



Univerzitet u Novom Sadu

Medicinski fakultet

Doktorske studije

**UTICAJ NAČINA POROĐAJA I VRSTE AKUŠERSKE
ANESTEZIJE NA OKSIDATIVNI STRES I
KOMPLIKACIJE KOD NOVOROĐENČADI I
PORODILJA**

Doktorska disertacija

Mentor: Prof. dr Biljana Drašković

Kandidat: Goran Rakić

Novi Sad, 2014. godine

UNIVERZITET U NOVOM SADU
MEDICINSKI FAKULTET

KLJUČNA DOKUMENTACIJSKA INFORMACIJA

Redni broj: RBR	
Identifikacioni broj: IBR	
Tip dokumentacije: TD	Monografska dokumentacija
Tip zapisa: TZ	Tekstualni štampani materijal
Vrsta rada (dipl., mag., dokt.): VR	Doktorska disertacija
Ime i prezime autora: AU	Asist.dr Goran Rakić
Mentor (titula, ime, prezime, zvanje): MN	Prof. dr Biljana Drašković, redovni profesor Medicinskog fakulteta u Novom Sadu
Naslov rada: NR	Uticaj načina porođaja i vrste akušerske anestezije na oksidativni stres i komplikacije kod novorođenčadi i porodilja
Jezik publikacije: JP	Srpski (latinica)
Jezik izvoda: JI	srp. / eng.
Zemlja publikovanja: ZP	Srbija
Uže geografsko područje: UGP	Vojvodina
Godina: GO	2014.
Izdavač: IZ	autorski reprint
Mesto i adresa: MA	21000 Novi Sad, Srbija, Hajduk Veljkova 3
Fizički opis rada: FO	(broj poglavlja 8/ tabela 25/ stranica 115/ slika 35/ referenci 217/ priloga 3)
Naučna oblast: NO	Medicina
Naučna disciplina: ND	Anesteziologija

Predmetna odrednica, ključne reči: Carski rez; Oksidativni stres; Opšta anestezija; Spinalna anestezija; Apgar skor; Obstetričke porođajne komplikacije
PO 618.5:616-008.9
UDK U biblioteci Medicinskog fakulteta u Novom Sadu, 21000
Čuva se: Novi Sad, Srbija, Hajduk Veljkova 3
ČU
Važna napomena: Nema
VN

Izvod:
IZ

Uvod: Porođaj, iako fiziološki čin, praćen je stresnim odgovorom majke i novorođenčeta. Način porođaja kao i vrsta akušerske anestezije, mogu imati uticaj na nivo oksidativnog stresa. Nekomplikovani vaginalni porođaj izlaže porodilju i novorođenče stanju povećanog oksidativnog stresa. Završavanje trudnoće carskim rezom sve je češće, a savremena akušerska anestezija prednost daje spinalnoj anesteziji. Direktni efekti anestezije na neonatalni ishod, komplikacije vezane za porodilju i novorođenče, kao i oksidativni stres koji se javlja u toku porođaja nisu istraživani u našoj sredini. Aktivnost antioksidativnog enzima GPx na porođaju kod novorođenčadi je nedovoljno obrađena u stručnoj svetskoj literaturi, a kod porodilja je nepoznata.

Cilj istraživanja: Utvrditi uticaj načina porođaja i tipa akušerske anestezije na nivo oksidativnog stresa i komplikacije kod novorođenčadi i majki.

Metodologija: Klinički prospektivno istraživanje je sprovedeno na Klinici za ginekologiju i akušerstvo Kliničkog centra Vojvodine u Novom Sadu. Istraživanjem je obuhvaćeno 150 zdrave, ročne novorođenčad rođena planiranim carskim rezom u opštoj ili spinalnoj anesteziji i prirodnim putem, kao i 150 njihovih majki. U zavisnosti od načina porođaja i vrste akušerske anestezije novorođenčad i porodilje su podeljeni u šest grupa po 50. Kod svih šest ispitivanih grupa uzimana je venska krv, nekoliko minuta nakon porođaja i laboratorijski su određeni markeri oksidativnog stresa (TBARS i GPx), laktati i gasne analize. Praćeno je i procenjivano opšte stanje i potencijalne komplikacije novorođenčadi i porodilja tokom porođaja i hospitalizacije.

Rezultati: Vrednosti Apgar skora posle 1. i 5. minuta su bile statistički značajno bolje ($p < 0,01$) kod novorođenčadi koja su rođena carskim rezom u spinalnoj anesteziji. Najveću koncentraciju TBARS i najmanju GPx su imala novorođenčad i njihove majke iz grupe prirodnog porođaja. Najniže vrednosti TBARS su imala novorođenčad i njihove majke iz grupe spinalne anestezije, dok je koncentracija GPx bila najviša u grupi opšte anestezije. Novorođenčad su imali veće vrednosti markera oksidativnog stresa od njihovih majki. Najčešće komplikacije kod porodilja su bile hipotenzija u spinalnoj i PDPH u opštoj anesteziji. Statistički značajno ($p < 0,001$) jači postporođajni bol su osećale porodilje koje su porođene prirodnim putem, a najmanji carskim rezom u spinalnoj anesteziji.

Zaključak: Markeri oksidativnog stresa, klinički i laboratorijski parametri, kod novorođenčadi i porodilja, ukazuju na prednost izbornog carskog reza nad prirodnim porođaje, kao i spinalne anestezije nad opštom.

Datum prihvatanja teme od strane 13.07.2012.

NN veća:

DP

Datum odbrane:

DO

Članovi komisije:

(ime i prezime / titula / zvanje /
naziv organizacije / status)

KO

Predsednik: _____

Član: _____

Član: _____

Član: _____

Član: _____

University of Novi Sad
ACIMSI
Key word documentation

Accession number:
ANO
Identification number:
INO
Document type: Monograph documentation
DT
Type of record: Textual printed material
TR
Contents code: Ph.D. thesis
CC
Author: Goran Rakić, MD
AU
Mentor: Prof. Biljana Drašković, MD, PhD
MN
Title: The effect of mode of delivery and type of obstetric
TI anesthesia on oxidative stress and complications infant and
maternal
Language of text: Serbian
LT
Language of abstract: Serbian/English
LA
Country of publication: Serbia
CP
Locality of publication: Vojvodina
LP
Publication year: 2014
PY
Publisher: Author reprint
PU
Publication place: 21000 Novi Sad, Srbija, Hajduk Veljkova 3
PP
Physical description: chapters 8/ pages 115/ tables 25/ figures 35/ literature
PD quotation 217 / annex 3
Scientific field: Medicine
SF
Scientific discipline: Anaesthesiology
SD

Subject, Key words	Cesarean Section; Oxidative Stress; Anesthesia, General;
SKW	Anesthesia, Spinal; Apgar Score; Obstetric Labor
UC	618.5:616-008.9
Holding data:	Library of Faculty of Medicine Novi Sad, 21000 Novi Sad,
HD	Serbia, Hajduk Veljkova 3
Note: N	None

Abstract:
AB

Introduction: birth, although a physiological act, it is followed by the stress response from mothers and newborns. The mode of delivery and the type of obstetrical anesthesia may affect the level of oxidative stress. Uncomplicated vaginal delivery exposes mothers and newborns to a state of increased oxidative stress. Ending the pregnancy by cesarean section has become more common, and the modern spinal anesthesia is preferred to obstetric anesthesia. Direct effects of anesthesia on neonatal outcome, complications related to the birth and the newborn, as well as the oxidative stress that occurs during childbirth, have not been not studied in our community. The activity of the GPx enzyme in infants at birth has been insufficiently addressed in the professional written material it the world in general, and in pregnant women it is unknown.

Aim: To determine the effect of mode of delivery and the type of obstetric anesthesia at the level of oxidative stress and complications in newborns and mothers.

Methods: A prospective clinical study was conducted at the Department of Gynecology and Obstetrics, Clinical Center of Vojvodina in Novi Sad. The study included 150 healthy, term infants, delivered by a planned cesarean section with general or spinal anesthesia, as well as in a natural way, and their 150 mothers. Depending on the mode of delivery and the type of obstetric anesthesia, the newborns and mothers were divided into six groups of 50. In all six tested groups, venous blood samples were taken a few minutes after the birth, together with certain laboratory markers of oxidative stress (TBARS and GPx), lactate and gas analysis. The general condition and potential complications of the newborns and mothers during childbirth and hospitalization were monitored and evaluated.

Results : The values of Apgar score after 1 and 5 minutes were significantly higher ($p < 0.01$) in infants who were born by cesarean section under spinal anesthesia . The highest concentration of TBARS and the lowest concentration of GPx were present in infants who were born naturally. The lowest TBARS values had newborns and their mothers from the group of spinal anesthesia, while the concentration of GSH was highest in the group of general anesthesia. The newborns had higher values of markers of oxidative stress than their mothers. The most common complications were maternal hypotension in spinal and general anesthesia in PDPH. Statistically, a significantly ($p < 0.001$) higher postpartum pain was experienced by the mothers who delivered their babies naturally and the lowest by those who gave birth by caesarean section under spinal anesthesia.

Conclusions: The markers of oxidative stress, clinical and laboratory parameters in newborns and mothers, indicate the advantages of the electoral caesarean section over a natural birth, and those of spinal anesthesia over general anesthesia.

Accepted on Scientific Board on: 13.07.2012.

AS

Defended:

DE

Thesis Defend Board:

DB

President: _____

Member: _____

Member: _____

Member: _____

Member: _____

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. Oksidativni Stres.....	1
1.1.1. Stvaranje slobodnih radikala u organizmu	1
1.1.1.1. Reaktivne vrste kiseonika	2
1.1.1.2. Mehanizam delovanja slobodnih radikala	2
1.1.2. Antioksidativna zaštita	2
1.1.2.1. Enzimi antioksidativne odbrane	3
1.1.2.2. Neenzimski antioksidansi	5
1.1.3. Oksidativni stres	5
1.1.3.1. Oksidaciono oštećenje lipida (lipidna peroksidacija)	6
1.1.3.2. Oksidaciono oštećenje proteina	7
1.1.3.2. Oksidaciono oštećenje DNK	8
1.1.4. Oksidativni stres i bolesti povezane sa slobodnim radikalima	9
1.1.5. Oksidativni stres i bolesti povezane sa slobodnim radikalima kod novorođenčadi	9
1.1.6. Uticaj načina porođaja na oksidativni stres i antioksidativni status	10
1.2. Anestezija za carski rez	10
1.2.1. Fiziološke promene u trudnoći od značaja za anesteziju	11
1.2.2. Efekat anestetika i drugih lekova tokom porođaja	13
1.2.3. Opšta anestezija za carski rez	16
1.2.4. Spinalna anestezija za carski rez	17
1.2.5. Komplikacije Anestezije	18
1.2.5.1. Komplikacije spinalne anestezije	18
1.2.5.1. Komplikacije opšte anestezije	21
1.2.6. Uticaj načina porođaja i vrste anestezije na novorođenčad na rođenju	23
2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA I RADNA HIPOTEZA	26
2.1. Ciljevi	26
2.2. Osnovne hipoteze od kojih se u istraživanju polazi	26
3. MATERIJAL I METODE	27
3.1. Uzorak	27
3.2. Metodologija istraživanja	28
3.3. Uzimanje i uzorkovanje materijala	30
3.4. Statistička obrada podataka	31

4. REZULTATI	33
4.1. Demografske karakteristike novorođenčadi i porodilja	33
4.2. Procena stanja novorođenčadi u odnosu na način porođaja i vrstu akušerske anestezije	34
4.2.1. Apgar skor	34
4.2.2. Srčana frekvenca novorođenčadi	35
4.2.3. Arterijski krvni pritisak	35
4.2.4. Saturacija hemoglobina kiseonikom (SpO ₂)	36
4.2.5. Respiratorna frekvenca	37
4.2.6. Boja kože novorođenčadi	38
4.2.7. Mišićni tonus i refleksi	39
4.2.8. Prvo uzimanje obroka i laktacija	39
4.2.9. Problemi i komplikacije kod novorođenčadi	40
4.2.10. Dužina hospitalizacije	41
4.3. Vrednosti gasnih analiza novorođenčadi u odnosu na način porođaja i vrstu akušerske anestezije	41
4.3.1. pH vrednosti	42
4.3.2. Bazni ekces kod novorođenčadi	43
4.3.3. Laktati	45
4.3.4. Vrednosti parcijalnog pritiska kiseonika (PaO ₂)	47
4.3.5. Vrednosti parcijalnog pritiska ugljen-dioksida (PaCO ₂)	48
4.3.6. Korelacija Apgar skora i gasnih analiza kod novorođenčadi	50
4.4. Praćenje markera oksidativnog stresa kod novorođenčadi	52
4.4.1. Koncentracija TBARS	52
4.4.2. Glutation peroksidaza (GPx)	53
4.5. Porodilje	56
4.5.1. Klinički parametri kod porodilja	56
4.5.2. Gasne analize kod porodilja	58
4.5.3. Praćenje markera oksidativnog stresa kod porodilja	60
4.5.3.1. Koncentracija TBARS kod porodilja	60
4.5.3.2. Koncentracija GPx kod porodilja	61
4.6. Korelacija između markera oksidativnog stresa kod porodilja i njihove novorođenčadi	63
4.6.1. Korelacija između TBARS kod kod porodilja i njihove novorođenčadi u odnosu na način porođaja i vrstu akušerske anestezije	63
4.6.2. Korelacija između GPx kod kod porodilja i njihove novorođenčadi u odnosu na način porođaja i vrstu akušerske anestezije	65
4.6.3. Korelacija između koncentracija TBARS i GPx kod novorođenčadi	67
4.6.4. Korelacija između koncentracija TBARS i GPx kod porodilja	69
4.7. Praćenje postporođajnog toka kod porodilje	71
4.7.1. Procena postporođajnog bola	71
4.7.2. Komplikacije kod porodilja	73

5. DISKUSIJA	75
5.1. Apgar skor i gasne analize kod novorođenčadi i porodilja	75
5.2. Oksidativni stres kod novorođenčadi i porodilja	79
5.3. Komplikacije anestezije za carski rez i postporođajni bol	86
5.4. Postoperativni boravak u bolnici	90
6. ZAKLJUČAK	91
7. LITERATURA	93
8. PRILOG	110

LISTA SKRAĆENICA

ROS	slobodni kiseonični radikali
RNS	slobodni radikali azota
ATP	adenozin trifosfat
AOS	sistem zaštite od oksidacionih oštećenja
DNK	dezoksi ribonukleinska kiselina
MAC	minimalna alveolarna koncentracija
OA	opšta anestezija
TRI	tranzitorna radikularna iritacija
SOD	superoksid dizmutaza
GPx	glutation peroksidaza
GT	glutation-s-transferaza
GR	glutation reduktaza
GSH	glutation
OS	oksidativni stres
MDA	malondialdehid
TBARS	tiobarbiturna kiselina
LA	lokalni anestetici
KVS	kardiovaskularni sistem
CNS	centralni nervni sistem
EKG	elektrokardiogram
VAS	vizuelno-analogna skala
PDPH	postpunkciona glavobolja
POMP	postoperativna mučnina i povraćanje
P	srčana frekvenca
TA	krvni pritisak
AS	Apgar skor

GS	gestaciona starost
PaCO ₂	parcijalni pritisak ugljen dioksida
PaO ₂	parcijalni pritisak kiseonika
SpO ₂	saturacija hemoglobina kiseonikom
EtCO ₂	koncentracija ugljendioksida na kraju ekspirijuma
N	veličina ukupnog uzorka
X	prosečna vrednost (aritmetička sredina)
SD	standardna devijacija
95% IP	95% interval poverenja
r	Pirsonov korelacioni koeficijent
R	koeficijent multiple korelacije
F	realizovani nivo značajnosti
p	statistička značajnost

1. UVOD

Porodaj, iako fiziološki čin, praćen je stresnim odgovorom kako majke tako i novorođenčeta. Poslednjih godina, posebno interesovanje medicinske javnosti usmereno je na procenu stepena oksidativnog stresa tokom porođaja. Porodaj je proces povezan sa visokim stepenom stresa, a literaturni podaci pokazuju da način porođaja kao i vrsta akušerske anestezije, mogu imati uticaj na nivo oksidativnog stresa kako kod majki tako i kod novorođenčadi (1,2).

1.1. Oksidativni stres

Tokom normalnog metabolizma ćelije stvaraju se visokoreaktivni molekuli-slobodni radikali. Slobodni radikali su molekuli ili delovi molekula koji imaju jedan ili više slobodnih elektrona u atomskim ili molekularnim orbitama što ih čini veoma reaktivnim. Jednom produkovan slobodni radikal ima osobinu prostornog i vremenskog širenja uz pojačavanje efekta. Ova propagacija se ogleda u nastanku sekundarnih slobodnih radikala koji nastavljaju da šire kaskadu lančanih reakcija. U reakciji sa biomolekulima slobodni radikali remete ćelijsku morfologiju, funkciju, jonsku homeostazu i enzimsku aktivnost (3). Najvažniji slobodni radikali u živim sistemima su slobodni kiseonični radikali (ROS, eng. reactive oxygen species) i slobodni radikali azota (RNS, eng. reactive nitrogen species) (4,5).

1.1.1 Stvaranje slobodnih radikala u organizmu

U biološkim sistemima, slobodni radikali se stvaraju raskidanjem kovalentnih veza ili transferom elektrona u brojnim biohemijskim reakcijama: tokom procesa oksidativne fosforilacije u mitohondrijama, u inflamaciji tokom procesa fagocitoze, u reakcijama biotransformacije egzogenih i endogenih supstrata u endoplazmatskom retikulumu, u enzimskim reakcijama koje katalizuju oksidaze, u različitim nefiziološkim uslovima kao što su ishemija, hipoksija, reperfuzija i pri pojačanoj fizičkoj aktivnosti (6,7,8)

Glavno mesto stvaranja slobodnih radikala kiseonika u ćeliji su mitohondrije. U ćelijama koje sadrže mitohondrije u prisustvu molekuskog kiseonika odvija se proces oksidativne fosforilacije ili tkivnog disanja. Tokom ovog procesa, preko 90% kiseonika redukuje se do vode, sukcesivnim primanjem četiri elektrona od transportnog sistema elektrona, a energija oslobođena u toku transporta elektrona koristi se za sintezu ATP-a. Tokom ćelijskog disanja oko 2% kiseonika ne podleže potpunoj redukciji do H₂O, odnosno učestvuje u stvaranju ROS (9).

1.1.1.1. Reaktivne vrste kiseonika

Od brojnih ROS koji nastaju tokom oksidativnih procesa u aerobnim organizmima najznačajniji su: superoksid anjon radikal (O₂⁻), hidroksil radikal (OH[•]), vodonik peroksid (H₂O₂) i „singlet“ kiseonik (4,10).

1.1.1.2 Mehanizam delovanja slobodnih radikala

Usled težnje da spare nesparene elektrone u poslednjoj orbitali, ROS se ponašaju kao jaki oksidacioni agensi (11). U reakciji sa donorom elektrona, ROS dobijaju elektron i gube karakter ROS, a supstrat se oksidiše i postaje ROS druge generacije. Inicijalno stvoreni primarni ROS započinju lančane reakcije radikalskog tipa sa različitim klasama biomolekula (4). Direktnim ili indirektnim delovanjem ROS oštećuju sve klase biomolekula (proteine, lipide, hromatinski materijal), ili menjaju signalnu transdukciju i ekspresiju gena, te na taj način doprinose patološkim procesima u organizmu (12,13)

1.1.2. Antioksidativna zaštita

Sistem zaštite od oksidacionih oštećenja - AOS (eng. *antioxidative sistem*) stvoren je tokom procesa evolucije kod svih aerobnih organizama kako bi se sprečila, ograničila ili popravila oštećenja nastala delovanjem reaktivnih vrsta kiseonika. Ovim sistemom organizam se štiti od štetnog dejstva kao i nekontrolisanog stvaranja kiseoničkih radikala u metaboličkim procesima ili ih drži u niskim koncentracijama u organizmu (14).

Antioksidansi su definisani kao supstance koje prisutne u malim koncentracijama, u poređenju sa supstratom koji se oksidiše, značajno odlažu ili sprečavaju oksidaciju supstrata (3).

Antioksidativni sistem podrazumeva:

- Primarne antioksidanse (superoksid dizmutaza, glutation peroksidaza, ceruloplazmin, transferin) koji sprečavaju stvaranje novih slobodnih radikala.

- Sekundarne antioksidanse (vitamin E, vitamin C, mokraćna kiselina, bilirubin, albumin) koji neutrališu novo formirane slobodne radikale pre nego što pokrenu lančani niz reakcija.
- Tercijarne antioksidanse (enzimi za reparaciju DNK) koji obnavljaju ćelijske strukture oštećene slobodnim radikalima.

Sistem antioksidativne zaštite podrazumeva enzimsku i neenzimsku antioksidativnu zaštitu. U enzimске antioksidanse spadaju: superoksid dizmutaza SOD (Cu, ZnSOD, MnSOD i ECSOD); katalaza; glutation peroksidaza (GPx; PH GSP-Px); glutation-s-transferaza (GT) i glutation reduktaza (GR) (15).

Neenzimska komponenta obuhvata liposolubilne i hidrosolubilne antioksidanse. Najpoznatiji liposolubilni antioksidansi su: vitamin E, vitamin A, karotini, koenzim Q. U hidrosolubilne antioksidanse spadaju: vitamin C, glutation (GSH), cistein, albumin, transferin, feritin, ceruloplazmin, bilirubin i drugi (6, 15)

1.1.2.1. Enzimi antioksidativne odbrane

Uloga enzima AOS je u biotransformaciji primarnih i sekundarnih ROS (O_2 i H_2O_2 , R, RO i ROO) u manje aktivna jedinjenja, kao i u obezbeđivanju dovoljne količine redukcionih ekvivalenata u ćeliji, neophodnih za prevenciju razvoja oksidativnog stresa (OS).

Od enzima AOS najznačajniji su: superoksid dizmutaza (SOD), katalaza, glutation peroksidaza (GPx), glutation reduktaza (GR) i glutation-s transferaza (14)

Superoksid-dizmutaza (SOD)

Superoksid dizmutaza predstavlja osnovnu komponentu enzimskog antioksidativnog sistema zaštite. Izolovali su je McCord i Fridovich 1969. iz govedih eritrocita (16). Kod sisara postoje tri izoforme superoksid dizmutaze: bakar, cink superoksid dismutaza (Cu, Zn SOD), mangan-zavisna superoksid dismutaza (Mn SOD) i ekstracelularna superoksid dismutaza (EC SOD).

Superoksidna dizmutaza (SOD) je metaloenzim, prisutan u svim tkivima (mozak, jetra, srce i bubrezi), kao i u telesnim tečnostima (krvna plazma). Katalizuje reakciju dismutacije superoksid anjon radikala (O_2^-) u manje reaktivan vodonik peroksida (H_2O_2) i molekularni kiseonik (O_2), uz promenu redoks statusa metalnog jona (Cu ili Mn) u aktivnom centru (6).

Katalaza

Katalaza je enzim široko rasprostranjen u organizmu čoveka, a najveća aktivnost mu je u jetri i bubrezima. Nalazi se u peroksizomima i citozolu, dok je u eritrocitima katalaza citoplazmatski enzim. Osnovna uloga katalaze je razlaganje vodonik peroksida (H_2O_2) do vode i molekularnog kiseonika. Katalaza velikom brzinom prevodi visoke koncentracije H_2O_2 u molekularni kiseonik i vodu. Ova reakcija je dvostepena i zahteva vezivanje dva molekula H_2O_2 za katalazu, te se ova reakcija ne odvija pri niskim koncentracijama H_2O_2 . Pri niskim koncentracijama H_2O_2 i normalnim vrednostima glutaciona (GSH), dominira glutation peroksidaza u razgradnji vodonik peroksida (4,6,13).

Glutation peroksidaza (GSH-Px)

Glutation peroksidaza (GPx) je najrasprostranjeniji enzim sa peroksidnom aktivnošću. Opisana je 1957. godine od strane Mills-a i Randle-a, kao eritrocitni enzim, dok je kasnije potvrđena njena aktivnost i u drugim tkivima (14).

GPx se nalazi u svim tkivima sisara, a najzastupljeniji je u eritrocitima, jetri i plućima. Po strukturi je tetramer, a u aktivnom centru atoma poseduje oligoelement selen u obliku selenocisteina. Glutation peroksidaza je lokalizovana u citosolu i mitohondrijama i ima ulogu u redukciji vodonik peroksida (H_2O_2). Katalizuje glutacionu zavisnu redukciju vodonik peroksida (H_2O_2) do vode. U reakciji sa H_2O_2 redukovani oblik glutaciona (GSH) prelazi u oksidovani oblik (GSSG) i pri tome nastaje voda. Glutation peroksidaza može da katalizuje i GSH zavisnu redukciju lipidnih peroksida (LOOH) do odgovarajućih alkohola (LOH). GPx ima ključnu ulogu u redukciji niskih koncentracija H_2O_2 pri normalnim vrednostima koncentracije redukovanog glutaciona i tada pokazuje veću aktivnost od katalaze (15).

Glutation reduktaza

Glutation reduktaza je enzim koji je uključen u sistem AOS time što redukcijom GSSG obezbeđuje dovoljne količine GSH i njena funkcija je regulisana redoks statusom ćelije. Intracelularni odnos oksidovanog i redukovanog glutaciona (GSSG/GSH) je odraz oksidativnog stanja ćelije i pokazatelj detoksikacionih kapaciteta ćelije. Aktivnost GR reflektuje fiziološke potrebe ćelije, pogotovo u OS (4).

Glutation-S-transferaza (GST)

Glutation S-transferaza (GST) obuhvata familiju koju sačinjavaju brojni izoenzimi. Nalazi se u mitohondijama i mikrozmima, a uloga im je da katalizuju reakcije redukcije organskih hidroperoksida.

1.1.2.2. Neenzimski antioksidansi

Neenzimski antioksidanti su strukturno veoma različiti, a prema afinitetu i rastvorljivosti u lipidima dele se na:

1. **liposolubilne** - deluju na nivou lipidnog sloja ćelijskih membrana, membrana subćelijskih organela i unutar serumskih proteina.
2. **hidrosolubilne** - deluju u vodenoj fazi, pri čemu stvaraju interakcije sa liposolubilnim antioksidansima na graničnoj površini membrane.

Najpoznatiji liposolubilni antioksidansi su: vitamin E, vitamin A, karotini, koenzim Q. U hidrosolubilne antioksidanse spadaju: vitamin C, glutation, cistein, albumin, transferin, feritin, ceruloplazmin, bilirubin i drugi (14).

1.1.3. Oksidativni stres

Oksidativni stres predstavlja narušenu ravnotežu između produkcije reaktivnih vrsta kiseonika (ROS) na jednoj i sistema zaštite od oksidacionih oštećenja (AOS), na drugoj strani (3). Ovakvo stanje dovodi do potencijalnih oštećenja lipida, proteina, nukleinskih kiselina, ugljenih hidrata i drugih složenih biološki važnih molekula.

Tokom normalnog metabolizma ćelije stvaraju se male količine ROS. U niskim koncentracijama oni imaju fiziološku ulogu u zaštiti ćelija od različitih štetnih uticaja kao i ulogu u intracelularnoj komunikaciji (17).

U fiziološkim uslovima ćelije i tkiva se nalaze u stanju redoks homeostaze ako su kapaciteti stvaranja i neutralizacije ROS stalni i u ravnoteži. Međutim, ukoliko se naruši ravnoteža između stvaranja i uklanjanja slobodnih radikala razvija se oksidativni stres (10).

Još uvek se ne može sa sigurnošću tvrditi da li su oštećenja prouzrokovani ROS metabolički incident, normalan fiziološki proces, genetski poremećaj ili posledica poremećene homeostaze (4). Jednom pokrenut lanac reakcija SR ima osobinu prostornog i vremenskog širenja uz pojačavanje efekta. Ova propagacija se ogleda u nastanku sekundarnih SR koji dalje nastavljaju da šire kaskadu lančanih reakcija. Stanje oksidativnog stresa dovodi do potencijalnih oštećenja lipida, proteina, nukleinskih kiselina, ugljenih hidrata i drugih biološki važnih molekula (18).

1.1.3.1. Oksidaciono oštećenje lipida (lipidna peroksidacija)

Lipidna peroksidacija je oksidativno oštećenje koje zahvata ćelijske membrane, lipoproteine i druge molekule koji sadrže lipide u uslovima postojanja oksidativnog stresa (6). Od sredine prošlog veka veliki broj istraživača, se bavio istraživanjima u cilju pojašnjenja samog mehanizma i značaja procesa lipidne peroksidacije (19).

Usled visoke zastupljenosti lipida, membrane ćelija i subćelijskih organela predstavljaju mesto gde otpočinje oksidativno oštećenje lipida. Ćelijska membrana je lipoproteinska struktura građena od proteina (oko 60%), lipida (oko 40%) i ugljenih hidrata (oko 1%). Lipidnu komponentu čine: fosfolipidi, holesterol i glikolipidi, u kojima su najčešće prisutne masne kiseline sa dvostrukim vezama u cis konfiguraciji. Arahidonska kiselina sa najvećim brojem dvostrukih veza predstavlja najosetljiviji supstrat za proces lipidne peroksidacije (4).

Oštećenje ćelijske membrane ima za posledicu poremećaj barijerne funkcije, povećanu propustljivost za jedno i dvovalentne jone, inaktivaciju membranskih enzima i gubitak integriteta membrane, što sve ukupno dovodi do vitalnih ćelijskih poremećaja i na kraju do smrti ćelije. U živim sistemima do lipidne peroksidacije dolazi preko tri mehanizma: dejstvom slobodnih radikala, neenzimskim mehanizmima (bez dejstva slobodnih radikala) i enzimskom oksidacijom. S obzirom na to da je predmet našeg istraživanja dejstvo slobodnih radikala, taj mehanizam je detaljnije i opisan. Slobodni radikali prvenstveno utiču na nezasićene slobodne masne kiseline ćelijske membrane. Najaktivniji slobodni radikal u tom smislu je hidroksil radikal (HO) (20).

LPO je lančana reakcija koja se odvija kroz tri faze: inicijacija, propagacija i terminacija. Inicijalnu fazu mogu da započnu hidroksilni radikal, singlet kiseonik i perhidroksi radikal. Tokom ove faze dolazi do oksidacije nezasićene masne kiselin pri čemu nastaje lipidni radikal (L_1). U fazi propagacije dolazi do reakciju lipidnog radikala (L_1) sa molekularnim kiseonikom (O_2) pri čemu nastaju peroksi radikal (L_1OO), koji predstavlja ključni reaktivni radikal ove faze LPO. Peroksi

radikal je nosilac dalje propagacije lipidne peroksidacije koji dalje reaguje sa sledećom masnom kiselinom. Na ovaj način nastaje lipidni hidroperoksid (LOOH) i novi lipidni radikal (18). Lipidna peroksidacija se završava pretvaranjem lipidnog hidroperoksida (LOOH) u sekundarne produkte lipidne peroksidacije (kratkolančani isparljivi ugljovodonici, aldehidi i endoperoksidi), koji se dalje razgrađuju do krajnjih produkata kao što je malondialdehid (MDA). Malondialdehid se pojavljuje u plazmi i urinu. U poslednjih 20 godina je priznat kao validan marker lipidne peroksidacije i najčešće je određivani pokazatelj intenziteta lipidne peroksidacije i oksidacionog stresa (21,22).

Malondialdehid se obično detektuje indirektnim putem, najčešće merenjem supstance koja reaguje sa tiobarbiturnom kiselinom (Tiobarbituric Acid Reactive Substances -TBARS) u plazmi i eritrocitima. Merenje TBARS, indeksa lipidne peroksidacije, prvi put je sproveo Yagi 1976. godine, a suština metode je reakcija MDA sa dve molekule tiobarbiturne kiseline pri čemu nastaje kompleks koji se može meriti spektrofotometrijski (532 nm) ili fluorometrijski (23)

Proces peroksidacije lipida predstavlja patološki supstrat u brojnim bolestima, pri čemu u aterogenezi i ishemično reperfuzionim oštećenjima predstavlja jedan od neposrednih uzroka bolesti (24).

1.1.3.2. Oksidaciono oštećenje proteina

Slobodni kiseonički radikali mogu delovati direktno na proteine ili indirektno oksidacijom drugih vrsta molekula. Aminokiseline kao osnovne jedinice proteina, su mesta na kojima se odvijaju reakcije oksidativnog oštećenja proteina. Tokom oksidativne modifikacije proteina dolazi do promene njihove primarne, sekundarne i tercijarne struktura, pri čemu se remeti njihova funkcija (25,26).

Mnoga istraživanja su pokazala da je oksidativna modifikacija proteina udružena sa brojnim patološkim stanjima. Najčešća oboljenja gde je oksidativna modifikacija proteina jedan od glavnih metaboličkih supstrata patološkog poremećaja su: adultni respiratorni distress sindrom, akutni pankreatitis, katarakta, reumatoidni artritis i bronhopulmonalna displazija novorođenčadi (6)

U procesu oksidativne modifikacije proteina nastaju protein karbonili (PCO), koji predstavljaju markere oksidacije proteina, odnosno markere oksidativnog stresa (27,28).

1.1.3.3. Oksidaciono oštećenje DNK

Oksidativna modifikacija DNK dovodi do promene strukture DNK, što predstavlja osnovu genetskih oštećenja. Zbog toga, DNK molekul predstavlja biološki najznačajnije ciljno mesto za delovanje slobodnih radikala (6,28)

Najizraženija oksidativna modifikacija DNK nastaje dejstvom hidroksilnog radikali, a kao posledica nastaje: odvijanje i cepanje lanaca DNK, hidroksilacija konstitutivnih baza u molekulu DNK, interakcija baza unutar jedne spirale DNK, interakcija baza između dve različite DNK spirale i oksidaciona modifikacija dezoksiriboze.

