljica je najveći izvor slobodnih radikala i OS-a (181, 182), te uzorci iz venske umbilikalne krvi i samog tkiva posteljice jasno odražavaju nivo OS-a u njoj (183). Ranija istraživanja su ispitivala OS u posteljici i uticaj anestezije na nivo OS-a u tkivu posteljice. Nađeno je da je elektivni carski rez praćen višim nivoom OS-a u posteljici u odnosu na vaginalni porođaj (184). Takođe je utvrđeno da je vaginalni porođaj sa epiduralnom analgezijom praćen sa manje OS-a u odnosu na vaginalni porođaj bez epiduralne analgezije (185). Efekat propofola na OS u posteljici je nedovoljno ispitan i ne postoje humane studije koje elaboriraju antioksidativne osobine propofola u tom kontekstu. Međutim, pojedine in vitro studije na kulturama ćelija iz posteljice ukazuju da bi efekat propofola u tom smislu mogao biti povoljan (186).

6.4. KLINIČKI ISHOD MAJKI I NEONATUSA

U završnici ovog istraživanja ispitivan je klinički ishod neonatusa i majki gdje su posmatrani parametri poput razvoja infekcije u toku boravka u bolnici, ukupan broj dana hospitalizacije, upotreba antibiotika i prijem u jedinicu intenzivnog liječenja u postoperativnom periodu. Nije

bilo statistički značajnih razlika između grupa u posmatranim parametrima. U svakoj grupi je oko trećina neonatusa imala znakove infekcije koji su se mjerili porastom CRP-a nakon porođaja. Trećina neonatusa je primala antibiotsku terapiju zbog znakova infekcije. Po jedan neonatus iz svake grupe je primljen u JIL. Razlozi za prijem u neonatalni JIL bili su hipoglikemija, respiratorni distres i infekcija. Ovi neonatusi su bili dobrih Apgar ocjena na rođenju te su razvili simptome pogoršanja stanja u prva 24 sata od rođenja, nakon čega su primljeni u neonatalni JIL. Prosječan broj dana boravka u bolnici za neonatuse je bio četiri dana u sve tri grupe. Kod majki su posmatrani isti parametri i takođe nije bilo razlike među grupama. Što se tiče infekcija, nešto veći broj majki u spinalnoj grupi (11) je imao znakove infekcije, koji su se mjerili značajnim porastom CRP-a nakon operacije, a u odnosu na propofolsku grupu (7) i tiopental-sevofluran grupu (7). Statističkom obradom ovih podataka nađeno je da ove razlike u odnosu na ispitivani uzorak nemaju statistički značaj. Oko polovine porodilja u svim grupama je primalo antibiotsku terapiju postoperativno. Nije bilo prijema majki u JIL u ovom studijskom uzorku. Prosječan broj dana boravka u bolnici za majke je bio pet dana u svim grupama. Na osnovu ovih rezultata, može se reći da je klinički ishod majki i neonatusa u sve tri grupe bio približno isti.

Postoje mnoga istraživanja koja su proučavala klinički ishod majki i neonatusa nakon anestezije za carski rez s ciljem poređenja različitih tehnika anestezije (opšta vs. regionalna). Sistematski pregledni članak koji je obuhvatio 14 studija, u periodu od 2010. do 2019. godine i sa uzorkom od približno dvije hiljade pacijentkinja, uporedio je efekte opšte anestezije sa regionalnom anestezijom (spinalna i epiduralna) na ishode kod majki i fetusa. Utvrđeno je da je regionalna anestezija generalno povezana sa boljim neonatalnim ishodima, uključujući više Apgar skorove i niže stope prijema u neonatalnu intenzivnu njegu (156). Kada su u pitanju majke, veća incidenca hipotenzije je bila u grupi sa spinalnom anestezijom. Međutim, u spinalnoj grupi majke su imale manje bolova i neželjenih efekata, u smislu mučnine i povraćanja, i ispoljile su veći stepen zadovoljstva u odnosu na pacijentkinje sa opštom anestezijom. Velika kohortna studija koja je obuhvatila 140.866 pacijentkinja koje su bile podvrgnute operaciji carskog reza u Škotskoj, u periodu od 2007. do 2016. godine, takođe ističe da je opšta anestezija za carski rez, bez obzira na stepen hitnosti, povezana sa većom incidencom neonatalnih reanimacija, nižim Apgar skorovima i veći brojem prijema u neonatalnu JIL. Ove asocijacije su bile posebno izražene kod elektivnog carskog reza i terminskih trudnoća (187). Još jedan pregledni članak detaljno diskutuje o analgeziji i anesteziji u akušerstvu i obrađuje kliničke ishode kod majki i neonatusa, napominjući da regionalna anestezija obično rezultira manjim komplikacijama kao što su postoperativna mučnina i povraćanje i bolje upravljanje bolom u poređenju sa opštom

anestezijom (188). Infekcije na mjestu hirurške rane kod majki i njihovo poređenje sa vrstom anestezije nisu mnogo analizirane kroz studije, ali se u jednom od istraživanja ističe da bi mogle biti više povezane sa opštom anestezijom (189). Na osnovu svega navedenog, moglo bi se zaključiti da majke i neonatusi nakon spinalne anestezije imaju manje komplikacija, manji je morbiditet i mortalitet, manja je učestalost infekcija i kod majki je kraći boravak u bolnici zbog ranijeg ustajanja, uzimanja hrane i manjih bolova. U ovom istraživanju nije bilo razlika u kliničkom ishodu majki i neonatusa između grupa sa opštom i spinalnom anestezijom. Ovo istraživanje nije imalo za primarni cilj proučavanje detaljnih razlika u kvalitetu anestezije i inicijalni postoperativni oporavak, mali je uzorak pacijenata po grupama za ovakvu vrstu analiza, tako da neuočavanje razlika u ovom segmentu istraživanja nije u potpunosti relevantno i zahtijeva dodatnu analizu sa većim uzorcima kako bi se mogao izvesti jasan zaključak. Ono što se može zaključiti na osnovu prikupljenih podataka da u gruboj analizi morbiditeta, mortaliteta i provedenih dana u bolnici majki i neonatusa nije bilo značajnijih razlika među grupama.

6.5. INTRAOPERATIVNA SVJESNOST ZA VRIJEME OPŠTE ANESTEZIJE I NEŽELJENI EFEKTI ANESTEZIJE

Posljednji dio istraživanja odnosio se na ispitivanje intraoperativne svjesnosti u toku operacije kod grupa sa opštom anestezijom i ispitivanje neželjenih efekata anestezije kod sve tri grupe. Za potrebe ovog dijela istraživanja korišćeni su upitnici: modifikovani Brice upitnik za ispitivanje intraoperativne svjesnosti i Bauerov upitnik za ispitivanje neželjenih efekata anestezije i zadovoljstva pacijenata.

6.5.1. Intraoperativna svjesnost za vrijeme opšte anestezije za carski rez

Brice modifikovani upitnik sadržavao je pitanja vezana za sjećanja u perioperativnom periodu. Pitanja u upitniku su bila kreirana po tipu ponuđenih odgovora, koja su za cilj imala lakšu obradu i analizu podataka. Događaji koji su se analizirali uz pomoć upitnika odnosili su se na sjećanja pacijentkinja prije uspavljivanja, prvo sjećanje nakon buđenja, sjećanja u toku operacije, da li su imale snove i šta im je bilo najteže u cijelom perioperativnom periodu. Nakon analize podataka, nije bilo značajnijih razlika u odgovorima između dvije grupe. Evidentirano je da ni kod jedne pacijentkinje u obje grupe nije bilo epizoda intraoperativne svjesnosti. Prije uspavljivanja pacijentkinje u obje grupe najviše su se sjećale maske na licu neposredno prije uspavljivanja, a nakon buđenja, prva sjećanja kod većine pacijentkinja odnosila su se na

boravak u sobi za buđenje. Kao najgoru stvar u vezi sa operacijom većina pacijentkinja u obje grupe navele su strah i period oporavka. Ispitivanje intraoperativne svjesnosti u ovom istraživanju je od značaja zbog ranijih izvještaja o većoj povezanosti intraoperativne svjesnosti sa propofolskom totalnom intravenskom anestezijom (TIVA) (190) i zbog činjenice da opšta anestezija u akušerstvu, zbog specifičnosti izvođenja, nosi povišen rizik od nastanka ove komplikacije. Kod trudnica u toku CR-a rizik od intraoperativne svjesnosti je približno 1 : 670, što je značajno više u odnosu na ostatak populacije (191). Raniji izvještaji ukazuju na još veću incidencu koja se kretala od 0,3% do čak 1,8% (192). Razlog ovako visoke incidence intraoperativne svjesnosti za vrijeme CR-a bio je u tehnikama izvođenja anestezije koja je tradicionalno u akušerstvu rađena sa malim dozama anestetika i često bez upotrebe inhalatornog anestetika zbog straha od atonije uterusa, povećanog krvarenja i lošeg neonatusa. Vremenom su se protokoli opšte anestezije kod trudnica za CR mijenjali tako da su povećane doze i uvedena je upotreba inhalatornih anestetika nakon čega je incidenca svjesnosti smanjena. Međutim, i pored izmjene protokola, intraoperativna svjesnost i dalje ostaje značajan problem opšte anestezije za CR (193). U UKC RS rađena je studija sa procjenom incidence intraoperativne svjesnosti kod CR-a i nađeno je da ona iznosi 0,43% (194). Ovo je više u odnosu na nedavno prijavljene izvještaje. Mijenjanje protokola opšte anestezije za CR i uvođenje monitoringa svjesnosti bilo bi od pomoći da se prijavljena incidenca smanji u našoj ustanovi. Incidenca intraoperativne svjesnosti u opštoj populaciji sa inhalatornom anestezijom iznosi 0,1–0,2% (195), dok sa tehnikom TIVA-propofol ova incidenca raste i do 1,1% (196). Osnovna preporuka kod izvođenja tehnike propofolske TIVA jeste upotreba monitoringa svjesnosti, koji može značajno da smanji epizode budnosti za vrijeme operacije kod pacijenata (197). Pored monitoringa svjesnosti, veoma važno je adekvatno doziranje propofola u toku kontinuirane infuzije (198). Neadekvatno doziranje propofola u toku TIVA sigurno je osnovni razlog povećane incidence svjesnosti, a upotreba neuromišićnih relaksanata, gojaznost i trudnice su dodatni faktori koji otežavaju određivanje adekvatnih doza propofola za vrijeme operacija. Preporuke britanskog Udruženja anesteziologa i Društva za intravensku anesteziju savjetuju da svi anesteziolozi koji rade TIVA prođu adekvatan trening i obuku za rad sa ovom tehnikom anestezije. Preporuka je da se uvijek radi sa TCI zbog preciznosti doziranja i uspostavljanja adekvatnih koncentracija anestetika u krvi. Upotreba EEG monitoringa trebalo bi da bude standardna praksa i svi anesteziolozi bi trebalo da budu obučeni i upoznati sa principima, interpretacijom i ograničenjima ove vrste monitoringa. Ukoliko se TIVA koristi izvan operacione sale, svi navedeni principi bi trebalo da budu primijenjeni (199). Primjenom svih ovih preporuka incidenca intraoperativne svjesnosti bi trebalo da se smanji na najmanju