1.1.4. Oksidativni stres i bolesti povezane sa slobodnim radikalima

U fiziološkim uslovima, postoji dinamička ravnoteža stvaranja i uklanjanja slobodnih kiseoničkih radikala, a u slučajevima kada dođe do prevage njihovog stvaranja, nastaje oksidativni stres (OS) Regulatorni mehanizmi antioksidativnog sistema odbrane su primarno usmereni na uklanjanje povećanih koncentracija slobodnih ROS, tj. održavanje nivoa ROS u fiziološkim granicama. Duga izloženost ćelije prekomernom stvaranju ROS, može premašiti kapacitet antioksidativnog sistema odbrane, kada nastaju oksidativna oštećenja. Poremećaj ove ravnoteže dovodi do pojave oksidativnog stresa i direktnog oštećenja ćelije (29). Slobodni kiseonički radikali oštećujući biološke makromolekule (lipidi, proteini i DNK) i imaju značajnu ulogu u nastanku brojnih bolesti (30). Najčešća obolenja gde oksidativni stres predstavlja jedan od glavnih supstrata patološkog poremećaja su: ateroskleroza, kardiovaskularne bolesti, Alcajmerova bolest, Parkinsonova bolest, inflamatorne bolesti creva, reumatoidni artritis, diabetes, hronična bolest bubrega, ishemično-reperfuziona oštećenja, adultni respiratorni distres sindrom, akutni pankreatitis i katarakta (31).

Trudnoća je fiziološko stanje koje je praćeno visokim metaboličkim zahtevima, povećanom potrošnjom kiseonika i povećanom produkcijom reaktivnih vrsta kiseonika (ROS). Postoji više studija koje su pokazale povišene vrednosti markera oksidativnog stresa (MDA), ali i izraženiju antioksidativnu aktivnost tokom trudnoće. U stanju fiziološke trudnoće očuvani su antioksidativni mehanizmi i regulisan balans između pro i anti oksidativnih procesa. Međutim, tokom porođaja usled dejstva brojnih faktora (bol, strah, anksioznost, hipoksija) povećava se produkcija slobodnih kiseoničkih radikala (ROS), dolazi do gubitka ravnoteže između proizvodnje ROS i antioksidativne zaštite i nastanka oksidativnog stresa kod majki i novorođenčadi (32).

U uslovima oksidativnog stresa i smanjene aktivnosti antioksidativne zaštite koji prate porođaj, nastaje intenzivan proces lipidne peroksidacije kao oksidacionog oštećenja koje zahvata ćelijske membrane, lipoproteine i druge molekule. Podaci iz literature ukazuju na povećanje procesa lipidne peroksidacije tokom porođaja što može imati ulogu okidača u nastanku brojnih bolesti. Slobodnim kiseoničkim radikalima pokrenut proces peroksidacije lipida predstavlja jedan od neposrednih uzroka ateroskleroze. Naime, oksidativna modifikacija lipida i razvoj endotelne disfunkcije u trudnoći i tokom porođaja, doprinose razvoju ateroskleroze koja dalje može da bude uzrok patofizioloških zbivanja u brojnim oboljenjima kao što su: kardiovaskularna, cerebrovaskularna i diabetes mellitus. U brojnim istraživanjima oksidativni stres se ističe kao važan faktor rizika za nastanak kardiovaskularnih bolesti posebno u visokorizičnim grupama pacijenata kakve su trudnice i porodilje (33,34). Prema navodima iz literature primećena je pozitivna korelacija između parametara lipidne peroksidacije i progresije ateroskleroze (31).

1.1.5. Oksidativni stres i bolesti povezane sa slobodnim radikalima kod novorođenčadi

Novorođenčad su tokom porođaja izložena brojnim faktorima kao što su visoke koncentracije kiseonika, smanjena antioksidativna odbrana i veću koncentraciju slobodnog gvožđa (povećava Fenton reakciju) koji doprinose razvoju oksidativnog stresa (35). Zbog povećanog nivoa oksidativnog stresa novorođenčad predstavljaju populaciju visokog rizika za razvoj i nastanak oštećenja povezanih sa slobodnih kiseoničkim radikalima (36,37,38). Prema navodima iz literature slobodni kiseonički radikali su uključeni u patogenezu neonatalnih bolesti kao što su: nekrotizirajući enterokolitis (39), bronhopulmonalna displazija (40), retinopatija prematurusa (41), intrakranijalna hemoragija (42), periventrikularna leukomalacija i hipoksično-ishemijska encefalopatija (43). Saugstad (43) smatra da slobodni radikali kiseonika, pokretanjem lipidne peroksidacije dovode do kaskade štetnih oštećenja u brojnim organima istovremeno i ističe da to jesu različite bolesti ali sa istima patofiziološkim mehanizmom nastanka te uvodi termin „*oxygen radical diseases of neonatology*“.

S obzirom na to da slobodni radikali imaju ulogu u nastanku brojnih bolesti, ispitivanjem parametara oksidativnog stresa stiče se uvid u patogenezu brojnih poremećaja i prevenirati dugotrajna oštećenja budućeg zdravlja deteta (44). Prateći nivo oksidativnog stresa kod novorođenčadi, određujući nivo MDA iz krvi pupčanika, Qin i saradnici (45) su zaključili da su visoke vrednosti MDA u pozitivnoj korelaciji sa nastankom hipoksično-ishemijske encefalopatije.

Navedeni autori naglašavaju da praćenje nivoa oksidativnog stresa može da pomogne u sprečavanju trajnih oštećenja zdravlja.

1.1.6. Uticaj načina porođaja na oksidativni stres i antioksidativni status

Uticaj načina porođaja na oksidativni stres i antioksidativni status majki i novorođenčadi je ispitivan u brojnim studijama (1,46,47,48) i rezultati većine govore da su novorođenčad rođena prirodnim putem izložena većem oksidativnom stresu u odnosu na novorođenčad koja su rođena carskim rezom, a majke koje su se porođene prirodnim putem bile izložene većem oksidativnom stresu u odnosu na majke koje su porođene carskim rezom (49,50). Takođe rezultati ukazuju da je oksidativni stres kod novorođenčadi, u svim grupama, znatno niži od oksidativnog stresa kod majki.

U cilju prevencije nastanka mogućih oštećenja povezanih sa oksidativnim stresom, pogotovo u visokorizičnim grupama, značajno je odrediti način porođaja kao i vrstu akušerske anestezije koji su praćeni sa najmanjim stepenom oksidativnog stresa.

1.2. Anestezija za carski rez

Porođaj, prema Svetskom udruženju ginekologa opstetričara (FIGO), predstavlja svaki prekid trudnoće sa vitalnim plodom težine 500 i više grama. S obzirom na način završavanja, porođaj može biti vaginalni (spontan, indukovano, stimulisan) i abdominalni (carski rez) (51).

Završavanje trudnoće operativnim putem- carskim rezom sve je češće, tako da se danas srećemo sa stalnim porastom globalne stope porođaja carskim rezom. Carski rez je jedna od deset najčešćih velikih operacija, sa osetnom razlikom u incidenciji između pojedinih regiona u svetu (52). Stopa porođaja carskim rezom u SAD je 30,2% (53), Velikoj Britaniji između 20-25% (54), Nemačkoj između 15-29 % (55), Indiji između 19-35% (56).

Carski rez može da se izvede u opštoj ili regionalnoj anesteziji. Izbor anestezije za carski rez primarno zavisi od stepana hitnosti, opstetričkog razloga operacije i anesteziološke procene rizika ugroženosti majke ili deteta. Iako do sada nije potvrđen idealan metod anestezije za carski rez, osnovni postulat obavezuje anesteziologa na odabir one vrste anestezije za koju veruje da je najsigurnija i najugodnija za majku, što manje štetna za dete i da omogućava optimalne uslove za hirurški rad (57).

1.2.1. Fiziološke promene u trudnoći od značaja za anesteziju

Trudnoća predstavlja posebno fiziološko stanje žene, koje je povezano sa brojnim promenama u skoro svim organskim sistemima, od kojih one u sklopu, kardiovaskularnog, respiratornog i gastrointestinalnog sistema imaju posebnu važnost za anesteziju (58).

Promene kardiovaskularnog sistema

Tokom trudnoće dolazi do značajnog povećanja potrošnje kiseonika zbog povećanih metaboličkih potreba rasta fetusa, što se manifestuje promenama u funkciji kardiovaskularnog sistema. Kao rezultat ovih promena dolazi do povećanja srčane frekvencije (25%) i srčanog udarnog volumena (30-50%) što rezultira povećanjem srčanog minutnog volumena (30-40%). Pored toga dolazi do pada sistemskog perifernog otpora što se manifestuje padom krvnog pritiska. Značajniji pad krvnog pritiska, uprkos povećanog minutnog volumena i povećanja cirkulatornog volumena, prisutan je u poslednjem trimestru trudnoće. Naime, u poslednjem trimestru gravidni uterus vrši kompresiju na donju šuplju venu i aortu u ležećem položaju. Kod nekih trudnica (oko 10%), pri zauzimanju ležećeg položaja javljaju se znaci smanjenog priliva krvi u desno srce, takozvanu "Hipotenzivni sindrom donje šuplje vene", sa hipotenzijom, tahikardijom, mučninom, povraćanjem, znojenjem i nesvesticom (59). Međutim, većina trudnica nema simptome aortokavalne okluzije, zbog razvoja efikasne kolateralne venske drenaže i kompenzatorne vazokonstrikcije (ispoljava štetan efekat na fetus, jer smanjuje uteroplacentnu cirkulaciju). Posle uvida u opštu ili regionalnu anesteziju dolazi do vazodilatacije pa se mogu javiti simptomi aortokavalne okluzije.

Pri kraju trudnoće dolazi do retencije Na i vode, što povećava zapreminu cirkulišućeg volumena i do 50%. Nesrazmerno povećanje volumena plazme u odnosu na volumen eritrocita, dovodi do pojave fiziološke „dilucione“ anemije i hipoalbuminemije.

Zbog povećanog volumena krvi i smanjenog onkotskog pritiska, sve sluznice postaju edematozne, naročito sluznica gornjih disajnih puteva, što često može da bude razlog otežane intubacije kod trudnica (60).

Respiratorne promene

Zbog povećane potrošnje kiseonika, tokom trudnoće se konstantno povećava minutna ventilacija, tako da je ona pri kraju trudnoće dva puta veća u odnosu na prethodno stanje. Ovo povećanje

minutne ventilacije je najviše na račun povećanja disajnog volumena, a samo neznatno na račun povećanja frekvencije disanja. Elevacija dijafragme i progresivno smanjenje efikasnosti abdominalnih respiratornih mišića dovodi do nastanka ekspiratornog kolapsa malih vazdušnih puteva i tokom normalnog disanja. Potiskivanje gravidnog uterusa nagore smanjuje funkcionalni rezidualni kapacitet do 25%, što uz povećanu potrošnju kiseonika, olakšava nastajanje atelektaze i hipoksemije. Navedene promene imaju za posledicu brži razvoj hipoksije, čak i posle kratkotrajnog prestanka disanja- apneje, što se dešava prilikom plasiranja endotrahealnog tubusa u toku uvoda u anesteziju (61).

Promene gastrointestinalnog trakta

Tokom trudnoće dolazi do povećanog lučenja želudačne kiseline koja ima izrazito nizak pH. Produženo je pražnjenje želuca zbog mehaničkog potiskivanja želuca i pilorusa i antiperistaltičkog efekta progesterona. Navedene promene povećavaju rizik od regurgitacije i plućne aspiracije kiselog želudačnog sadržaja za vreme uvoda u opštu anesteziju. Izrazito nizak pH zahteva profilaksu antacidima, jer se u slučaju aspiracije lako razvijaju hemijski pneumonitis i ARDS (62)

Promene u nervnom sistemu

Zbog promena u nervnom sistemu u trudnoći smanjena je potreba za opštim i lokalnim anestheticima. Manje doze lokalnih anestetika primenjuju se, zbog veće osetljivosti nervnih vlakana, pojačane difuzije prema receptorskoj membrani i fizičko hemijskih promena u plazmi.

Uteroplacentarna barijera

Uterus i placenta, iako biološki i fiziološki različiti organi, predstavljaju funkcionalnu jedinicu za održavanje trudnoće. Oba organa u anesteziji imaju važnu ulogu, jer se na njihovu funkciju u kompleksnim odnosima može uticati anestheticima, adjuvansima i tehnikama anestezije. Funkcija uteroplacentarnog krvotoka je dostava kiseonika i hranjivih materija do fetusa kao i eliminacija ugljen dioksida i produkata metabolizma od fetusa (63).

Krv stiže u placentu preko uterinih arteriola koje se direktno ulivaju u intervilozne prostore pod pritiskom od 60-70 mmHg. Krvni sudovi materice su inervisani simpatičkim nervnim vlaknima, imaju uglavnom alfa adrenergične receptore pa je samim tim perfuzija zavisna od simpatikusa. U interviloznim prostorima odvija se razmena materija između majke i fetusa, a pritisak u

interviloznom prostoru je oko 10 mmHg. Intervilozna krvna struja u placenti verovatno nije pod kontrolom simpatikusa, već zavisi od protoka krvi u uterinoj arteriji (64).

Na porođaju u intraviloznom prostoru se nalazi oko 150 ml krvi, što predstavlja zalihu kiseonika za fetus za oko 1,5-2 minuta. Intervilozna perfuzija je stoga od vitalnog značaja za fetus. Sniženje intravilozne perfuzije sa posledičnim ugrožavanjem fetusa, može nastati na dva načina: zbog porasta intraviloznog prostora, (usled kontrakcija uterusa) i zbog pada pritiska na kraju spiralnih arterija izazvanog hipotenzijom majke i/ili aortokavalnom kompresijom.

Pad pritiska kod majke izazvan anestheticima, krvarenjem i/iliaortokavalnom kompresijom: najčešći su uzrok smanjene intervilozne perfuzije što ima za posledicu ugrožavanje fetusa. Ponovljene kontrakcije za vreme porođaja, povezane sa kraćim fazama smanjenja intervilozne perfuzije, imaju uticaj na fetalnu razmenu gasova i dovode do blage respiratorne acidoze i hipoksemije fetusa. Međutim, nenormalne kontrakcije uterusa mogu značajno uticati na interviloznu perfuziju te izazvati asfiksiju fetusa.

Placenta predstavlja lipoproteinsku membranu, a transfer lekova kroz placentu se najčešće obavlja prostom difuzijom. Difuzija lekova kroz placentu zavisi od više faktora od kojih su najznačajniji: fizičko-hemijske karakteristike leka, koncentracija leka u krvi majke, propustljivost placente i fetoplacantarni hemodinamski status (63,64)

1.2.2. Efekat anestetika i drugih lekova tokom porođaja

Za vreme trudnoće dolazi do značajnih promena farmakodinamike i farmakokinetike lekova. Anestetici i drugi lekovi tokom porođaja mogu uticati na normalnu aktivnost uterusa, a samim tim uticati i na tok porođaja. Zbog toga se ovi uticaji moraju uzeti u obzir prilikom izbora lekova i tehnika anestezije (65).

Inhalacioni anestetici - svi inhalacioni anestetici kao lipofilne materije sa malom molekulskom masom lako prolaze kroz placentu. Zbog redukovanog FRC-a i povećane ventilacije dolazi do smanjenja „minimalne alveolarne koncentracije“ za inhalacione anestetike za oko 20-40%. Zavisno od doze mogu izazvati depresiju fetusa. U OA za carski rez kod MAC 1 retko se primećuje depresija fetusa. Inhalacioni anestetici relaksiraju uterus te se ne preporučuje upotreba više od 1-1,5 MAC (66).

Tiopenton brzo prolazi kroz placentu i može se dokazati za 40 sec u fetalnoj krvi. Zavisno od doze može dovesti do depresije fetusa, te se preporučuje doza manja od 5 mg/kg/TM. Tiopenton nema uticaj na kontraktilnost uterusa i do sada nije otkriven nikakav teratogeni ili mutageni efekat.

Etomidat brzo ulazi u fetalnu cirkulaciju, zbog male molekulske mase i velike lipofilnosti, međutim fetalna depresija, smanjenje AS ili uticaj na uteroplacentnu perfuziju nisu primećeni. Postoperativno je kod dece zapažena snižena koncentracija kortizola u serumu zbog supresije kore nadbubrežne žlezde. Do sada nije otkriven nikakav teratogeni ili mutageni efekat.

Propofol brzo prolazi placentnu barijeru. U zavisnosti od doze mogu nastati depresija disanja i niži AS. Doza od 2 mg/kg/TM nema negativne učinke, dok ponavljane bolus doze mogu pojačati negativne efekte. Do danas nije poznat nikakav teratogeni ili mutageni efekat (65).

Benzodiazepini lako prolaze placentnu barijeru. Zbog ograničenog kapaciteta metabolisanja od strane fetusa, mogu se kumulirati u fetalnom tkivu. Neželjeno prateće dejstvo kod novorođenčadi može se manifestovati kao „*Floppy- infant syndrom*“ : slab mišićni tonus, hiporefleksija, otežano gutanje i depresija disanja (65).

Ketamin dobro prolazi placentnu barijeru (mala molekulska masa i lipofilan), može dovesti do fetalne depresije i nižih Apgar vrednosti. Primenjuje se u uskim indikacionim područjima, a teratogeni efekat do sada nije primećen (64).

Opioidi različito brzo prolaze placentnu barijeru zavisno od lipofilnosti i stepena vezivanja za proteine plazme. Povećan volumen plazme kod trudnica smanjuje koncentraciju serumskih albumina i vodi ka povećanju slobodne frakcije leka. Zavisno od doze može nastati depresija disanja kod novorođenčeta. Moguća je kumulacija kod novorođenčadi zbog produženog metabolizma, a ovo može dovesti do depresije disanja.

Mišićni relaksanti zbog visokog stepena disocijacije i male rastvorljivosti u lipidima slabo prolaze kroz placentnu barijeru. U fetalnoj krvi ima oko 10% koncentracije koja se nađe kod majke, a ovo nije dovoljno da bi se fetus relaksirao.

Lokalni anestetici - Lokalni anestetici (LA) mogu izazvati vazokonstrikciju krvnih sudova placentne sa mogućim razvojem hipoksije fetusa koja se manifestuje pojavom acidoze i bradikardije. Zbog povećane osetljivosti prema lokalnim anestheticima, kod trudnica su potrebne manje doze leka u odnosu na opštu populaciju (67). Lokalni anestetici su liposolubilni imaju malu molekulska

težinu i delimično su jonizovani, te lako prolaze kroz placentnu barijeru. Lokalni anestetici su slabe baze sa niskim stepenom jonizacije. Jonizovani deo je farmakološki aktivan, ostaje na mestu dejstva i dovodi do nervne blokade, dok nejonizovani deo leka koji je više lipofilan, lakše prolazi kroz placentu. Pri normalnim vrednostima pH koncentracije nejonizujućeg dela LA u krvi majke i ploda su jednake. U slučaju razvoja fetalne acidoze povećava se tendencija ka jonizaciji LA. Jonizovani deo zbog manje lipofilnosti sporije prolazi kroz placentu, te dolazi do njegovog nakupljanja u krvi i tkivima fetusa. Ovaj fenomen u literaturi se opisuje kao *ion trapping* (68)

Za prolazak lokalnih anestetika kroz placentu je značajno i vezivanje lokalnih anestetika za proteine plazme kod majke, mada ovaj mehanizam još nije dovoljno razjašnjen. Studije na životinjama ukazuju na sporiji prelazak lekova u fetus koji se više vezuju za proteine majke kao što je bupivacain, ali produžena primena bupivacaina ipak dovodi do akumulacije leka u fetusu.

Kada se kod fetusa postigne visoka koncentracija dolazi do toksičnog delovanja na srce (bradikardija) i poremećaja u CNS. Ropivakain i bupivakain slabije prolaze kroz placentu od lidokaina, mepivakaina i prilokaina. Manja toksičnost ropivakaina u odnosu na bupivakain predstavlja dodatnu prednost. Kod neuroaksijalne primene u uobičajenom doziranju ne očekuju se toksični efekti na fetus i novorođenče (69).

U pogledu izbora anestetika treba istaći da ne postoji nijedan lokalni anestetik koji po svojim osobinama zadovoljava sve potrebe u akušerstvu, a najčešće korišćeni lokalni anestetici su:

Bupivakain 0,5% – spada u grupu amidnih anestetika i odlikuje se osobinama prihvatljivim za akušerstvo. Lokalni anestetik sporijeg početka i dugog dejstva (preko 90 min). Daje dobar senzitivni blok i umeren motorni blok. Dobro se vezuje za proteine plazme, pa manja koncentracija leka prolazi kroz placentu. Nedostatak bupivakaina je veća kardiotoksičnost u odnosu na druge lokalne anestetika. Kardiotoksičnost bupivakaina je više izražena tokom trudnoće (smanjen nivo glikoproteina u trudnoći, povećava količinu slobodnog leka) (70).

Ropivakain – hemijski je sličan bupivakainu, ali izaziva manje toksičnih efekata, kraćeg je dejstva i daje slabiji motorni blok (71).

Lidokain – ima ograničenu upotrebu u akušerstvu i preporučuje se u situacijama kada je potrebno postići brzu blokadu (kod hitnih stanja). Njegovo dejstvo traje relativno kratko (oko 60 min), ali brzo nastupa. Prolazi kroz placentu u većim koncentracijama u odnosu na druge LA i može da pojačava fetalnu acidozu (69).

Chloroprocain - pripada grupi estarskih anestetika i ima dobru sposobnost penetracije, brz početak delovanja i prouzrokuje zadovoljavajuću senzornu blokadu. Njegovo delovanje je ograničeno na 30-50 minuta. Nisko toksičan za majku i plod, navodi se kao LA izbora u prisustvu fetalne acidoze (72,73)

U svakom slučaju treba uzeti u obzir da svi medikamenti prolaze kroz placentu te je uvek moguće računati na negativne uticaje na fetus ili novorođenče. Kolika će količina leka proći, zavisi pre svega od upotrebene doze i vremenskog intervala između davanja i porođaja. Prekoračenje graničnih doza može štetno delovati na novorođenčad, uglavnom u smislu depresije disanja. Fetalna acidoza i/ili alkalozna majke (hiperventilacija) pogoduju povećanju disociranog udela (*ion trapping*) lokalnih anestetika ili opioida u masnom tkivu. Kad god je moguće treba koristiti tehniku regionalne anestezije jer se postižu najniže koncentracije medikamenata kod fetusa i novorođenčeta (69).

1.2.3. Opšta anestezija za carski rez

Opšta anestezija je ranijih godina bila dominantna vrsta anestezije u akušerstvu, ali se u poslednje tri decenije sve manje koristi (74). Noviji podaci iz literature govore da se u visoko razvijenim zemljama opšta anestezija koristi samo za 5% elektivnih i 10-13% urgentnih carskih rezova (57,75,76).

Pored svih napredaka u ovoj oblasti, primena opšte anestezije u akušerstvu i dalje je povezana sa visokim mortalitetom i morbiditetom majki. Problemi sa obezbeđenjem disajnog puta (otežana intubacija, neuspela intubacija) i plućna aspiracija želudačnog sadržaja, najčešći su uzroci smrtnih incidenata kod trudnica povezanih sa anestezijom. Drugi ređi uzroci su: pogrešna upotreba lekova, funkcionalni poremećaj sistema za anesteziju i neprepoznati masivni gubici krvi (77).

Opšta anestezija je indikovana u slučajevima kada postoji izražen fetalni distres („hitna sekcija”), kada postoje kontraindikacije za regionalnu anesteziju (hemodinamska nestabilnost, hipovolemija, poremećaj koagulacije, preteće krvarenje, sepsa), te u slučaju odbijanja regionalne anestezije od strane majke i neuspeha tehnika regionalne anestezije (77,78).

U cilju bezbednosti opšte anestezije za porodilju i novorođenče neophodno je sprovesti adekvatnu preoperativnu pripremu koja se sastoji u: adekvatnoj proceni disajnih puteva, izbegavanju plućne aspiracije, smanjenju želudačne sekrecije i aciditeta izlučene želudačne kiseline, pospešivanju pražnjenja želuca i izbegavanju neonatalne medikamentozne depresije. Takođe važno je

postavljanje porodilje u bočni položaj tokom uvoda u opštu anesteziju, u cilju prevencije nastanka hipotenzije kao i preoksigenacija sa većim protokom O₂ u cilju izbegavanja hipoksije (79).

1.2.4 Spinalna anestezija za carski rez

Broj direktnih smrti porodilja u vezi sa anestezijom znatno je opao od 80-tih godina prošlog veka, a ovom smanjenju smrtnosti u porodiljstvu značajno je doprinela primena regionalne anestezije (80). Prema istraživanju koje su sprovedi Hawkins i saradnici, mortalitet majki koje su se porađale carskim rezom u regionalnoj anesteziji je 16,7 puta manji u odnosu na opštu anesteziju (81). Zbog toga savremena akušerska anestezija prioritet daje jednoj od tehnika regionalne anestezije u odnosu na opštu anesteziju (74,76,82,83,84,85). Prema izveštajima iz Velike Britanije stopa regionalne anestezije za izborni carski rez porasla je od 69,4% u 1992. godini na 94,9% u 2002. godini, pri čemu je učestalost primene spinalne anestezije 86,6% (86,87). Prema The Royal College of Anaesthetists in the United Kingdom, predloženo je da se više od 95% izbornih carskih rezova radi u tehnikama regionalne anestezije (86).

Prednosti regionalne anestezije u odnosu na opštu su u: izbegavanju problema vezanih za otežanu intubaciju, smanjenju rizika od plućne aspiracije, smanjenju rizika anafilakse, manjoj potrošnji lekova, boljoj kondiciji fetusa (zbog izbegavanja depresivnog dejstva anestetika) i omogućavanju majci doživlja porođaja (87).

Od postojeće tri tehnike regionalne anestezije (epiduralna, spinalna i kombinovana spinalna-epiduralna), većina carskih rezova se vrši u spinalnoj anesteziji (88). Povećanju upotrebe spinalne anestezije doprineli su različiti faktori koji se u prvom redu odnose na poboljšanje sigurnosti majke i fetusa (89, 90).

Prednosti spinalne anestezije u odnosu na epiduralnu anesteziju su u: bržem nastupu pouzdane blokade, tehnički lakšoj izvodljivosti, boljoj intraoperativnoj analgeziji, manjoj potrošnji lekova, manjem broju komplikacija i nižim troškovima (77,87).

Spinalna anestezija je veoma efikasna i u postoperativnom preiodu s obzirom na to da pruža kvalitetnu postoperativnu analgeziju i omogućava ranu mobilizaciju porodilje (91). Fabris i saradnici su praćenjem VAS skora majki porođenih carskim rezom zapazili da spinalna anestezija obezbeđuje bolju postoperativnu analgeziju u poerđenju sa opštom (55). Dobra postoperativna analgezija i mobilnost majke mogu da smanje rizik od tromboembolijske bolesti koji je povećan u

ovom periodu (92). Takođe se smatra da spinalna anestezija povoljno utiče na neonatalni ishod, rezultati brojnih studija govore da su novorođenčad koja su rođena carskim rezom u spinalnoj anesteziji imala bolji Apgar scor u odnosu na novorođenčad koja su rođena u opštoj anesteziji (89, 93).

1.2.5. Komplikacije Anestezije

Svaka anesteziološka tehnika, bilo regionalna ili opšta, povezana je sa mogućnošću nastanka komplikacija, štaviše kod akušerskih pacijenata nastanak komplikacija je potenciran određenim fiziološkim promenama vezanim za trudnoću (94).

1.2.5.1. Komplikacije spinalne anestezije

Spinalna anestezija je povezana sa niskom učestalošću ozbiljnih komplikacija, a najčešće i najznačajnije komplikacije spinalne anestezije u akušerstvu su hipotenzija i postpunkciona glavobolja (95).

Hipotenzija tokom spinalne anestezije nastaje zbog blokade simpatikusa i posledične periferne vazodilatacija. Incidenca se kreće od 3-17% (96). Hipotenzivna kriza tokom carskog reza može biti opasna zbog toga što dovodi do pada uteroplacentalnog protoka krvi i mogućeg razvoja fetalne acidoze (69). U cilju profilakse ove komplikacije preporučuje se bočni položaj i prehidratacija kristaloidnim rastvorima 10-15ml/kg (97). U slučaju razvoja hipotenzije preporučuje se davanje bolus doza efedrina, koji povećava oslobađanje kateholamina na simpatičkim nervnim završecima i deluje stimulacijom alfa i beta receptora, te se smatra najpogodnijim lekom u ovakvim situacijama. Kao alternativa se preporučuje davanje fenilefrina (98).

Postpunkciona glavobolja - PDPH (eng. post-dural puncture headache)

Postpunkciona glavobolja je ranije bila česta komplikacija u akušerstvu i njena učestalost se kratala 56-75%, a danas je znatno niža i kreće se od 0,19% do 5% (99). Mehanizam kojim se objašnjava nastanak PDPH podrazumeva nekontrolisano ispuštanje likvora pri punkciji ili perzistentno curenje likvora kroz defekt na duri brzinom koja prevazilazi brzinu stvaranja cerebrospinalnog likvora (100). Smanjenju incidencije pojavljivanja PDPH značajno je doprinela upotreba igala manjeg dijametra (101). Danas se preporučuje da se spinalna anestezija izvodi upotrebom atraumatskih „pencil point“ spinalnih igala 25-27G (102,103).

Bol u leđima - je relativno česta komplikacija spinalne anestezije u akušerstvu, iako se smatra da ona nije jedini uzrok njegovog nastanka. Bol je umerenog intenziteta i često spontano prolazi, ali se mora razlikovati od bola koji prati nastanak epiduralnog apscesa, spinalnog hematoma ili sindroma tranzitornih neuroloških simptoma (104)

Tranzitorna radikularna iritacija (TRI) je veoma retka komplikacija spinalne anestezije, sa incidencom pojavljivanja 0,75/10000 (95). Manifestuje se dizestezijama i bolom u leđima, sedalnom predelu i donjim ekstremitetima. Etiologija nastanka TRI nije potpuno jasna, a faktori rizika za nastanak ove komplikacije obuhvataju: primenu lidokaina, gojaznost, ranu mobilizaciju, traumatsku punkciju, mišićni spazam i nakupljanje lokalnog anestetika usled neadekvatne distribucije.

Epiduralni apsces je retka ali veoma teška komplikacija spinalne anestezije u akušerstvu sa učestalošću pojavljivanja od 0,015 do 0,7%. Simptomi epiduralnog apscesa se javljaju nekoliko dana do nekoliko meseci posle izvođenja bloka, a kao faktori rizika se navode diabetes mellitus, bubrežna insuficijencija i primena kortikosteroida (105).

Epiduralni hematom je retka ali potencijalno onesposobljavajuća komplikacija spinalne anestezije. Procenjuje se da je incidenca pojavljivanja u akušerstvu 1:25000 (105). Epiduralni hematom češće nastaje kod pacijenata na antikoagulantnoj terapiji. Klasični simptomi su bol u leđima, motorni deficit u donjim ekstremitetima i disfunkcija mokraćne bešike.

Totalni spinalni blok je najozbiljnija komplikacija spinalne anestezije. Nastaje nakon slučajnog ubrizgavanja lokalnog anestetika u subarahnoidalni prostor ili postavljanjem pacijenta u neadekvatan položaj pri radu sa hipo ili hiperbarnim anestheticima. Anestetici deluju na kičmenu i produženu moždinu, pa čak i na centre u moždanom stablu. Pacijent gubi svest i razvija se dramatična respiratorna i kardiovaskularna insuficijencija. Dolazi do izrazitog pada krvnog pritiska, brzog prestanka disanja i srčanog rada. Moraju se hitno preduzeti sve mere reanimacije da bi se održali vitalni parametri (104).

Sistemska toksičnost lokalnih anestetika (LA) nastaje kao posledica porasta koncentracije lokalnog anestetika u plazmi. Ova komplikacija može nastati direktnom intravaskularnom aplikacijom LA (akcidentalno) ili apsorbcijom sa mesta ubrizgavanja. Visoke koncentracije LA u plazmi ispoljavaju dejstvo na organima sa ekscitabilnim ćelijskim membranama, prvenstveno u centralnom nervnom sistemu (CNS) i kardiovaskularnom sistemu (KVS) (106)

Rani simptomi CNS toksičnosti su trnjenje usana, parestezije jezika, perioralna utrnulost, vrtoglavica, tremor, zujanje u ušima i zamagljen vid. Ukoliko se nivo LA u krvi dodatno povećava, dolazi do razvoja konvulzija, gubitka svesti, i na kraju kome i respiratornog zastoja. Simptomatologija sistemske toksičnosti lokalnih anestetika u kardiovaskularnom sistemu uključuje aritmije i srčani zastoj, a mnogi prikazi slučajeva sistemske toksičnosti lokalnih anestetika navode aritmije kao rani znak kardiotoksičnosti (107).

Manifestacije kardiotoksičnosti su različite među potentnim i manje potentnim lokalnim anestheticima, a trenutna saznanja ukazuju da bupivakain ima najjače izraženo kardiotoksično dejstvo. Dve karakteristike bupivakaina su odgovorne za njegovu kardiotoksičnost: veći afinitet vezivanja za receptore unutar Na kanala i blokadu voltažnih Na kanala u srcu, kao i smanjenje sinteze adenozin-tri-fosfata u mitohondrijima kardiomiocita (108).

Levobupivakain je manje kardiotoksičan u odnosu na bupivakain, dok je ropivakain značajno sigurniji od levobupivakaina i bupivakaina. Kratkodelujući lokalni anestetici poput lidokaina manje su kardiotoksični i retko izazivaju ozbiljnije simptome (109).

Alergijske reakcije na lokalne anestetike su izuzetno retke. Lokalni anestetici estarskog tipa (procain, tetracain) se uglavnom okrivljuju za ove vrste reakcija. To se pre svega odnosi na paraaminobenzoevu kiselinu, raspadni produkt estarskih anestetika, kao i na različite konzervanse. Ovo su ujedno i najčešće komplikacije koje se javljaju neposredno posle davanja bloka (65).