moću mjeru. Trudnice su kategorija pacijenata kod kojih doziranje mnogih lijekova ostaje bez jasne preporuke. Trudnoća je stanje sa mnogim fiziološkim i metaboličkim promjenama koje utiču na apsorpciju, metabolizam i izlučivanje lijekova. Kliničke studije se rijetko sprovode kod ove vrste pacijenata zbog različitih praktičnih, legalnih i etičkih razloga, tako da se i mnogi lijekovi propisuju off-label i u dozama koje se propisuju kod ostalih pacijenata (200). Iz svih pobrojanih razloga upotreba TCI kod trudnica ostaje bez jasnih zvaničnih preporuka. Postoje pojedinačni izvještaji o upotrebi TCI propofola kod trudnica u vidu manjih studija ili prikaza slučaja. Doze korišćene u ovim izvještajima poklapaju se sa dozama koje se koriste kod ostalih pacijenata. Nijedan od ovih izvještaja nije prijavio neželjene efekte, komplikacije ili epizode intraoperativne svjesnosti (117, 118). Worcetershire Acute Hospital NHS je izdao svoje preporuke za upotrebu TIVA i TCI kod trudnica (201). Ovo je jedini dostupan izvještaj koji daje jasne upute o načinu upotrebe ove tehnike kod trudnica u smislu izbora farmakokinetičkih modela, doza, indikacija i kontraindikacija, bezbjednosnih razmatranja i uputa za praktičnu primjenu. U ovom dokumentu, među posebnim razmatranjima za koje je naglašeno da su neophodna dodatna istraživanja, navedena je i napomena da za trudnice ne postoji farmakokinetički model koji je predviđen za upotrebu kod ove kategorije pacijenata. Umjesto toga, navedeni su svi farmakokinetički modeli (Schinder, Marsh, Eleveld) i date preporuke za doziranja kod svakog modela pojedinačno. Tako npr. kod Schinder modela je data preporuka da se ide sa „sporim uvodom”, uz inicijalne male doze (1–3 µg/ml) uz postepeno povećavanje do ciljnih doza za intubaciju, dok se kod Marsh modela preporučuje „brzi uvod” za većim dozama (4–6 µg/ml). I u ovim preporukama obavezan je monitoring svjesnosti (BIS). Kod intubacije i period prije incizije kože je preporuka da vrijednosti BIS-a budu ispod 50, a u toku održavanja anestezije između 40–60. Titracija doza preporučuje se da se radi u skladu sa BIS-om.

U toku ovog istraživanja nije bilo prijavljenih slučajeva intraoperativne svjesnosti. Incidenca svjesnosti u toku opšte anestezije je mala, tako da bi se i detektovali slučajevi istraživanje se mora sprovesti na većim uzorcima pacijenata (1000 pacijenata i više). Ova studija ima male uzorke za detekciju ovih vrsta komplikacija opšte anestezije. Na osnovu ranijih istraživanja, stoji preporuka da se propofol TCI u toku CR-a uvijek koristi samo uz monitoring svjesnosti uz titraciju doza propofola prema dubini anestezije.

6.5.2. Neželjeni efekti anestezije

Uz pomoć Bauer upitnika, u toku ovog istraživanja ispitani su najčešći neželjeni efekti i zadovoljstvo pacijentkinja anestezijom. Bauer upitnik sadržavao je deset pitanja sa najučestalijim neželjenim efektima anestezije uz ponuđene odgovore s ciljem gradacije efekta i pet pitanja o zadovoljstvu pacijentkinja anestezijom i anesteziološkim timom. Najučestaliji neželjeni efekti koje su pacijentkinje prijavljivale u toku ovog istraživanja bili su pospanost (60%), bol na mjestu hirurškog reza (60%) i žeđ (55%). Manje učestali su bili promuklost (40%), bol u grlu (25%), mučnina i povraćanje (10%), osjećaj hladnoće (< 20%), problem u koncentraciji (< 10%), bol na mjestu davanja anestetika (< 10%) i drhtavica (25%). Kada se uporede neželjeni efekti između grupa, uočava se da postoje određene razlike. Pospanost je očekivano bila najmanje izražena u grupi sa spinalnom anestezijom (50%), dok je u sevofluran-tiopental grupi ovaj neželjeni efekat prijavilo 76% ispitanica. Pospanost je jedan od neželjenih efekata anestezije koji se često prijavljuje u studijama i uvijek se nalazi kao jedan od tri najviše prijavljene neugodnosti opšte anestezije. Incidenca pospanosti nakon opšte anestezije prijavljuje se u izvještajima sa učestalošću 60–80% (202, 203). Pospanost je subjektivni osjećaj, ponekad ga pacijenti sa poteškoćom opisuju i vrlo često može biti veoma sličan postoperativnom umoru. Postoperativni umor nastaje kao posljedica više dešavanja u postoperativnom periodu, a to su hirurška trauma, izmijenjena ishrana i poremećen nutritivni status, imobilizacija itd. (204). Pojava postoperativnog umora mogla bi biti razlog pospanosti kod blizu 50% pacijentkinja u spinalnoj grupi nakon CR-a. Upotreba opioda može da potencira ovu pojavu (205). Bol na mjestu hirurškog reza podjednako je bila zastupljena u svim grupama i tu poređenjem nije bilo statistički značajne razlike. U svim grupama od oko 60% pacijentkinja koje su prijavile bol, njih 25% je istaklo da je bol bila veoma jaka. Bez obzira na vrstu primijenjene anestezije, bol predstavlja i dalje značajan izazov nakon CR-a. Rezultati ovog istraživanja su slični i onim iz prethodnih studija koje su prijavile visoku incidencu postoperativnog bola sa učestalošću 65–70% (206, 207). Žeđ je treća najučestalija nelagoda koju su prijavile pacijentkinje u ovom istraživanju i koja je podjednako bila zastupljena u svim grupama bez statistički značajne razlike među grupama. Ovo je jedan od veoma čestih neželjenih efekata u perioperativnom periodu na koji se pacijenti žale (202, 203, 208). Ukidanje jela i pića kod pacijentkinja više sati prije elektivnog CR-a zbog rizika od regurgitacije i aspiracije često dovodi do relativne dehidracije pacijentkinja u perioperativnom periodu. Pacijentkinje koje su bile u porodilištu nekoliko sati, a potom završile na hitnom carskom rezu, takođe imaju izražene znakove dehidracije, među kojima je i jaka žeđ, koji objektivno

predstavljaju značajnu nelagodu pacijentkinjama i smanjuju njihovo zadovoljstvo (209, 210). Ostali neželjeni efekti su bili manje zastupljeni, uz napomenu da su neki od njih očekivano bili izraženiji po određenim grupama u zavisnosti od vrste anestezije. Promuklost i bol u grlu učestaliji su bili u grupama sa opštom anestezijom, dok su npr. drhtavica i osjećaj hladnoće nešto više bili zastupljeni u spinalnoj grupi.

Analizom zadovoljstva pacijentkinja dobijene su informacije koje uključuju nekoliko bitnih segmenata perioperativne njege od strane anesteziološkog tima. Informacijama koje su pacijentkinje dobile preoperativno bilo je zadovoljno 99% pacijentkinja, od čega njih 70% koje su izjavile da su bile *veoma zadovoljne*, bez razlika među grupama. U grupama sa opštom anestezijom na pitanje da li su bile zadovoljne buđenjem iz anestezije njih 70% su bile *veoma zadovoljne*, a ostalih 30% *zadovoljne*, bez razlika među grupama. Kontrolom bola bilo je uopšteno zadovoljno 95% pacijentkinja. U ovom segmentu se jasno vidi da nivo zadovoljstva blago opada. Od ukupnog broja zadovoljnih, njih 47% je izjavilo da je bilo *veoma zadovoljno*, a 48% je bilo *zadovoljno*. Kontrolom mučnine i povraćanja je bilo *zadovoljno* 99% pacijentkinja, od čega njih polovina koje su bile *veoma zadovoljne*. Na pitanje da li su pacijentkinje bile zadovoljne njegom od strane anesteziološkog tima, njih preko 80% su bile *veoma zadovoljne*. Ovi rezultati ukazuju na visok procenat zadovoljstva pacijenata anestezijom za CR. Preko 95% pacijenata je izjavilo da je bilo zadovoljno različitim segmentima zbrinjavanja u perioperativnom periodu. Ovo zapažanje je istaknuto i u ranijim studijama zbog čega su upitnici sa ponuđenim odgovorima u smislu moguće gradacije odgovora (npr. *veoma zadovoljan* i *zadovoljan*) jako bitni za ovaj tip istraživanja (203, 211). U ovom istraživanju ne postoje značajne razlike u zadovoljstvu pacijentkinja određenom vrstom anestezije, tako da se nijedna od metoda nije istakla u smislu manje incidence neželjenih efekata ili većim zadovoljstvom pacijentkinja.

7. ZAKLJUČCI

Na osnovu dobijenih rezultata, utvrđeni su sljedeći specifični zaključci.

1. Ispitivanjem efekta TCI propofola na parametre oksidativnog stresa u hemolizatu krvi majki utvrđeno je da propofol posjeduje antioksidativna svojstva, koja ispoljava najvjerojatnije prezervirajući funkciju antioksidativnog sistema organizma, kao i ispoljavanjem direktnih antioksidativnih efekata djelujući kao „hvatač” slobodnih radikala.
2. Ispitivanjem efekata TCI propofola na parametre oksidativnog stresa u hemolizatu krvi pupčanika utvrđeno je da propofol ima povoljne antioksidativne efekte na fetus smanjujući koncentraciju slobodnih radikala i podižući aktivnost antioksidativnih enzima, čime potpomaže nerazvijeni antioksidativni sistem fetusa. Ovaj efekat propofola bi mogao imati značaj u svim situacijama gdje je oksidativni status fetusa ugrožen.
3. Ispitivanjem efekata TCI propofola na parametre oksidativnog stresa u homogenizatu posteljice utvrđeno je da propofol ima povoljan antioksidativni efekat u posteljici ukazujući na njegovo potencijalno antioksidativno dejstvo i u tkivima. S obzirom na to da je najveći izvor slobodnih radikala sama posteljica, ovaj efekat propofola bi bio od velikog značaja u svim stanjima gdje je oksidativni status fetusa ugrožen.
4. Ispitivanjem efekata TCI propofola na intraoperativne parametre utvrđeno je da su pacijentkinje hemodinamski stabilne u toku operacije, da propofolska anestezija ima povoljniji uticaj na tonus uterusa u odnosu na inhalatornu anesteziju i definisane su TCI doze za uvod i održavanje propofola kod trudnica.
5. Ispitivanjem efekata TCI propofola na hematološke, biohemijske parametre i acidobazni status nisu utvrđeni značajniji efekti u odnosu na ostale grupe.
6. Ispitivanjem efekata TCI propofola na klinički ishod, intraoperativnu svjesnost i zadovoljstvo pacijentkinja nije bilo značajnijih razlika između grupa.

Generalni zaključak istraživanja:

Aktuelno istraživanje potvrdilo je antioksidativne efekte propofola kod trudnica i fetusa tokom elektivnog carskog reza. Ovi efekti mogu biti posebno korisni u svim stanjima u trudnoći koja se odlikuju povišenim oksidativnim stresom. Osim svojih antioksidativnih svojstava, anestezija sa propofolom pokazala je adekvatnu hemodinamsku stabilnost kod pacijentkinja, povoljan

efekat na tonus uterusa i acidobazni status majki i neonatusa, čime se ukazuje na povoljan sigurnosni profil i smanjen rizik od komplikacija u postoperativnom periodu.

Važno je naglasiti da, iako propofol pokazuje značajne koristi, opšta anestezija sa propofolom ne bi trebalo da bude primarna opcija za carski rez. Spinalna anestezija i dalje predstavlja prvi izbor anestezije za carski rez. U situacijama kada je opšta anestezija indikovana, TCI sa propofolom trebalo bi da bude preferirani izbor u odnosu na tiopental-sevofluran anesteziju, naročito u hitnim slučajevima kada su oksidativni status majke i fetusa ugroženi. Dalja istraživanja su neophodna kako bi se potvrdili ovi nalazi i istražile dodatne koristi propofola u ovom specifičnom kontekstu.

8. LITERATURA

1. McGlennan A, Mustafa A. General anaesthesia for Caesarean section. *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain*. 2009 Oct 1;9(5):148–51.
2. Elshaer E, Omar H, Elshaer A, Youssif T, Abdelmoneim W. Comparison between the Effects of Thiopental Sodium and Propofol on Maternal Hemodynamics during Cesarean Section Under General Anesthesia and Apgar score of the newborns. *QJM Int J Med*. 2020 Mar 1;
3. Niu K, Liu H, Chen RW, Fang QW, Wen H, Guo SM, et al. Use of propofol for prevention of post-delivery nausea during cesarean section: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Anesth* 2018 Oct 1;32(5):748–55.
4. Çakırtekin V, Yıldırım A, Bakan N, Çelebi N, Bozkurt Ö. Comparison of the Effects of Thiopental Sodium and Propofol on Haemodynamics, Awareness and Newborns During Caesarean Section Under General Anaesthesia. *Turk J Anaesthesiol Reanim*. 2015 Apr; 43(2):106–12.
5. Cakmak S, Olguner C, Karci A, Tasdögen A, Korkmaz H, Yilmaz M, et al. Propofol decreases bispectral index during the induction-delivery period in caesarean section: A-691. *Eur J Anaesthesiol EJA*. 2006 Jun; 23:179.
6. Lee HJ, Chon JY. Reevaluation of Thiopental and Propofol using Bispectral Index in the Early Period of Cesarean Section. *Korean J Anesthesiol*. 2007;49–54.
7. Montandrou O, Espitalier F, Bouyou J, Laffon M, Remérand F. Thiopental versus propofol on the outcome of the newborn after caesarean section: An impact study. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2019 Dec;38(6):631–5.
8. Russell D, Wilkes MP, Hunter SC, Glen JB, Hutton P, Kenny GN. Manual compared with target-controlled infusion of propofol. *Br J Anaesth*. 1995 Nov;75(5):562–6.
9. Servin FS. TCI compared with manually controlled infusion of propofol: a multicentre study. *Anaesthesia*. 1998 Apr;53 Suppl 1:82–6.
10. Leslie K, Clavisi O, Hargrove J. Target-controlled infusion versus manually-controlled infusion of propofol for general anaesthesia or sedation in adults - Leslie, K - 2008 | Cochrane Library.;
11. Breslin DS, Mirakhur RK, Reid JE, Kyle A. Manual versus target-controlled infusions of propofol. *Anaesthesia*. 2004 Nov;59(11):1059–63.
12. Mu J, Jiang T, Xu XB, Yuen VM, Irwin MG. Comparison of target-controlled infusion and manual infusion for propofol anaesthesia in children. *Br J Anaesth*. 2018

- May;120(5):1049–55.
13. Perrone S, Laschi E, Buonocore G. Biomarkers of oxidative stress in the fetus and in the newborn. *Free Radic Biol Med*. 2019 Oct 1;142:23–31.
 14. Soares de Moura R, Silva GAM, Tano T, Resende AC. Effect of propofol on human fetal placental circulation. *Int J Obstet Anesth*. 2010 Jan 1;19(1):71–6.
 15. Hytten F. 1 - Blood Volume Changes in Normal Pregnancy. *Clin Haematol*. 1985 Oct 1;14(3):601–12.
 16. Fuller A. 1. Buckli B. Physiology and pharmacology: Physiologic changes of pregnancy. In: Shnider and Levinson's *Anesthesia for Obstetrics*. fifth edition, edited by Suresh M., Segal S., Preston R., Fernando R., Mason L. Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business; 2013. p. 1–17.
 17. Goodman RP, Killam AP, Brash AR, Branch RA. Prostacyclin production during pregnancy: comparison of production during normal pregnancy and pregnancy complicated by hypertension. *Am J Obstet Gynecol*. 1982 Apr 1;142(7):817–22.
 18. Ylikorkala O, Jouppila P, Kirkinen P, Viinikka L. Maternal prostacyclin, thromboxane, and placental blood flow. *Am J Obstet Gynecol*. 1983 Mar 15;145(6):730–2.
 19. Clark KE, Austin JE, Seeds AE. Effect of bisenoic prostaglandins and arachidonic acid on the uterine vasculature of pregnant sheep. *Am J Obstet Gynecol* . 1982 Feb 1;142(3):261–8.
 20. Tabsh K, Rudelstorfer R, Nuwayhid B, Assali NS. Circulatory responses to hypovolemia in the pregnant and nonpregnant sheep after pharmacologic sympathectomy. *Am J Obstet Gynecol*. 1986 Feb 1;154(2):411–9.
 21. Goodlin RC. Venous Reactivity and Pregnancy Abnormalities. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1986;65(4):345–8.
 22. Heiskanen N, Saarelainen H, Valtonen P, Lyyra-Laitinen T, Laitinen T, Vanninen E, et al. Blood pressure and heart rate variability analysis of orthostatic challenge in normal human pregnancies. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2008 Nov;28(6):384–90.
 23. Brooks VL, Dampney RAL, Heesch CM. Pregnancy and the endocrine regulation of the baroreceptor reflex. *Am J Physiol - Regul Integr Comp Physiol*. 2010 Aug;299(2):R439–51.
 24. Kerr MG, Scott DB, Samuel E. Studies of the Inferior Vena Cava in Late Pregnancy. *Br Med J* . 1964 Feb 29;1(5382):522.4-533.
 25. Marx GF. Aortocaval compression: incidence and prevention. *Bull N Y Acad Med* . 1974 Apr;50(4):443–6.

26. Drummond GB, Scott SE, Lees MM, Scott DB. Effects of posture on limb blood flow in late pregnancy. *Br Med J*. 1974 Jun 15;2(5919):587–8.
27. Pulmonary Disease and Pregnancy: Alterations in Pulmonary Physiology During Pregnancy, Alterations in Cardiac Physiology During Pregnancy, Dyspnea During Pregnancy. 2024 Jan 26;
28. LoMauro A, Aliverti A. Respiratory physiology of pregnancy. *Breathe* . 2015 Dec;11(4):297–301.
29. Archer GW, Marx GF. Arterial Oxygen Tension During Apnoea in Parturient Women. *Br J Anaesth* . 1974 May;46(5):358–60.
30. Wise RA, Polito AJ. Respiratory Physiologic Changes in Pregnancy. *Immunol Allergy Clin North Am* . 2000 Nov 1;20(4):663–72.
31. Soma-Pillay P, Catherine NP, Tolppanen H, Mebazaa A, Tolppanen H, Mebazaa A. Physiological changes in pregnancy. *Cardiovasc J Afr* . 2016 Apr;27(2):89.
32. Bhatia P, Chhabra S. Physiological and anatomical changes of pregnancy: Implications for anaesthesia. *Indian J Anaesth* . 2018 Sep;62(9):651–7.
33. Stirrat GM. Pregnancy and immunity. *BMJ* . 1994 May 28;308(6941):1385.
34. Burrows RF, Kelton JG. Incidentally detected thrombocytopenia in healthy mothers and their infants. *N Engl J Med*. 1988 Jul 21;319(3):142–5.
35. Gerbasi FR, Bottoms S, Farag A, Mammen E. Increased intravascular coagulation associated with pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1990 Mar;75(3 Pt 1):385–9.
36. Liu J, Yuan E, Lee L. Gestational age-specific reference intervals for routine haemostatic assays during normal pregnancy. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem*. 2012 Jan 18;413(1–2):258–61.
37. McClelland SH, Bogod DG, Hardman JG. Apnoea in pregnancy: an investigation using physiological modelling. *Anaesthesia* . 2008;63(3):264–9.
38. Haggerty E, Daly J. Anaesthesia and non-obstetric surgery in pregnancy. *BJA Educ* . 2021 Feb 1;21(2):42–3.
39. Chan MTV, Mainland P, Gin T. Minimum Alveolar Concentration of Halothane and Enflurane Are Decreased in Early Pregnancy. *Anesthesiology* . 1996 Oct 1;85(4):782–6.
40. Creasy RK, Resnik R, editors. *Creasy and Resnik's maternal-fetal medicine: principles and practice: expert consult online + print*. 6th ed. Philadelphia, PA: Elsevier, Saunders; 2009. 1282 p.
41. Practice Guidelines for Obstetric Anesthesia: An Updated Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Obstetric Anesthesia and the Society for