Postoperativna mučnina i povraćanje (POMP)

Pojava mučnine i povraćanja u intra i/ili postoperativnom periodu je retka komplikacije spinalna anestezije za carski rez sa incidencom pojavljivanja do 5%. Međutim, učestalost ove komplikacije ranijih godina je bila znatno veća i kretala se od 20% do 30%. Tokom intraoperativnog perioda najvažniji uzrok pojavljivanju ove komplikacije je hipotenzija koja usled cerebralne hipoperfuzije nadražuje centar za povraćanje (69). Adekvatnom primenom profilaktičko-terapijskog protokola u preoperativnom periodu značajno je smanjena učestalost hipotenzije pa samim tim i učestalost ove komplikacije (110). U postoperativnom periodu visoka učestalost mučnine i povraćanja bila je povezana sa intratekalnim davanjem morfina, pa novije preporuke o izbegavanju intratekalne primene morfina su značajno doprinele padu učestalosti mučnine i povraćanja nakon spinalne anestezije u akušerstvu (111).

Retencija urina je retka komplikacija spinalne anestezije u akušerstvu, tegobe su obično kratkotrajne i prolaze bez terapije.

1.2.5.2. Komplikacije opšte anestezije

Najznačajnije komplikacije opšte anestezije za carski rez su neuspela endotrahealna intubacija, aspiracija želudačnog sadržaja, budnost majke i medikamentozna depresija fetusa (89, 95, 112).

Neuspešna endotrahealna intubacija

Neuspešna endotrahealna intubacija je vodeći uzrok smrtnosti majki povezan sa anestezijom u akušerstvu. Stopa neuspešne intubacije kod trudnica je 1:250 dok je u opštoj populaciji stopa ove komplikacije 1:2000 (80,113). Razlozi za otežanu intubaciju kod trudnica su brojni. Moguće teškoće prilikom laringoskopije nastaju zbog otoka usana, uvećanja dojki, kratkog vrata i povećane telesne mase, a postojanje edema gornjih disajnih puteva dodatno otežava endotrahealnu intubaciju (102). Problem u prevenciji ove komplikacije predstavlja činjenica da u sklopu preoperativne pripreme ne postoji ni jedan test koji samostalno ima visoku prediktivnu vrednost za otežanu intubaciju. Naime, apsolutno sigurna preoperativna procena disajnog puta nije moguća, jer su opisani smrtni slučajevi usled neočekivano neuspele intubacije trudnica sa predhodno normalno procenjenim vazdušnim putevima (Mallampati I, II). Prisustvo jednog od znakova otežane intubacije ukazuje na potencijalni problem, a u slučaju postojanja dva ili više znakova preporučuje se odustajanje od opšte anestezije i izvođenje regionalne anestezije (61,114,115).

Plućna aspiracija

Aspiracija kiselog želudačnog sadržaja predstavlja tešku i po život opasnu komplikaciju opšte anestezije. Stopa ove komplikacije kod trudnica iznosi 1:500 u odnosu na opšti populaciju gde je stopa plućne aspiracije 1:2000 (79, 116).

Rizik od aspiracije kod akušerskih pacijenata je povećan zbog fizioloških promena koje prate trudnoću kao što su povećano lučenje želudačne kiseline koja ima izraziti nizak pH i produženo pražnjenje želuca zbog mehaničkog potiskivanja želuca kao i antiperistaltičkog efekta progesterona. Navedene promene povećavaju rizik od regurgitacije i plućne aspiracije kiselog želudačnog sadržaja za vreme uvoda u opštu anesteziju. Aspiracija želudačnog sadržaja dovodi do:

hipoksemije usled laringospazma, bronhospazma, ili opstrukcije disajnih puteva želučnim sadržajem; refleksnog zastoja srca i eksudativnog pneumonitisa (Mendelsonov sindrom).

U cilju smanjenja rizika od navedene komplikacije, tokom preoperativne pripreme se preporučuje upotreba antacida (30 ml bistrog rastvora 0,3M natrijum-citrata) i lekova koji smanjuju lučenje kiselog želučnog sadržaja (62). U Engleskoj u 98% slučajeva se koriste blokatori H₂ receptora (Ranitidin i Cimetidi), a samo u 2% slučajeva inhibitori protonske pumpe (Omeprazol) (62,79).

Prisustvo svesti majke

Prisustvo svesti majke tokom opšte anestezije je ranije bila česta komplikacija sa incidencom pojavljivanja oko 17%. Ova komplikacija povezana je sa upotrebom malih doza anestetika u cilju minimiziranja neonatalnih efekata. Namerno održavanje plitke anestezije kod intubirane porodilje nije opravdana jer može izazvati dugotrajne psihološke posledice i biti predmet sudsko medicinske odgovornosti. Ova komplikacija je danas veoma retka, s obzirom na to da upotreba inhalacionih anestetika (Sevofluran 1%) sa azotnim oksidulom praktično onemogućava prisustvo svesti (89).

Medikamentozna depresija fetusa

Većina lekova koji se koriste u anesteziji, analgeziji ili sedaciji lako prolaze kroz placentu, tako da njihova nekritična primena može dovesti do neonatalne depresije. Znaci medikamentozne depresije novorođenčeta obično se ispoljava odmah po rođenju, kao: dug period apnee, nizak Apgar skor, letargija, hipotonija, respiratorni i srčani zastoj (89).

Sedativi i opioidni analgetici lako prolaze kroz placentu i dovode do značajne depresije centralnog nervnog sistema (CNS) novorođenčeta. Lekovi iz ovih grupa dati u kliničkim dozama, dovode do produžene respiratorne depresije novorođenčeta (65).

Nedepolarizujući mišićni relaksanti, zbog svoje slabe rastvorljivosti u mastima i visokog stepena jonizovanosti ne prenose se kroz placentu u klinički značajnim količinama. Sukcinil holin koji se primenjuje u sklopu tehnike "brzog uvoda" brzo se razgrađuje od strane holinesteraza u plazmi, tako da praktično i ne stiže do fetusa (64).

Inhalacioni anestetici (Sevofluran 1%, Desfluran 3%) prolazi kroz placentu izazivaju određeni stepen depresije CNS-a fetusa. Međutim, istraživanja pokazuju da primenjeni u preporučenim dozama (Sevofluran 1%, Desfluran 3%) mogu se smatrati bezbednim po fetus (65, 89).

1.2.6. Uticaj načina porođaja i vrste anestezije na novorođenčad na rođenju

Procena stanja novorođenčeta na rođenju vrši se praćenjem Apgar skora, gasnih analiza i koncentracije laktata u krvi pupčanika u cilju verifikacije fetalne acidoze i depresije koje mogu dovesti do asfiksije novorođenčeta i dugoročnih neuroloških komplikacija (117).

Apgar skor (AS) - je jednostavan i pouzdan sistem za procenu vitalnosti novorođenčeta na rođenju, opisan od strane Virdžinije Apgar 1952 godine. Ocena u prvom minutu govori o trenutnom stanju novorođenčeta odraz je intrauterinog stanja, a u petom minutu ukazuje na sposobnost adaptacije novorođenčeta na ekstrauterini život. U odnosu na vrednosti Apgar skora novorođenčad se svrstavaju u tri grupe: Apgar skor ocena od 7 do 10 govori o normalnom novorođenčetu; Apgar skor ocena od 4 do 6 ukazuje na umerenu depresiju i Apgar skor ocena od 1 do 3 govori o teškoj depresiji (118). Apgar skor ocena 7 se smatra graničnom, novorođenčad sa ocenom 8, 9 i 10 su dobro adaptirana na uslove spoljne sredine. Ocena 7 znači da zahtevaju nadzor, ponekad i određenu pomoć u smislu aspiracije i primene kiseonika, dok novorođenčad koja dobiju ocenu 6 i niže zahtevaju mere kardiopulmonalne reanimacije na rođenju (119).

Kao jedan od značajnih faktora koji utiče na vrednosti Apgar skora, u literaturi se navodi vrsta akušerske anestezije koja se koristi za porođaj carskim rezom. U rezultatima brojnih istraživanja ističe se da novorođenčad majki koje su porođene carskim rezom u spinalnoj anesteziji imaju bolji Apgar skor u odnosu na novorođenčad majki koje su porođene u opštoj anesteziji (118, 120,121, 122, 123). Kao razlog za niže vrednosti Apgar skora kod novorođenčadi čije majke su se porođale carskim rezom u opštoj anesteziji, navodi se depresivno dejstvo anestetika na fetus (123). Od 50-tih godina prošlog veka pa do danas Apgar skor je ostao i dalje relevantan pokazatelj neonatalnog preživljavanja, ali ne daje informacije o fetalnoj acidozi i ima nisku prediktivnu vrednost u smislu identifikovanja dugoročnog morbiditeta (124).

Analiza gasova iz pupčane krvi - daje značajne informacije o acidobaznom stanju novorođenčeta na rođenju. Vrednosti pH, BE, PaO₂ i PaCO₂ odražavaju acidobazni status i funkciju posteljice (125).

pH vrednost je osetljiv i objektivan parametar za procenu fetalne acidoze. Kod novorođenčadi na rođenju fiziološki je prisutna blaga acidoza, a prihvaćena donja granica normalnog pH kod novorođenčadi je 7,2 (125,126). Brojni autori u svojim istraživanjima su pratili uticaj načina porođaja na acidobazni status umbilikalne krvi, a rezultati većine su pokazali da je spinalna

anestezija povezana sa povećanom incidencom fetalne acidoze (120,121). Razlog nastanka fetalne acidoze je uteroplacentarna hipoperfuzija koja je posledica blokade simpatikusa i posledične periferne vazodilatacije (69).

Parcijalni pritisak ugljen dioksida (PCO₂) predstavlja meru respiratorne acidoze i pokazatelj je uteroplacentarne perfuzije. Adekvatnim funkcionisanjem uteroplacentarog krvotoka uklanja se CO₂, dok u uslovima hipoperfuzije dolazi do nakupljanja CO₂ i nastanka fetalne respiratorne acidoze. Placentarna hipoperfuzija može da nastane tokom normalnog porođaja (kontrakcija materice), kao i tokom porođaja carskim rezom u opštoj (povećan gubitak krvi) ili spinalnoj (blokada simpatikusa) anesteziji (126).

Bazni eksces (BE) je pokazatelj metaboličke acidoze, ukazuje na postojanje fetalne asfiksije i u dobroj je korelaciji sa dugoročnim morbiditetom (127). Do razvoja metaboličke acidoze i smanjenja vrednosti baznog ekscesa, dolazi u slučajevima izraženije placentarne hipoperfuzije, koja nastaje u uslovima produženog porođaja, akutnog gubitka krvi ili značajnije hipotenzije (128).

U odnosu na vrednost baznog ekscesa, Low i saradnici metaboličku acidozu definišu kao: blagu (od - 4 do - 8 mmol/l), umerenu (od - 8 do -12 mmol/l) i tešku (manji od -12 mmol/l). Isti autori navode, da prag metaboličke acidoze povezan sa povećanim rizikom od nastanka komplikacija novorođenčadi je vrednost baznog ekscesa manja od -12 mmol/l (129). Prema podacima iz literature prisustvo teške metaboličke acidoze je povezano sa razvojem encefalopatija (128).

Laktati iz krvi pupčanika predstavljaju precizniji parametar za procenu fetalne metaboličke acidoze tokom porođaja u odnosu na vrednosti baznog ekscesa. Laktati su osetljiviji parametar od pH u predviđanju niskog Apgar skora i nastanka hipoksično-ishemijske encefalopatije (128). Laktati mereni u uzorcima umbilikalne krvi su gotovo potpuno fetalnog porekla, s obzirom na to da slabo prolaze kroz placentu, a povišene vrednosti laktata nastale kao posledica fetalne asfiksije su prediktor lošeg neonatalnog ishoda (124, 130). Metabolička acidoza se razvija u kasnoj fazi fetalne hipoksije kada zalihe kiseonika u fetusu postanu nedovoljne i metabolizam ugljenih hidrata pređe na anaerobni uz povećanu proizvodnju laktata (129).

S obzirom na to da se tokom porođaja zbog povećanog anaerobnog metabolizma razvija blaga metabolička acidoza normalne vrednosti laktata kod novorođenčadi su nešto veće nego u ostalim uzrastima. Predložene normalne vrednosti laktata u uzorcima umbilikalne krvi znatno variraju od studije do studije i kretale su se u rasponu od 2,55 do 4,22 mmol/l (124,130). Da Silva i saradnici

(2000) su utvrdili da vrednost laktata ispod 5 mmol/l nije povezana sa encefalopatijom, dok su vrednosti preko 8 mmol/l povezane sa umerenom i teškom encefalopatijom (131).

Fetus toleriše blagi oblik acidoze, zbog toga se koristi termin patološka acidoza - kao prag na kome se povećava učestalost neželjenih kliničkih manifestacija. Ozbiljni neurološki poremećaji u periodu novorođenčeta su retki ako su na rođenju vrednosti pH veći od 7,0, vrednosti BE veći od -12 mmol/l i vrednosti laktata manje od 8 mmol/l (125). Svirko i saradnici (2007) praćenjem dece koja su na rođenju imala acidoza sa pH iznad 7,0 i BE manji od -12 mmol/l, nisu verifikovali efekte acidoze na kognitivne funkcije dece i većina beba je bila bez dugoročnih neuroloških sekvela (132).

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA I RADNA HIPOTEZA

2.1. Ciljevi:

1. Utvrditi uticaj načina porođaja na nivo oksidativnog stresa i komplikacije kod novorođenčadi i majki.
2. Utvrditi uticaj tipa akušerske anestezije na nivo oksidativnog stresa i komplikacije kod novorođenčadi i majki.

2.2. Osnovne hipoteze od kojih se u istraživanju polazi:

1. Nekomplikovani spontani (vaginalni) porođaj izlaže novorođenče i majku većem nivou oksidativnog stresa u odnosu na porođaj carskim rezom.
2. Step en oksidativnog stresa kod novorođenčadi, nakon porođaja carskim rezom u spinalnoj anesteziji je niži u odnosu na porođaj carskim rezom u opštoj anesteziji.

3. MATERIJAL I METODE

Istraživanje je sprovedeno kao randomizirana prospektivna studija kliničkog tipa na Klinici za ginekologiju i akušerstvo Kliničkog centra Vojvodine u Novom Sadu.

3.1. Uzorak

U istraživanje je uključeno 150 porodilja i 150 novorođenčadi nakon spontanog porođaja ili carskog reza (koji je planiran). Tokom istraživanja majke su u zavisnosti od načina porođaja i vrste primenjene anestezije (opšta ili spinalna) podeljena u tri grupe. Prema istim kriterijumima i novorođenčad su podeljena u tri grupe po 50 ispitanika.

I grupa (O-grupa) - porodilje porođene carskim rezom u opštoj anesteziji

II grupa (S- grupa) – porodilje porođene carskim rezom u spinalnoj anesteziji.

III grupa (V-grupa) – porodilje porođene prirodnim (vaginalnim) putem

IV grupa (ON- grupa) - zdrava ročna novorođenčad rođena carskim rezom u opštoj anesteziji

V grupa (SN- grupa) - zdrava ročna novorođenčad rođena carskim rezom u spinalnoj anesteziji

VI grupa (VN- grupa) - zdrava ročna novorođenčad rođena prirodnim putem

Istraživanje je sprovedeno nakon potpisanog informacionog pristanka porodilja.

Kriterijumi za uključivanje u istraživanje:

- zdrave trudnice, redovno kontrolisane, sa urednim tokom trudnoće,
- bez verifikovanih bolesti i terapije u toku trudnoće,
- gestacijska starost novorođenčeta od 37. do 41. nedelje,
- porođajna masa od 2500 - 4500 g,
- zdrava novorođenčad, bez urođenih anomalija i komplikacija tokom porođaja.

Kriterijumi za neuključivanje u studiju:

- trudnice koje imaju hronično oboljenje (astma, dijabetes, srčana oboljenja, autoimuna i druga oboljenja),
- trudnice koje imaju anemiju (Hgb 105 g/l),
- trudnice koje su tokom trudnoće uzimale određenu terapiju,
- trudnice iz vantelesne oplodnje,
- blizanačka trudnoća,
- umerena do teška pre-eklampsija i eklampsija,
- novorođenčad ispod 37 nedelja GS,
- novorođenčad sa pre-natalno dijagnostikovanim anomalijama,
- intrauterino zaostajanje u rastu,
- novorođenčad rođena hitnim carskim rezom, sa znacima novorođenačke patnje,
- komplikacije tokom porođaja carskim rezom vezane za novorođenče,

3.2. Metodologija istraživanja

Sve trudnice za planirani carski rez su pregledane od strane anesteziologa dan pre intervencije. Veće pre planiranog carskog reza porodilje su dobile ranitidin 150 mg i diazepam 5 mg per os, uz uobičajeni režim gladovanja (lagani ručak, do 22 h bistro tečnosti). Premedikacija se sprovedla 30 minuta pre anestezije uz primenu ranitidina 50 mg i.v, metoklopramida 10 mg i.v. i diazepam 5 mg i.v.

Pre uvida u opštu anesteziju sprovedena je preoksigenacija preko maske za lice u trajanju od 3 minuta. Uvod u opštu anesteziju bio je intravenski i to midazolam 1mg, propofol u dozi 2 do 2,5 mg/kg i relaksant suksametonijum 1 mg/kg. Disajni put je obezbeđen endotrahealnim tubusom. Održavanje anestezije sprovodilo se inhalacionim anestetikom Sevoranom 1/2 MAC (1.0), uz smešu N₂O:O₂ = 50:50 i relaksant rocuronium-bromid u dozi od 0,15 mg/kg na 20 minuta. Nakon klemovanja pupčanika dat je opioidni analgetik fentanyl 50-150 µg i uterotonik u uobičajenoj dozi. Na buđenju se davala reverzija neuromuskularnog bloka i ordinirali su se analgetici. Tokom opšte anestezije sprovodio se standardni monitoring: neinvazivno merenje krvnog pritiska (TA), elektrokardiogram

(EKG), srčana frekvencija (P), saturacija hemoglobina kiseonikom (SpO₂), end-ekspiratorni ugljen-dioksid (EtCO₂), vrednosti su analizirane i poređene među grupama.

Preoperativna priprema i premedikacija porodilja porođenih carskim rezom u spinalnoj anesteziji bila je ista kao i za prethodnu grupu. U toku premedikacije svaka trudnica je dobila 1000 ml kristaloidnog rastvora (sol Hartman) kako bi se prevenirala hipotenzija koja može pratiti primenu lokalnog anestetika. Nakon preoksigenacije, priključivanja bazičnog monitoringa i beleženja vitalnih parametara, pristupilo se spinalnoj anesteziji. Pristupalo se sterilnom čišćenju i pripremi mesta gde je sprovedena spinalna punkcija, a zatim se izvršila verifikacije spinalnog prostora - intervertebralni prostor L3-L4, iglom promera 26 G izvršila se punkcija. Nakon potvrde da se igla nalazi u subarahnoidalnom prostoru (prisustvo liquora na vrhu igle) pristupilo se iniciranju lokalnog anestetika u spinalni prostor. Primenjen je lokalni anestetik 0,5% Bupivakain u dozi od 3 ml. Nakon datog anestetika mesto punkcije se zaštitilo sterilnom gazom i porodilja se polako postavljala u ležeći položaj i pristupalo se pripremi operativnog polja za carski rez. Ukoliko se i pored nadoknade volumena razvila hipotenzija tokom intervencije primenjen je alfa agonista Efedrin 5-10 mg bolus i.v. Tokom spinalne anestezije sprovodio se standardni monitoring: TA, EKG, P, SpO₂.

Kod porodilja koje su porođene prirodnim putem praćeni su klinički parametri (puls, arterijski pritisak, SpO₂ i bol) kao i dužina trajanja porođaja.

Procena stanja novorođenčadi vršila se određivanjem Apgar scora (AS), praćenjem kliničkih parametara (puls, arterijski pritisak, saturacija hemoglobina kiseonikom, respiratorna frekvencija, boja kože), procenjivanjem mišićnog tonusa i refleksa. Kod novorođenčadi je praćeno inicijalno- u 5 minutu, te 6 i 24 sata nakon porođaja: puls, arterijski pritisak, saturacija hemoglobina kiseonikom, respiratorna frekvencija i boja kože. Apgar skor je procenjivan i beležen u prvom i petom minutu nakon rođenja. Takođe se pratilo i vreme započinjanja ishrane (u odnosu na porođaj), pojava eventualnih komplikacija i dužina boravka u porodilištu.

Kod porodilja je praćeno, inicijalno- u 5 minutu, te 4, 6 i 24 sata nakon porođaja: puls, arterijski pritisak, SpO₂ i bol (vreme pojave i intenzitet bola- prema VAS skali). Kao i

pojava mogućih komplikacija u zavisnosti od vrste i načina porođaja (otežana intubacija, aspiracija kiselog želudačnog sadržaja, postoperativna mučnina i povraćanje, neželjena dejstva lekova, hipotenzija, postpunkciona glavobolja, krvarenje).

3.3. Uzimanje i uzorkovanje materijala

Kod svih šest ispitivanih grupa uzimana je venska krv, nekoliko minuta nakon porođaja i laboratorijski su određeni markeri oksidativnog stresa. Istovremeno se pratilo i procenjivalo opšte stanje porodilja i novorođenčadi, kako tokom porođaja tako i tokom hospitalizacije. Posmatrani su navedeni klinički parametri, kao i potencijalne komplikacije.

Kod ispitivanih porodilja uzimano je 4 ml venske krvi (periferna vena), a kod ispitivane novorođenčadi 4 ml venske krvi u trenutku klemovanja pupčanika iz dela koji se kasnije odseca. Uzeta krv je podeljena u dve epruvete (EDTA VACUTAINERE), jedna epruveta je bila stavljena u čašu sa vodom i ledom, a iz druge epruvete su odmah urađene glukoza i krvna slika. Krv za gasne analize je uzeta u hepariniziranu kapilaru vol 150 mikrolitara. Gasne analize su urađene iz heparinizirane pune krvi na gasnom analizatoru *GEM 3000* (*Instrumental Laboratories, Milano*). Serum se zamrzavao na -20 stepeni i čuvan u periodu kraćem od 3 meseca, a markeri oksidativnog stresa su određivani pomoću UV-VIS spektrofotometra Agilent Technologies Ser. 8453.

Rađeni su sledeći marker oksidativnog stresa:

1. TBARS (Tiobarbituric Acid Reactive Substances)
2. Glutation peroksidaza (GPx).

Markeri oksidativnog stresa su rađeni iz odmrznutog seruma i određivani su u specijalizovanim laboratorijama Zavoda za farmaciju Medicinskog fakulteta Univerziteta u Novom Sadu.

Indeks lipidne peroksidacije određivan je indirektno preko produkta reakcije lipidne peroksidacije sa tiobarbiturnom kiselinom, kao TBARS. Koncentracija TBARS u plazmi je

određivana metodom koju su opisali Buege i Aust 1978. godine (133). Koncentracija TBARS je izražena u nmol/mg prot. Određivanje Glutation peroksidaze (GPx) vršeno je metodom koju su opisali Chin i saradnici 1976. godine (134). Koncentracija GPx je izražena u U/L.

Za praćenje postoperativnog bola korišćena je vizuelno-analogna skala (VAS) 0-10, gde je 0 odsustvo bola, a 10 je označavao najjači mogući bol. Vrednosti 0-3 su označene kao blagi bol, 4-7 kao umereni bol i 8-10 kao jaki bol.

3.4. Statistička obrada podataka

Nakon obavljenog ispitivanja izvršena je sistematizacija i kategorizacija podataka i formirana je baze podataka za svaku ispitivanu osobu u programu EXCEL for Windows. Za statističku obradu podataka korišćen je programski paketi IBM SPSS 20 Statistics.

Deskriptivnom statistikom je određena prosečna vrednost X , standardna devijacija (SD), minimalna (Min) i maksimalna (Max) vrednost, koeficijent asimetrije Skjunis, koeficijent zakrivljenosti Kurtozis, 95% interval poverenja (95% IP), frekvencija i procenat (N i %) u zavisnosti od varijabli. Ispitivani markeri oksidativnog stresa i parametri gasnih analiza su predstavljeni pomoću pravougaonih grafikona sa medijanom i interkvartalnim rasponom. Za poređenje kontinuiranih varijabli korišćen je Studentov t-test nezavisnih uzoraka i neparametrijski Man-Vitnijev U test. Za utvrđivanje razlika između koncentracija TBARS i GPx porodilja i njihove novorođenčadi, kao i za utvrđivanje razlika između dva ispitivana vremena korišćen je t-test uparenih uzoraka.

Jednofaktorska analiza varijanse (ANOVA) različitih grupa s naknadnim testovima se koristila za analizu razlika intervalnih promenljivih, a za kategoričke varijable Kruskal-Wallis test. Za utvrđivanje između kojih grupa kod porodilja (O, S, V) i novorođenčadi (ON, SN, VN) su te razlike statistički značajne koristio se LSD Post Hoc test parova grupa. Za utvrđivanje razlika intervalnih promenljivih u toku ispitivanog vremena korišćena je jednofaktorska analize varijanse sa ponovljenim merenjima i Fridmanov testa za kategoričke varijable.

Statistički značajne korelacije između ispitivanih markera i neonatalnih ishoda određene su linearnom regresionom analizom. Veze između dva parametra u okviru jednog uzorka ili između novorođenčadi i njihove majke su dobijene Pirsonovom ili Spirmanovom korelacionom analizom i linearnim regresionim modelom u zavisnosti od vrste podataka.

Za testiranje hipoteza razlike učestalosti (distribucija) posmatranih parametara korišćen je Fišerov exact test i χ^2 test. Statistički značajna razlika je definisana za p vrednost manju od 0,05.

Podaci su predstavljeni tabelarno i grafički.

4. REZULTATI

4.1. Demografske karakteristike novorođenčadi i porodilja

Istraživanjem je ispitano 150 novorođenčadi i 150 majki koje su porođene izbornim carskim rezom u opštoj ili spinalnoj anesteziji ili prirodnim putem.

Demografski podaci novorođenčadi prema ispitivanim grupama prikazani su u tabeli 1, a porodilja u tabeli 2.

Tabela 1. Demografski podaci novorođenčadi prema ispitivanim grupama ($X \pm SD$)

	ON ^a (n=50)	SN ^b (n=50)	VN ^c (n=50)	Značajnost
Gestacija (nedelje) [†]	38,7±0,76	38,6±0,95	39,3±1,21	c/a,b**
Porodajna masa (g) [†]	3508±436,88	3406,6±403,72	3450,5±363,67	ns
Pol (muško/žensko) [‡]	27/23	24/26	25/25	ns

[†] Jednofaktorska analiza varijanse različitih grupa s naknadnim testovima; [‡] χ^2 test; **p<0,01; ns- nema statistički značajnih razlika

Novorođenčad sve tri ispitivane grupe bila su ročna, što je i definisano planom istraživanja. Novorođenčad rođena prirodnim putem bila su veće gestacijske starosti u odnosu na ostale dve grupe. Porodajna masa novorođenčadi se kretala od 2550 do 4440 g i nije se značajno razlikovala među grupama. Polna struktura novorođenčadi se takođe nije značajno razlikovala među grupama ($\chi^2 = 0,373$; df = 2; p = 0,830) (Tabela 1).

Starost porodilja se kretala od 19 do 42 godine. Porodilje koje su se porodile izbornim carskim rezom, nezavisno od vrste akušerske anestezije ($32,6 \pm 3,79$ i $31,1 \pm 3,79$ god. za grupu O i grupu S respektivno) su bile statistički značajno (p<0,05) starije od porodilja koje su se porodile prirodnim putem ($29,0 \pm 5,57$ god). Telesna masa porodilja se nije značajno razlikovala u analiziranim grupama (F=1,648; p=0,196) i kretala se u intervalu od 51 do 110 kg. Najveći broj porodilja koje su izjavile da imaju naviku pušenja je bio u grupi

S, a najmanji u grupi V. Značajnih razlika između ispitivanih grupa nije bilo ($\chi^2 = 1,448$; $df = 2$; $p=0,485$) (Tabela 2).

Tabela 2. Demografski podaci porodilja prema ispitivanim grupama ($X \pm SD$)

	O ^a (n=50)	S ^b (n=50)	V ^c (n=50)	Značajnost
Godine života (godine) [†]	32,6±3,79	31,1±3,79	29±5,57	c/a,b*
Masa tela (kg) [†]	79,4±11,62	78,3±10,70	75,6±10,07	ns
Pušač (da/ne) [‡]	23/27	28/22	20/30	ns

[†] Jednofaktorska analiza varijanse različitih grupa s naknadnim testovima; [‡] χ^2 test; * $p<0,05$;

ns- nema statistički značajnih razlika

4. 2. Procena stanja novorođenčadi u odnosu na način porođaja i vrstu akušerske anestezije

Procena stanja novorođenčadi vršena je određivanjem Apgar skora (AS), praćenjem kliničkih parametara (srčana frekvenca, arterijski pritisak, saturacija hemoglobina kiseonikom, respiratorna frekvenca i boja kože), procenjivanjem mišićnog tonusa i refleksa. Takođe je praćeno vreme započinjanja ishrane (u odnosu na porođaj), pojava eventualnih komplikacija i dužina boravka u porodilištu.

4.2.1. Apgar skor

Vrednosti Apgar skora u prvom i petom minutu kod novorođenčadi u odnosu na način porođaja i vrstu akušerske anestezije prikazane su u tabeli 3.

Tabela 3. Vrednosti Apgar skora u 1. i 5. minutu kod novorođenčadi u odnosu na grupe ($X \pm SD$)

	ON ^a (n=50)	SN ^b (n=50)	VN ^c (n=50)	Značajnost
Apgar skor u 1. min	8,86±1,050	9,72±0,671	9,28±1,107	b/a***; c/a*; b/c*
Apgar skor u 5. min	9,54±0,579	9,86±0,405	9,80±0,571	b,c/a**

Jednofaktorska analiza varijanse različitih grupa s naknadnim testovima; * $p<0,05$; ** $p<0,01$;

*** $p<0,001$; ns- nema statistički značajnih razlika

Apgar skor novorođenčadi koja su rođena carskim rezom u spinalnoj anesteziji bio je statistički značajno bolji u 1. minutu od novorođenčadi koja su rođena carski rezom u opštoj anesteziji ili prirodnim putem. Prosečne vrednosti Apgar skora u 5. minutu su bile preko 9,50 u sve tri ispitivane grupe, ali su značajno niže ($p < 0,01$) kod novorođenčadi koja su rođena carskim rezom u opštoj anesteziji (Tabela 3).

4.2.2. Srčana frekvencija novorođenčadi

Vrednosti srčane frekvence bile su u referentnom opsegu u svim ispitivanim grupama.

Prosečne vrednosti srčane frekvence novorođenčadi praćene inicijalno, nakon 4, 6 i 24 sata u odnosu na način porođaja i vrstu akušerske anestezije prikazane su u tabeli 4.

Tabela 4. Prosečne vrednosti srčane frekvence novorođenčadi inicijalno, nakon 4, 6 i 24 sata u ispitivanim grupama

	ON ^a (n=50)		SN ^b (n=50)		VN ^c (n=50)		značajnost
	X	SD	X	SD	X	SD	
Inicijalno	142,85	6,204	146,43	6,862	145,54	8,916	b/a*
Nakon 4 sata	137,84	5,943	141,09	6,857	139,79	4,498	b/a*
Nakon 6 sati	136,50	6,021	140,80	7,119	137,50	4,092	b/a,c**
Nakon 24 sata	129,12	7,531	137,32	8,031	130,67	4,899	b/a,c**

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; Jednofaktorska analiza varijanse različitih grupa s naknadnim testovima

Statistički značajno veće prosečne vrednosti srčane frekvence imala su novorođenčad iz grupe SN ($p < 0,05$) (Tabela 4).

4.2.3. Arterijski krvni pritisak

Vrednosti arterijskog krvnog pritiska kod novorođenčadi kretale su se u referentnim granicama i značajno se nisu razlikovale u odnosu na način porođaja i vrstu akušerske anestezije.

4.2.4. Saturacije hemoglobina kiseonikom (SpO₂)

Prosečne vrednosti saturacije hemoglobina kiseonikom (SpO₂) kod novorođenčadi praćene inicijalno, nakon 4, 6 i 24 sata u odnosu na način porođaja i vrstu akušerske anestezije predstavljene su u tabeli 5.

Tabela 5. Prosečne vrednosti saturacije hemoglobina kiseonikom (%) kod novorođenčadi inicijalno, nakon 4, 6 i 24 sata u ispitivanim grupama

	ON ^a (n=50)		SN ^b (n=50)		VN ^c (n=50)		Značajnost
	X	SD	X	SD	X	SD	
Inicijalno	87,35	3,720	90,37	2,339	88,10	3,323	b/a***; b/c**
Nakon 4 sata	91,97	2,651	93,65	2,143	92,14	2,733	b/a, c**
Nakon 6 sati	92,70	2,348	94,30	1,836	93,09	2,467	b/a**; b/c*
Nakon 24 sata	95,25	1,081	96,11	1,121	95,34	0,928	b/a,c*

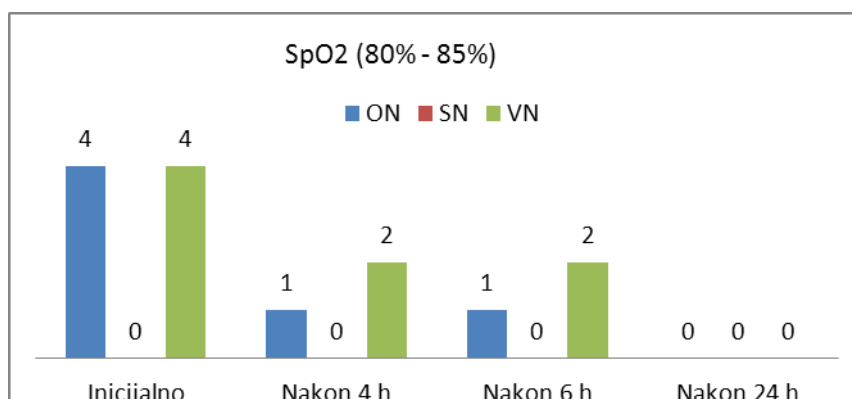
Jednofaktorska analiza varijanse različitih grupa s naknadnim testovima; *p<0,05;

p<0,01;*p<0,001

Statistički značajno veće prosečne vrednosti SpO₂ su kod novorođenčadi koja su rođena carskim rezom u spinalnoj anesteziji u svim vremenskim intervalima u odnosu na novorođenčad ostale dve grupe (Tabela 5).