- Obstetric Anesthesia and Perinatology. *Anesthesiology* . 2016 Feb 1;124(2):270–300.
42. Obstetric anaesthetic services. [Internet] [citirano 2024 Aug 4]. Dostupno na: https://anaesthetists.org/Portals/0/PDFs/Guidelines%20PDFs/Guideline_obstetric_anaesthetic_services_2013_final.pdf
43. Pizzino G, Irrera N, Cucinotta M, Pallio G, Mannino F, Arcoraci V, et al. Oxidative Stress: Harms and Benefits for Human Health. *Oxid Med Cell Longev* . 2017;2017:8416763.
44. Phaniendra A, Jestadi DB, Periyasamy L. Free Radicals: Properties, Sources, Targets, and Their Implication in Various Diseases. *Indian J Clin Biochem* . 2015 Jan;30(1):11–26.
45. MatÉs JM, Pérez-Gómez C, De Castro IN. Antioxidant enzymes and human diseases. *Clin Biochem* . 1999 Nov 1;32(8):595–603.
46. Griendling KK, Touyz RM, Zweier JL, Dikalov S, Chilian W, Chen YR, et al. Measurement of Reactive Oxygen Species, Reactive Nitrogen Species, and Redox-Dependent Signaling in the Cardiovascular System. *Circ Res* . 2016 Aug 19;119(5):e39–75.
47. Zweier JL. Measurement of superoxide-derived free radicals in the reperfused heart. Evidence for a free radical mechanism of reperfusion injury. *J Biol Chem* . 1988 Jan;263(3):1353–7.
48. Zweier JL, Rayburn BK, Flaherty JT, Weisfeldt ML. Recombinant superoxide dismutase reduces oxygen free radical concentrations in reperfused myocardium. *J Clin Invest*. 1987 Dec;80(6):1728–34.
49. Kramer JH, Arroyo CM, Dickens BF, Weglicki WB. Spin-trapping evidence that graded myocardial ischemia alters post-ischemic superoxide production. *Free Radic Biol Med* . 1987 Jan 1;3(2):153–9.
50. Arroyo CM, Kramer JH, Leiboff RH, Mergner GW, Dickens BF, Weglicki WB. Spin trapping of oxygen and carbon-centered free radicals in ischemic canine myocardium. *Free Radic Biol Med*. 1987;3(5):313–6.
51. Bolli R, Patel BS, Jeroudi MO, Lai EK, McCay PB. Demonstration of free radical generation in. *J Clin Invest* . 1988 Aug 1;82(2):476–85.
52. Cagney DN, Sul J, Huang RY, Ligon KL, Wen PY, Alexander BM. The FDA NIH Biomarkers, EndpointS, and other Tools (BEST) resource in neuro-oncology. *Neuro-Oncol* . 2018 Aug 2;20(9):1162–72.
53. Weydert CJ, Cullen JJ. Measurement of superoxide dismutase, catalase and glutathione peroxidase in cultured cells and tissue. *Nat Protoc*. 2010 Jan;5(1):51–66.

54. Taniyama Y, Griending KK. Reactive oxygen species in the vasculature: molecular and cellular mechanisms. *Hypertens Dallas Tex* 1979. 2003 Dec;42(6):1075–81.
55. Naik E, Dixit VM. Mitochondrial reactive oxygen species drive proinflammatory cytokine production. *J Exp Med* . 2011 Feb 28;208(3):417–20.
56. Lipid Peroxidation - an overview | ScienceDirect Topics. [Internet] [citirano 2024 Aug 4]. Dostupno na: <https://www.sciencedirect.com/topics/immunology-and-microbiology/lipid-peroxidation>
57. Rikans LE, Hornbrook KR. Lipid peroxidation, antioxidant protection and aging. *Biochim Biophys Acta BBA - Mol Basis Dis* . 1997 Dec 31;1362(2):116–27.
58. Burton GJ, Jauniaux E. Oxidative stress. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2011 Jun;25(3):287–99.
59. Grzeszczak K, Łanocha-Arendarczyk N, Malinowski W, Ziętek P, Kosik-Bogacka D. Oxidative Stress in Pregnancy. *Biomolecules* . 2023 Dec;13(12).
60. Longini M, Perrone S, Kenanidis A, Vezzosi P, Marzocchi B, Petraglia F, et al. Isoprostanes in amniotic fluid: a predictive marker for fetal growth restriction in pregnancy. *Free Radic Biol Med* . 2005 Jun 1;38(11):1537–41.
61. Biri A, Bozkurt N, Turp A, Kavutcu M, Himmetoglu O, Durak I. Role of oxidative stress in intrauterine growth restriction. *Gynecol Obstet Invest*. 2007;64(4):187–92.
62. Kamath U, Rao G, Kamath SU, Rai L. Maternal and fetal indicators of oxidative stress during intrauterine growth retardation (IUGR). *Indian J Clin Biochem* . 2006 Mar;21(1):111–5.
63. Myatt L, Cui X. Oxidative stress in the placenta. *Histochem Cell Biol* . 2004 Oct 1;122(4):369–82.
64. Burton GJ, Yung HW, Cindrova-Davies T, Charnock-Jones DS. Placental Endoplasmic Reticulum Stress and Oxidative Stress in the Pathophysiology of Unexplained Intrauterine Growth Restriction and Early Onset Preeclampsia. *Placenta*. 2009 Mar;30(Suppl):43–8.
65. Al-Shebly MM, Mansour MA. Evaluation of Oxidative Stress and Antioxidant Status in Diabetic and Hypertensive Women during Labor. *Oxid Med Cell Longev* . 2012;2012(1):329743.
66. Shang M, Zhao J, Yang L, Lin L. Oxidative stress and antioxidant status in women with gestational diabetes mellitus diagnosed by IADPSG criteria. *Diabetes Res Clin Pract* . 2015 Aug 1;109(2):404–10.
67. Alcala M, Gutierrez-Vega S, Castro E, Guzman-Gutiérrez E, Ramos-Álvarez MP, Viana

- M. Antioxidants and Oxidative Stress: Focus in Obese Pregnancies. *Front Physiol* . 2018 Nov 6;9:1569.
68. Perrone S, Tataranno ML, Negro S, Longini M, Toti MS, Alagna MG, et al. Placental histological examination and the relationship with oxidative stress in preterm infants. *Placenta* . 2016 Oct 1;46:72–8.
 69. Longini M, Perrone S, Vezzosi P, Marzocchi B, Kenanidis A, Centini G, et al. Association between oxidative stress in pregnancy and preterm premature rupture of membranes. *Clin Biochem* . 2007 Jul 1;40(11):793–7.
 70. Marzocchi B, Perrone S, Paffetti P, Magi B, Bini L, Tani C, et al. Nonprotein-Bound Iron and Plasma Protein Oxidative Stress at Birth. *Pediatr Res* . 2005 Dec;58(6):1295–9.
 71. Martini S, Aceti A, Della Gatta AN, Beghetti I, Marsico C, Pilu G, et al. Antenatal and Postnatal Sequelae of Oxidative Stress in Preterm Infants: A Narrative Review Targeting Pathophysiological Mechanisms. *Antioxidants* . 2023 Feb 9;12(2):422.
 72. Perrone S, Tataranno ML, Negro S, Longini M, Marzocchi B, Proietti F, et al. Early identification of the risk for free radical-related diseases in preterm newborns. *Early Hum Dev* . 2010 Apr 1;86(4):241–4.
 73. Ibrahim A, Khoo MI, Ismail EHE, Hussain NHN, Zin AAM, Noordin L, et al. Oxidative stress biomarkers in pregnancy: a systematic review. *Reprod Biol Endocrinol* . 2024 Aug 2;22(1):93.
 74. Oghagbon SE, Agu KC, Omorowa FE, Okolie NP, Okwumabua M, Omo-Erhabor JA. Oxidative stress parameters as markers of the different trimesters in normal pregnancy. *J Appl Sci Environ Manag* . 2016 Nov 2;20(3):567–71.
 75. Iioka H. Changes in Blood Level of Lipid Peroxide and Vitamin E during Pregnancy: Clinical Significance and Relation to the Pathogenesis of EPH Gestosis. *Gynecol Obstet Invest* . 2010 Mar 1;38(3):173–6.
 76. Patil SB, Kodliwadmth MV, Kodliwadmth M. Lipid peroxidation and antioxidant activity in complicated pregnancies. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2009;36(2):110–2.
 77. Burlev AV, Burlev VA, Il'iasova NA, Shifman EM. Oxidative stress in perioperative period of cesarean section. *Anesteziol Reanimatol*. 2014;59(6):23–8.
 78. Stevens JL, Feelisch M, Martin DS. Perioperative Oxidative Stress: The Unseen Enemy. *Anesth Analg* . 2019 Dec;129(6):1749.
 79. Lin E, Calvano SE, Lowry SF. Inflammatory cytokines and cell response in surgery. *Surgery* . 2000 Feb 1;127(2):117–26.
 80. Wu LL, Chiou CC, Chang PY, Wu JT. Urinary 8-OHdG: a marker of oxidative stress to

- DNA and a risk factor for cancer, atherosclerosis and diabetics. *Clin Chim Acta* . 2004 Jan 1;339(1):1–9.
81. Aivatidi C, Vourliotakis G, Georgopoulos S, Sigala F, Bastounis E, Papalambros E. Oxidative stress during abdominal aortic aneurysm repair--biomarkers and antioxidant's protective effect: a review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2011 Mar;15(3):245–52.
 82. Arsalani-Zadeh R, Ullah S, Khan S, MacFie J. Oxidative Stress in Laparoscopic Versus Open Abdominal Surgery: A Systematic Review. *J Surg Res* . 2011 Jul 1;169(1):e59–68.
 83. Biglioli P, Cannata A, Alamanni F, Naliato M, Porqueddu M, Zanobini M, et al. Biological effects of off-pump vs. on-pump coronary artery surgery: focus on inflammation, hemostasis and oxidative stress. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg*. 2003 Aug;24(2):260–9.
 84. Misthos P. The degree of oxidative stress is associated with major adverse effects after lung resection: A prospective study. *Eur J Cardiothorac Surg* . 2006 Apr 1;29(4):591–5.
 85. Cheng YJ, Chien CT, Chen CF. Oxidative stress in bilateral total knee replacement, under ischaemic tourniquet. *J Bone Joint Surg Br*. 2003 Jul;85(5):679–82.
 86. Han J, Tao W, Cui W, Chen J. Propofol via Antioxidant Property Attenuated Hypoxia-Mediated Mitochondrial Dynamic Imbalance and Malfunction in Primary Rat Hippocampal Neurons. *Oxid Med Cell Longev*. 2022 Jan 18;2022:6298786.
 87. Zhang Y, Zuo Y, Li B, Xie J, Ma Z, Thirupathi A, et al. Propofol prevents oxidative stress and apoptosis by regulating iron homeostasis and targeting JAK/STAT3 signaling in SH-SY5Y cells. *Brain Res Bull*. 2019 Nov;153:191–201.
 88. Han L, Zhuo Q, Zhou Y, Qian Y. Propofol protects human cardiac cells against chemical hypoxia-induced injury by regulating the JNK signaling pathways. *Exp Ther Med*. 2020 Mar;19(3):1864–70.
 89. Jy L. Oxidative stress due to anesthesia and surgical trauma and comparison of the effects of propofol and thiopental in dogs. *J Vet Med Sci* . 2012 May;74(5).
 90. Ma J, Xiao W, Wang J, Wu J, Ren J, Hou J, et al. Propofol Inhibits NLRP3 Inflammasome and Attenuates Blast-Induced Traumatic Brain Injury in Rats. *Inflammation* . 2016 Dec 1;39(6):2094–103.
 91. Li Volti G, Avola R, Tibullo D. Editorial - Propofol as an intraoperative strategy for organ protection. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2017 Oct;21(17):3980–1.
 92. Guo D, Li Y, Wang H, Wang X, Hua W, Tang Q, Miao L, Wang G. Propofol post-conditioning after temporary clipping reverses oxidative stress in aneurysm surgery. *Int J Neurosci*. 2019 Feb;129(2):155-164.