Rezultati jednofaktorske analize varijanse sa ponovljenim merenjima su pokazali da se SpO₂ statistički značajno povećavala kod novorođenčadi sve tri grupe.

Broj novorođenčadi čije vrednosti SpO₂ su bile manje od referentnih za uzrast u ispitivanim grupama prikazan je na slici 1.



Slika 1. Broj novorođenčadi čije vrednosti SpO₂ su bile manje od referentnih za uzrast

Arterijska saturacija kiseonikom kod sve novorođenčadi koja su rođena carskim rezom u spinalnoj anesteziji bila je u granicama referentnih vrednosti. Niže vrednosti od referentnih primećene su u grupi ON kod četvero (8%) novorođenčadi inicijalno, jednog (2%) nakon 4 i jednog (2%) nakon 6 sati. U VN grupi inicijalno niže vrednosti SpO₂ su se javila kod četvero (8%), a nakon 4 i 6 sati kod dvoje (4%) novorođenčadi (Slika 1). Vrednosti ispod 80% nisu verifikovani ni u jednoj grupi.

4.2.5. Respiratorna frekvencija

Prosečne vrednosti respiratorne frekvence novorođenčadi inicijalno, nakon 4, 6 i 24 sata u odnosu na način porođaja i vrstu akušerske anestezije date su u tabeli 6.

Tabela 6. Vrednosti respiratorne frekvence novorođenčadi inicijalno, nakon 4, 6 i 24 sata prema grupama

	ON ^a (n=50)		SN ^b (n=50)		VN ^c (n=50)		Značajnost
	X	SD	X	SD	X	SD	
Inicijalno	44,78	6,041	47,71	5,291	46,18	6,575	ns
Nakon 4 sata	42,11	5,816	45,50	5,668	42,02	5,975	b/a,c**
Nakon 6 sati	40,64	5,647	44,75	5,488	40,86	5,745	b/a,c**
Nakon 24 sata	36,68	6,582	40,61	5,587	35,57	5,990	b/a,c***

Jednofaktorska analiza varijanse različitih grupa s naknadnim testovima; **p<0,01;

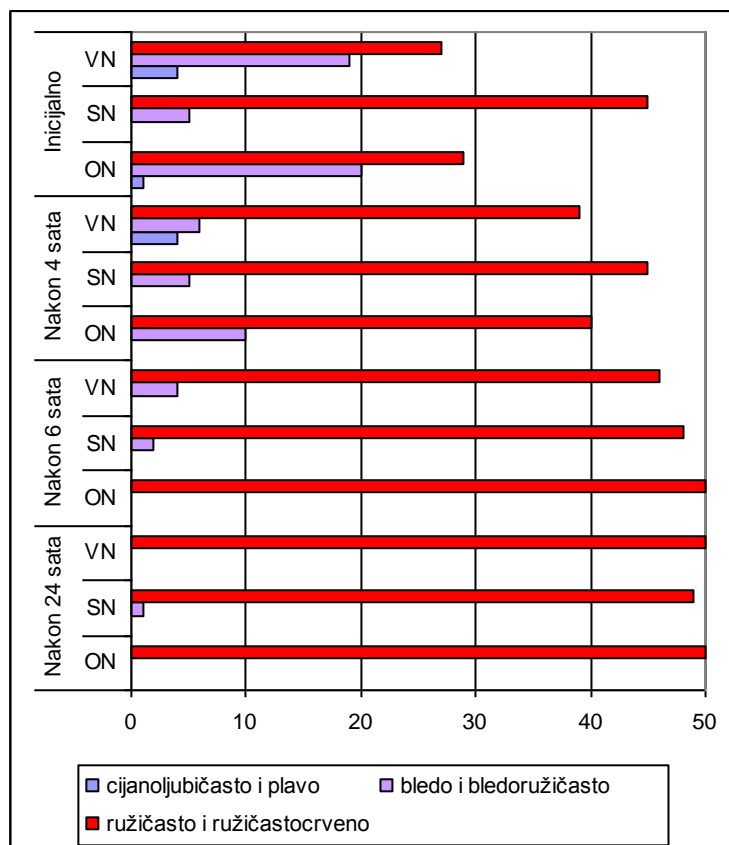
***p<0,001;

Prosečne vrednosti respiratorne frekvence su veće u grupi novorođenčadi koja su rođena carskim rezom u spinalnoj anesteziji u odnosu na ostale dve grupe u svim vremenskim intervalima (Tabela 6).

Na osnovu rezultata jednofaktorske analize varijanse sa ponovljenim merenjima utvrđeno je da se vrednosti respiratorne frekvence novorođenčadi statistički značajno smanjuju ($p < 0,001$) u svim vremenskim intervalima i grupama.

4.2.6. Boja kože novorođenčadi

Boja kože novorođenčadi u odnosu na način porođaja i vrstu akušerske anestezije prikazana je na slici 2.



Slika 2. Boja kože kod novorođenčadi u odnosu na porođaj i akušersku anesteziju

Ružičastu i ružičastocrvenu boju kože na rođenju je imalo 45 (90%) novorođenčadi iz grupe SN, 29 (58%) iz grupe ON i 27 (54%) iz grupe VN. Cijanoljubičastu boju kože je na rođenju imalo jedno novorođenče (2%) iz grupe ON i četvero (8%) iz grupi VN, dok u grupi SN ni jedno dete nije bilo cijanoljubičasto. Nakon 24 sata jedno novorođenče iz grupe SN je imalo bledoružičastu, a sva ostala deca su imala ružičastu i ružičastocrvenu boju kože (Slika 2).

Boja kože je bila statistički značajno ($p < 0,05$) boljih vrednosti inicijalno u grupi SN u odnosu na ostale dve grupe.

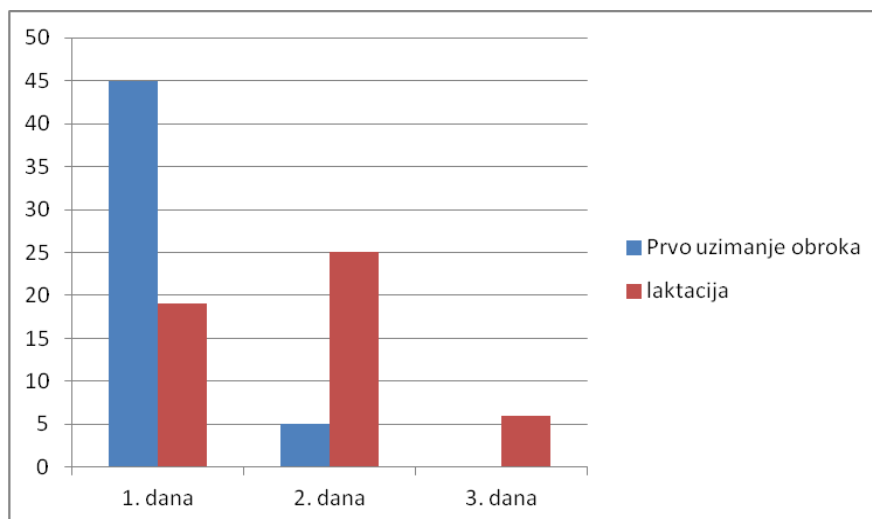
4.2.7. Mišićni tonus i refleksi

Atavistički refleksi su bili prisutni kod sve ispitivane novorođenčadi i statistički značajno se nisu razlikovali između ispitivanih grupa.

4.2.8. Prvo uzimanje obroka i laktacija

Kod 45 (90 %) rođene prirodnim putem prvi obrok je započet prvog dana, a kod ostale novorođenčadi drugog dana. Laktacija je uspostavljena prvog dana kod 19 (38%) novorođenčadi, drugog dana kod 25 (50%), a trećeg dana kod preostalih 6 (12%) (Slika 3).

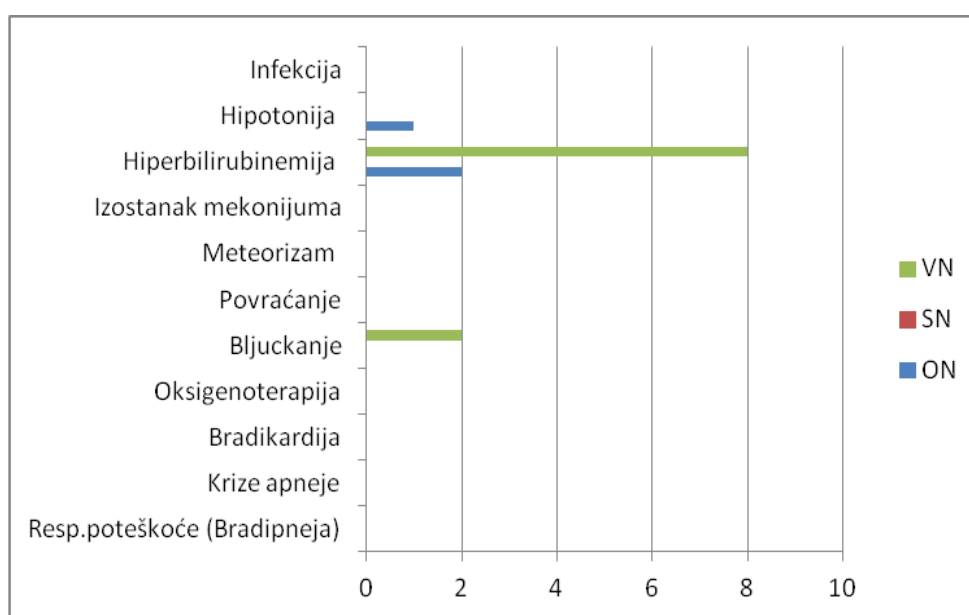
Kod novorođenčadi rođene carskim rezom peroralni unos je uspostavljan prema protokolu porodilišta, 24 h ništa per os, zatim 5% glukoze, a nakon 48 h je započet unos mleka, dok je laktacija uspostavljena uglavnom tokom trećeg dana života.



Slika 3. Prvo uzimanje obroka i laktacija po danima u grupi VN

4.2.9. Problemi i komplikacije kod novorođenčadi

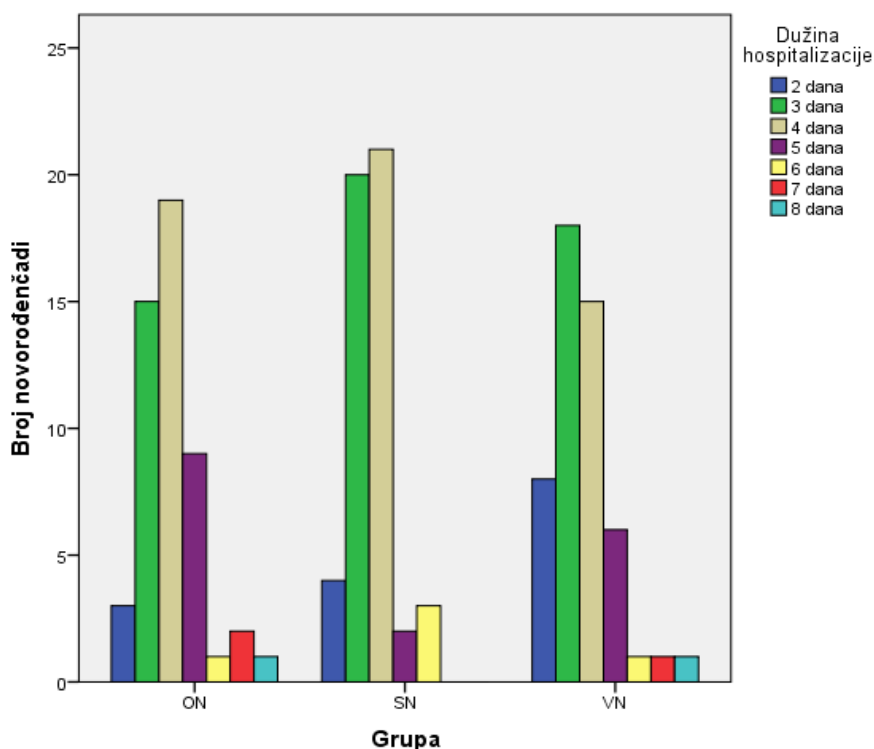
Problemi i komplikacije su zapaženi kod 13 novorođenčadi. Kod dva (4%) novorođenčeta koja su rođena prirodnim putem se pojavilo bljuckanje, a kod osam (16%) hiperbilirubinemija. U grupi novorođenčadi koja su rođena carskim rezom u opštoj anesteziji jedno (2%) novorođenče je imalo hipotoniju, a dva (4%) hiperbilirubinemiju, dok kod novorođenčadi koja su rođena carskim rezom u spinalnoj anesteziji nije bilo komplikacija (Slika 4).



Slika 4. Problemi i komplikacije kod novorođenčadi po grupama

4.2.10. Dužina hospitalizacije

Dužina hospitalizacije (Slika 5) se statistički značajno razlikovala između ispitivanih grupa i statistički značajno ($p < 0,001$) je bila najkraća u grupi SN. U grupi SN uočeno je da novorođenčad nisu imala hospitalizaciju dužu od 6 dana, dok u ostale dve grupe hospitalizacija je trajala od 2 do 8 dana.



Slika 5. Dužina hospitalizacije po grupama

4.3. Vrednosti gasnih analiza novorođenčadi u odnosu na način porođaja i vrstu akušerske anestezije

Za procenu acido-baznog statusa novorođenčadi nakon porođaja korišćene su gasne analize krvi iz pupčane vrpce.

4.3.1. pH vrednosti

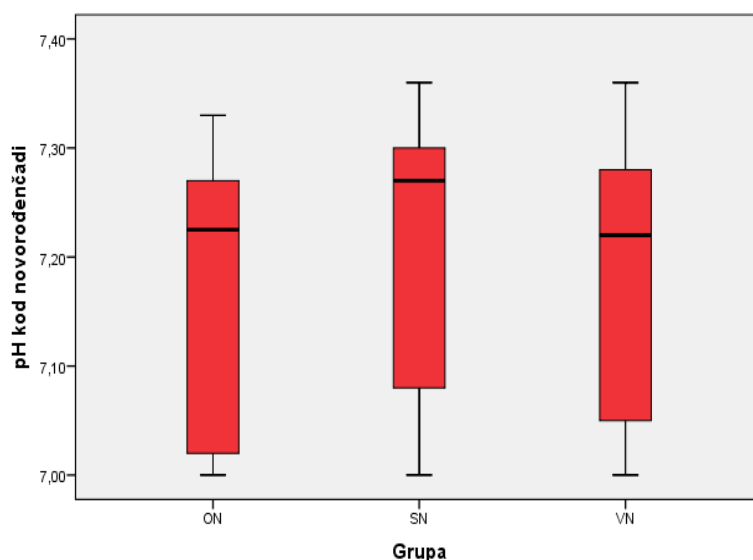
U tabeli 7 su predstavljene pH vrednosti iz venske krvi pupčanika kod novorođenčadi prema grupama, a raspodela vrednosti na slici 6.

Najveće prosečne vrednosti pH ($7,21 \pm 0,118$) su kod novorođenčadi rođene carskim rezom u spinalnoj anesteziji, a najniže ($7,16 \pm 0,121$) kod novorođenčadi rođene prirodnim putem (Tabela 7).

Tabela 7. pH vrednosti venske krvi pupčanika kod novorođenčadi prema grupama

	Prosek	Standardna devijacija	95% IP		Značajnost
			DG	GG	
ON ^a	7,18	0,123	7,14	7,22	ns
SN ^b	7,21	0,118	7,17	7,24	
VN ^c	7,16	0,121	7,13	7,21	

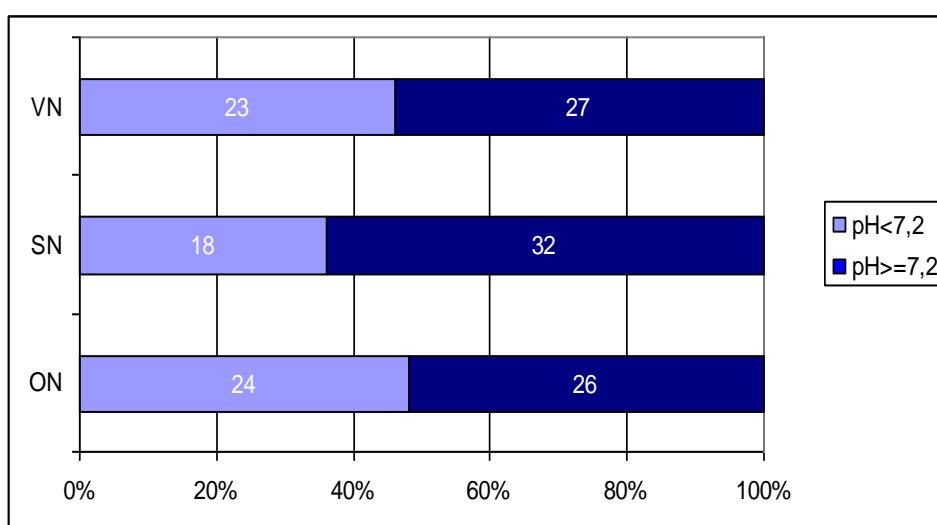
95% IP-95% Interval poverenja; DG- donja granica; GG- gornja granica; ns- nema statističke značajnosti; Jednofaktorska analiza varijanse različitih grupa s naknadnim testovima



Slika 6. Raspodela pH vrednosti venske krvi pupčanika kod novorođenčadi prema grupama

Negativna raspodela vrednosti pH u svim ispitivanim grupama ukazuje da je veći broj novorođenčadi čije su vrednosti iznad proseka. Ista vrednost medijane (7,22) je uočena u grupama ON i VN, a nešto veća (7,27) u grupi SN (Slika 6).

Fetalna acidemija ($\text{pH} < 7,2$) verifikovana je kod 18 (36%) novorođenčadi koja su rođena carskim rezom u spinalnoj anesteziji, što je statistički značajno manje u odnosu na novorođenčad koja su rođena carskim rezom u opštoj anesteziji 24 (48%) i novorođenčad koja su rođena prirodnim putem 23 (46%) (Slika 7).



Slika 7. Frekvencija novorođenčadi sa vrednostima $\text{pH} < 7,2$ i $\text{pH} \geq 7,2$ prema grupama

4.3.2. Bazni ekces kod novorođenčadi

Vrednosti baznog ekcesa (BE) venske krvi pupčanika kod novorođenčadi prema grupama dati su u tabeli 8, a raspodela rezultata na slici 8.

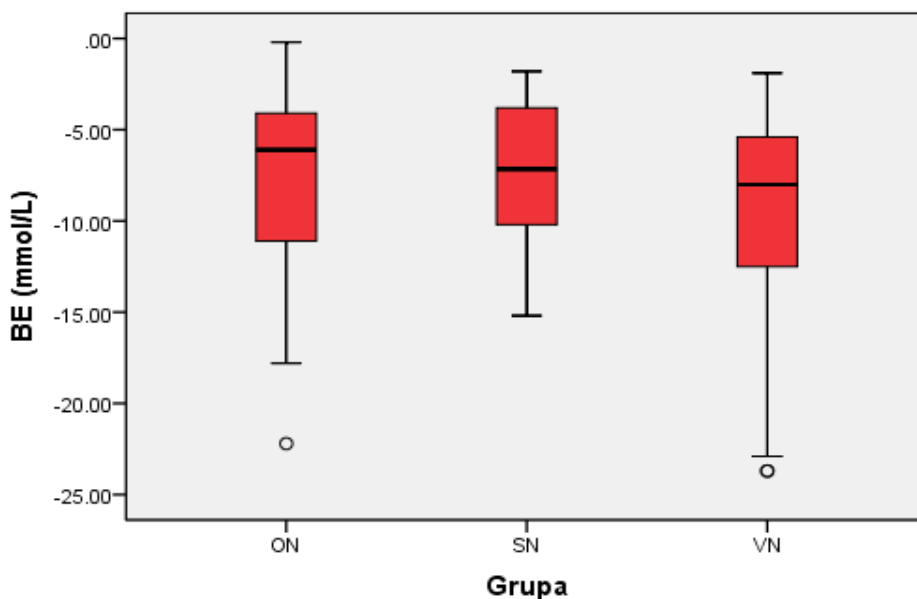
Statistički značajno ($p < 0,05$) veće prosečne vrednosti BE su imala novorođenčad koja su rođena carskim rezom u opštoj ili spinalnoj anesteziji od novorođenčadi koja su rođena prirodnim putem. Značajne razlike između prosečnih vrednosti BE nisu uočene u grupama ON i SN (Tabela 8).

Tabela 8. Vrednosti BE (mmol/L) veske krvi pupčanika kod novorođenčadi prema grupama

	Prosek	Standardna devijacija	95% IP		Značajnost
			DG	GG	
ON ^a	-7,73	4,837	-9,118	-6,339	a,b/c*
SN ^b	-7,40	3,822	-8,535	-6,265	
VN ^c	-9,88	6,265	-11,658	-8,098	

95% IP-95% Interval poverenja; DG- donja granica; GG- gornja granica; *p<0,05; Jednofaktorska analiza varijanse različitih grupa s naknadnim testovima

U grupi SN raspodela je normalna, a negativna asimetrija u grupama ON i VN ukazuje na veći broj novorođenčadi koja imaju veće vrednosti od proseka. U grupi ON vrednost medijane je iznosila -6,10 mmol/L, a interkvartalni raspon je bio 7,40 (od -11,50 do -4,10 mmol/L). U grupi SN medijana je iznosila -7,10 mmol/L, a interkvartalni raspon je bio 6,5 (od -10,28 do -3,78 mmol/L), odnosno kod 25% novorođenčadi koncentracija BE je bila iznad -3,78 mmol/L. U grupi VN medijana je iznosila -8,20 mmol/L, dok je interkvartalni raspon bio 7,4 (od -12,80 do -5,40 mmol/L), što znači da 25% novorođenčadi imalo vrednosti BE niže od -12,80 mmol/L (Slika 8). Mann-Vitnjev test nije pokazao značajne razlike ($p>0,05$) između medijana.



Slika 8. Raspodela vrednosti BE kod novorođenčadi prema grupama

4.3.3. Laktati

Koncentracija laktata kod sve novorođenčadi rođene carskim rezom se kretala u granicama "bezbednih" vrednosti. Kod četvero novorođenčadi rođenih prirodnim putem vrednost laktata je bila iznad 7,0 mmol/L.

Najveće prosečne vrednosti laktata ($4,25 \pm 1,847$ mmol/L) su uočene u grupi novorođenčadi koja su rođena prirodnim putem i statistički značajno ($p < 0,001$) su veće u odnosu na grupu novorođenčadi koja su rođena carskim rezom (Tabela 9).

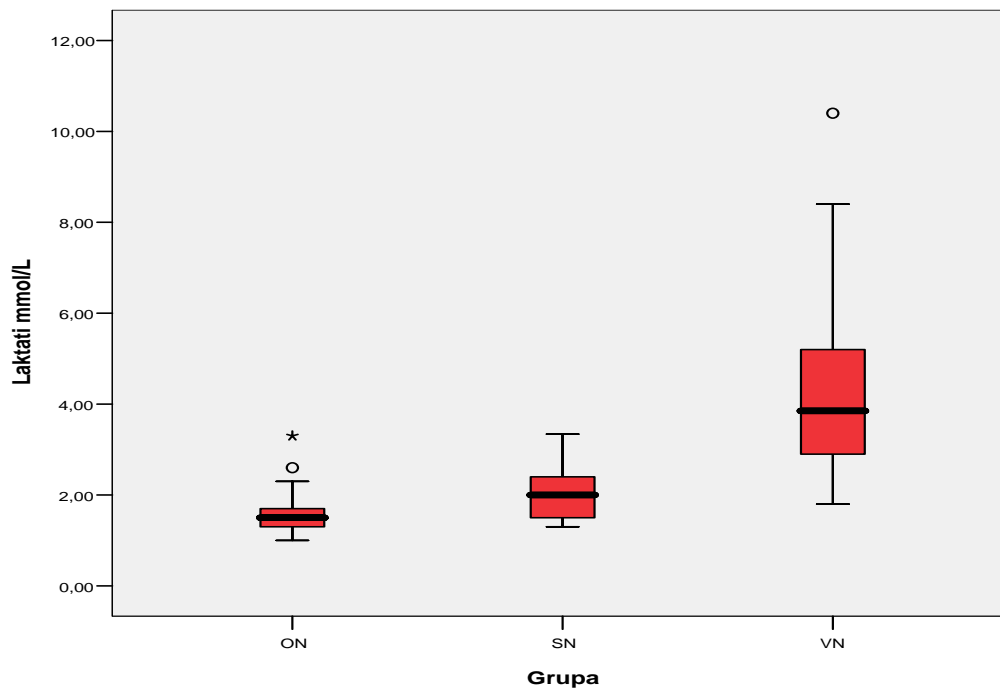
Tabela 9. Prosečne vrednosti laktata (mmol/L) kod novorođenčadi prema grupama

	Prosek	Standardna devijacija	95% IP		Značajnost
			DG	GG	
ON ^a	1,63	0,550	1,465	1,785	a,b/c***
SN ^b	2,06	0,596	1,869	2,251	
VN ^c	4,25	1,847	3,729	4,779	

95% IP-95% Interval poverenja; DG- donja granica; GG- gornja granica; *** $p < 0,001$;

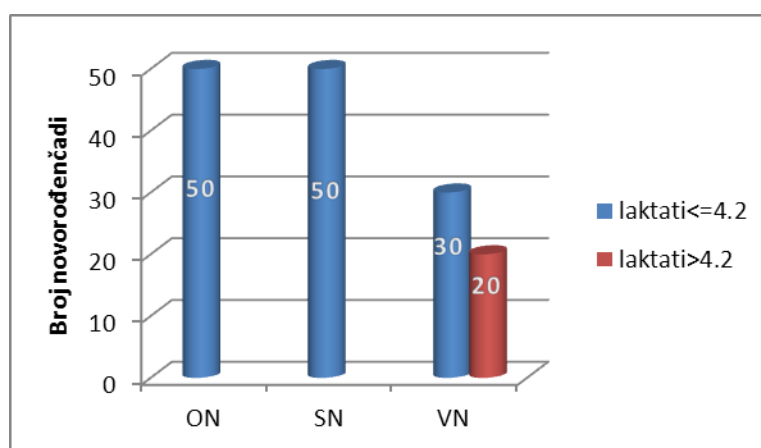
Jednofaktorska analiza varijanse različitih grupa s naknadnim testovima

Sa slike 9 se uočava razlika u raspodeli vrednosti laktata kod novorođenčadi u odnosu na način porođaja i vrstu akušerske anestezije. U svim grupama vrednosti laktata su bile pozitivno asimetrične što ukazuje na veći broj novorođenčadi čije vrednosti su bile niže od prosečnih. U ON grupi medijana je iznosila 1,50 mmol/L, a interkvartilni raspon 0,50 (1,30 - 1,80), dok u SN grupi medijana je iznosila 2,00 i interkvartilni raspon 0,90 (1,50 - 2,40 mmol/L). U grupi VN vrednosti medijane su bile 3,85, a interkvartilni raspon 2,40 (2,87 - 5,27 mmol/L). U grupi VN 25% novorođenčadi je imalo koncentraciju laktata iznad 5,27 mmol/L. Razlika između 75. i 25. percentila, odnosno 50% središnjih koncentracija laktata, je iznosila 0,50 u grupi ON i 2,40 u grupi VN.



Slika 9. Raspodela vrednosti laktata kod novorođenčadi prema grupama

Koncentraciju laktata preko 4,2 mmol/L je imalo 20 (40%) novorođenčadi u grupi VN, a u ostale dve grupe vrednosti su bile niže i razlika je statistički značajna ($\chi^2 = 27,234$; $df = 2$; $p=0,000$) (Slika 10).



Slika 10. Broj novorođenčadi čije su vrednosti laktata bile $\leq 4,2$ i $> 4,2$ mmol/L prema grupama

4.3.4. Vrednosti parcijalnog pritiska kiseonika (PaO₂)

Prosečne vrednosti parcijalnog pritiska kiseonika novorođenčadi predstavljene su u tabeli 10, a raspodela vrednosti na slici 11.

Tabela 10 Vrednosti PaO₂ (kPa) kod novorođenčadi prema grupama

	Prosek	Standardna devijacija	95% IP		Značajnost
			DG	GG	
ON ^a	5,48	2,964	4,62	6,33	a/c***
SN ^b	4,12	2,420	3,50	4,74	
VN ^c	3,75	2,302	3,06	4,43	

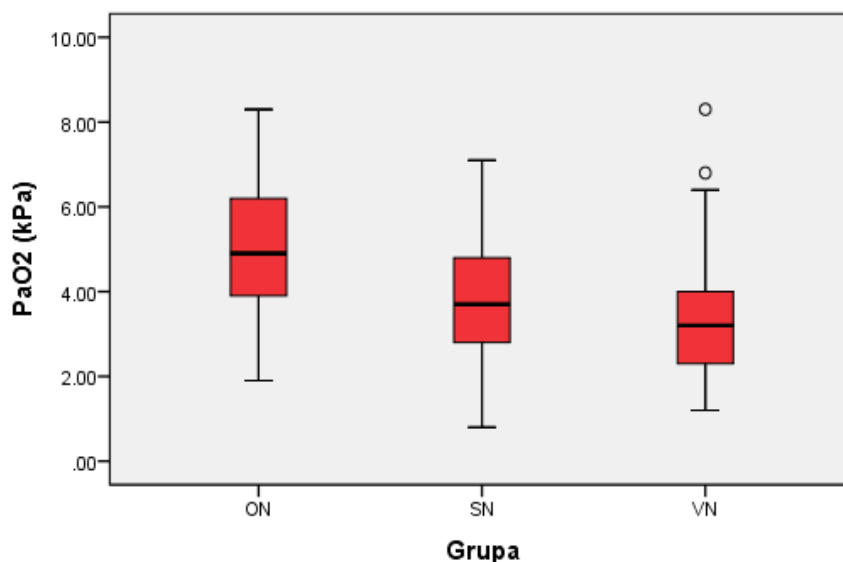
95% IP-95% Interval poverenja; DG- donja granica; GG- gornja granica; ***p<0,001;

Jednofaktorska analiza varijanse različitih grupa s naknadnim testovima

Najveća prosečna vrednosti PaO₂ je bila kod novorođenčadi iz grupe ON (5,48 ± 2,964 kPa) i statistički značajno (p<0,001) je veća od vrednosti iz grupa SN i VN, a najmanja (3,75 ± 2,302 kPa) je kod novorođenčadi iz grupe VN (Tabela 10).

Raspodela vrednosti PaO₂ je pozitivno asimetrična u svim grupama, što ukazuje na veći broj novorođenčadi čije su vrednosti niže od prosečne vrednosti. U grupi ON vrednost medijane je bila 4,90 kPa i interkvartalni raspon 2,40 (3,90 - 6,30 kPa), a u grupi SN medijana je iznosila 4,12 i interkvartalni raspon 1,70 (3,10 - 4,80 kPa). Najniža vrednost medijane 3,25 kPa je bila u VN grupi sa interkvartalnim rasponom od 2,00 (2,30 - 4,30 kPa). Kod 25% novorođenčadi iz grupe ON verifikovane su vrednosti PaO₂ iznad 6,30 kPa, a iz grupe VN ispod 2,30 kPa (Slika 11).

Rezultati Man-Vitnjevog testa su pokazali statistički značajnu razliku između medijana grupa ON i VN (Z = -5,349; p = 0,000)



Slika 11 Raspodela vrednosti parcijalnog pritiska kiseonika PaO₂ kod novorođenčadi prema grupama

4.3.5. Vrednosti parcijalnog pritiska ugljen-dioksida (PaCO₂)

Novorođenčad koja su rođena prirodnim putem imala su statistički značajno niže vrednosti ($6,93 \pm 1,622$ kPa) PaCO₂ u odnosu na novorođenčad koja su rođena carskim rezom. Slične vrednosti PaCO₂ su u grupama ON ($8,33 \pm 2,229$ kPa) i SN ($8,23 \pm 1,826$ kPa) (Tabela 11).

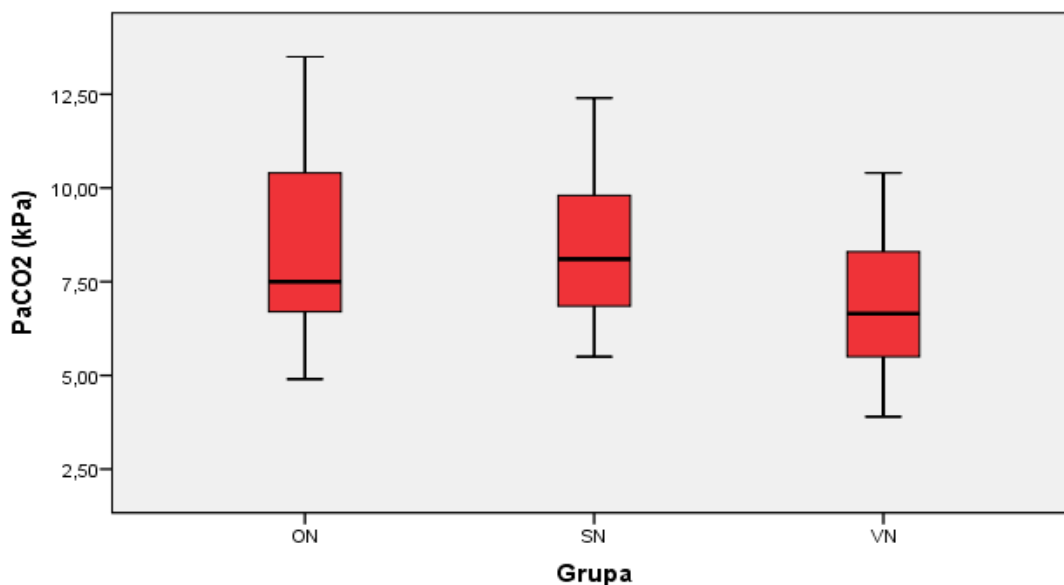
Tabela 11. Vrednosti PaCO₂ (kPa) kod novorođenčadi prema grupama

	Prosek	Standardna devijacija	95% IP		Značajnost
			DG	GG	
ON ^a	8,33	2,229	7,69	8,97	a/c***
SN ^b	8,23	1,826	7,64	8,83	b/c**
VN ^c	6,93	1,622	6,47	7,39	

95% IP-95% Interval poverenja; DG- donja granica; GG- gornja granica; **p<0,01;

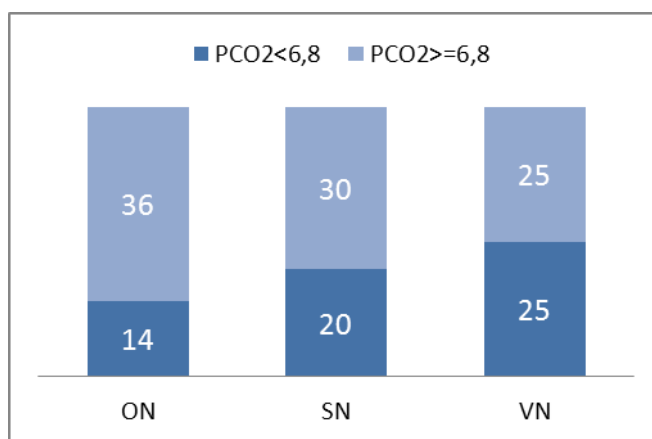
***p<0,001; Jednofaktorska analiza varijanse različitih grupa s naknadnim testovima

Normalna raspodela je uočena u grupi VN, a u ostale dve grupe raspodela je bila pozitivno asimetrični, što ukazuje na veći broj rezultata koji su niži od prosečne vrednosti. Najveću vrednost medijane 8,10 kPa PaCO₂ su imala novorođenčad iz grupe SN, a najmanju 6,65 kPa novorođenčad iz grupe VN (Slika 12).



Slika 12 Raspodela vrednosti PaCO₂ kod novorođenčadi prema grupama

Medijane kod novorođenčadi koja su rođena carskim rezom su bile statistički značajno ($p < 0,01$) većih vrednosti od medijane novorođenčadi koja su rođena prirodnim putem

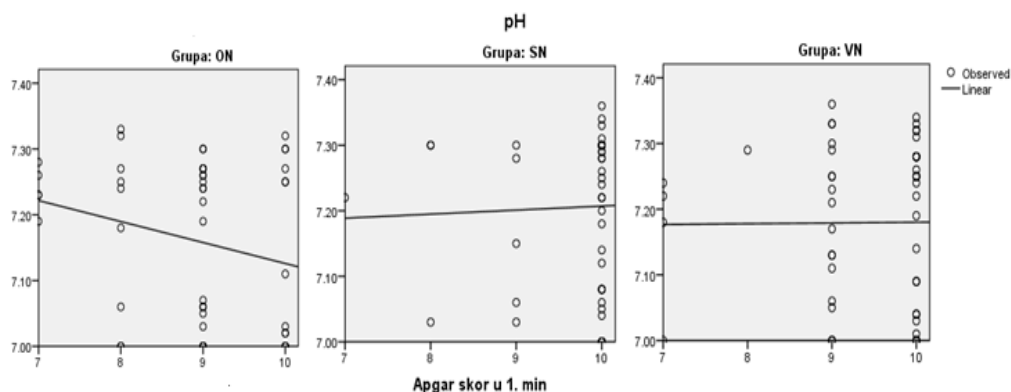


Slika 13 Frekvencija vrednosti PaCO₂ < od 6,8 i ≥ 6,8 kPa prema grupama

Povećane vrednosti PaCO₂ su bile kod 25 (50%) novorođenčadi u grupi VN, kod 36 (72%) u grupi ON i kod 30 (60%) u grupi SN (Slika 13).

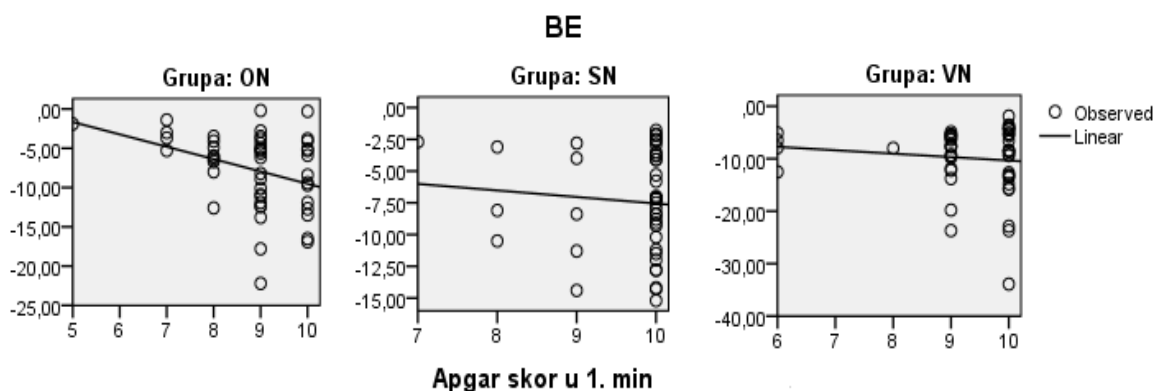
4.3.6. Korelacija Apgar skora i gasnih analiza kod novorođenčadi

Korelacija između Apgar skora i parametara gasnih analiza kod novorođenčadi rađena je Pirsonovom korelacionom analizom i linearnim regresionim modelom.



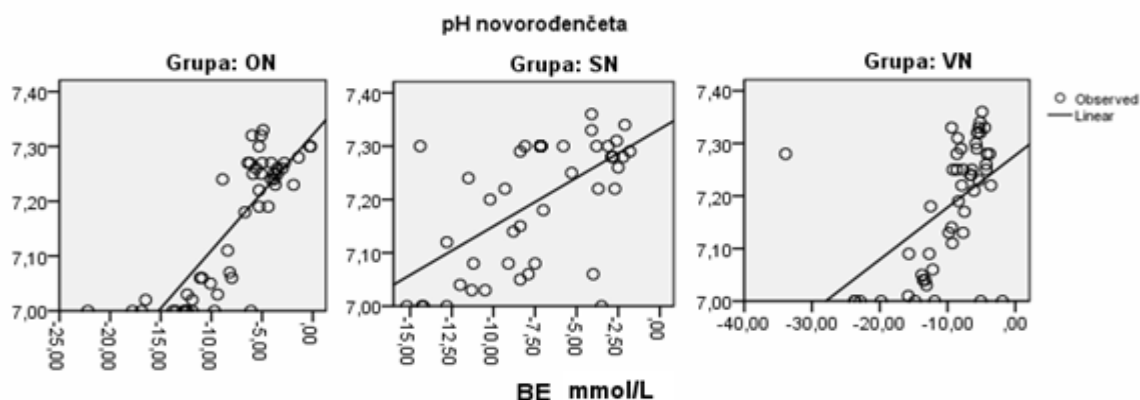
Slika 14. Linearna korelacija između Apgar skora u 1. minuta i pH kod novorođenčadi prema grupama

Apgar skora u 1. minutu nije bio značajno povezan sa pH i BE ni u jednoj ispitivanoj grupi (Slike 14 i 15).



Slika 15. Linearna korelacija između Apgar skora posler 1. minuta i BE kod novorođenčadi prema grupama

Uočena je značajna pozitivna korelacija između vrednosti pH i BE kod novorođenčadi u svim grupama. Stepenn korelacije analiziranih parametara bio je najači u ON grupi ($r = 0,834$; $p = 0,000$), dok je u SN ($r = 0,585$; $p = 0,000$) i VN grupi ($r = 0,514$; $p = 0,000$) isti bio ujednačen (Slika 16).



Slika 16. Korelacija između pH i BE kod novorođenčadi prema grupama

Veza između koncentracije laktata sa parametrima neonatalnog ishoda dobijena je regresivnom analizom i prikazana u tabeli 12.

Tabela 12. Rezultati regresivne analize koncentracije laktata sa neonatalnim ishodom prema grupama

	ON		SN		VN	
	BETA	p	BETA	p	BETA	p
Apgar skor u 1. min	-0.094	0.417	-0.049	0.786	-0.204	0.131
pH	-1.579	0.000	-0.097	0.676	0.241	0.306
BE (mmol/L)	0.452	0.033	-0.215	0.523	-0.873	0.000
PaO ₂ (kPa)	-0.531	0.000	0.004	0.987	-0.350	0.042
PaCO ₂ (kPa)	-1.639	0.000	-0.212	0.573	-0.299	0.175

Značajne korelacije su podebljane

Veza između laktata sa neonatalnim ishodom je najača u grupi ON ($R = 0,720$; $R^2 = 0,518$) i 51,8% varijabiliteta laktata se može objasniti uticajem ispitivanih neonatalnih karakteristika. U grupi SN nije bilo povezanosti koncentracije laktata sa neonatalnim ishodom ($R = 0,176$; $R^2 = 0,031$). Jaka veza je uočena i u grupi VN ($R = 0,601$ $R^2 = 0,361$), gde je 36,10% varijabilnosti laktata povezano sa zajedničkim uticajem neonatalnog ishoda.

Apgar skor posle 1. minuta je u neznatnoj negativnoj korelaciji sa laktatima kod ispitivane novorođenčadi. Kod novorođenčadi koja su rođena carskim rezom u opštoj anesteziji uočena je značajna negativna korelacija ($p < 0,001$) laktata sa pH, PaO₂ i PaCO₂ i pozitivna

korelacija sa BE ($p < 0,05$). Kod novorođenčadi rođenih carskim rezom u spinalnoj anesteziji nije uočena značajna korelacija ni sa jednim od ispitivanih neonatalnih parametara. Značajno veće vrednosti laktata kod novorođenčadi koja su rođena prirodnim putem su povezane sa smanjenim vrednostima BE ($p < 0,001$) i PaO_2 ($p < 0,05$) (Tabela 12).

4.4. Praćenje markera oksidativnog stresa kod novorođenčadi

4.4.1. Koncentracija TBARS

Kao marker oksidativnog stresa kod novorođenčadi određivana je koncentracija tiobarbituratne kiseline reaktivna supstanca (TBARS).

Vrednosti koncentracije TBARS kod novorođenčadi u odnosu na način porođaja i vrstu akušerske anestezije predstavljene su u tabeli 13, a raspodela vrednosti na slici 17.

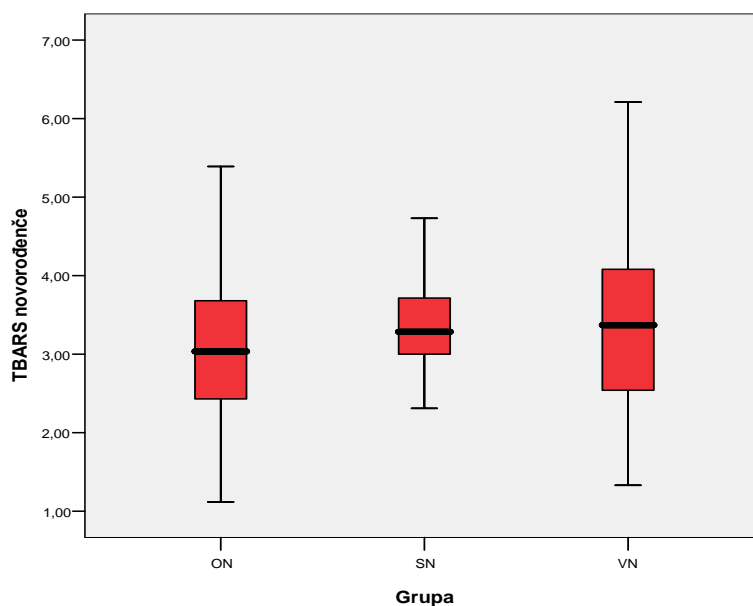
Tabela 13. Vrednosti TBARS (nmol/ mg prot) kod novorođenčadi u odnosu na način porođaja i vrstu akušerske anestezije

	ON ^a (n=50)	SN ^b (n=50)	VN ^c (n=50)
Prosek	3,12	3,04	3,38
Standardna devijacija	0,982	0,682	1,192
Minimum	1,12	2,31	1,33
Maksimum	5,39	4,73	6,21
Skjunis	0,229	0,486	0,386
Kurtozis	-0,283	-0,449	-0,047

Jednofaktorska analiza varijanse različitih grupa s naknadnim testovima;

$F = 0,932$; $p = 0,396$

Koncentracija TBARS u proseku bila je najveća u grupi VN ($3,38 \pm 1,192$ nmol/ mg prot), a najmanja u grupi SN ($3,03 \pm 0,682$ nmol/mg prot). Raspodela je pozitivno asimetrična u svim grupama, što ukazuje na to da je bilo više novorođenčadi sa nižim vrednostima TBARS od proseka. Prosečne vrednosti TBARS kod novorođenčadi se nisu značajno razlikovale između grupa ($p = 0,396$) (Tabela 13).



Slika 17 Raspodela rezultata TBARS kod novorođenčadi prema grupama

Medijana je bila najniža (3,04 nmol/mg prot) u grupi ON, a najviša (3,38 nmol/mg prot) u grupi VN (Slika 17).

4.4.2. Glutation peroksidaza (GPx)

Antioksidativna aktivnost novorođenčeta praćena je merenjem enzima glutacion peroksidaze (GPx) iz venske krvi pupčanika.

Prosećne vrednosti GPx (U/L) kod novorođenčadi u odnosu na naćin porođaja i vrstu akušerske anestezije date su u tabeli 14, a raspodela na slici 18.

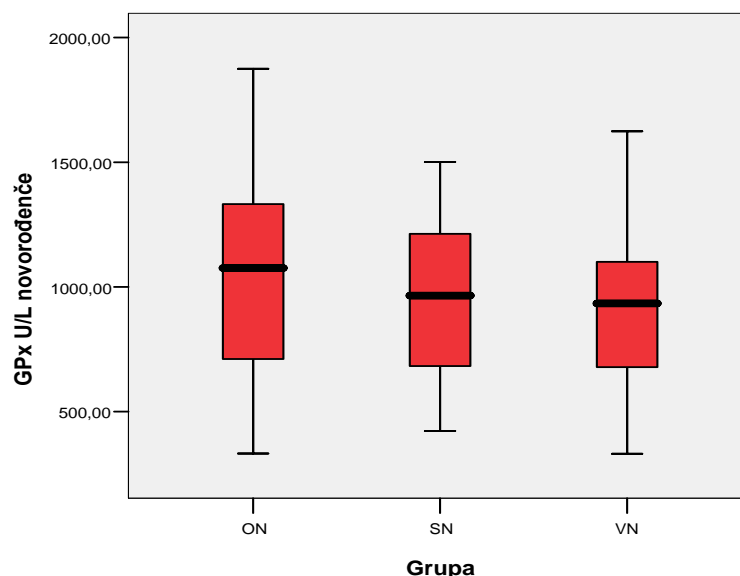
Novorođenćad iz grupe ON su imala statistićki znaćajno ($p < 0,05$) veću prosećnu vrednost GPx ($1066,66 \pm 412,853$) u odnosu na novorođenćad iz grupe VN ($916,47 \pm 278,91$ U/L). Na osnovu vrednosti skjunita uoćena je normalna raspodela u grupama ON i SN, dok u grupi VN je blaga pozitivna asimetrija, što znaći da je bilo nešto više novorođenćadi ćije koncentracije GPx su bile niže od prosećnih vrednosti (Tabela 14).

Tabela 14. Prosečne vrednosti GPx (U/L) kod novorođenčadi u odnosu na vrstu porođaja i tip akušerske anestezije prema grupama

	ON ^a (n=50)	SN ^b (n=50)	VN ^c (n=50)
Prosek	1066,66	947,45	916,47
Standardna devijacija	412,853	289,464	278,91
Minimum	331,8	422,4	330,8
Maksimum	1874,6	1500,7	1623,7
Skjunis	0,021	-0,052	0,108
Kurtozis	-0,861	-0,962	-0,402

Jednofaktorska analiza varijanse različitih grupa s naknadnim testovima;

a/c*; *p<0,001



Slika 18 Raspodela rezultata GPx kod novorođenčadi prema grupama

U grupi ON medijana je iznosila 1075,85 U/L, a interkvartilni raspon 635,55 (702,85 - 1338,50 U/L). Medijana u grupi SN je 947,59 U/L, a interkvartilni raspon 457,62 (713,28 - 1170,90 U/L). Najnižu medijanu 933,50 U/L su imala novorođenčad iz grupe VN sa interkvartilnim rasponom 429,38 (676,42 - 1105,80 U/L) (Slika 18).

Veza između oksidativnih markera novorođenčeta sa gestacijskom starošću, porođajnom masom i indeksima neonatalnog ishoda je dobijena Pirsonovom korelacionom analizom i predstavljena je u tabelama 15 i 16.

Tabela 15 Korelacija koncentracije GPx (U/L) sa gestacijskom starosti, porođajnom masom i neonatalnim ishodom prema grupama

Grupa	ON	SN	VN
Gestacija (nedelje) [†]	-0.065	0.143	0.112
Porođajna masa (g) [‡]	-0.038	-0.226	-0.136
Apgar skor u 1. min [†]	0.240	-0.037	0.298 (0,035)
pH [‡]	0.048	0.142	-0.151
BE (mmol/L) [‡]	-0.068	-0.078	-0.239
PaO ₂ [‡]	0.292 (0,042)	-0.099	0.041
PaCO ₂ [‡]	-0.133	0.102	0.125

[†] Spirmanov Ro koeficijent korelacije; [‡] Pirsonov r koeficijent korelacije;

Značajne korelacije su podebljane

Korelacija koncentracije GPx je značajna ($p = 0,042$) sa PaO₂ u grupi ON i Apgar skorom u 1. minutu ($p = 0,035$) u grupi VN. U grupi SN GPx nije u značajnoj korelaciji na sa jednim od ispitivanih parametara (Tabela15).

Tabela 16. Korelacija koncentracije TBARS (nmol/ mg prot) sa gestacijskom starosti, porođajnom masom i neonatalnim ishodom prema grupama

Grupa	ON	SN	VN
Gestacija (nedelje) [†]	0.228	0.143	-0.237
Porođajna masa (g) [‡]	0.126	-0.032	-0.324 (0,022)
Apgar skor u 1. min [†]	0.034	-0.088	0.155
pH [‡]	-0.104	-0.337 (0,019)	0.006
BE (mmol/L) [‡]	-0.097	-0.372 (0,013)	0.048
PaO ₂ [‡]	-0.044	0.268	0.212
PaCO ₂ [‡]	0.112	0.300	0.059

[†] Spirmanov Ro koeficijent korelacije; [‡] Pirsonov r koeficijent korelacije;

Značajne korelacije su podebljane

Korelacija koncentracije TBARS je negativna i značajna sa pH ($p = 0,019$) i BE ($p = 0,013$) u grupi SN i porođajnom masom ($p = 0,022$) u grupi VN. U grupi ON TBARS nije u značajnoj korelaciji na sa jednim od ispitivanih parametara (Tabela 16).

4.5. Porodilje

4.5.1. Klinički parametri kod porodilja

Tokom porođaja kod porodilja su praćeni sledeći klinički parametri: srčana frekvenca, arterijski krvni pritisak i transkutana saturacija hemoglobina kiseonikom (SpO_2).

Vrednosti posmatranih kliničkih parametara su bili u referentnim granicama. Najviše vrednosti srčane frekvence i arterijskog krvnog pritiska, kao i najniže vrednosti SpO_2 bile u grupi V. Ove razlike nisu bile statistički značajne (Tabela 17).

Tabela 17. Prosečne vrednosti kliničkih parametara kod porodilja tokom porođaja po grupama

	Grupa O		Grupa S		Grupa V		Značajnost
	X	SD	X	SD	X	SD	
Srčana frekvenca (b/min)	81,20	13,55	80,00	21,09	82,00	10,35	ns
SpO_2 (%)	99,06	1,04	98,61	1,49	97,63	2,09	ns
Arterijski krvni pritisak							
Sistolni (mmHg)	118,71	13,18	117,14	16,90	126,79	10,34	ns
Dijastolni (mmHg)	67,73	10,07	65,46	12,11	76,57	11,52	ns

Jednofaktorska analiza varijanse različitih grupa s planiranim poređenjima;

ns- nema statističke značajnosti

Dužina trajanja porođaja kod porodilja koje su porođene prirodnim putem nije trajala više od 15 sati ni kod jedne porodilje.

Prosečne vrednosti srčane frekvence, arterijskog krvnog pritiska i transkutane saturacije hemoglobina kiseonikom inicijalno, 4, 6 i 24 sata nakon porođaja u ispitivanim grupama su date u tabelama 18-20.

Tabela 18. Prosečne vrednosti srčane frekvence porodilja inicijalno, 4, 6 i 24 sata nakon porođaja u ispitivanim grupama

	O ^a (n=50)		S ^b (n=50)		V ^c (n=50)		Značajnost
	X	SD	X	SD	X	SD	
Inicijalno	91.00	18.398	90.53	16.586	94.63	15.998	ns
Nakon 4 sata	92.55	14.629	85.66	17.513	92.62	14.467	ns
Nakon 6 sati	81.21	13.548	82.38	16.077	85.82	16.930	ns
Nakon 24 sata	85.16	12.682	83.33	15.888	89.38	19.852	ns

Jednofaktorska analiza varijanse različitih grupa s naknadnim testovima;

ns- nema statističke značajnosti

Najniže vrednosti srčane frekvence su bile kod porodilje koje su se porodile carskim rezom u spinalnoj anesteziji, a najviše kod porodilje koje su se su se porodile prirodnim. Nije bilo statistički značajnih razlika u prosecima srčane frekvence (Tabela 18).

Tabela 19. Prosečne vrednosti arterijskog krvnog pritiska kod porodilja inicijalno, 4, 6 i 24 sata nakon porođaja u ispitivanim grupama

		O ^a (n=50)		S ^b (n=50)		V ^c (n=50)		Značajnost
		X	SD	X	SD	X	SD	
Inicijalno	S	125.92	14.04	125.94	18.08	126.52	16.40	ns
	D	77.86	9.97	78.71	13.24	79.86	15.05	ns
Nakon 4 sata	S	127.97	17.04	113.24	24.62	126.31	21.78	a,c/b**
	D	77.03	15.36	67.59	14.96	78.86	14.32	a,c/b**
Nakon 6 sati	S	118.31	13.16	117.14	16.90	121.00	15.32	ns
	D	67.68	9.96	65.46	12.12	72.18	20.12	ns
Nakon 24 sata	S	123.16	12.19	117.83	15.67	124.61	16.15	ns
	D	74.29	10.00	65.77	10.89	75.71	11.78	a/b**

Jednofaktorska analiza varijanse različitih grupa s naknadnim testovima; **p<0,01;

ns- nema statističke značajnosti; S- Sistolni (mmHg); D- Dijastolni (mmHg)

Prosečne vrednosti arterijskog krvnog pritiska inicijalno su bile najveće kod porodilja koje su se porodile prirodnim putem, a najniže kod porodilja koje su se porodile carskim rezom u opštoj anesteziji. Nakon 4 sata statistički značajno ($p < 0,01$) najniže vrednosti arterijskog krvnog pritiska su bile kod porodilja koje su se porodile carskim rezom u spinalnoj anesteziji. Niže vrednosti su se zadržale u grupi S i nakon 6 i 24 sata, ali je razlika bila statistički značajna samo ($p < 0,01$) u proseku dijastolnog pritiska u odnosu na grupu O (Tabela 19).

Tabela 20. Prosečne vrednosti transkutane saturacije hemoglobina kiseonikom (%) kod porodilja inicijalno, 4, 6 i 24 sata nakon porođaja u ispitivanim grupama

	O ^a (n=50)		S ^b (n=50)		V ^c (n=50)		Značajnost
	X	SD	X	SD	X	SD	
Inicijalno	99.23	1.190	98.52	1.544	98.04	1.706	a/b,c*
Nakon 4 sata	99.40	0.775	98.52	1.503	98.45	1.898	a/b,c*
Nakon 6 sati	99.06	1.043	98.61	1.498	98.58	1.717	ns
Nakon 24 sata	99.20	0.761	98.66	1.289	98.32	1.765	a/c*

Jednofaktorska analiza varijanse različitih grupa s naknadnim testovima; *p<0,05;

ns- nema statističke značajnosti

Saturacija hemoglobina kiseonikom je bila statistički značajno ($p < 0,05$) većih vrednosti u grupi O od ostale dve grupe inicijalno i nakon 4 sata, dok je nakon 24 sata bila značajno ($p < 0,05$) većih vrednosti od vrednosti u grupi V (Tabela 20).

4.5.2. Gasne analize kod porodilja

Prosečne vrednosti ispitivanih parametara gasnih analiza kod porodilja predstavljene su u tabeli 21.

Vrednosti pH su niže u odnosu na referentne u svim analiziranim grupama. Najniža prosečna vrednosti pH ($7,19 \pm 0,144$) je u grupi S, a najviše ($7,22 \pm 0,098$) u grupi O. Nije bilo statistički značajnih razlika između ispitivanih grupa.

Prosečna vrednost baznog ekcesa je statistički značajno ($p < 0,001$) najmanja u grupi V ($-12,62 \pm 5,002$ mmol/L), u odnosu na prosečne vrednosti izmerene kod porodilja grupe O ($-9,00 \pm 3,159$ mmol/L) i S ($-9,16 \pm 4,311$ mmol/L). Vrednosti BE grupe O i S bile su slične.

Porodilje iz grupe V imaju statistički značajno ($p < 0,001$) veću vrednost koncentracije laktata ($5,89 \pm 2,296$ mmol/L) u odnosu na vrednosti izmerene kod obe grupe porodilja porođenih carskim rezom (S i O). Prosečna vrednost laktata kod porodilja koje su porođene carskim rezom u spinalnoj anesteziji ($2,00 \pm 0,753$ mmol/L) su statistički značajno veće

($p < 0,05$) od prosečne vrednosti koncentracije laktata porodilja koje su porođene carskim rezom u opštoj anesteziji ($1,37 \pm 0,427$ mmol/L).

Porodilje koje su porođene carskim rezom u opštoj anesteziji imaju najvišu prosečnu vrednost PaO_2 ($22,13 \pm 5,100$ kPa), dok je najniža zabeležene kod porodilja kontrolne grupe V ($10,14 \pm 5,408$ kPa). Prosečna vrednost PaO_2 kod porodilja iz grupe O je statistički značajno ($p < 0,001$) veća u odnosu na ostale dve ispitivane grupe.

Prateći vrednosti PaCO_2 uočava se blago povećanje u odnosu na referentne vrednosti u grupi S, dok su vrednosti u druge dve analizirane grupe u granicama normale. Prosečna vrednosti PaCO_2 je najviše u grupi S ($6,66 \pm 2,156$ kPa), a najniža u grupi V ($4,98 \pm 1,124$ kPa) (Tabela 21).

Tabela 21. Gasne analize porodilja u odnosu na način porođaja i vrstu akušerske anestezije

		Prosek	Standardna	95% IP		Značajnost
			devijacija	DG	GG	
pH	O ^a	7,22	0,098	7,19	7,25	ns
	S ^b	7,19	0,144	7,15	7,24	
	V ^c	7,21	0,118	7,17	7,24	
BE (mmol/L)	O ^a	-9,00	3,159	-9,92	-8,07	a,b/c***
	S ^b	-9,16	4,311	-10,54	-7,79	
	V ^c	-12,62	5,002	-14,06	-11,19	
Laktati (mmol/L)	O ^a	1,37	0,427	0,06	1,25	c/a,b***
	S ^b	2,00	0,753	0,12	1,76	
	V ^c	5,89	2,296	0,33	5,24	
PaO_2 (kPa)	O ^a	22,13	5,100	20,63	23,62	a/b,c***
	S ^b	11,30	4,885	9,71	12,88	
	V ^c	10,14	5,408	8,59	11,70	
PaCO_2 (kPa)	O ^a	5,98	1,184	5,63	6,32	a,b/c***
	S ^b	6,66	2,156	5,98	7,34	
	V ^c	4,98	1,124	4,65	5,30	

95% IP-95% Interval poverenja; DG- donja granica; GG- gornja granica;

ns- nema statističke značajnosti * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$;

Jednofaktorska analiza varijanse različitih grupa s naknadnim testovima

4.5.3. Praćenje markera oksidativnog stresa kod porodilja

4.5.3.1. Koncentracija TBARS kod porodilja

Prosečne vrednosti TBARS kod porodilja u odnosu na način porođaja i vrstu akušerske anestezije prikazane su u tabeli 22, a raspodela na slici 19.

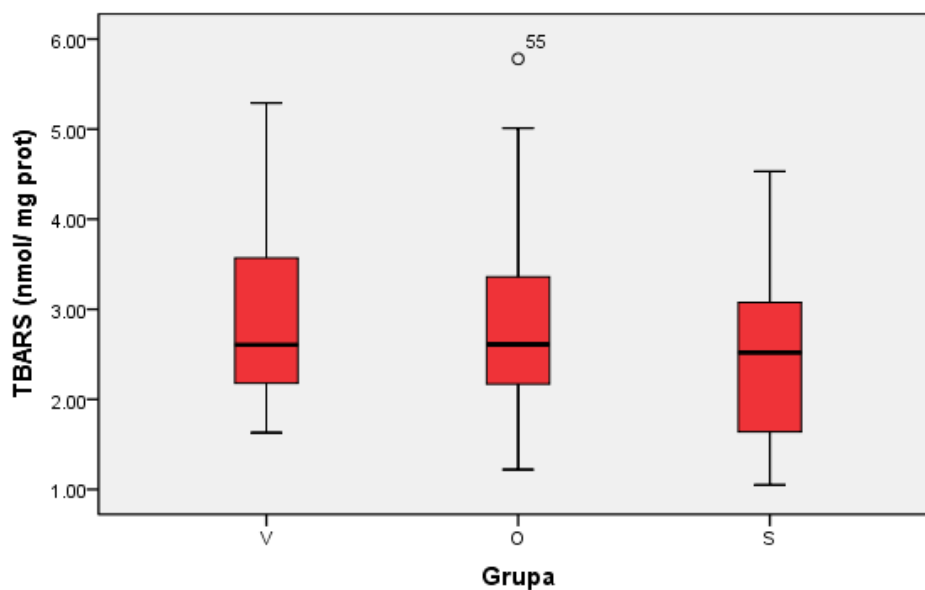
Tabela 22. Vrednosti TBARS (nmol/mg prot) kod porodilja u odnosu na način porođaja i vrstu akušerske anestezije

	O ^a (n=50)	S ^b (n=50)	V ^c (n=50)
Prosek	2,85	2,66	2,98
Standardna devijacija	1,003	0,671	0,932
Minimum	1,22	1,05	0,63
Maksimum	5,78	3,92	4,29
Skjunis	0,711	-0,322	0,727
Kurtozis	0,403	-0,101	-0,482

Jednofaktorska analiza varijanse različitih grupa s planiranim poređenjima;

F = 1,595; p = 0,206

Najveće vrednosti koncentracije TBARS su bile kod porodilja koje su porođene prirodnim $2,98 \pm 0,932$ putem, a najniže kod porodilja koje su porođene carskim rezom u spinalnoj anesteziji $2,66 \pm 0,671$ nmol/mg prot. Nije bilo značajnih razlika između ispitivanih grupa (p = 0,206). U grupama O i V raspodela je znatno pozitivno asimetrična, što znači da je bilo više porodilja čije su vrednosti bile niže od prosečnih, dok u grupi S raspodela je blago negativno asimetrična, odnosno bilo je nešto više porodilja sa većim vrednostima od prosečnih (Tabela 22).



Slika 19 Raspodela rezultata TBARS kod porodilja

Vrednosti medijane su bile 2,61 u grupi O i 2,60 nmol/mg prot u grupi V, a 2,52 nmol/mg prot u grupi S. Najveći interkvartalni raspon 1,48 (1,59-3,08 nmol/mg prot) je bio u grupi S, a najmanji 1,26 (2,16-3,42 nmol/mg prot) u grupi O. Jedna porodilja iz grupe O je imala ekstremno visoku koncentraciju TBARS (Slika 19).

4.5.3.2. Koncentracija GPx kod porodilja

Antioksidativna aktivnost porodilja praćena je merenjem enzima glutation peroksidaze (GPx) u venskoj krvi.

Prosečne vrednosti GPx (U/L) kod porodilja u odnosu na način porođaja i vrstu akušerske anestezije predstavljene su u tabeli 23, a raspodela na slici 20.

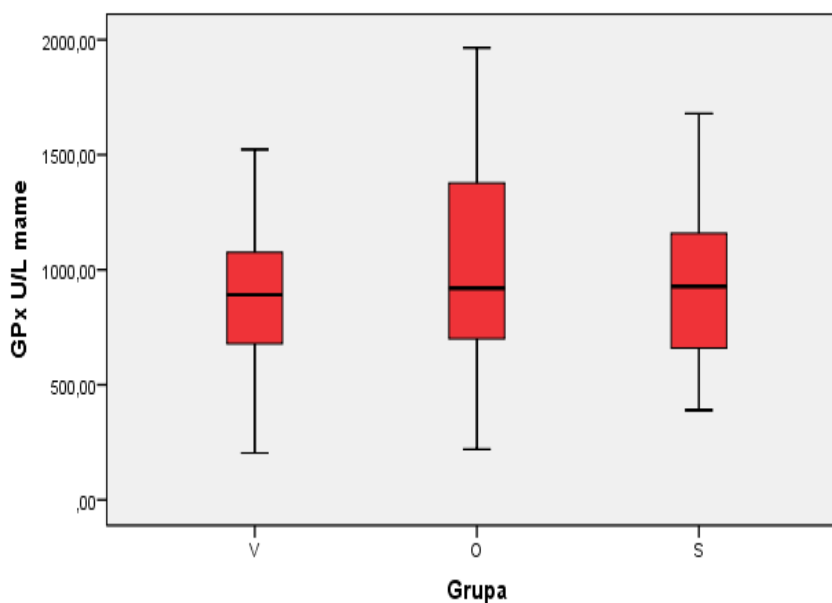
Najveće prosečne vrednosti ($1015,92 \pm 454,234$ U/L) GPx su kod porodilja porođenih carskim rezom u opštoj anesteziji, a najmanje ($870,85 \pm 269,23$ U/L) kod porodilja porođenih prirodnim putem, ali razlike nisu ($p = 0,396$) statistički značajne (Tabela 23).