93. Khoshraftar E, Ranjbar A, Kharkhane B, Tavakol Heidary S, Gharebaghi Z, Zadkhosh N. Antioxidative effects of propofol vs. ketamin in individuals undergoing surgery. *Arch Iran Med*. 2014 Jul;17(7):486–9.
94. Xia W fang, Liu Y, Zhou Q shan, Tang Q zhu, Zou H dong. Comparison of the Effects of Propofol and Midazolam on Inflammation and Oxidase Stress in Children with Congenital Heart Disease Undergoing Cardiac Surgery. *Yonsei Med J* . 2011 Mar 1;52(2):326–32.
95. Wilson JX, Gelb AW. Free Radicals, Antioxidants, and Neurologic Injury: Possible Relationship to Cerebral Protection by Anesthetics: *J Neurosurg Anesthesiol* . 2002 Jan;14(1):66–79.
96. Chen W, He Z, Jiang M. Anti-Inflammatory, Antioxidant and Neuroprotection Effect of Thiopental Sodium on Isoflurane-Induced Cognitive Dysfunction in Rats. *Int J Pharmacol* . 2021 Nov 1;17(8):611–20.
97. Kim IK, Suh JK, Kim JH. Antioxidant effects and mechanism of thiopental and propofol on the rabbit abdominal aortic endothelial dependent vasorelaxation against reactive oxygen species. *Korean J Anesthesiol* . 2013 Dec 26;65(6 Suppl):S16–8.
98. Fu D, Shen J, Shi H. Sevoflurane suppresses oxidation-induced stress and inflammatory responses, via promotion of Nrf2-induced antioxidant signaling. *Life* . 2020 Jan 1;13(1):131–43.
99. Rodríguez-González R, Baluja A, Veiras Del Río S, Rodríguez A, Rodríguez J, Taboada M, et al. Effects of sevoflurane postconditioning on cell death, inflammation and TLR expression in human endothelial cells exposed to LPS. *J Transl Med* . 2013 Apr 3;11:87.
100. Bedirli N, Demirtas CY, Akkaya T, Salman B, Alper M, Bedirli A, et al. Volatile anesthetic preconditioning attenuated sepsis induced lung inflammation. *J Surg Res* . 2012 Nov 1;178(1):e17–23.
101. Molin SZFD, Kruel CRP, de Fraga RS, Alboim C, de Oliveira JR, Alvares-da-Silva MR. Differential protective effects of anaesthesia with sevoflurane or isoflurane: An animal experimental model simulating liver transplantation. *Eur J Anaesthesiol EJA* . 2014 Dec;31(12):695.
102. Mu J, Xie K, Hou L, Peng D, Shang L, Ji G, et al. Subanesthetic Dose of Isoflurane Protects Against Zymosan-induced Generalized Inflammation and its Associated Acute Lung Injury in Mice. *Shock* . 2010 Aug;34(2):183.
103. Li J tang, Wang H, Li W, Wang L feng, Hou L chao, Mu J lan, et al. Anesthetic Isoflurane Posttreatment Attenuates Experimental Lung Injury by Inhibiting Inflammation and

- Apoptosis. *Mediators Inflamm.* 2013;2013:108928.
104. Orhan H, Sahin A, Sahin G, Aypar U, Vermeulen NPE. Urinary lipid and protein oxidation products upon halothane, isoflurane, or sevoflurane anesthesia in humans: potential biomarkers for a subclinical nephrotoxicity. *Biomarkers* . 2013 Feb 1;18(1):73–81.
 105. Karabıyık L, Şardaş S, Polat U, Kocabaş NA, Karakaya AE. Comparison of genotoxicity of sevoflurane and isoflurane in human lymphocytes studied in vivo using the comet assay. *Mutat Res Toxicol Environ Mutagen* . 2001 May 31;492(1):99–107.
 106. Alleva R, Tomasetti M, Solenghi MD, Stagni F, Gamberini F, Bassi A, et al. Lymphocyte DNA damage precedes DNA repair or cell death after orthopaedic surgery under general anaesthesia. *Mutagenesis* . 2003 Sep 1;18(5):423–8.
 107. Braz MG, Braz LG, Barbosa BS, Giacobino J, Orosz JEB, Salvadori DMF, et al. DNA damage in patients who underwent minimally invasive surgery under inhalation or intravenous anesthesia. *Mutat Res Toxicol Environ Mutagen* . 2011 Dec 24;726(2):251–4.
 108. Shin S, Bai SJ, Rha KH, So Y, Oh YJ. The effects of combined epidural and general anesthesia on the autonomic nervous system and bioavailability of nitric oxide in patients undergoing laparoscopic pelvic surgery. *Surg Endosc* . 2013 Mar 1;27(3):918–26.
 109. Okudaira S, Suzuki S. Influence of spinal hypotension on fetal oxidative status during elective cesarean section in uncomplicated pregnancies. *Arch Gynecol Obstet* . 2005 Apr 1;271(4):292–5.
 110. Karabayirli S, Keskin E, Kaya A, Koca C, Erel O, Demircioglu R, et al. Assessment of fetal antioxidant and oxidant status during different anesthesia techniques for elective cesarean sections. *J Res Med Sci* . 2015;20(8):739.
 111. Akin F, Kozanhan B, Deniz CD, Sahin O, Goktepe H, Neselioglu S, et al. Effects of the anesthesia technique used during cesarean section on maternal-neonatal thiol disulfide homeostasis. *Minerva Anesthesiol.* 2019 Nov;85(11):1175–83.
 112. Yalcin S, Aydoğan H, Kucuk A, Yuce HH, Altay N, Karahan MA, et al. Supplemental Oxygen in Elective Cesarean Section under Spinal Anesthesia: Handle the Sword with Care. *Braz J Anesthesiol Engl Ed* . 2013 Sep 1;63(5):393–7.
 113. Szederjesi J. Target Controlled Infusion: an Anaesthetic Technique Brought in ICU. *J Crit Care Med* . 2022 Feb 9;8(1):3–5.
 114. Kawata M, Yonezawa A, Mineharu Y, Itohara K, Mizota T, Matsui Y, et al. Development of extended pharmacokinetic models for propofol based on measured blood and brain

- concentrations. *Sci Rep* . 2024 Mar 15;14(1):6326.
115. Wakeling HG, Zimmerman JB, Howell S, Glass PS. Targeting effect compartment or central compartment concentration of propofol: what predicts loss of consciousness? *Anesthesiology*. 1999 Jan;90(1):92–7.
 116. Kazama T, Ikeda K, Morita K, Kikura M, Doi M, Ikeda T, et al. Comparison of the effect-site k_{e0} s of propofol for blood pressure and EEG bispectral index in elderly and younger patients. *Anesthesiology*. 1999 Jun;90(6):1517–27.
 117. Van De Velde M, Teunkens A, Kuypers M, Dewinter T, Vandermeersch E. General anaesthesia with target controlled infusion of propofol for planned caesarean section: maternal and neonatal effects of a remifentanyl-based technique. *Int J Obstet Anesth* . 2004 Jul;13(3):153–8.
 118. Hu L, Pan J, Zhang S, Yu J, He K, Shu S, et al. Propofol in combination with remifentanyl for cesarean section: Placental transfer and effect on mothers and newborns at different induction to delivery intervals. *Taiwan J Obstet Gynecol* . 2017 Aug;56(4):521–6.
 119. Feng AY, Kaye AD, Kaye RJ, Belani K, Urman RD. Novel propofol derivatives and implications for anesthesia practice. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* . 2017;33(1):9–15.
 120. Admin L. Lasker Foundation. [citirano 2024 Aug 28]. Discovery and development of propofol, a widely used anesthetic. Dostupno na: <https://laskerfoundation.org/winners/discovery-and-development-of-propofol-a-widely-used-anesthetic/>
 121. Karacaer F, Biricik E, Ilginel M, Tunay DL, Döğüş Y, Öztürk ÖG, et al. The Anti-Inflammatory and Antioxidant Effects of Propofol and Sevoflurane in Children With Cyanotic Congenital Heart Disease. *J Cardiothorac Vasc Anesth* . 2023 Jan 1;37(1):65–72.
 122. Braz MG, Braz LG, Freire CMM, Lucio LMC, Braz JRC, Tang G, et al. Isoflurane and Propofol Contribute to Increasing the Antioxidant Status of Patients During Minor Elective Surgery. *Medicine (Baltimore)* . 2015 Aug 7;94(31):e1266.
 123. Hsiao HT, Wu H, Huang PC, Tsai YC, Liu YC. The effect of propofol and sevoflurane on antioxidants and proinflammatory cytokines in a porcine ischemia–reperfusion model. *Acta Anaesthesiol Taiwan* . 2016 Mar 1;54(1):6–10.
 124. Murphy PG, Myers DS, Davies MJ, Webster NR, Jones JG. The antioxidant potential of propofol (2,6-diisopropylphenol). *Br J Anaesth*. 1992 Jun;68(6):613–8.
 125. Drugs.com. [citirano 2024 Aug 28]. Propofol Use During Pregnancy. Dostupno na: <https://www.drugs.com/pregnancy/propofol.html>

126. FDA Warnings General Anesthetics Sedation Drugs Young Children Pregnant Women. [citirano 2024 Aug 28]. Dostupno na: <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/practice-advisory/articles/2016/12/fda-warnings-general-anesthetics-sedation-drugs-young-children-pregnant-women>
127. Flood P, Ansari J. A Bun in the Oven: How to Use TIVA in Obstetrics. In: Wong GTC, Irwin MG, Lam SW, editors. Taking on TIVA: Debunking Myths and Dispelling Misunderstandings . Cambridge: Cambridge University Press; 2019. p. 139–45.
128. Khanjani S, Naghibi K, Azarnoush H. Awareness and apgar score in elective Cesarean section under general anesthesia with propofol or Isoflurane: A prospective, randomized, double-blinded clinical trial study. *Adv Biomed Res* . 2014 Nov 29;3:234.
129. Pharmaceuticals and Medical Devices Agency. Report on Investigation Results. [Internet] [citirano 2024 Aug 28]. Dostupno na: <https://www.pmda.go.jp/files/000223547.pdf>
130. Bower JR, Kinsella SM. Preventing and treating hypotension during spinal anaesthesia for caesarean section. *BJA Educ* . 2020 Nov;20(11):360–1.
131. Michelsen TM, Tronstad C, Rosseland LA. Blood pressure and cardiac output during caesarean delivery under spinal anaesthesia: a prospective cohort study. *BMJ Open*. 2021 Jun 14;11(6):e046102.
132. Kitaguchi M, Ida M, Naito Y, Akasaki Y, Kawaguchi M. Associated factors with umbilical arterial pH after cesarean delivery under spinal anesthesia: a retrospective cohort study. *Braz J Anesthesiol Engl Ed* . 2022 Jul 1;72(4):466–71.
133. Wright A, Wright D, Ispas CA, Poon LC, Nicolaides KH. Mean arterial pressure in the three trimesters of pregnancy: effects of maternal characteristics and medical history. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015 Jun;45(6):698–706.
134. Inoue A, Okamoto H, Hifumi T, Goto T, Hagiwara Y, Watase H, et al. The incidence of post-intubation hypertension and association with repeated intubation attempts in the emergency department. *PLoS ONE*. 2019 Feb 11;14(2):e0212170.
135. Xue FS, Zhang GH, Sun HY, Li CW, Li P, Sun HT, et al. Blood pressure and heart rate changes during intubation: a comparison of direct laryngoscopy and a fibreoptic method. *Anaesthesia*. 2006;61(5):444–8.
136. Sakles JC, Deacon JM, Bair AE, Keim SM, Panacek EA. Delayed Complications of Emergency Airway Management: A Study of 533 Emergency Department Intubations. *West J Emerg Med*. 2008 Nov;9(4):190–4.