Tabela 23. Prosečne vrednosti GPx (U/L) kod porodilja u odnosu na način porođaja i vrstu akušerske anestezije

	ON ^a (N=50)	SN ^b (N=50)	VN ^c (N=50)
Prosek	1015,92	922,96	870,85
Standardna devijacija	454,234	331,019	269,23
Minimum	219,9	389,9	203,7
Maksimum	1964,6	1679	1523,6
Skjunis	0,300	0,240	-0,081
Kurtozis	-0,755	-0,767	0,121

Jednofaktorska analiza varijanse različitih grupa s naknadnim testovima;

F = 0,932; p = 0,396



Slika 20 Raspodela rezultata GPx kod porodilja prema grupama

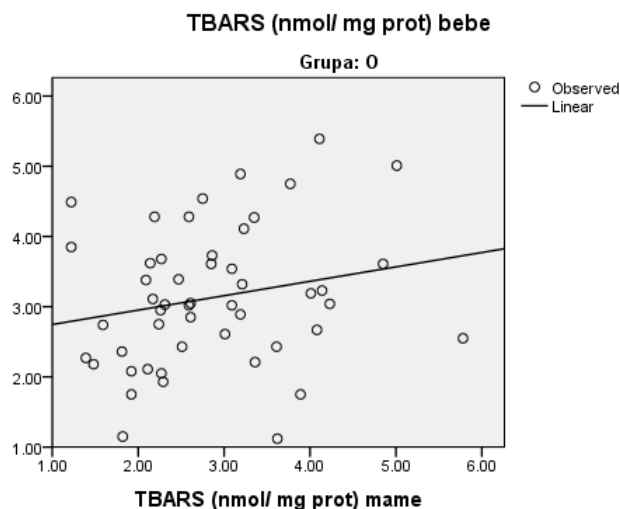
Najveće vrednosti medijane 927,90 U/L su u grupi SN, a najmanje 891,00 U/L u grupi VN. U grupi porodilja koje su se porodile carskim rezom u opštoj anesteziji vrednost medijane je iznosila 919,80 U/L. Najveći interkvartalni raspon 692,15 (688,12 – 1380,27 U/L) je bio u grupi O, a najmanji 399,55 (677,70 – 1077,25 U/L) u grupi V (Slika 20).

4.6. Korelacija između markera oksidativnog stresa kod porodilja i njihove novorođenčadi

Veza između oksidansa TBARS i antioksidansa GPx kod porodilja i njihove novorođenčadi dobijena je Pirsonovom korelacionom analizom i linearnim regresionim modelom.

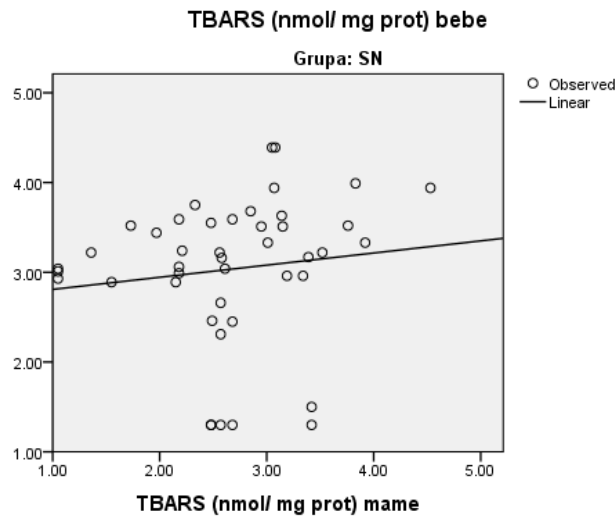
4.6.1. Korelacija između TBARS kod porodilja i njihove novorođenčadi u odnosu na način porođaja i vrstu akušerske anestezije

Korelacija između koncentracije TBARS majki i njihove novorođenčadi je slaba i pozitivna ($r = 0,210$; $p = 0,144$) u grupi opšte anestezije. Majke su imale nižu vrednost TBARS od novorođenčadi, ali ta razlika nije značajna ($t = 1,574$; $p = 0,122$) (Slika 21).

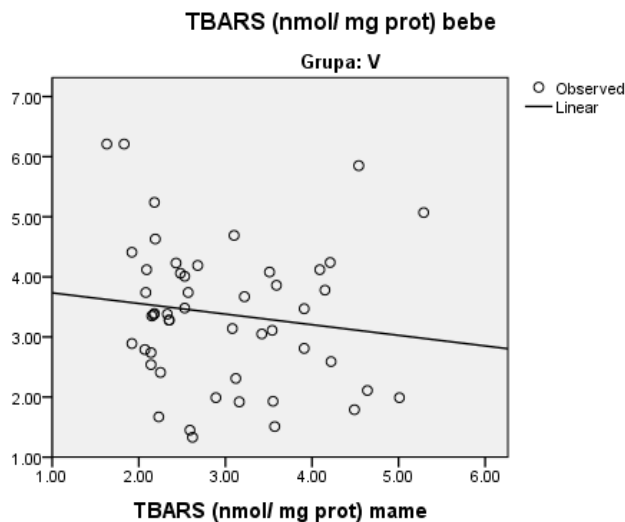


Slika 21. Korelacija između koncentracije TBARS majki i njihove novorođenčadi u grupi opšte anestezije

Porodilje koje su porođene carskim rezom u spinalnoj anesteziji imale su neznatnu pozitivnu korelaciju ($r = 0,128$; $p = 0,408$) koncentracije TBARS sa vrednostima koje su imala njihova novorođenčadi (Slika 22). Rezultati t-testa uparenih uzoraka su pokazali statistički značajno veće vrednosti koncentracije TBARS kod novorođenčadi nego kod njihovih majki ($t = 2,364$; $p = 0,023$).



Slika 22. Korelacija između TBARS majki i njihove novorođenčadi u grupi spinalne anestezije

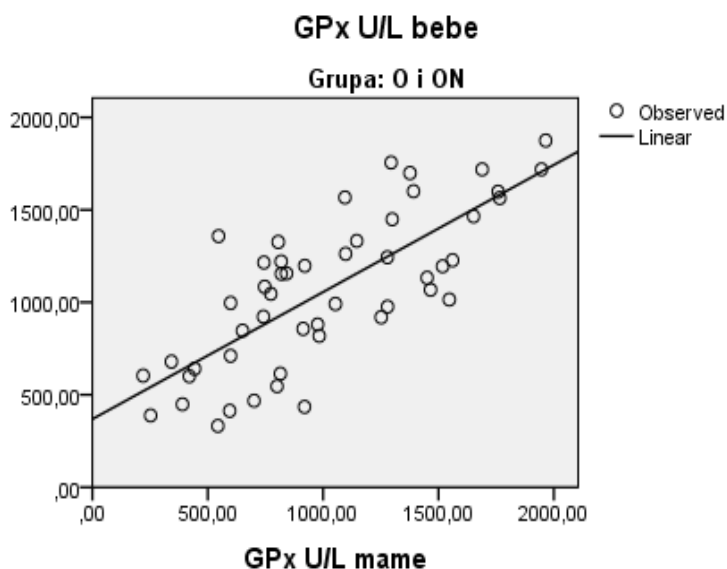


Slika 23. Korelacija između TBARS majki koje su porođene prirodnim putem i njihove novorođenčadi

Korelacija između koncentracija TBARS kod porodilja koje su porođene prirodnim putem i njihove novorođenčadi je neznatna i negativna ($r = -0,138$; $p = 0,339$) (Slika 23). Veće vrednosti koncentracije TBARS su bile kod novorođenčadi u odnosu na njihove majke, ali razlika nije značajna ($t = 1,776$; $p = 0,082$).

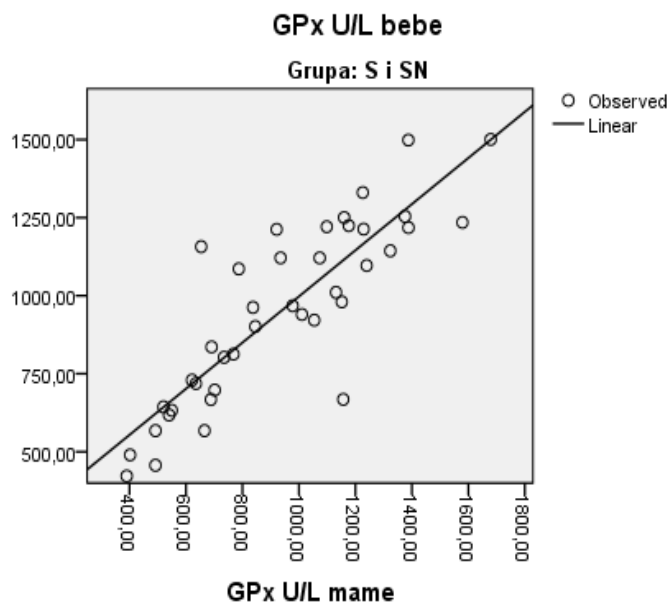
4.6.2. Korelacija između GPx kod porodilja i njihove novorođenčadi u odnosu na način porođaja i vrstu akušerske anestezije

Antioksidativni status novorođenčeta poređen sa antioksidativnim statusom majke u grupi opšte anestezije je u značajnoj pozitivnoj korelaciji ($r = 0,756$; $p = 0,000$), odnosno sa povećanjem antioksidativne odbrane majke povećava se i antioksidativna odbrana novorođenčeta (Slika 24). Rezultati uparenog t-testa su pokazali da vrednosti GPx u opštoj anesteziji su bile veće kod novorođenčadi nego kod njihovih majki, ali ta razlika nije bila značajna ($t = 1,175$; $p = 0,245$).

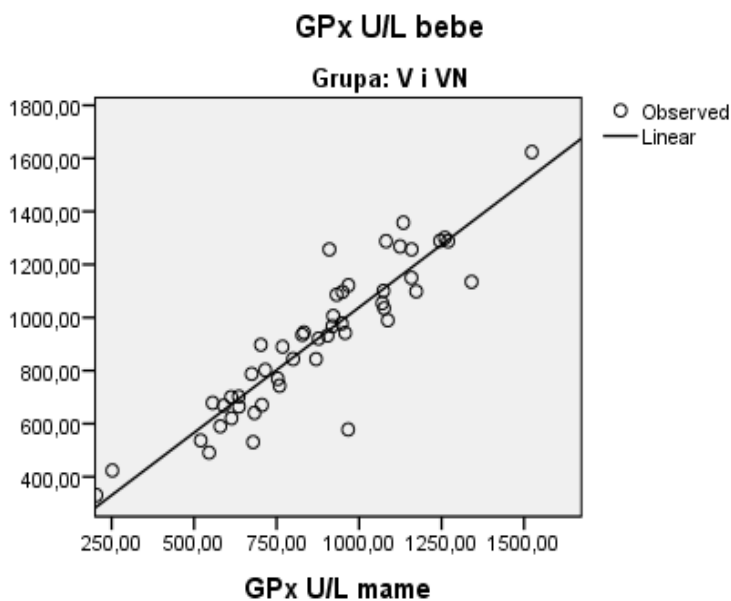


Slika 24. Korelacija između GPx majki koje su porođene carskim rezom u opštoj anesteziji i njihove novorođenčadi

U grupi majki porođenih carskim rezom u spinalnoj anesteziji antioksidativni status je u značajnoj pozitivnoj korelaciji ($r = 0,855$; $p = 0,000$) sa antioksidativnim statusom njihove novorođenčadi (Slika 25). Novorođenčad majki koje su porođene carskim rezom u spinalnoj anesteziji su imala veće vrednosti GPx od njihovih majki, ali ta razlika nije bila značajna ($t = 0,556$; $p = 0,581$).



Slika 25. Korelacija između GPx majki koje su porođene carskim rezom u spinalnoj anesteziji i njihove novorođenčadi

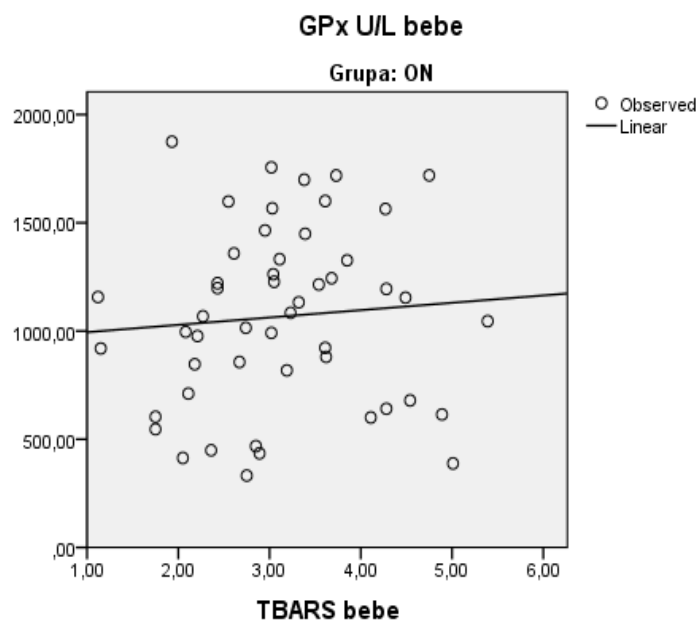


Slika 26. Korelacija između GPx majki koje su porođene prirodno i njihove novorođenčadi

U grupi porodilja koje su porođene prirodnim putem korelacija između GPx porodilja i njihove novorođenčadi je sa najvećim Pirsonovim koeficijentom korelacije ($r = 0,912$; $p = 0,000$), odnosno antioksidativni status majke ima uticaj na antioksidativni status njihove novorođenčadi (Slika 26). Novorođenčad koja su rođena prirodnim putem imaju statistički značajno veće vrednosti GPx u odnosu na njihove majke ($t = 2,789$; $p = 0,007$).

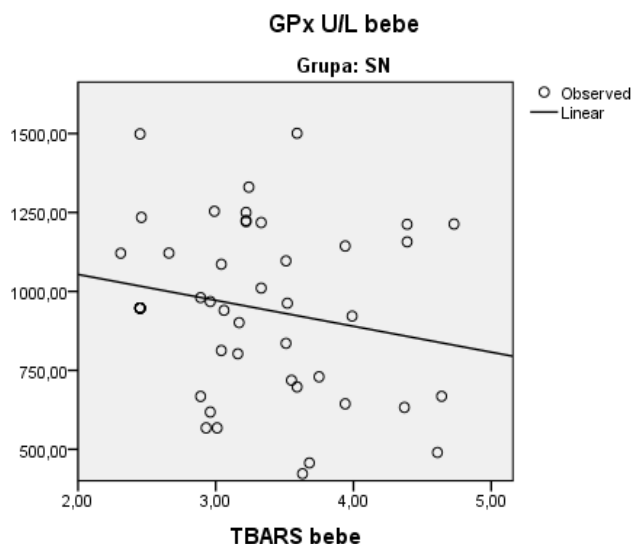
4.6.3. Korelacija između koncentracija TBARS i GPx kod novorođenčadi

Kod novorođenčadi koja su rođena carskim rezom u opštoj anesteziji korelacija između koncentracija GPx i TBARS je neznatna i negativna ($r = -0,081$; $p = 0,577$) (Slika 27).



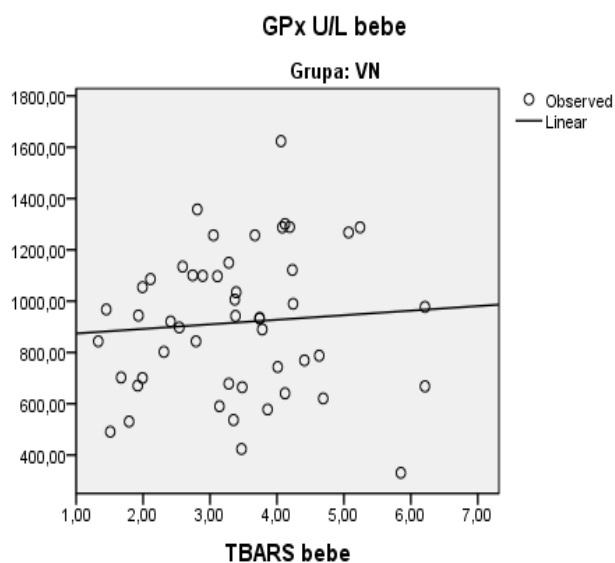
Slika 27. Korelacija između koncentracija GPx i TBARS kod novorođenčadi koja su rođena carskim rezom u opštoj anesteziji

Uočena je slaba negativna korelacija ($r = -0,200$; $p = 0,182$) između koncentracija GPx i TBARS kod novorođenčadi koja su rođena carskim rezom u spinalnoj anesteziji (Slika 28).



Slika 28. Korelacija između koncentracija GPx i TBARS kod novorođenčadi koja su rođena carskim rezom u spinalnoj anesteziji

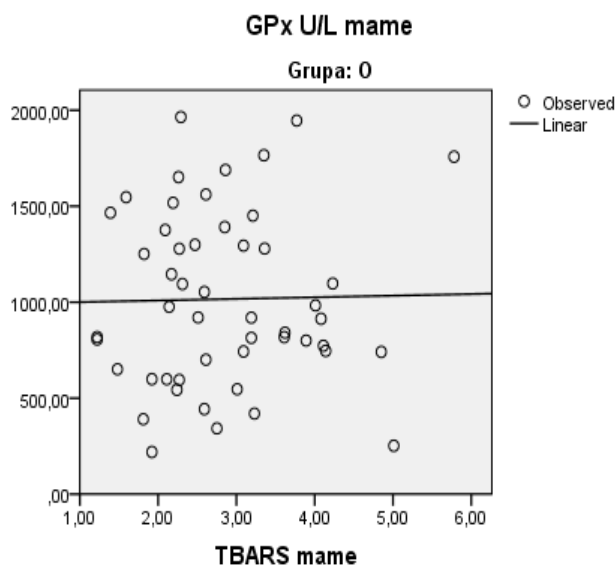
U grupi novorođenčadi koja su rođena prirodnim putem korelacija između koncentracija GPx i TBARS je negativna i neznatna ($r = -0,076$; $p = 0,599$) (Slika 29).



Slika 29. Korelacija između koncentracija GPx i TBARS kod novorođenčadi koja su rođena prirodnim putem

4.6.4. Korelacija između koncentracija TBARS i GPx kod porodilja

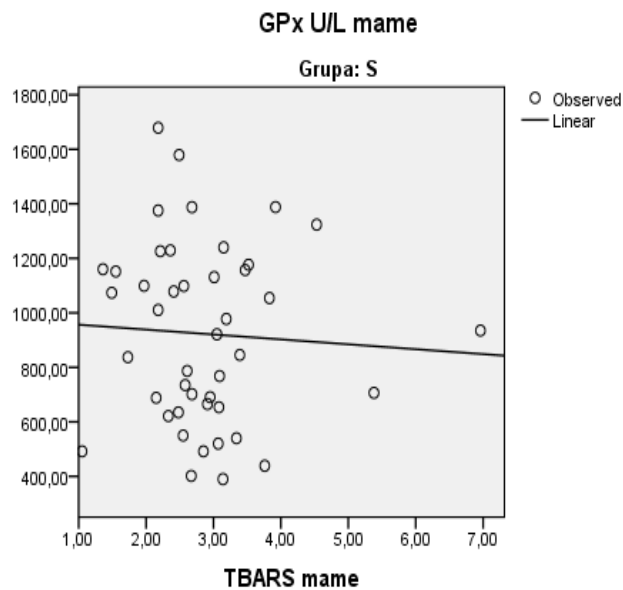
Veza između koncentracija oksidansa TBARS i antioksidansa GPx kod porodilja u ispitivanim grupama dobijena je Pirsonovom korelacijom i linearnim regresionim modelom i predstavljena na slikama 30-32.



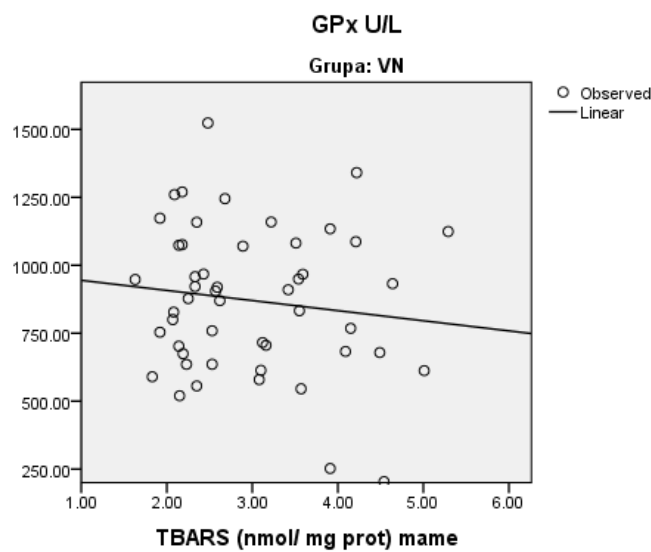
Slika 30. Korelacija između TBARS i GPx porodilja koje su porođene carskim rezom u opštoj anesteziji

Kod porodilja koje su porođene carskim rezom u opštoj anesteziji nije postojala korelacija između koncentracija GPx i TBARS ($r = 0,019$; $p = 0,898$) (Slika 30).

Negativna i neznatna korelacija između koncentracija GPx i TBARS zabeležena je kod porodilja koje su porođene carskim rezom u spinalnoj anesteziji ($r = -0,056$; $p = 0,718$) (Slika 31).



Slika 31. Korelacija između TBARS i GPx porodilja koje su porođene carskim rezom u spinalnoj anesteziji



Slika 32. Korelacija između TBARS i GPx u grupi porodilja koje su porođene prirodnim putem

Neznatna negativna korelacija ($r = -0,128$; $p = 0,374$) između koncentracija TBARS i GPx zabeležena je u grupi porodilja koje su porođene prirodnim putem (Slika 32).

4.7. Praćenje postporođajnog toka kod porodilje

Pored kliničkog i laboratorijskog praćenja porodilja tokom porođaja, praćen je i klinički tok u postporođajnom periodu procenom postporođajnog bola i registrowanjem komplikacija u ovom periodu.

4.7. 1. Procena postporođajnog bola

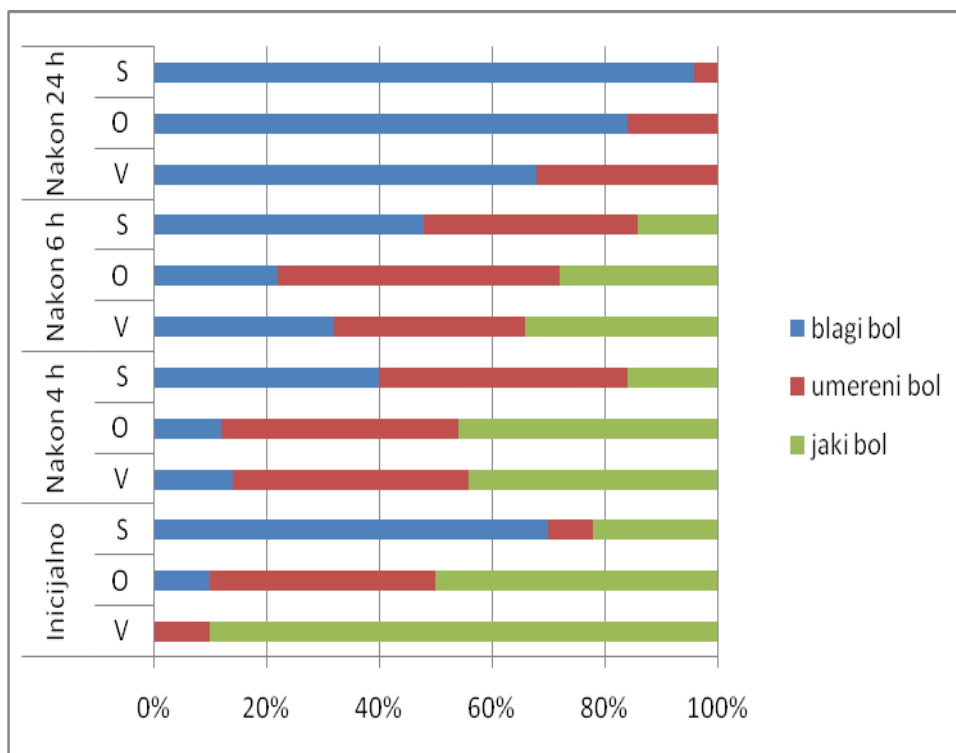
Procena i praćenje postporođajnog bola je vršeno pomoću vizuelno-analogne skale (VAS) inicijalno nakon porođaja, 4, 6 i 24 sata.

Tabela 24. Prosek (95% IP) VAS skale ocene bola od 0 do 24 sata porodilja prema grupama

	O ^a (n=50)	S ^b (n=50)	V ^c (n=50)	Značajnost [†]
Inicijalno ^I	7,28 (5,78-8,78)	3,05 (1,91-4,21)	8,38 (7,75-9,00)	a,c/b***
Nakon 4 sati ^{II}	6,33 (5,10-7,56)	4,27 (3,28-5,25)	5,89 (4,15-7,63)	a/b**
Nakon 6 sati ^{III}	5,94 (4,63-7,26)	4,21 (3,09-5,34)	5,11 (2,92-7,30)	a/b*
Nakon 24 sata ^{IV}	2,17 (1,59-2,74)	1,11 (0,79-1,43)	4,00 (1,37-6,63)	c/a,b**; a/b*
Značajnost [‡]	I/II**; I/III,IV, *** ; II,IV*; II,IV***	I/II***; I,II,III/IV***	I/III,IV** ; III/IV*	

*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001; 95%IP- 95% Interval poverenja; † Jednofaktorska analiza varijanse različitih grupa s naknadnim testovima; ‡ t-test uparenih uzoraka;

Nivo procenjenog bola bio je statistički značajno veći (p<0,001) inicijalno, nakon 6 i 24 sata kod porodilja koje su porođene prirodnim putem u odnosu na porodilje koje su porođene izbornim carskim rezom u opštoj ili spinalnoj anesteziji. U prvih 24 sata porodilje koje su porođene u spinalnoj anesteziji su imale statistički značajno nižu prosečnu vrednost VAS skora od porodilja koje su porođene u opštoj anesteziji. Statistički značajno veće prosečne vrednosti VAS skora inicijalno su u grupama V i O u odnosu na ostale sate, dok se u grupi S prosečna vrednost VAS skora povećavala nakon 6 sati (Tabela 24).



Slika 33 Procenat porodilja koje su osećale blagi, umereni ili jaki bol 0-24 h prema grupama

Porodilje koje su porođene carskim rezom u spinalnoj anesteziji u najvećem procentu imale su blagi bol u prva 24 sata. Kod porodilja koje su porođene prirodnim putem inicijalno 90% je osećalo jaki bol, kasnije se taj bol smanivao i na kraju 24 h ni jedna porodilja nije osećala jaki bol (Slika 33).

Rezultati Kruskal-Valisovog testa su pokazali statistički značajne razlike u osećaju blagog, umerenog ili jakog bola između ispitivanih grupa u svim posmatranim vremenskim intervalima. Najveća razlika je bila inicijalno ($\chi^2 = 62,077$; $df = 2$; $p=0,000$), a najmanja nakon 6 sati ($\chi^2 = 8,299$; $df = 2$; $p=0,016$). Na osnovu rezultata Fridmanovog testa uočene su statistički značajne razlike ($p<0,001$) u promeni osećaja blagog, umerenog ili jakog bola u ispitivanim vremenskim intervalima u grupama.

4.7.2. Komplikacije kod porodilja

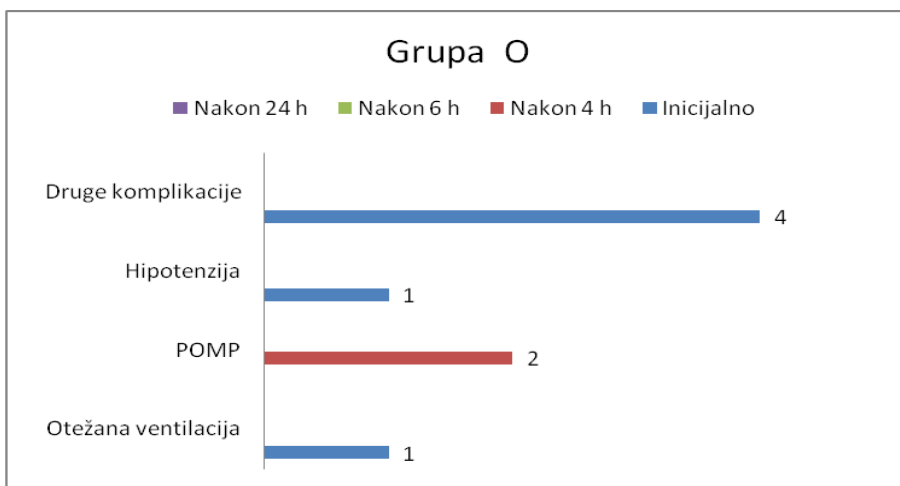
Tokom prvih 24 sata kod porodilja porođenih prirodnim putem nisu zabeležene komplikacija, dok blaže komplikacije su se javile kod 15 % (15/100) porodilja porođenih carskim rezom.

Tabela 25. Broj porodilja sa komplikacijama prema vrsti akušerske anestezije

	Grupa O		Grupa S		Ukupno	
	N	%	N	%	N	%
Otežana ventilacija	1	2	0	0	1	1
Otežana intubacija	0	0	0	0	0	0
Aspiracija želudačnog sadržaja	0	0	0	0	0	0
POMP	2	4	0	0	2	2
Radikularni simptomi	0	0	1	2	1	1
Hipotenzija	1	2	4	8	7	7
Poremećaji mikcije	0	0	0	0	0	0
Postpunkciona glavobolja	0	0	2	4	2	2
Neželjena dejstva lekova	0	0	0	0	0	0
Druge komplikacije	4	8	0	0	5	5
Ukupno [†]	8	16	7	14	15	15

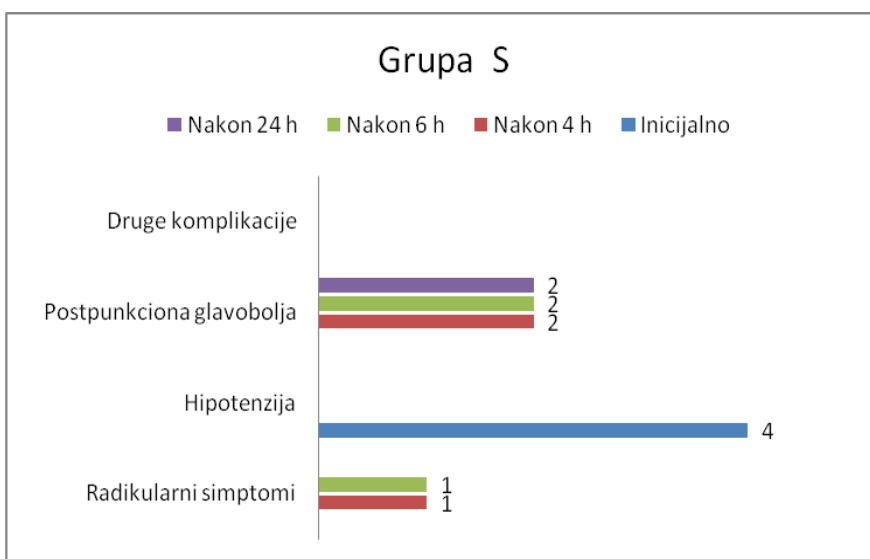
[†] $\chi^2 = 0,078$; $df = 1$; $p = 0,500$

Komplikacije su se javile u grupi O kod 8 (16%) porodilja, a u grupi S kod 7 (14%). Učestalost komplikacija ove dve grupe nije statistički značajna ($p = 0,500$). Najčešća komplikacija u spinalnoj anesteziji je hipotenzija (8%), a u grupi opšte anestezije je POMP (4%) (Tabela 25).



Slika 34. Komplikacije kod porodilja koje su porođene u opštoj anesteziji 0-24 h

U grupi O inicijalno kod 45 (90%) porodilja nije bilo komplikacija. Kod tri porodilje je zabeleženo produženo buđenje, a hipotenzija i otežana ventilacija kod jedne. Nakon 4 sata dve porodilje su imale POMP, a nakon 24 sata nije bilo komplikacija (Slika 34).



Slika 35. Komplikacije kod porodilja koje su se porodile u spinalnoj anesteziji 0-24 h

Komplikacije inicijalno nisu zabeležene kod 46 porodilja (92%) u grupi S. Najčešća komplikacija je hipotenzija (4/8%). Nakon 4 sata kod dve (4%) porodilje se pojavila postpunkciona glavobolja koja je bila prisutna i nakon 24 sata (Slika 35).

5. DISKUSIJA

Istraživanje je obuhvatilo 150 porodilja i 150 njihove novorođenčadi i imalo za cilj da ispita uticaj načina porođaja i vrste akušerske anestezije na oksidativni stres i komplikacije kod porodilja i novorođenčadi nakon porođaja.

5. 1. Apgar skor i gasne analize kod novorođenčadi i porodilja

Procena stanja novorođenčeta na rođenju vrši se na osnovu Apgar skora, praćenjem gasnih analiza i koncentracije laktata u krvi pupčanika, u cilju verifikacije fetalne hipoksije i acidoze koje mogu dovesti do dugoročnih neuroloških komplikacija (124). Gasne analize se preporučuju u svim visokorizičnim trudnoćama, a vrše se nakon svih porođaja u nekim centrima (125).

Apgar skor se godinama smatrao jednom od najboljih metoda koja se koristi za brzu procenu stanja novorođenčeta na rođenju (135). Uticaj vrste anestezije za carski rez na vrednosti Apgar skora novorođenčadi ispitivan je u brojnim istraživanjima i rezultati većine su pokazali da novorođenčad koja su rođena carskim rezom u spinalnoj anesteziji imaju veće vrednosti Apgar skora u odnosu na novorođenčad koja su rođena carskim rezom u opštoj anesteziji (98,120,121,122,136). Sultana i saradnici prateći uticaj vrste anestezije za carski rez na vrednosti Apgar skora kod novorođenčeta, su primetili da prosečna vrednost Apgar skora novorođenčadi koja su rođena u opštoj anesteziji je bila manja u prvom i u petom minutu, u odnosu na novorođenčad koja su rođena carskim rezom u spinalnoj anesteziji i razlika je bila statistički značajna (137).

Rezultati našeg istraživanja su pokazali statistički značajno veću prosečnu vrednost Apgar skora kod novorođenčadi koja su rođena carskim rezom u spinalnoj anesteziji u prvom minutu (9,72) u poređenju sa novorođenčadi koja su rođena carskim rezom u opštoj anesteziji (8,86) i novorođenčadi koja su rođena prirodnim putem (9,28). Takođe, prosečna ocena Apgar skor u petom minutu (9,86) je bila veća kod novorođenčadi koja su rođena carskim rezom u spinalnoj anesteziji u odnosu na druge dve ispitivane grupe (9,54 i 9,80 za ON i VN respektivno), ali ta razlika nije bila statistički značajna. Sva novorođenčad su u petom minutu imala zadovoljavajući Apgar skor od 8 do 10. Naši rezultati ocene Apgar skora kod novorođenčadi su ukazali da

novorođenčad koja su rođena carskim rezom u spinalnoj anesteziji su vitalnija i boljeg opšteg stanja u odnosu na novorođenčad koja su rođena carskim rezom u opštoj anesteziji i novorođenčad koja su rođena prirodnim putem. Dobijeni rezušem istraživanju su u skladu sa rezultatima ranijih studija u kojima je praćen uticaj vrste anestezije na vrednosti Apgar skora kod novorođenčadi (120,121,122,136,138,139).

Toni i saradnici, ispitujući uticaj vrste anestezije na Apgar skor kod novorođenčeta su uočili Apgar skor < 7 u prvom minutu kod 2% novorođenčadi koja su rođena carskim rezom u opštoj anesteziji i kod 0,6% novorođenčadi koja su rođena carskim rezom u spinalnoj anesteziji (138). U našoj studiji sva novorođenčad, zbog uslova kriterijuma za uključivanje, imala su vrednost $\text{pH} \geq 7$.

Upotreba opštih anestetika i analgetika koji prolaze uteroplacentarnu barijeru može biti odgovorna za niže vrednosti Apgar skora u prvom minutu kod novorođenčadi koja su rođena carskim rezom u opštoj anesteziji. S obzirom na to spinalnu anesteziju, kojom se izbegava neonatalna depresija, treba smatrati kao najprihvatljiviju vrstu anestezije za carski rez (139,140).

Niža prosečna ocena Apgar skora u prvom minutu kod novorođenčadi koja su rođena prirodnim putem u odnosu na novorođenčad koja su rođena carskim rezom može ukazati na veću stresnu reakciju tokom prirodnog porođaja.

Apgar skor sam po sebi ne daje adekvatne podatke o stepenu perinatalne asfiksije i treba ga posmatrati zajedno sa gasnim analizama iz pupčane krvi. Vrednosti pH , BE , PaO_2 i PaCO_2 daju značajnije informacije o acidobaznom stanju novorođenčeta na rođenju (125).

pH krvi iz pupčanika smatra se egzaktnijim parametrom za procenu stanja novorođenčeta na rođenju od Apgar skora. Efekti različitih vrsta anestezije na neonatalnu acido-baznu ravnotežu, ispitivani su u brojnim istraživanjima (120,141,142,143). Thorp i saradnici (1989) ističu da novorođenčad koja su rođena carskim rezom imaju bolje vrednosti pH u odnosu na novorođenčad rođenu prirodnim putem (144).

Dyer i saradnici su zapazili da su vrednosti pH pupčane krvi novorođenčadi koja su rođena carskim rezom u spinalnoj anesteziji bile veće od vrednosti pH pupčane krvi novorođenčadi rođene carskim rezom u opštoj anesteziji (97), dok Mancuso i saradnici nisu zapazili razlike u pH vrednostima (139).

U našem istraživanju pH nivoi su bili ujednačeni među grupama. Najniže prosečne vrednosti pH pupčane venske krvi su zabeležene kod novorođenčadi rođene prirodnim putem (7,16), a najviše kod novorođenčadi rođene carskim rezom u spinalnoj anesteziji (7,21). Fetalna acidoza ($\text{pH} < 7,2$) u našem istraživanju je verifikovana kod 48% novorođenčadi rođene carskim rezom u opštoj anesteziji, 46% novorođenčadi rođene prirodnim putem i 36% novorođenčadi rođene carskim rezom u spinalnoj anesteziji. Veću učestalost fetalne acidoze kod novorođenčadi rođene carskim rezom u opštoj anesteziji u odnosu na novorođenčad rođenu carskim rezom u spinalnoj anesteziji uočili su Toni i saradnici (138).

Bazni eksces je pokazatelj metaboličke acidoze, ukazuje na postojanje fetalne asfiksije i u dobroj je korelaciji sa dugoročnim morbiditetom (129,145).

Sva ispitivana novorođenčad imala su metaboličku acidozu. Najveći stepen metaboličke acidoze primećen je kod novorođenčadi rođene prirodnim putem ($-9,88 \pm 6,265 \text{ mmol/l}$), a najmanji kod novorođenčadi rođene carskim rezom u spinalnoj anesteziji ($-7,40 \pm 3,822 \text{ mmol/l}$). Kod novorođenčadi rođene carskim rezom u opštoj anesteziji prosečne vrednosti BE su $-7,73 \pm 4,837 \text{ mmol/l}$. Statistički značajno ($p < 0,05$) bolje prosečne vrednosti BE su imala novorođenčad rođena carskim rezom u spinalnoj ili opštoj anesteziji u odnosu na novorođenčad rođenu prirodnim putem. Razlike u prosečnim vrednostima baznog ekscesa između novorođenčadi rođene carskim rezom u spinalnoj i opštoj anesteziji nisu primećene.

Dobijeni rezultati u skladu su sa rezultatima Watanabe i saradnika iz 2013. godine, koji su takođe pratili uticaj vrste anestezije na vrednosti gasnih analiza umbilikalne krvi (146).

Rezultati meta-analize Reynolds-a i Seed-a (2005) u kojoj su analizirali 14 studija koje su procenjivale acidobazni status novorođenčeta u zavisnosti od tipa anestezije, pokazuju da je spinalna anestezija za carski rez povezana sa većim stepenom fetalne acidoze i baznog ekscesa (BE) u odnosu na opštu anesteziju (120). Međutim, u metaanalizi sprovedenoj godinu dana kasnije (78) nije uočena razlika u vrednostima umbilikalnog pH kod novorođenčadi rođene carskim rezom u opštoj i spinalnoj anesteziji.

Dragocen parametar u proceni fetalne metaboličke acidoze predstavljaju laktati iz krvi pupčanika. Prema Westgrenu i saradnicima laktati su osetljiviji parametar od pH u predviđanju niskog AS i nastanka hipoksično-ishemijske encefalopatije (117). Povišene vrednosti laktata nastaju kao posledica fetalne asfiksije i prediktor su lošeg neonatalnog ishoda (147,148).

S obzirom na to da se tokom porođaja zbog povećanog anaerobnog metabolizma razvija blaga metabolička acidoza normalne vrednosti laktata kod novorođenčadi su nešto veće nego u ostalim uzrastima (149, 150). Predložene normalne vrednosti laktata u uzorcima umbilikalne krvi znatno variraju od studije do studije i kretale su se u rasponu od 2,55 do 4,22 mmol/l (129,130,149,151). Gjerris i saradnici su na uzorku od 4214 novorođenčadi pratili vrednost laktata u umbilikalnoj krvi sa ciljem da utvrde "bezbedne" vrednosti laktata kod novorođenčeta. Srednja vrednost laktata u njihovom istraživanju je iznosila $4,63 \pm 2,33$ mmol/l, a predložena "bezbedna" vrednost laktata je u opsegu 3,2 - 7,0 mmol/l. Vrednosti laktata iznad 7,0 mmol/l ukazuju na tešku acidozu i povezane su sa lošijim ishodom (124).

U retrospektivnoj studiji Khoshnow i Mongelli 2010. godine ispitujući uticaj načina porođaja i vrste anestezije na vrednosti laktata u umbilikalnoj krvi, na uzorku od 7400 novorođenčadi su zapazili da način porođaja i vrsta anestezije utiče na vrednosti laktata. Najveće srednje vrednosti laktata u umbilikalnoj krvi zabeležene su kod novorođenčadi rođene vaginalnim putem (4,3 mmol/l), zatim kod novorođenčadi rođene carskim rezom u opštoj anesteziji (3,9 mmol/l), a najmanje kod dece rođene carskim rezom u spinalnoj anesteziji (3,2 mmol/l). Zaključak ove studije je da niže vrednosti laktata primećene kod novorođenčadi rođene carskim rezom su rezultat manjeg stresa tokom porođaja carskim rezom. Autori navode potrebu za daljim istraživanjima (147). Do sličnih rezultata su došli Borruto i saradnici (152).

Ispitivana novorođenčad ovog istraživanja imala su vrednosti laktata u granicama "bezbednih" vrednosti izuzev četvoro novorođenčadi koja su rođena prirodnim putem čije su koncentracije laktata bile preko 7 mmol/l. Statistički značajno ($p < 0,001$) veća prosečna vrednost laktata uočena je kod novorođenčadi rođene prirodnim putem ($4,2 \pm$ mmol/l) u odnosu na novorođenčad rođenu carskim rezom što je u skladu sa istraživanjima drugih autora (148, 150). Niža prosečna vrednost koncentracije laktata primećena je kod novorođenčadi rođene carskim rezom u opštoj anesteziji (1,6 mmol/l), u odnosu na novorođenčad rođenu carskim rezom u spinalnoj anesteziji (2,1 mmol/l), ali razlike nisu bile statistički značajne. Nešto veće vrednosti laktata kod novorođenčadi rođenih carskim rezom u spinalnoj anesteziji mogu se povezati sa hiperfuzijom usled perioda hipotenzije u odnosu na opštu.

Statistički značajno veće vrednosti parcijalnog pritiska kiseonika i saturacije hemoglobina kiseonikom zabeležene su kod novorođenčadi koja su rođena carskim rezom u opštoj anesteziji u odnosu na novorođenčad rođenu carskim rezom u spinalnoj anesteziji i prirodnim putem. Ovi rezultati se mogu objasniti primenom viših vrednosti kiseonika u inspiratornom vazduhu tokom

mehaničke ventilacije pluća majki koje su se porađale carskim rezom u opštoj anesteziji, ili kiseoničkom suplementacijom majki koje su se porađale carskim rezom u spinalnoj anesteziji.

Parcijalni pritisak ugljen-dioksida je pokazatelj respiratorne komponente acidoze. Respiratorna acidoza nastaje usled nagomilavanja CO₂ i obično je posledica kratkotrajne uteroplacentarne hipoperfuzije. Retko je povezana sa nepovoljnim ishodom i bezopasija je po fetus i novorođenče od metaboličke acidoze (117,124). U našoj studiji statistički značajno veće vrednosti PaCO₂ su zabeležene kod novorođenčadi rođene carskim rezom u odnosu na novorođenčad rođenu prirodnim putem. Vrednosti PaCO₂ između novorođenčadi rođene carskim rezom u spinalnoj i opštoj anesteziji su bile ujednačene.

5.2. Oksidativni stres kod novorođenčadi i porodilja

Zbog postojanja neravnoteže između prooksidativnog i antioksidativnog sistema novorođenčadi predstavljaju visoko rizičnu grupu za nastanak oštećenja povezanih sa oksidativnim stresom. Rezultati brojnih studija objavljenih u protekloj deceniji ističu da mnoge pedijatrijske bolesti su povezane sa oksidativnim oštećenjem i navode ulogu slobodnih kiseoničkih radikala u njihovoj patogenezi i napredovanju (153,154).

Slobodni kiseonički radikali dovode do oštećenja ćelijske membrane putem lipidne peroksidacije što predstavlja mogući patofiziološki mehanizam nastanka različitih pedijatrijskih bolesti, kao što su nekrotišući enterokolitis, intraventrikularno krvarenje, leukomalacija, bronhopulmonalna displazija i hipoksično-ishemijska encefalopatija (155). Smatra se da komplikacije nastaju uglavnom zbog povećane osetljivosti novorođenčadi na slobodne radikale kiseonika (156).

U literaturi postoje brojni dokazi o uticaju načina porođaja na nivo neonatalnog oksidativnog stresa. Vakilian i saradnici su u svom istraživanju, prateći uticaj načina porođaja na nivo oksidativnog stresa kod novorođenčadi, merenjem koncentracije TBARS, primetili statistički značajno veće vrednosti kod novorođenčadi koja su rođena prirodnim putem u odnosu na novorođenčad koja su rođena carskim rezom. Zaključak autora je da su novorođenčad koja su rođena prirodnim putem izložena većem oksidativnom stresu u odnosu na novorođenčad rođenu carskim rezom (47). Do sličnih rezultata su došli i drugi autori (46,93,157,158,159,160).

Mehmetoglu i saradnici su ispitivali uticaj vrste akušerske anestezije na neonatalni oksidativni stres prateći koncentraciju TBARS i zaključili da novorođenčad koja su rođena carskim rezom u

spinalnoj anesteziji su izložena manjem oksidativnom stresu u odnosu na novorođenčad koja su rođenu carskim rezom u opštoj anesteziji (1).

U našem istraživanju koncentracija TBARS je bila viša kod novorođenčadi koja su rođene prirodnim putem u odnosu na novorođenčad rođenu carskim rezom. U pogledu vrste anestezije, koncentracija TBARS je bila viša kod novorođenčadi rođene carskim rezom u opštoj anesteziji u odnosu na novorođenčad rođenu carskim rezom u spinalnoj anesteziji, ali ta razlika nije statistički značajna. Rezultati našeg istraživanja su u saglasnosti sa rezultatima većine istraživanja (161,162) i ukazuju na to da su najmanjem oksidativnom stresu izložena novorođenčad koja su rođena carskim rezom u spinalnoj anesteziji.

Međutim, pojedini autori su u svojim istraživanjima došli do suprotnih rezultata. Mutlu i saradnici su 2011. godine, pratili uticaj načina porođaja na neonatalni oksidativni stres i primetili da novorođenčad koja su rođena carskim rezom su izložena većem oksidativnom stresu od novorođenčadi rođene prirodnim putem. Kao objašnjenje za ovu pojavu navodi se povećana izloženost novorođenčadi kiseoniku tokom anestezije za carski rez (163) i hiperventilacija tokom mehaničke ventilacije u opštoj anesteziji i kiseonička suplementacija preko maske za lice tokom spinalne anestezije (49).

U novijem istraživanju Watanabe-a i saradnika koji su pratili uticaj načina porođaja na nivo oksidativnog stresa kod novorođenčeta, merenjem koncentracije d-ROMs (derivates of reactive oxygen metabolites) zapaženo je da je nivo oksidativnog stresa statistički značajno veći kod novorođenčadi koja su rođena prirodnim putem u odnosu na novorođenčad rođenu carskim rezom (146).

Qin i saradnici navode da visok nivo malondialdehida u krvi pupčanika je prediktor trajnih oštećenja novorođenčeta, odnosno da visoke vrednosti TBARS su u značajnoj korelaciji sa nastankom hipoksično-ishemične encefalopatije. U cilju prevencije nastanka ozbiljnih i dugotrajnih poremećaja zdravlja, između ostalog, predlaže se izbor načina porođaja i vrsta akušerske anestezije koji su praćeni najmanjim oksidativnim stresom (45). S obzirom na to da brojni poremećaji u detinjstvu mogu biti povezani sa oksidativnim stresom i da je uloga oksidativnog stresa u napredovanju ovih bolesti samo delimično definisana, brojni autori naglašavaju potrebu za dodatnim istraživanjima u ovoj oblasti.

Glutation peroksidaza (GPx) je glavni antioksidativni enzim u eritrocitima i njegov nivo može biti značajan pokazatelj neonatalnog oksidativnog stresa (164, 165).

Sistem antioksidativne zaštite, putem koga se novorođenče brani od povišenog dejstva slobodnih radikala, u prvom redu zavisi od gestacijske starosti. U istraživanju koje su sproveli Perrone i saradnici (166) primećena je slabija enzimaska aktivnost kod prevremeno rođene novorođenčadi u odnosu na novorođenčad rođenu u terminu. Međutim, pored gestacijske starosti, postoje dokazi da na modulaciju antioksidativnog sistema odbrane novorođenčeta utiče način porođaja kao i vrsta anestezije za carski rez (167, 48).

Hung i saradnici (48) su 2011. godine ispitivali uticaj načina porođaja na antioksidativni status prateći SOD i GPx aktivnost u krvi pupčanika. Zapazili su manju SOD i GPx aktivnost kod novorođenčadi koja su rođena prirodnim putem u odnosu na novorođenčad koja su rođena carskim rezom i zaključili da su većem oksidativnom stresu izložena novorođenčad koja su rođena prirodnim putem u odnosu na novorođenčad koja su rođenu carskim rezom. Do sličnih rezultata su došli Noor i saradnici (168) koji su prateći uticaj načina porođaja na aktivnost GPx, primetili značajan pad aktivnosti GPx kod novorođenčadi koja su rođena prirodnim putem u odnosu na novorođenčad koja su rođenu carskim rezom. Prema ovim autorima, pad aktivnosti GPx kod novorođenčadi rođene prirodnim putem sugeriše na izuzetno veliki oksidativni stres i preopterećenost antioksidativnog sistema odbrane novorođenčeta.

U našem istraživanju prosečne vrednosti GPx su statistički značajno niže kod novorođenčadi koja su rođena prirodnim putem u odnosu na novorođenčad koja su rođena carskim rezom. Takođe je primećena niža prosečna vrednost GPx kod novorođenčadi koja su rođena carskim rezom u spinalnoj anesteziji u odnosu na opštu anesteziju, ali ta razlika nije statistički značajna.

Neki autori baveći se istom problematikom u svojim istraživanjima dobili su suprotne rezultate (169,170,171). Hracsko i saradnici (169), ispitujući uticaj načina porođaja na antioksidativnu aktivnost novorođenčeta praćenjem vrednosti enzima GPx u krvi pupčanika, su zapazili statistički značajno veće vrednosti GPx kod novorođenčadi rođene prirodnim putem u odnosu na novorođenčad rođenu carskim rezom. Do sličnih rezultata su došli Georgeson i saradnici (172).

Prateći uticaj vrste anestezije za carski rez na antioksidativni status novorođenčeta merenjem koncentracije glutaciona Nabhan i saradnici (49) su zapazili da nema stistički značajne razlike u vrednostima glutaciona između novorođenčadi rođene carskim rezom u opštoj ili spinalnoj anesteziji. Prema Saphier-ovoj i saradnicima (164) raznolikost zaključaka može se objasniti korišćenjem različitih indikatora za procenu antioksidativnog statusa novorođenčeta i naglašava se potreba za dodatnim ispitivanjima u cilju razumevanja ovog kompleksnog pitanja.

Oksidativni stres se sve više navodi kao važan faktor za nastanak brojnih bolesti posebno u visoko rizičnim grupama kao što su trudnice. Naime, trudnoća je fiziološko stanje praćeno visokim metaboličkim zahtevima i povišenim potrebama tkiva za kiseonikom, što uzrokuje povećan oksidativni stres koji najveće vrednosti dostiže tokom porođaja (2,34,50). U literaturi se ističe da način porođaja i vrsta akušerske anestezije, pored drugih faktor, značajno utiču na nivo oksidativnog stresa tokom porođaja (1,2).

Prateći uticaj načina porođaja na nivo oksidativnog stresa kod majki Rogers i saradnici (93) su uočili da majke koje su porođene prirodnim putem su imale značajno veće vrednosti parametara oksidativnog stresa u odnosu na majke koje su porođene carskim rezom. Ispitujući nivo oksidativnog oštećenja lipida merenjem koncentracije TBARS, Yaacobi i saradnici (157) su uočili da majke porođene prirodnim putem su izložene većem oksidativnom stresu u odnosu na majke koje su porođene carskim rezom. Dobijeni rezultati su u skladu sa rezultatima do kojih su došli i drugi autori (47,165).

Mehmetoglu i saradnici (1) ispitujući uticaj vrste akušerske anestezije na oksidativni stres, prateći koncentraciju TBARS, kod majki koje su porođene carskim rezom su primetili da nižem oksidativnom stresu su izložene majke koje su porođene carskim rezom u spinalnoj anesteziji u odnosu na majke koje su porođene u opštoj anesteziji.

U našem istraživanju zapažene su niže vrednosti koncentracije TBARS kod majki koje su porođene carskim rezom u odnosu na majke koje su porođene prirodnim putem. U odnosu na vrstu anestezije uočena je veća vrednost koncentracije TBARS kod majki koje su porođene carskim rezom u opštoj anesteziji u poređenju sa majkama koje su porođene carskim rezom u spinalnoj anesteziji, ali ta razlika nije statistički značajna. Što ukazuje da je stepen stresa meren na ovaj način najveći kod majki koje su porođene prirodnim putem, a najmanji kod majki koje su porođene carskim rezom u spinalnoj anesteziji.

Porast u stvaranju ROS i peroksidaciji lipida kod majki i novorođenčadi nakon prirodnog porođaja povezan je sa mehanizmom sinteze prostanglandina, a takođe i sa promenama nastalim u periodičnim razlikama u fetalnoj oksigenaciji zbog kontrakcija materice tokom porođaja (2, 49).

Povećan nivo markera oksidativnog stresa kod majki koje su porođene carskim rezom može se objasniti postojanjem hiperoksije tokom anestezije. Brojne studije su pokazale da, upotreba kiseonika tokom anestezije za carski rez može indukovati povećanu produkciju slobodnih radikala

kiseonika i povećanu lipidnu peroksidaciju pre svega kod majki (173,174,175). U istraživanju koje su sprovedi Khaw i saradnici primećeno je značajno povećanje markera lipidne peroksidacije (izoprostan) kod majki koje su porođene carskim rezom u opštoj anesteziji u odnosu na majke koje su porođene prirodnim putem. Navedeni autori su u istoj studiji prateći uticaj primene različitih koncentracija kiseonika (30%, 50% i 100%) tokom opšte anestezije na parametar oksidativnog stresa primetili da nema statistički značajnih razlika između ispitivanih grupa (176). Godinu dana ranije isti autori ispitujući nivo izoprostrana kod majki koje su tokom porođaja carskim rezom u spinalnoj anesteziji dobijale 60% kiseonik su takođe primetili veće vrednosti markera lipidne peroksidacije u odnosu na prirodni porođaj. Zaključak navedenih studija je da primena kiseonika dovodi do značajnog povećanja oksidativnog stresa kod majki koje se porođaju carskim rezom. Prema rezultatima studije koju su sprovedi Campagnoni i saradnici (177), najmanjem oksidativnom stresu su izložene majke koje se porođaju carskim rezom u spinalnoj anesteziji bez kiseoničke suplementacije.

U cilju prevencije hiperoksije preporučuje se primena manjih koncentracija kiseonika u inspiratornom vazduhu tokom opšte anesteziji kao i izbegavanje kiseoničke suplementacije tokom spinalne anestezije. Prema literaturnim podacima zadovoljavajuća fetalna oksigenacija tokom opšte anestezije za elektivni carski rez može se postići upotrebom 30% kiseonika.

Praćenje i prevencija oksidativnog stresa kod majki tokom porođaja ima značaj u sprečavanju nastanka ozbiljnih oštećenja budućeg zdravlja i brojni autori naglašavaju potrebu za dodatnim ispitivanjima porekla slobodnih radikala kiseonika kod visoko rizičnih grupa kakve su majke tokom porođaja. Tokom trudnoće zbog povećane potrošnje kiseonika dolazi do pojačane produkcije slobodnih radikala kiseonika, što dovodi do promena u oksidativnom i antioksidativnom balansu i nastanka oksidativnog stresa. Početni odgovor organizma na oksidativni stres je povećanje aktivnosti enzimskih (SOD, CAT, GPx) i neenzimskih (glutation, koenzim Q10) antioksidanasa koji se u početku efikasno suprotstavljaju slobodnim radikalima kiseonika. Produkcija slobodnih radikala kiseonika se povećava sa povećanjem gestacije, zbog toga vremenom dolazi do iscrpljivanja antioksidativnog sistema odbrane, što se manifestuje smanjenjem aktivnosti određenih enzimskih i neenzimskih antioksidanata.

Glutation peroksidaza ima nižu aktivnost tokom trudnoće u odnosu na opštu populaciju, a najniže vrednosti dostiže tokom porođaja (178). U studiji koju su sprovedi Noor i saradnici (168) prateći GPx aktivnost tokom spontanog porođaja, zabeležen je statistički značajan pad u odnosu na kontrolnu grupu (žene koje nisu trudne).

Prema podacima iz literature način porođaja predstavlja značajan faktor koji utiče na modulaciju antioksidativnog odgovora. Khan i saradnici (179) prateći nivo antioksidanasa kod porođilja tokom spontanog porođaja, zapazili su pad aktivnosti GPx kao i povećanu aktivnost SOD i CAT. Takođe, u istraživanju koje su sproveli Nakai i saradnici (180) zapažen je značajan pad aktivnosti GPx kao i koncentracije neenzimskih antioksidanasa (glutation, vitamin C, vitamin E) tokom spontanog porođaja. Ispitujući uticaj načina porođaja na antioksidativni status (aktivnost GPx i SOD) Hung i saradnici su uočili manju GPx i SOD aktivnost kod majki koje su porođene prirodnim putem u odnosu na majke koje su porođene carskim rezom. Navedeni autori su zaključili da majke porođene prirodnim putem su izložene većem oksidativnom stresu u odnosu na majke koje su porođene carskim rezom (48). Naime, tokom spontanog porođaja zbog kontrakcija materice dolazi do ishemija-reperfuzija oštećenja, i hiperprodukcije slobodnih radikala kiseonika. Prema Stipeku i saradnicima (181) antioksidativni sistem odbrane majke je preopterećen tokom porođaja, što opravdava niže vrednosti glutation peroksidaze kod majki nakon spontanog porođaja i govori u prilog povećanog oksidativnog stresa. Glutation peroksidaza se troši nastojeći da se nivo slobodnih radikala održi u granicama normale i niske vrednosti ukazuju na iscrpljenost enzimske odbrane kod majki. Brojne studija navode da pad antioksidativne aktivnosti je direktno povezan sa dužinom porođaja i traje 24 - 48 časova nakon spontanog porođaja (180).

Rezultati našeg istraživanja su pokazali manju GPx aktivnost kod majki koje su porođene prirodnim putem u odnosu na majke koje su porođene carskim rezom. Ovi rezultati su u saglasnosti sa rezultatima iz literature i govore da najmanja aktivnost GPx kod majki koje su se porođale prirodnim putem je povezana sa povećanim oksidativnim stresom. Što se tiče uticaja vrste anestezije na aktivnost GPx, veća prosečna vrednost zapažena je kod majki koje su porođene carskim rezom u opštoj anesteziji u odnosu na majke koje su porođene carskim rezom u spinalnoj anesteziji, a razlika nije statistički značajna. U literaturi je neznatan broj studija o uticaju vrste anestezije na aktivnost GPx i antioksidativni kapacitet odmah nakon porođaja. Diskretno povećanje aktivnosti GPx kod majki koje su porođene carskim rezom u opštoj anesteziji može se objasniti upotrebom propofola i sevoflurana, za koje se smatra da povećavaju antioksidativni kapacitet (182). Za potpunu informaciju o uticaju vrste anestezije na antioksidativni kapacitet trebalo bi pratiti parametre antioksidativne odbrane pre porođaja, na porođaju i 24-48 sati posle porođaja (164).

Campagnoni i saradnici ispitivali su uticaj vrste anestezije za carski rez na antioksidativni kapacitet majki i novorođenčadi, preteći nivo koenzima Q10. Studija je sprovedena na tri grupe ispitanika (majke porođene prirodnim putem, majke porođene carskim rezom u opštoj anesteziji sa 50% O₂ i majke porođene u spinalnoj anesteziji bez kiseonika). Rezultati su pokazali statistički značajno više nivoe koenzima Q10 kod novorođenčadi koja su rođena carskim rezom u opštoj anesteziji i

prirodnim putem u odnosu na novorođenčad rođenu carskim rezom u spinalnoj anesteziji. Koenzim Q10 predstavlja neenzimski antioksidans (treću liniju odbrane) i njegovo povećanje govori o akutno nastalom oksidativnom stresu. Objašnjenje za veći oksidativni stres kod novorođenčadi rođene carskim rezom u opštoj anesteziji je primenjeni kiseonik koji povećava oksidativni stres u krvi novorođenčeta (177).

Procena uticaja načina porođaja i vrste anestezije na antioksidativni kapacitet je od velikog značaja u cilju prevencije dodatnog smanjenja zaštite majke od potencijalnih oštećenja koja nasataju dejstvom slobodnih radikala kiseonika. Bolisetty i saradnici su pokazali da kratkoročna upotreba antioksidanasa u trudnoći značajno smanjuje oksidativni stres na porođaju, kako kod porodilja tako i kod njihove novorođenčadi. S obzirom na to da na antioksidativni kapacitet utiču brojni faktori kao i upotreba antioksidativne suplementacije ističe se potreba za dodatnim ispitivanjima ovog kompleksnog pitanja (183).

U većini studija koje su se bavile procenom oksidativnog stresa kod novorođenčeta na rođenju rađena je korelacija parametara oksidativnog stresa sa neonatalnim ishodom i uočena je značajna veza između parametara oksidativnog stresa sa gestacionom starošću, porođajnom masom (184), Apgar skorom (184,185) i parametrima acido-baznog statusa (184,186).

Gestaciona starost nije bili u značajnoj korelaciji sa parametrom oksidativnog stresa TBARS i parametrom antioksidativne zaštite GPx ni u jednoj grupi ovog istraživanja. Porođajna masa je bila u slaboj negativnoj korelaciji kod novorođenčadi koja su rođena prirodnim putem. Dobijeni rezultati su najverovatnije povezani sa kriterijumima za uključivanje u studiju. Koncentracije TBARS i GPx novorođenčadi koja su rođena prirodnim putem ne koreliraju značajno ni sa jednim od parametara gasnih analiza. Koncentracija TBARS je u inverznoj vezi sa pH i BE u grupi spinalne anestezije. GPx je u direktnoj vezi sa PaO₂ u opštoj anesteziji. Apgar skor posle 1. minuta je u pozitivnoj korelaciji sa koncentracijom GPx u grupi VN.

Bilirubin štiti ćeliju od lipidne peroksidacije (187) i povećan je u slučaju oksidativnog stresa. Hiperbilirubinemija kod novorođenčadi ima odbrambenu ulogu protiv oksidativnog stresa, jer se antioksidantni mehanizam nije potpuno razvio (160). U našoj studiji hiperbilirubinemija je zapažena kod 8 (16%) novorođenčadi koja su rođena prirodnim putem i kod 2 (4%) rođenih u opštoj anesteziji. Pojava hiperbilirubinemija je u direktnoj vezi sa povećanjem koncentracije TBARS. Yigit i saradnici su utvrdili da je koncentracija TBARS kod novorođenčadi sa hiperbilirubinemijom bila izuzetno visoka (160).

Vrednosti TBARS u ovom istraživanju bile su veće kod novorođenčadi nego kod njihovih majki nezavisno od vrste porođaja i analgezije. Neki autori nisu primetili značajne razlike u nivoima TBARS između majki i novorođenčadi na porođaju (161,188).

Koncentracije GPx su bile veće kod novorođenčadi nego kod njihovih majki u svim grupama, a razlika je bila značajna samo u grupi majki koje su porođene prirodnim putem. U literaturi postoje dokazi o povezanosti markera oksidativnog stresa između novorođenčeta i majke na porođaju (189,190,191). U ovom istraživanju korelacija između markera oksidativnog stresa majke i novorođenčeta je bila neznatna. Uočena je visoka pozitivna korelacija između antioksidansa majke i novorođenčeta, jer visok GPx majke odgovara još višem GPx novorođenčeta u krvi pupčane vrpce. Veza između koncentracija TBARS i GPx kod porodilja i novorođenčadi nije značajna ni u jednoj ispitivanoj grupi.

5.3. Komplikacije anestezije za carski rez i postporođajni bol

Svaka anesteziološka tehnika, bilo regionalna ili opšta, povezana je sa mogućnošću nastanka komplikacija, štaviše kod akušerskih pacijenata nastanak komplikacija je potenciran određenim fiziološkim promenama vezanim za trudnoću. U literaturi su objavljeni rezultati brojnih istraživanja u kojima su autori pratili pojavu komplikacija spinalne ili opšte anestezije kod porodilja koje su se porađale carskim rezom (82,95).

Hipotenzija majke je najčešća komplikacija spinalne anestezije za carski rez. Prema podacima iz literature, u situacijama kada nisu sprovedene profilaktičke mere, učestalost hipotenzije tokom spinalne anestezije za carski rez je jako visoka i kreće se između 52% i 80% (192). Međutim, u situacijama kada su profilaktičke mere sprovedene učestalost je niža i kreće se od 3% do 17% (97). Hipotenzija može izazvati mučninu i povraćanje kod majki kao i smanjenje uteroplacentarne perfuzije kod novorođenčeta. Smanjena uteroplacentarna perfuzija dovodi do razvoja hipoksije, metaboličke acidoze i mogućih neuroloških oštećenja kod novorođenčeta.