137. Edwards ND, Alford AM, Dobson PMS, Peacock JE, Reilly CS. Myocardial ischaemia during tracheal intubation and extubation. *Br J Anaesth.* 1994 Oct;73(4):537–9.
138. Yoon SW, Choi GJ, Seong HK, Lee MJ, Kang H. Pharmacological strategies to prevent haemodynamic changes after intubation in parturient women with hypertensive disorders of pregnancy: A network meta-analysis. *Int J Med Sci.* 2021 Jan 1;18(4):1039–50.
139. Hassanin AS, El-Shahawy HF, Hussain SH, Bahaa Eldin AM, Elhawary MM, Elbakery M, et al. Impact of interval between induction of spinal anesthesia to delivery on umbilical arterial cord pH of neonates delivered by elective cesarean section. *BMC Pregnancy Childbirth* . 2022 Mar 17;22:216.
140. Palan, A., Agrawal, N. K. Effect of induction delivery time on Apgar score in lower segment cesarean section under spinal anesthesia. *Peoples J. Sci. Res.* 2016 Jan. 9(1), 1-5.
141. Datta S, Ostheimer GW, Weiss JB, Brown WU, Alper MH. Neonatal effect of prolonged anesthetic induction for cesarean section. *Obstet Gynecol.* 1981 Sep;58(3):331–5.
142. Kamat SK, Shah MV, Chaudhary LS, Pandya S, Bhatt MM. Effect of induction-delivery and uterine-delivery on apgar scoring of the newborn. *J Postgrad Med.* 1991 Jul;37(3):125–7.
143. Nikooseresht M, Seifrabiei MA, Hajian P, Khamooshi S. A Clinical Trial on the Effects of Different Regimens of Phenylephrine on Maternal Hemodynamic After Spinal Anesthesia for Cesarean Section. *Anesthesiol Pain Med* . 2020 Jul 19;10(4):e58048.
144. Ni HF, Liu H yue, Zhang J, Peng K, Ji FH. Crystalloid Coload Reduced the Incidence of Hypotension in Spinal Anesthesia for Cesarean Delivery, When Compared to Crystalloid Preload: A Meta-Analysis. *BioMed Res Int.* 2017;2017:3462529.
145. Lee HA, Kawakami H, Mihara T, Sato H, Goto T. Impact of anesthetic agents on the amount of bleeding during dilatation and evacuation: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE.* 2021 Dec 22;16(12):e0261494.
146. McCarroll CP, Paxton LD, Elliott P, Wilson DB. Use of remifentanil in a patient with peripartum cardiomyopathy requiring Caesarean section. *Br J Anaesth* . 2001 Jan 1;86(1):135–8.
147. Zuccolotto EB, Pagnussatt Neto E, Nogueira GC, Nociti JR. Anesthesia in pregnant women with HELLP syndrome: case report. *Braz J Anesthesiol Engl Ed* . 2016 Nov 1;66(6):657–60.
148. Fujita M, Satsumae T, Tanaka M. [General Anesthesia Using Remifentanil for Cesarean Section in a Parturient with Marfan Syndrome Associated with Heart Failure due to

- Severe Mitral Regurgitation]. Masui. 2016 May;65(5):530–4.
149. Skoutelis A, Lianou P, Papageorgiou E, Kokkinis K, Alexopoulos K, Bassaris H. Effects of propofol and thiopentone on polymorphonuclear leukocyte functions in vitro. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1994;38(8):858–62.
 150. Ren XF, Li WZ, Meng FY, Lin CF. Differential effects of propofol and isoflurane on the activation of T-helper cells in lung cancer patients. *Anaesthesia* . 2010;65(5):478–82.
 151. Min B. Spontaneous T Cell Proliferation: A Physiologic Process to Create and Maintain Homeostatic Balance and Diversity of the Immune System. *Front Immunol* . 2018 Mar 19;9.
 152. Kamphuis E, Junt T, Waibler Z, Forster R, Kalinke U. Type I interferons directly regulate lymphocyte recirculation and cause transient blood lymphopenia. *Blood*. 2006 Nov 15;108(10):3253–61.
 153. Hasselager RP, Madsen SS, Møller K, Gögenur I, Asghar MS. Effect of sevoflurane versus propofol on neutrophil-to-lymphocyte ratio in healthy individuals: a sub-study of a randomised crossover trial. *BJA Open* . 2022 Jun 1;2:100005.
 154. Surhonne N, Hebri C, Kannan S, Duggappa DR, RS RR, Mapari CG. The effect of anesthetic techniques on neutrophil to lymphocyte ratio in patients undergoing infraumbilical surgeries. *Korean J Anesthesiol* . 2019 Oct;72(5):458–65.
 155. O'Bryan LJ, Atkins KJ, Lipszyc A, Scott DA, Silbert BS, Evered LA. Inflammatory Biomarker Levels After Propofol or Sevoflurane Anesthesia: A Meta-analysis. *Anesth Analg* . 2022 Jan;134(1):69.
 156. Iddrisu M, Khan ZH. Anesthesia for cesarean delivery: general or regional anesthesia—a systematic review. *Ain-Shams J Anesthesiol* . 2021 Jan;13(1):1.
 157. Lee AJ, Landau R, Mattingly JL, Meenan MM, Corradini B, Wang S, et al. Left Lateral Table Tilt for Elective Cesarean Delivery under Spinal Anesthesia Has No Effect on Neonatal Acid–Base Status: A Randomized Controlled Trial. *Anesthesiology* . 2017 Aug 1;127(2):241–9.
 158. Datta S, Kitzmiller JL, Alper MH, Galins M. Maternal and Fetal Acid-base Status Following Elective Cesarean Section Under Spinal Anesthesia: Infusion of Dextrose vs Non-dextrose Solutions. *Anesthesiology*. 1980 Sep 1;53(3 Suppl):S305.
 159. Datta S, Brown WU. Acid-base status in diabetic mothers and their infants following general or spinal anesthesia for cesarean section. *Anesthesiology*. 1977 Sep;47(3):272–6.
 160. Petropoulos G, Siristatidis C, Salamalekis E, Creatsas G. Spinal and epidural versus general anesthesia for elective Cesarean section at term: effect on the acid–base status of

- the mother and newborn. *J Matern Fetal Neonatal Med* . 2003 Jan 1;13(4):260–6.
161. Tonni G, Ferrari B, De Felice C, Ventura A. Fetal acid-base and neonatal status after general and neuraxial anesthesia for elective cesarean section. *Int J Gynecol Obstet* . 2007 May 1;97(2):143–6.
 162. Havas F, Orhan-sungur M, Yenigun Y, Karadeniz M, Kilic M, Ozkan Seyhan T. Spinal anesthesia for elective cesarean section is associated with shorter hospital stay compared to general anesthesia. *Ağrı - J Turk Soc Algol* . 2013;25(2):55–63.
 163. Ozden MGN, Koruk S, Collak Z, Panik N. Comparison of the effects of general and spinal anesthesia for cesarean delivery on maternal and fetal outcomes: A retrospective analysis of data. *North Clin Istanbul* . 2023 Sep 11;10(5):575–82.
 164. WFSA Resource Library . [citirano 2024 Sep 19]. Anaesthesia for Caesarean Delivery—Best Practices. Dostupno na: <https://resources.wfsahq.org/atotw/anaesthesia-for-caesarean-delivery-best-practices/>
 165. Ivascu R, Torsin LI, Hostiuc L, Nitipir C, Corneci D, Dutu M. The Surgical Stress Response and Anesthesia: A Narrative Review. *J Clin Med* . 2024 Jan;13(10):3017.
 166. Türker FS, Doğan A, Ozan G, Kıbar K, Erişir M. Change in Free Radical and Antioxidant Enzyme Levels in the Patients Undergoing Open Heart Surgery with Cardiopulmonary Bypass. *Oxid Med Cell Longev* . 2016;2016:1783728.
 167. Georgeson GD, Szőny BJ, Streitman K, Varga IS, Kovács A, Kovács L, et al. Antioxidant enzyme activities are decreased in preterm infants and in neonates born via caesarean section. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2002 Jul 10;103(2):136–9.
 168. Liu XR, Cao L, Li T, Chen LL, Yu YY, Huang WJ, et al. Propofol attenuates H₂O₂-induced oxidative stress and apoptosis via the mitochondria- and ER-mediated pathways in neonatal rat cardiomyocytes. *Apoptosis*. 2017 May 1;22(5):639–46.
 169. Tsuchiya M, Asada A, Kasahara E, Sato E, Shindo M, Inoue M. Antioxidant Protection of Propofol and Its Recycling in Erythrocyte Membranes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 Feb 1;165:54–60.
 170. Li W, Zhang Y, Liu Y, Yue F, Lu Y, Qiu H, et al. In Vitro Kinetic Evaluation of the Free Radical Scavenging Ability of Propofol. *Anesthesiology* . 2012 Jun 1;116(6):1258–66.
 171. Milkovic L, Cipak Gasparovic A, Cindric M, Mouthuy PA, Zarkovic N. Short Overview of ROS as Cell Function Regulators and Their Implications in Therapy Concepts. *Cells* . 2019 Aug;8(8):793.
 172. Jomova K, Raptova R, Alomar SY, Alwasel SH, Nepovimova E, Kuca K, et al. Reactive oxygen species, toxicity, oxidative stress, and antioxidants: chronic diseases and aging.

- Arch Toxicol . 2023 Oct 1;97(10):2499–574.
173. Stevens JL, McKenna HT, Filipe H, Lau L, Fernandez BO, Murray AJ, et al. Perioperative redox changes in patients undergoing hepato-pancreatico-biliary cancer surgery. *Perioper Med*. 2023 Jul 10;12:35.
 174. Dias AEMÁS, Melnikov P, Cònsolo LZZ. Oxidative stress in coronary artery bypass surgery. *Braz J Cardiovasc Surg*. 2015 Aug;30:417–24.
 175. Yalcin S, Aydoğan H, Yuce HH, Kucuk A, Karahan MA, Vural M, et al. Effects of sevoflurane and desflurane on oxidative stress during general anesthesia for elective cesarean section. *Wien Klin Wochenschr*. 2013 Aug 1;125(15):467–73.
 176. Yuksel B, Ital I, Balaban O, Kocak E, Seven A, Kucur SK, et al. Immediate breastfeeding and skin-to-skin contact during cesarean section decreases maternal oxidative stress, a prospective randomized case-controlled study. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016 Jan 1;29(16):2691–6.
 177. Okudaira S, Suzuki S. Influence of spinal hypotension on fetal oxidative status during elective cesarean section in uncomplicated pregnancies. *Arch Gynecol Obstet*. 2005 Apr;271(4):292–5.
 178. Khaw KS, Wang CC, Kee WDN, Tam WH, Ng FF, Critchley L a. H, et al. Supplementary oxygen for emergency Caesarean section under regional anaesthesia. *Br J Anaesth*. 2009 Jan 1;102(1):90–6.
 179. Ahuja V, Gombar S, Jaswal S, Kaur J, Gupta P, Chawla D, et al. Effect of maternal oxygen inhalation on foetal free radical activity: a prospective, randomized trial. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2018;62(1):26–37.
 180. Aksoy M, Aksoy AN, Ahiskahioğlu A, İnce İ, Laloğlu E, Dostbil A, et al. The Effect of Anaesthetic Techniques on Maternal and Cord Blood Brain-Derived Neurotrophic Factor Levels. *Turk J Anaesthesiol Reanim*. 2018 Apr;46(2):139–46.
 181. Sultana Z, Qiao Y, Maiti K, Smith R. Involvement of oxidative stress in placental dysfunction, the pathophysiology of fetal death and pregnancy disorders. 2023 Aug 1;
 182. Jauniaux E, Poston L, Burton GJ. Placental-related diseases of pregnancy: involvement of oxidative stress and implications in human evolution. *Hum Reprod Update*. 2006 Dec 1;12(6):747–55.
 183. Iwama H, Ohmizo H, Furuta S, Ohmori S, Watanabe K, Kaneko T. Spinal anesthesia hypotension in elective cesarean section in parturients wearing extra-strong compression stockings. *Arch Gynecol Obstet*. 2002 Dec 1;267(2):85–9.
 184. Hu Y, Huang K, Sun Y, Wang J, Xu Y, Yan S, et al. Placenta response of inflammation

- and oxidative stress in low-risk term childbirth: the implication of delivery mode. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2017 Dec 6;17:407.
185. Tsuzuki Y, Yamashita Y, Hattori Y, Hua Li G, Akatsuka S, Kotani T, et al. Pain-reducing anesthesia prevents oxidative stress in human term placenta. *J Clin Biochem Nutr* . 2016 Mar 1;58(2):156–60.
 186. Chen J, Gu Y, Shao Z, Luo J, Tan Z. Propofol protects against hydrogen peroxide-induced oxidative stress and cell dysfunction in human umbilical vein endothelial cells. *Mol Cell Biochem*. 2010 Jun;339(1–2):43–54.
 187. Kearns RJ, Shaw M, Gromski PS, Ilidromiti S, Pell JP, Lawlor DA, et al. Neonatal and early childhood outcomes following maternal anesthesia for cesarean section: a population-based cohort study. *Reg Anesth Pain Med* . 2021 Jun 1;46(6):482–9.
 188. Lim G, Facco FL, Nathan N, Waters JH, Wong CA, Eltzschig HK. A Review of the Impact of Obstetric Anesthesia on Maternal and Neonatal Outcomes. *Anesthesiology*. 2018 Jul 1;129(1):192–215.
 189. Tsai PS, Hsu CS, Fan YC, Huang CJ. General anaesthesia is associated with increased risk of surgical site infection after Caesarean delivery compared with neuraxial anaesthesia: a population-based study. *BJA Br J Anaesth*. 2011 Nov;107(5):757–61.
 190. Nordström O, Engström AM, Persson S, Sandin R. Incidence of awareness in total i.v. anaesthesia based on propofol, alfentanil and neuromuscular blockade. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1997;41(8):978–84.
 191. Pandit JJ, Andrade J, Bogod DG, Hitchman JM, Jonker WR, Lucas N, et al. 5th National Audit Project (NAP5) on accidental awareness during general anaesthesia: summary of main findings and risk factors. *Br J Anaesth*. 2014 Oct;113(4):549–59.
 192. Lyons G, Macdonald R. Awareness during Caesarean section. *Anaesthesia*. 1991;46(1):62–4.
 193. Paech MJ, Scott KL, Clavisi O, Chua S, McDonnell N. A prospective study of awareness and recall associated with general anaesthesia for caesarean section. *Int J Obstet Anesth*. 2008 Oct 1;17(4):298–303.
 194. Sobot Novakovic S, Cuk S, Malusic Z, Sandic D, Vranjes D. Accidental Awareness Under General Anesthesia During Cesarean Section: An Observational Study. *Cureus*.;15(4):e37118.
 195. Accidental awareness during general anesthesia - UpToDate. [Internet] [citirano 2024 Sep 24]. Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/accidental-awareness-during-general-anesthesia>

196. Errando CL, Sigl JC, Robles M, Calabuig E, García J, Arocas F, et al. Awareness with recall during general anaesthesia: a prospective observational evaluation of 4001 patients. *Br J Anaesth*. 2008 Aug;101(2):178–85.
197. Wu KL, Wu ZF, Lai MF, Huang YH, Tseng WC, Chen JY, et al. A 10-year Retrospective Analysis on the Incidence of Anesthesia Awareness with Recall in Adult Patients under Total Intravenous Anesthesia. *J Med Sci* . 2020 Aug;40(4):181.
198. Parate LH, Kaur N, Iyer SS, Geetha CR. The Study of Postoperative Recall in Patients under Total Intravenous Anesthesia. *Anesth Essays Res* . 2021;15(2):233–8.
199. Nimmo AF, Absalom AR, Bagshaw O, Biswas A, Cook TM, Costello A, et al. Guidelines for the safe practice of total intravenous anaesthesia (TIVA). *Anaesthesia*. 2019;74(2):211–24.
200. Ke AB, Greupink R, Abduljalil K. Drug Dosing in Pregnant Women: Challenges and Opportunities in Using Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling and Simulations. *CPT Pharmacomet Syst Pharmacol*. 2018 Feb;7(2):103–10.
201. Worcestershire Acute Hospital NHS. [Internet] [citirano 2024 Sep 25]. Dostupno na: <https://apps.worcsacute.nhs.uk/KeyDocumentPortal/Home/DownloadFile/3877>
202. Walker EMK, Bell M, Cook TM, Grocott MPW, Moonesinghe SR. Patient reported outcome of adult perioperative anaesthesia in the United Kingdom: a cross-sectional observational study†. *Br J Anaesth*. 2016 Dec 1;117(6):766f.
203. Bauer M, Böhler H, Aichele G, Bach A, Martin E. Measuring patient satisfaction with anaesthesia: perioperative questionnaire versus standardised face-to-face interview. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2001;45(1):65–72.
204. Christensen T, Kehlet H. Postoperative fatigue. *World J Surg* . 1993;17(2):220–5.
205. Doleman B, Leonardi-Bee J, Heinink TP, Bhattacharjee D, Lund JN, Williams JP. Pre-emptive and preventive opioids for postoperative pain in adults undergoing all types of surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Dec 3;12(12):CD012624.
206. Bjørnstad J, Ræder J. Post-operative pain after caesarean section. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2020 May 4;140(7). English, Norwegian.
207. Marcus H, Gerbershagen H j., Peelen L m., Aduckathil S, Kappen T h., Kalkman C j., et al. Quality of pain treatment after caesarean section: Results of a multicentre cohort study. *Eur J Pain*. 2015;19(7):929–39.
208. Chalasani SH, Gurudatt CL, Ramesh M. Patient satisfaction, outcomes and experience measures in patients receiving general anaesthesia: A prospective questionnaire based observational study. *Indian J Anaesth*. 2022 Mar;66(3):224.

209. Li Y, Su D, Sun Y, Hu Z, Wei Z, Jia J. Influence of different preoperative fasting times on women and neonates in cesarean section: a retrospective analysis. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2019 Mar 29;19(1):104.
210. Yurashevich M, Chow A, Kowalczyk JJ, Traynor AJ, Carvalho B. Preoperative Fasting Times for Patients Undergoing Caesarean Delivery: Before and After a Patient Educational Initiative. *Turk J Anaesthesiol Reanim*. 2019 Aug;47(4):282-286.
211. Fung D, Cohen MM. Measuring Patient Satisfaction with Anesthesia Care: A Review of Current Methodology. *Anesth Analg*. 1998 Nov;87(5):1089.

9. BIOGRAFIJA

Suzana Šobot Novaković rođena je 4. 10. 1981. godine u Bihaću. Osnovnu školu završila je 1996. godine, a srednju medicinsku školu 2000. godine u Banjoj Luci. Medicinski fakultet Univerziteta u Banjoj Luci upisala je školske 2000. godine, a diplomirala 2006. godine sa prosječnom ocjenom 8,88 tokom studija. Bila je stipendista Ministarstva prosvjete Republike Srpske tokom studija i stipendista Fonda „Petar Kočić” Grada Banja Luka tokom srednjoškolskog obrazovanja. U toku studija je bila angažovana kao demonstrator na Katedri za mikrobiologiju Medicinskog fakulteta u Banjoj Luci.

Zaposlena je na Klinici za anesteziju i intenzivno liječenje UKC Republike Srpske u Banjoj Luci od 2008. godine. Specijalistički ispit iz anesteziologije i reanimatologije uspješno je položila 2014. godine. Veći dio svoje kliničke karijere posvetila je oblasti akušerske anestezije, sa posebnim fokusom na primjenu regionalne anestezije u akušerstvu. Pored toga, intenzivno se bavi primjenom tehnika regionalne anestezije u ortopediji, kao i korišćenjem invazivnih procedura u terapiji akutnog i hroničnog bola. Od 2024. godine obavlja staž u užoj specijalizaciji iz Medicine bola na Medicinskom fakultetu u Beogradu, dodatno unapređujući svoje stručno znanje u ovoj oblasti.

Pored kliničkog rada, aktivno doprinosi organizaciji stručnih skupova i edukaciji kroz radionice koje se bave temama akušerske anestezije, regionalne anestezije i primjene ultrazvuka u anesteziji i reanimaciji. Njena posvećenost ovim oblastima ima za cilj unapređenje stručnog znanja i prakse, kao i edukaciju kolega. Od 2022. godine obavlja funkciju generalnog sekretara Udruženja anesteziologa, reanimatologa i intenzivista Republike Srpske (UARIRS), gdje svojim angažmanom doprinosi daljem razvoju struke.

Autor je i koautor nekoliko naučnih i stručnih radova objavljenih u međunarodnim časopisima i učesnik velikog broja međunarodnih i domaćih naučnih i stručnih skupova i kurseva. Udata je i majka sina Filipa.

PRILOZI

PRILOG A

Statistička međugrupna poređenja dužine vremenskih intervala tokom operativnog zahvata

Tabela 41. Prikaz statističkih značajnosti (p) utvrđenih međusobnim poređenjem vrijednosti SF u odnosu na grupe

		p vrijednost	
		spinal	propofol
Interval AO F = 109,995; p < 0,001	spinal		
	propofol	< ,001	
	tiopental-sevofluran	< ,001	,753
Interval AP F = 49,359; p < 0,001	spinal		
	propofol	< ,001	
	tiopental-sevofluran	< ,001	,612
Interval OP F = 3,224; p = 0,045	spinal		
	propofol	,099	
	tiopental-sevofluran	,062	,713
Interval TO F = 2,474; p = 0,090	spinal		
	propofol	,092	
	tiopental-sevofluran	,336	,421
Interval TA F = 336,608; p < 0,001	spinal		
	propofol	< ,001	
	tiopental-sevofluran	< ,001	,573

PRILOG B

Statistička međugrupna poređenja potrošnje terapijskih agenasa tokom operativnog zahvata

Tabela 42. Prikaz statističkih značajnosti (p) utvrđenih međusobnim poređenjem vrijednosti SF u odnosu na grupe

		p vrijednost	
		spinal	propofol
Potrošnja fenilefrina	spinal		
F = 41,292; p < 0,001	propofol	< ,001	
	tiopental-sevofluran	< ,001	,578
Potrošnja kristaloida	spinal		
F = 3,583; p = 0,032	propofol	,031	
	tiopental-sevofluran	,169	,397
Potrošnja oksitocina	spinal		
F = 3,942; p = 0.025	propofol	,818	
	tiopental-sevofluran	,022	,201

PRILOG C

Statistička međugrupna poređenja SAP-a u vremenskim tačkama tokom perativnog zahvata

Tabela 43. Prikaz statističkih značajnosti (p) utvrđenih međusobnim poređenjem vrijednosti SAP-a u odnosu na grupe

		p vrijednost	
		spinal	propofol
SAP prije uvoda u anesteziju F = 0,838; p = 0,436	spinal		
	propofol	,621	
	tiopental-sevofluran	,813	,813
2. minut od uvoda u anesteziju F = 23,065; p < 0,001	spinal		
	propofol	< ,001	
	tiopental-sevofluran	< ,001	,111
4. minut od uvoda u anesteziju F = 19,095; p < 0,001	spinal		
	propofol	< ,001	
	tiopental-sevofluran	< ,001	,148
6. minut od uvoda u anesteziju F = 1,936; p = 0,150	spinal		
	propofol	,163	
	tiopental-sevofluran	,471	,471
8. minut od uvoda u anesteziju F = 0,345; p = 0,709	spinal		
	propofol	1,000	
	tiopental-sevofluran	1,000	1,000
10. minut od uvoda u anesteziju F = 2,686; p = 0,305	spinal		
	propofol	,932	
	tiopental-sevofluran	,137	,137

PRILOG D

Statistička međugrupna poređenja SF-a u vremenskim tačkama tokom perativnog zahvata

Tabela 44. Prikaz statističkih značajnosti (p) utvrđenih međusobnim poređenjem vrijednosti SF-a u odnosu na grupe

		p vrijednost	
		spinal	propofol
SF prije uvoda u anesteziju F = 1,325; p = 0,271	spinal		
	propofol	,752	
	tiopental-sevofluran	,458	,383
2. minut od uvoda u anesteziju F = 16,003; p < 0,001	spinal		
	propofol	< ,001	
	tiopental-sevofluran	< ,001	,152
4. minut od uvoda u anesteziju F = 6,994; p = 0,002	spinal		
	propofol	,005	
	tiopental-sevofluran	,003	,773
6. minut od uvoda u anesteziju F = 5,073; p = 0,008	spinal		
	propofol	,010	
	tiopental-sevofluran	,038	,533
8. minut od uvoda u anesteziju F = 0,073; p = 0,930	spinal		
	propofol	1,000	
	tiopental-sevofluran	1,000	1,000
10. minut od uvoda u anesteziju F = 0,176; p = 0,839	spinal		
	propofol	1,000	
	tiopental-sevofluran	1,000	1,000

PRILOG E

Brice upitnik za ispitivanje intraoperativne svjesnosti

Da li ste očekivali da ćete biti uspavani za ovu operaciju (zaokružite)? DA/NE

1. Čega se posljednjeg sjećate prije uspavlivanja (molimo označite jednu od kućica)?

- | | | | |
|--|--------------------------|----------------------------------|--------------------------|
| - događaja neposredno prije ulaska u operacionu salu | ☐ | - operacione sale | ☐ |
| - da sam sa porodicom | ☐ | - čula sam glasove | ☐ |
| - osjetila sam masku na mom licu | ☐ | - mirisa gasa | ☐ |
| - uboda igle | ☐ | - drugo [molimo napišite ispod]: | ☐ |

2. Prva stvar koje se sjećate nakon buđenja (molimo označite jednu od kućica)?

- | | | | |
|----------------------------------|--------------------------|----------------------------------|--------------------------|
| - čula sam glasove | ☐ | - osjećaj da sam disala na cijev | ☐ |
| - osjetila sam masku na mom licu | ☐ | - osjetila sam bol | ☐ |
| - operacione sale | ☐ | - da sam u sobi za oporavak | ☐ |
| - da sam sa porodicom | ☐ | - da sam u sobi na odjelu | ☐ |
| - ničeg se ne sjećam | ☐ | - intenzivne n jege | ☐ |
| | | - drugo [molimo napišite ispod]: | ☐ |

3. Da li se bilo čega sjećate između uspavlivanja i buđenja (molimo označite kućicu)?

Ne ☐

Da ☐

- | | | | |
|--|--------------------------|--|--------------------------|
| - čula sam glasove | ☐ | - čula sam druge zvukove tokom operacije | ☐ |
| - nisam se mogla pomjeriti ili disati | ☐ | - strah/stres | ☐ |
| - osjetila sam bol | ☐ | - disanje preko cijevi | ☐ |
| - osjetila sam da me operišu ali nije me boljelo | ☐ | - drugo [molimo upišite ispod] | ☐ |

4. Da li ste sanjali u toku operacije (označite kućicu)?

Ne ☐ Da ☐

O čemu ste sanjali [molimo upišite ispod]:

5. Da li su Vas snovi uznemirili (molimo označite kućicu)?

Ne ☐ Da ☐

6. Šta je bila najgora stvar u vezi sa operacijom (molimo označite kućicu)?

- | | | | |
|---------------------------|--------------------------|---|--------------------------|
| - strah | ☐ | - bol | ☐ |
| - period oporavka | ☐ | - nemogućnost obavljanja uobičajenih aktivnosti | ☐ |
| - budnost tokom operacije | ☐ | - drugo [molimo upišite ispod]: | ☐ |
-

PRILOG F

Bauer upitnik za ispitivanje neželjenih efekata anestezije i zadovoljstvo pacijenata anestezijom

Neugodnosti vezane za opštu anesteziju		Ne	Da, umjereno	Da, jako
1.	pospanost i obamrlost	☐	☐	☐
2.	bol na mjestu hirurškog reza	☐	☐	☐
3.	žed	☐	☐	☐
4.	promuklost	☐	☐	☐
5.	bol u grlu	☐	☐	☐
6.	mučnina i povraćanje	☐	☐	☐
7.	osjećaj hladnoće	☐	☐	☐
8.	slaba koncentracija i pamćenje	☐	☐	☐
9.	bol na mjestu davanja anestetika	☐	☐	☐
10.	drhtavica	☐	☐	☐

Zadovoljstvo radom anesteziološkog tima

11. Da li ste bili zadovoljni informacijama koje ste dobili od anesteziologa prije operacije?

☐ veoma zadovoljna
 ☐ zadovoljna
 ☐ nezadovoljna
 ☐ veoma nezadovoljna

12. Da li ste bili zadovoljni načinom buđenja iz anestezije?

☐ veoma zadovoljna
 ☐ zadovoljna
 ☐ nezadovoljna
 ☐ veoma nezadovoljna

13. Da li ste bili zadovoljni kontrolom bola nakon operacije?

☐ veoma zadovoljna
 ☐ zadovoljna
 ☐ nezadovoljna
 ☐ veoma nezadovoljna

14. Da li ste bili zadovoljni kontrolom mučnine i povraćanja nakon operacije?

☐ veoma zadovoljna
 ☐ zadovoljna
 ☐ nezadovoljna
 ☐ veoma nezadovoljna

15. Da li ste bili uopšteno zadovoljni njegom od strane anesteziološkog tima?

☐ veoma zadovoljna
 ☐ zadovoljna
 ☐ nezadovoljna
 ☐ veoma nezadovoljna

Izjava 1

IZJAVA O AUTORSTVU

**Izjavljujem
da je doktorska disertacija**

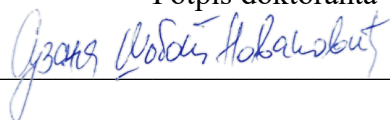
"Uticaj ciljano kontrolisane infuzije propofola na fetalni oksidativni stres u toku anestezije za carski rez"

"The impact of target-controlled infusion of propofol on fetal oxidative stress during anesthesia for cesarean section"

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada,
- da doktorska disertacija, u cjelini ili u dijelovima, nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova,
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršila autorska prava i koristila intelektualnu svojinu drugih lica.

U Banjoj Luci, decembar 2024.

Potpis doktoranta



Izjava 2

Izjava kojom se ovlašćuje Univerzitet u Banjoj Luci da doktorsku disertaciju učini javno dostupnom

Ovlašćujem Univerzitet u Banjoj Luci da moju doktorsku disertaciju pod naslovom

" Uticaj ciljano kontrolisane infuzije propofola na fetalni oksidativni stres u toku anestezije za carski rez "

koja je moje autorsko djelo, učini javno dostupnom.

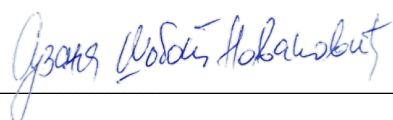
Doktorsku disertaciju sa svim priložima predala sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u digitalni repozitorijum Univerziteta u Banjoj Luci mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučila.

1. Autorstvo
2. Autorstvo-nekomercijalno
3. Autorstvo - nekomercijalno - bez prerade
- 4. Autorstvo - nekomercijalno - dijeliti pod istim uslovima**
5. Autorstvo - bez prerade
6. Autorstvo - dijeliti pod istim uslovima

U Banjoj Luci, decembar 2024.

Potpis doktoranta



Izjava 3

Izjava o identičnosti štampane i elektronske verzije doktorske disertacije

Ime i prezime autora Suzana Šobot Novaković

Naslov rada Uticaj ciljano kontrolisane infuzije propofola na fetalni oksidativni stres u
toku anestezije za carski rez sistema

Mentor Prof. dr Dragana Lončar-Stojiljković

Izjavljujem da je štampana verzija moje doktorske disertacije identična elektronskoj verziji koju sam predala za digitalni repozitorijum Univerziteta u Banjoj Luci.

U Banjoj Luci, decembar 2024. godine

Potpis doktoranta