Veća učestalost fetalne acidoze kod novorođenčadi koja su rođena carskim rezom u spinalnoj anesteziji je povezana sa hipotenzijom i posledičnom uteroplacentarnom hipoperfuzijom (120). Istraživanje koje je sproveo Ngan Kee (96) je pokazalo da na vrednosti pH i baznog ekscesa u umbilikalnoj krvi utiču dužina i tretman hipotenzije majke, kao i vreme od incizije kože do rađanja novorođenčeta. Autor ukazuje na potrebu promptnog lečenja hipotenzije majke, zamenu efedrina sa fenilefrinom i skraćenje vremena od incizije do samog porođaja. Habib (193) navodi da indukovana hipotenzija spinalnom anestezijom je kratkotrajna ako se krvni pritisak pažljivo prati i

leči vazopresorima uz prethodno sprovedene preventivne mere tako da negativni period uteroplacentarne hipoperfuzije traje kratko i ne dovodi do ozbiljnih posledica po novorođenče. Međutim, Jain i saradnici (194) navode da i kratki periodi uteroplacentarne hipoperfuzije mogu biti opasni po novorođenčad sa fetalnim zastojem u rastu i prematuruse koji čine grupu visokorizične populacije.

U cilju profilakse hipotenzije tokom spinalne anestezije predlaže se bočni položaj, prehidracija kristaloidnim rastvorima i kompresija donjih ekstremiteta. Rezultati brojnih istraživanja ističu da primenom prehidracije kristaloidnim rastvorima od 20 ml/kg je značajno smanjena učestalost hipotenzije kod majki koje su porođene carskim rezom u spinalnoj anesteziji (195, 97). Istraživanja Pouta i saradnika (196) ukazuju da prehidracija sa kristaloidnim rastvorima, u cilju prevencije hipotenzije, podstiče lučenje atrijalnog natriuretskog peptida koji izaziva perifernu vazodilataciju i hipotenziju, te predlažu racionalniji pristup u prehidraciji kristaloidnim rastvorima i upotrebu koloidnih rastvora. U metaanalizi urađenoj od strane autora Kohranove kolaboracije (197) analizirano je 75 studija koje su pratile efekte profilaktičkih mera za prevenciju hipotenzije tokom spinalne anestezije za carski rez, zaključeno je da primena prehidracije koloidnim rastvorima je efikasnija u prevenciji hipotenzije u odnosu na prehidraciju kristaloidnim rastvorima. U novijim studijama fokus istraživanja je pomeren sa prehidracije na ko-hidraciju (198,199,200,201), a metaanaliza iz 2010. godine nije potvrdila razlike (200).

Većina istraživanja ne beleže razlike u primeni efedrina ili fenilefrina u terapiji hipotenzije.

Kod ispitivanih porodilja, u prevenciji hipotenzije primenjena je prehidracija od 1000 ml kristaloidnog rastvora (sol. Hartman), a ukoliko se i pored nadoknade volumena razvila hipotenzija tokom intervencije primenjen je alfa agonista Efedrin 5-10 mg bolus i.v. Hipotenzija je zabeležena samo kod 8% porodilja što se može protumačiti da je prevencija iste bila adekvatna.

Porodilje predstavljaju visoko rizičnu grupu za pojavu postpunkcione glavobolje tokom spinalne anestezije. Učestalost postpunkcione glavobolje u ovoj populaciji prema različitim izveštajima se kreće od 0,19% do 5%. U prošlosti, učestalost ove komplikacije je bila znatno češća i kretala se od 56% do 75% (99, 202).

Smanjenju incidence pojavljivanja PDPH doprinela je upotreba atraumatskih „pencil point“ spinalnih igala veličine 25-27G, čija je primena danas standard za izvođenje spinalne anestezije. U prilog tome govore i metaanalize Bradbury-a i saradnika, Choi-a i saradnika (203, 102), kao i drugih autora (204, 205).

Kod ispitivanih porodilja u ovom istraživanju postpunkcione glavobolje su registrovane kod 4% porođenih carskim rezom u spinalnoj anesteziji, što se može objasniti primenom adekvatnih spinalnih igala (26 G Spinocan - Braun).

Pojava postoperativne mučnine i povraćanja u našem istraživanju je uočena kod 4% porodilja u koje su porođene carskim rezom u opštoj anesteziji. Aktuelna literatura beleži učestalost POMP-a nakon porođaja carskim rezom u spinalnoj anesteziji ispod 5%, dok se ova komplikacija ranije kretala od 20% do 30%. Istraživanjem Rolanda i saradnika zaključeno je da na visoku učestalost ove komplikacije je uticala intratekalna primena morfina, koji se davao u cilju poboljšanja intraoperativne i produženja postoperativne analgezije (206). Takođe adekvatna prevencija hipotenzije kod porodilja koje su porođene u spinalnoj anesteziji je verovatno razlog što se postoperativna mučnina i povraćanje nisu javili u ovoj grupi.

Primena spinalne anestezije povezana je i sa drugim komplikacijama: retencija urina, bol u leđima, periferne nervne lezije (79,207,208). Iste nisu zabeležene kod naših ispitanica. U retrospektivnoj studiji švedskih autora koji su pratili pojavu teških neuroloških komplikacije (meningitis, epiduralni hematom, povrede kičmene moždine) nakon porođaja carskim rezom u spinalnoj anesteziji kod 50.000 porodilja, primećena stopa pojavljivanja ovih komplikacija je 1:25000 (106).

Neuspešna endotrahealna intubacija još uvek predstavlja aktuelno pitanje i predmet je brojnih istraživanja s obzirom na to da predstavlja vodeći uzrok smrtnosti majki povezan sa anestezijom u akušerstvu. Preme podacima CMACE (Centre for Maternal and Child Enquiries) stopa neuspešne intubacije kod trudnice je 1:250, dok u opštoj populaciji stopa ove komplikacije je 1:2000 (80). U nedavnoj studiji Quin-a i saradnika koji su pratili pojavu otežane intubacije na uzorku od 6400 porođaja carskim rezom u opštoj anesteziji, uočena stopa neuspešne intubacije je 1:224 (96).

Prema Cormacku, trend udaljavanja od opšte anestezije u akušerstvu praćenje rastom stope neuspešne intubacije, dok region i koji imaju visoku stopu upotrebe opšte anestezije u akušerstvu imaju nižu stopu neuspešne intubacije (209). U prilog ovoj tvrdnji govore i rezultati istraživanja Rockea i saradnika u Južnoj Africi gde stopa neuspešne intubacije kod porođaja carskim rezom u opštoj anesteziji iznosi 1:750 (210). U studiji koju su sprovedli Djabatey i Barclay 2009. godine u Liverpulu, sa ciljem da se utvrdi učestalost neuspešne intubacije, na uzorku od 3430 porodilja koje su porođene carskim rezom u opštoj anesteziji nije zapažen ni jedan slučaj neuspešne intubacije. Ovi rezultati donekle pobijaju „mit“ o težini otežane intubacije kod porodilja i neznatno se razlikuju u odnosu na stopu otežanih intubacija u opštoj populaciji (211). Međutim, Quinn i

saradnici 2012. ističu da je stopa neuspešne intubacije i dalje visoka, a rezultate iz Liverpula, treba prihvatiti sa rezervom s obzirom na to da je u studiji učestvovao tim iskusnih i visoko edukovanih anesteziologa. Autori ističu značaj stalne edukacije i iskustva u smanjenju incidence pojavljivanja ove teške komplikacije (212). Do sličnih zaključaka su došli McDonnell i saradnici u ranijim istraživanjima (213).

U našem israživanju nije verifikovan ni jedan slučaj neuspešne endotrahealne intubacije, što se pored malog uzorka može objasniti češćom upotrebom opšte u odnosu na spinalnu anesteziju, kao i većim iskustvom i dobrom edukacijom anesteziologa.

Druge opisane komplikacije opšte anestezije, kao što su aspiracija kiselog želudačnog sadržaja i budnost majke u našem istraživanju takođe nisu primećene.

Sa dramatičnim rastom stope porođaja carskim rezom u poslednje dve decenije, raste i potreba za adekvatnim tretmanom postoperativnog bola. Iako i opšta i regionalna anestezija za carski rez mogu da obezbede efikasnu analgeziju tokom operacije, primećeno je da mnoge porodilje imaju umeren do jak postoperativni bol. Adekvatna kontrola postoperativnog bola kod porodilja poboljšava mobilnost, što može da smanji rizik od plućne tromboembolije koji je povećan u ovom period, a takođe optimizuje sposobnost majke da se stara o novorođenčetu što je od posebno značajna (213).

U literature je objavljen veliki broj istraživanja o postporođajnom opažanju bola, koja supratilauticajrazličitihvrstaanestezijenapojavubolanakonporođajacarskimrezom (55, 214, 215) U studiji koju su Fassoulaki i saradnici sprovedi 2010. godine, na uzorku od 102 žene koje su po drugi put porođene carskim rezom, pri čemu je anestezija za drugi carski rez bila suprotna od anesteziji pri prvom carskom rez, primetili su slabiji bol i veće zadovoljstvo kod žena koje su porođene carskim rezom u spinalnoj anesteziji u odnosu na opštu anesteziju (91). Fabris i Mareti, prateći uticaj vrste anestezije na postoperativni bol kod majki koje su porođene carskim rezom, primetili su da je postoperativna analgezija bolja, a vreme za potrebnim ordiniranjem analgetika znatno duže kod majki koje su porođene carskim rezom u spinalnoj anesteziji u odnosu na opštu anesteziju (55).

Rezultati našeg istraživanja procene i praćenja postporođajnog bola pomoću vizuelno-analogne skale (VAS) u prvih 24 sata su pokazali da prosečna vrednost VAS skora je bila statistički značajno veća kod majki koje su porođene prirodnim putem u odnosu na majke koje su porođene carskim rezom. Prosečna vrednost VAS skora je bila statistički značajno niža kod majki koje su porođene carskim rezom u spinalnoj anesteziji u odnosu na opštu anesteziju.

Prosečne vrednosti VAS skora su pokazale jak bol kod porodilja porođenih prirodnim putem (8,38; 95% IP: 7,75-9,00) i carskim rezom u opštoj anesteziji (7,28; 95% IP: 5,78-98,78) u prvih šest sati koji je zahtevao upotrebu analgetika. Kod porodilja porođenih carskim rezom u spinalnoj anesteziji prosečne vrednosti VAS skora su ukazale na blagi bol (3,05; 95% IP: 1,91-4,21) u prvih šest sati, koji nije zahtevao ordiniranje analgetika. Posle šest sati prosečne vrednosti VAS skora su ukazale na umereni bol u sve tri ispitivane grupe. Dobijeni rezultati su u skladu sa navodima iz literature (55,214,215) u kojima je istaknuta prednost spinalne anestezije u odnosu na opštu anesteziju, između ostalog i zbog dobre postoperativne analgezije i smanjene potrebe za analgeticima u postporođajnom periodu.

5.4. Postoperativni boravak u bolnici

Postoperativni boravak u bolnici nakon porođaja carskim rezom nije bio predmet brojnih istraživanja u literaturi i postoji mali broj studija koje su se bavile ovim pitanjem. Kraći boravak u bolnici svakako ukazuje na bolje opšte sanje majke i deteta, brži oporavak, manje komplikacija. Fassoulaki i saradnici prateći postoperativni boravak u bolnici, kod majki koje su porođene carskim rezom u opštoj i spinalnoj anesteziji, su primetili kraći boravak kod majki koje su porođene carskim rezom u spinalnoj anesteziji u odnosu na opštu (91). Rezultati našeg istraživanja su pokazali statistički značajno kraću hospitalizaciju majki koje su porođene carskim rezom u spinalnoj anesteziji u odnosu na majke koje su porođene carskim rezom u opštoj anesteziji i prirodnim putem. Ovi rezultati su u saglasnosti sa rezultatima iz druge literature (216).

Brži oporavak, raniji izlazak iz bolnice i vraćanje normalnom svakodnevnom životu majki su dodatne prednosti spinalne anestezije u odnosu na opštu anesteziju za carski rez (92,217).

Parametari lipidne peroksidacije (TBARS) i antioksidativne zaštite (GPx) u venskoj krvi predstavljaju dobar pokazatelj oksidativnog stresa. Proučavanjem stepena oksidativnog stresa i stesa uopšte u odnosu na vrstu porođaja, doprinosi optimalnom izboru načina porođaja i vrste anestezije. Tako bi porođaj bio praćen manjim nivoom stresa i sa manje negativnog uticaja slobodnih kiseoničkih radikala. Dalja istraživanja bi trebalo usmeriti ka prevenciji oksidativnog stresa i proceni efikasnosti primene antioksidativne terapije.

6. ZAKLJUČAK

Sve veći broj rizičnih trudnoća, starije porodilje sa više komorbiditeta, veći broj trudnoća iz vantelesne oplodnje, multiple trudnoće i drugo, uzrok su povećanog broja trudnoća koje se završavaju carskim rezom poslednjih godina.

Sa željom da se carski rez izvede u što bezbednijim uslovima i sa što manje stresnih faktora vršili smo poređenje opšte i spinalne anestezije kod porodilja i novorođenčadi i došli do sledećih zaključaka:

- Vrednosti Apgar skora i gasnih analiza su bolje kod novorođenčadi koja su rođena carskim rezom u odnosu na novorođenčadi koja su rođena prirodnim putem i kod novorođenčadi koja su rođena carskim rezom u spinalnoj anesteziji u odnosu na novorođenčad koja su rođena u opštoj anesteziji.
- Najveće vrednosti laktata su bile kod novorođenčadi koja su rođena prirodnim putem, a najmanje kod novorođenčadi koja su rođena carskim rezom u opštoj anesteziji.
- Smanjene vrednosti GPx i povišene vrednosti TBARS ukazuju da su većem oksidativnom stresu izložena novorođenčad koja su rođena prirodnim putem u odnosu na novorođenčad koja su rođena carskim rezom.
- Niže vrednosti TBARS ukazuju da su manjem oksidativnom stresu izložena novorođenčad koja su rođena carskim rezom u spinalnoj anesteziji u odnosu na novorođenčad koja su rođena u opštoj anesteziji.
- Najveće vrednosti srčane frekvence, arterijskog krvnog pritiska, koncentracije laktata i TBARS kao i najmanje vrednosti transkutane saturacije hemoglobina kiseonikom, baznog ekscesa, PaO₂ i GPx su bile kod porodilja koje su porođene prirodnim putem. Što ukazuje da je ovaj način porođaja povezan sa većim stepenom oksidativnog stresa u odnosu na porođaj završen operativnim putem.

- Kod majki porođenih carskim rezom u opštoj anesteziji uočene su veće prosečne vrednosti koncentracije TBARS i GPx u odnosu na majke porođene carskim rezom u spinalnoj anesteziji. Što ukazuje na povećan stepen oksidativnog stresa.
- Korelacija između TBARS i GPx i kod novorođenčadi i kod njihovih majki je neznatna. Povećanjem koncentracije GPx kod porodilja povećavala se značajno koncentracija GPx kod njihove novorođenčadi nezavisno od načina porođaja i tipa anestezije.
- U postoperativnom periodu značajno manji intenzitet bola je zabeležen kod porodilja koje su porođene carskim rezom u odnosu na porodilje porođene prirodnim putem i kod porodilja koje su porođene u spinalnoj anesteziji u odnosu na porodilje porođene u opštoj anesteziji.
- Tokom prvih 24 sata u grupi porodilja koje su se porodile prirodnim putem nisu zabeležene komplikacije, dok su se blaže komplikacije javile kod 15% porodilja porođenih carskim rezom. Učestalost komplikacija posle opšte anestezije je bila nešto viša nego posle spinalne anestezije.
- Statistički značajno kraću hospitalizaciju su imale majke koje su porođene carskim rezom u spinalnoj anesteziji u odnosu na majke koje su porođene carskim rezom u opštoj anesteziji i prirodnim putem, što je pokazatelj bržeg oporavka majki, novorođenčadi kao i manjeg broja postporođajnih komplikacija.

Iako su opšta i spinalna anestezija pouzdane tehnike za planirani carski rez, analizirani klinički i laboratorijski parametri, manje komplikacija, manji bol i raniji odlazak kući daju prednost planiranom carskom rezu u spinalnoj anesteziji koja se može smatrati aktuelnom preporukom lekarima kliničarima.

7. LITERATURA

1. Mehmetoğlu I, Kart A, Çağlayan A, Çapar M, Üökçe R. Oxidative Stress in Mothers and Their Newborns in Different Types of Labour. *Turk J Med Sci.* 2002; 32:427-9.
2. Fainaru O, Almog B, Pinchuk I, Kupferminc MJ, Lichtenberg D, Many A. Active labour is associated with increased oxidisibility of serum lipids ex vivo. *BJOG.* 2002;109(8):938-41.
3. Halliwell B, Gutteridge JMC. *Free Radicals in Biology and Medicine.* 3rd. Ed. New York: Oxford University Press Inc. 1999.
4. Đukić MM. Oksidativni stres-slobodni radikali, prooksidansi i antioksidansi. Beograd: Mono i Manjana; 2008.
5. Valko M, Rhodes CJ, Moncol J, Izakovic M, Mazur M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chem Biol Interact.* 2006; 160(1):1-40.
6. Đorđević V, Pavlović D, Kocić G. *Biohemija slobodnih radikala.* Niš: Medicinski fakultet; 2000.
7. Buonocore G, Perrone S, Tataranno ML. Oxygen toxicity: chemistry and biology of reactive oxygen species. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2010; 15(4):186-90.
8. Dröge W. Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol Rev.* 2002; 82(1):47-95.
9. Cadenas E, Davies KJ. Mitochondrial free radical generation, oxidative stress, and aging. *Free Radic Biol Med.* 2000; 29(3-4):222-30.
10. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol.* 2007; 39(1):44-84.
11. Stevanović J, Borozan S, Jović S, Ignjatović I. *Fiziologija slobodnih radikala.* *Vet. Glasnik.* 2011; 65(1-2):95-107.
12. Halliwell B. Free radicals, antioxidants, and human disease: curiosity, cause, or consequence? *Lancet.* 1994; 344(8924):721-4.
13. Oter S, Jin S, Cucullo L, Dorman HJD. Oxidants and antioxidants: friends or foes? *Oxid Antioxid Med Sci.* 2012; 1(1): 1-4

14. Sies H. Strategies of antioxidant defense. *Eur J Biochem.* 1993; 215(2):213-9.
15. Pavlović D. Antioksidativni potencijal ćelije. U: *Biohemijski markeri oksidativnog stresa u eksperimentalnoj kliničkoj medicine. Zbornik radova.* Niš: Medicinski fakultet; 2006; 28-32.
16. McCord JM, Fridovich I. Superoxide dismutase: an enzymic function for erythrocyte hemoglobin (hemocyanin). *J. Biol. Chem.* 1969; 244, 6049-55.
17. Pavlović D, Đorđević V, Kocić G. Ćelijska signalna transdukcija- modulacija slobodnim radikalima. *Jugoslav. Med. Biochem.* 2002; 21(2):69-84.
18. Kisić Božović B, Mirić D, Dragojević M, Dragojević I. Slobodni radikali kiseonika. *Praxis Medica.* 2006; 34(1-2):73-8.
19. Porter NA, Caldwell SE, Mills KA. Mechanisms of free radical oxidation of unsaturated lipids. *Lipids.* 1995; 30(4):277-90.
20. Pala FS, Tabakćioğlu K. Free radicals: Our enemies or friends? *Advances in Molecular Biology.* 2007; 1:63-9.
21. de Zwart LL, Meerman JH, Commandeur JN, Vermeulen NP. Biomarkers of free radical damage applications animals and in human. *Free Radic Biol Med.* 1999; 26(1-2):202-26.
22. Dalle-Donne I, Rossi R, Colombo R, Giustarini D, Milzani A. Biomarkers of oxidative damage in human disease. *Clin Chem.* 2006; 52(4):601-23.
23. Romero FJ, Bosch-Morell F, Romero MJ, Jareño EJ, Romero B, Marín N, Romá J. Lipid peroxidation products and antioxidants in human disease. *Environ Health Perspect.* 1998; 106(5):1229-34.
24. Niki E, Yoshida Y, Saito Y, Noguchi N. Lipid peroxidation: mechanisms, inhibition, and biological effects. *Biochem Biophys Res Commun.* 2005; 338(1):668-76.
25. Hawkins CL, Davies MJ. Generation and propagation of radical reactions on proteins. *Biochim Biophys Acta.* 2001; 1504(2-3):196-219.
26. Stadtman ER. Role of oxidant species in aging. *Curr Med Chem.* 2004; 11:1105-12.
27. Witko-Sarsat V, Friedlander M, Capeillère-Blandin C, Nguyen-Khoa T, Nguyen AT, Zingraff J, et al. Advanced oxidation protein products as a novel marker of oxidative stress in uremia. *Kidney Int.* 1996; 49(5):1304-13.
28. Negi R, Pande D, Kumar A, Basu S, Khanna RS, Khanna HD. In vivo Oxidative DNA damage, Protein Oxidation and Lipid Peroxidation as a Biomarker of Oxidative stress in Preterm Low Birth Weight Infants. *J Med Sci.* 2011; 11(2):77-83.

29. Ninković MB, Maličević ŽB. Patofiziološki aspekti oksidativnog stresa. U Đukić MM. Oksidativni stres-kliničko-dijagnostički značaj. Beograd: Mono i Manjana; 2008;73-91.
30. Adly AAM. Oxidative Stress and Disease: An Updated Review. *Res. J. Immunol.* 2010; 3(2):129-45.
31. Abuja PM, Albertini R. Methods for monitoring oxidative stress, lipid peroxidation and oxidation resistance of lipoproteins. *Clin Chim Acta.* 2001; 306(1-2):1-17.
32. Trindade CEP, Rugolo LMSS. Free Radicals and Neonatal Diseases. *NeoReviews,* 2007; 8(12):522-32.
33. Diaz MN, Frei B, Vita JA, Keaney JF. Antioxidants and atherosclerotic heart disease. *N Engl J Med.* 1997; 337(6):408-16.
34. Toescu V, Nuttall SL, Martin U, Kendall MJ, Dunne F. Oxidative stress and normal pregnancy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002; 57(5):609-13.
35. Gitto E, Marseglia L, Manti S, D'Angelo G, Barberi I, Salpietro C, et al. Protective Role of Melatonin in Neonatal Diseases. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity.* Volume 2013: ID 980374. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/980374>
36. Saugstad OD. Update on oxygen radical disease in neonatology. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2001; 13(2):147-53.
37. Baba L, McGrath JM. Oxygen free radicals effects in the newborn period. *Adv Neonatal Care* 2008; 8(5):256 -64.
38. O'Donovan DJ, Fernandes CJ. Free Radicals and Diseases in Premature Infants. *Antioxidants & Redox Signaling* 2004; 6(1):169-76.
39. Okur H, Küçükaydin M, Köse K, Konaş O, Doğam P, Kazez A. Hypoxia-induced necrotizing enterocolitis in the immature rat: the role of lipid peroxidation and management by vitamin E. *J Pediatr Surg.* 1995; 30(10):1416-9.
40. Saugstad OD. Bronchopulmonary dysplasia and oxidative stress: are we closer to an understanding of the pathogenesis of BPD? *Acta Paediatr.* 1997; 86(12):1277-82.
41. Perrone S, Vezzosi P, Longini M, Marzocchi B, Paffetti P, Bellieni CV, et al. Biomarkers of oxidative stress in babies at high risk for retinopathy of prematurity. *Front Biosci (Elite Ed).* 2009; 1:547-52.
42. Kelly FJ. Free radical disorders of preterm infants. *Br Med Bull.* 1993; 49(3):668-78.
43. Saugstad OD. Update on oxygen radical disease in neonatology. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2001; 13(2):147-53.

44. Bajčetić M, Brajović M, Korkut-Tešić R. Diagnostic and Therapeutic Significance of the Oxidative Stress Parameters in Children. *J Med Biochem.* 2010; 29:196-203.
45. Qin LN, Feng AH, Yang CH, Xing HY. Clinical values of superoxide dismutase and malondialdehyde detection in cord blood of newborns with fetal distress. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 2005; 40(5):312-4.
46. Greco A, Minghetti L, Puopolo M, Pietrobon B, Franzoi M, Chiandetti L, Suppiej A. Plasma levels of 15-F(2t)-isoprostane in newborn infants are affected by mode of delivery. *Clin Biochem.* 2007; 40(18):1420-2.
47. Vakilian K, Ranjbar A, Zarganjfard A, Mortazavi M, Vosough-Ghanbari S, Mashaiee S, et al. On the relation of oxidative stress in delivery mode in pregnant women; a toxicological concern. *Toxicol Mech Methods.* 2009; 19(2):94-9.
48. Hung TH, Chen SF, Hsieh TT, Lo LM, Li MJ, Yeh YL. The associations between labor and delivery mode and maternal and placental oxidative stress. *Reprod Toxicol.* 2011; 31(2):144-50.
49. Nabhan AF, El-Din LB, Rabie AH, Fahmy GM. Impact of intrapartum factors on oxidative stress in newborns. *J Maternal Fetal Neonatal Med.* 2009; 22(10):867-72.
50. Paamoni-Keren O, Silberstein T, Burg A, Raz I, Mazor M, Saphier O, et al. Oxidative stress as determined by glutathione (GSH) concentrations in venous cord blood in elective cesarean delivery versus uncomplicated vaginal delivery. *Arch Gynecol Obstet.* 2007; 276(1):43-6.
51. FIGO Committee for the Ethical Aspects of Human Reproduction and women's Health. Ethical aspects regarding cesarean delivery for non-medical reasons. *Int J Obstet Gynecol* 1999; 64:217-21.
52. Páez LJJ, Navarro JR. Regional versus general anesthesia for cesarean section delivery. *Rev Colomb Anesthesiol* 2012; 40(3):203-6.
53. MacDorman M, Declercq E, Menacker F. Recent trends and patterns in cesarean and vaginal birth after cesarean (VBAC) deliveries in the United States. *Clin Perinatol.* 2011; 38(2):179-92.
54. NICE Caesarean Sectio. In: *Health NCCfWsaCs ed. 2nd ed.* London, UK: RCOG Press: 2011.
55. Fabris LK, Mareti A. Effects of general anaesthesia versus spinal anaesthesia for caesarean section on postoperative analgesic consumption and postoperative pain. *Period boil.* 2009; 111(2):251-5.

56. Mukherjee SN. Rising cesarean section rate. *J Obstet Gynecol India* 2006; 56(4):298-300.
57. Grant GJ. Anesthesia for cesarean delivery. UpToDate 2011. www.uptodate.com
58. Gaiser R. Physiologic changes of pregnancy. In: Chestnut DH, Polley LS, Tsen LC Wong CA. *Chestnut's Obstetric Anesthesia: Principles and Practice*, 4th Edition. Philadelphia: Elsevier Inc, 2009; 15-36.
59. Kinsella SM, Lohmann G. Supine hypotensive syndrome. *Obstetric Gynecol* 1994; 83:774-88.
60. Spasojević I, Gvozdenović LJ, Jovanović G, Noemi Đ, Micić-Borenović I. Anestezija u porodiljstvu. *Medicina danas*. 2007; 6(5-6):321-30.
61. Munnur U, de Boisblanc B, Suresh MS. Airway problems in pregnancy. *Crit Care Med*. 2005; 33:259–68.
62. Kalinowski CP, Kirsch JR. Strategies for prophylaxis and treatment for aspiration. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2004; 18(4):719-37.
63. Wang Y, Zhao S. Placental blood circulation *Vascular Biology of the Placenta*. San Rafael (CA): Morgan & Claypool Life Sciences; 2010.
64. Putnik M. Anestezija i analgezija u opstetriciji u: Dinulović DS. *Opstetricija*. Beograd: Novinsko-izdavačka ustanova Službeni list SRJ; 1996; 664-75.
65. Mihaljević S. Anestezija za porodiljne i ginekološke zahvate u: Jukić M, Husedžinović I, Kogler VM, Perić M, Žunić J, Kvolik S. *Klinička anesteziologija drugo, dopunjeno i izmijenjeno izdanje*. Zagreb: Medicinska naklada; 2013.
66. Erden V, Erkalp K, Yangin Z, Delatioglu H, Kiroglu S, Ortaküz S, et al. The effect of labor on sevoflurane requirements during cesarean delivery. *Int J Obstet Anesth*. 2011;20(1):17-21.
67. Urmey WF. Regional Anesthesia Topic of the Week: Obstetric Anesthesia NYSORA 2009.
68. Brown WU, Bell GC, Alper MH. Acidosis, local anesthetics and the newborn. *Obstet Gynecol*. 1976; 48:27.
69. Gogarten W. Spinal anaesthesia for obstetrics. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2003; 17(3):377-92.
70. Kennedy RL, Miller RP, Bell JU, Doshi D, deSousa H, Kennedy MJ. Uptake and distribution of bupivacaine in fetal lambs. *Anesthesiology* 1986;65(3):247-53.

71. Khaw KS, NganKee WD, Wong ELY. Spinal ropivacianefor Cesarean section. *Anesthesiology*. 2001; 95:1346-50.
72. Hodgson PS, Neal J, Pollock JE, Lui SS. The neurotoxicity of drugs given intrathecally (spinal). *Anesth Analg*. 1999; 88(4):797-809.
73. Kuhnert BR, Kuhnert PM, Prochaska AL, Gross TL: Plasma levels of 2-chloroprocaine in obstetric patients and their neonates after epidural anesthesia. *Anesthesiology*. 1980; 53:21.
74. American Society of Anesthesiologists Task Force on Obstetric Anesthesia. Practice Guidelines for Obstetric Anesthesia. *Anesthesiology*. 2007; 106:843-63.
75. Bucklin BA, Hawkins JL, Anderson JR, Ullrich FA. Obstetric anesthesia workforce survey: twenty-year update. *Anesthesiology*. 2005; 103:645-53.
76. Yeoh SB, Leong SB, Tiong Heng AS. Anaesthesia for lower-segment caesarean section: Changing perspectives. *Indian J Anaesth*. 2010; 54(5):409–414.
77. Birnbach DJ. General anesthesia for cesarean section-Who needs it? *ESA 2003*; 11RC3
78. Palanisamy A, Mitani AA, Tsen LC. General anesthesia for cesarean delivery at a tertiary care hospital from 2000 to 2005: a retrospective analysis and 10-year update. *Int J Obstet Anesth*. 2011; 20:10-6.
79. Rollins M, Lucero J. Overview of anesthetic considerations for Cesarean drlivery. *British Medical Bulletin*. 2012; 101:105–25.
80. Centre for Maternal and Child Enquiries (CMACE). Saving Mothers' Lives: Reviewing maternal deaths to make motherhood safer: 2006-2008. The Eighth report on Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom. *BJOG* 2011; 118(1):1-203.
81. Hawkins JL, Chang J, Palmer SK, Gibbs CP, Callaghan WM. Anesthesia-related maternal mortality in the United States: 1979-2002. *Obstet Gynecol*. 2011; 117(1):69-74.
82. Afolabi BB, Lesi FE. Regional versus general anaesthesia for caesarean section. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 10:CD004350.
83. Stamer UM, Messerschmidt A, Wulf H. Anaesthesia for caesarean section - a German survey. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1998; 42(6):678-84.
84. Bjørnestad E, Rosseland LA. Anaesthesia for Caesarean section. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2010; 130(7):748-51.

85. Crawford-Sykes A, Scarlett M, Hambleton IR, Nelson M, Rattray C. Anaesthesia for operative deliveries at the University Hospital of the West Indies: a change of practice. *West Indian Med J.* 2005; 54(3):187-91.
86. Black C, Kaye JA, Jick H. Cesarean delivery in the United Kingdom: time trends in the general practice research database. *Obstet Gynecol.* 2005; 106(1):151-5.
87. Wagih M. Obstetric Regional Anesthesia. *ASJOG* 2005; 3:8-13
88. Russell IF. Technique of anaesthesia for caesarean section. In: *Raising the Standard; A compendium of Audit Recipes*, 2nd edition. London: Royal College of Anaesthetists. 2006: 166-7.
89. Wong CA. General anesthesia is unacceptable for elective cesarean section. *International Journal of Obstetric Anesthesia.* 2010; 19(2):209-217.
90. Stamer UM, Wiese R, Stüber F, Wulf H, Meuser T. Change in anaesthetic practice for Caesarean section in Germany. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2005; 49(2):170-6.
91. Fassoulaki A, Staikou C, Melemenis A, Kottis G, Petropoulos G. Anaesthesia preference, neuraxial vs general, and outcome after caesarean section. *J Obstet Gynaecol.* 2010; 30(8):818-21.
92. Havas F, Orhan Sungur M, Yenigün Y, Karadeniz M, Kılıç M, Özkan Seyhan T. Spinal anesthesia for elective cesarean section is associated with shorter hospital stay compared to general anesthesia. *Agri.* 2013; 25(2):55-63.
93. Rogers MS, Mongelli JM, Tsang KH, Wang CC, Law KP. Lipid peroxidation in cord blood at birth: the effect of labour. *Br J Obstet Gynaecol.* 1998; 105(7):739-44.
94. Kuczkowski KM, Kuczkowski KM. Implementing safe obstetric anesthesia in Eastern Europe. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2009; 22(8):640-5.
95. Jadon A. Complications of regional and general anaesthesia in obstetric practice. *Indian J Anaesth.* 2010; 54(5): 415–420.
96. Ngan Kee WD. Prevention of maternal hypotension after regional anaesthesia for caesarean section. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2010; 23(3):304-9.
97. Dyer RA, Els I, Farbas J, Torr GJ, Schoeman LK, James MF. Prospective randomized trial comparing general with spinal anesthesia for cesarean delivery in preeclamptic patients with a nonreassuring fetal heart trace. *Anesthesiology.* 2003; 99:561–9.
98. Cooper DW. Cesarean delivery vasopressor management. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2012; 25:300-8.

99. Marcus HE, Fabian A, Dagtekin O, Schier R, Krep H, Böttiger BW, et al. Pain, postdural puncture headache, nausea, and pruritus after cesarean delivery: a survey of prophylaxis and treatment. *Minerva Anesthesiol.* 2011; 77(11):1043-9.
100. Apfel CC, Saxena A, Cakmakkaya, OS, Gaiser R, George E, Radke O. Disclosures Prevention of Postdural Puncture Headache after Accidental Dural Puncture: A Quantitative Systematic Review. *Br J Anaesth.* 2010; 105(3):255-63.
101. Halpern S, Preston R. Postdural puncture headache and spinal needle design. *Anesthesiology.* 1994; 81:1276-83.
102. Choi PT, Galinski SE, Takeuchi L, Lucas S, Tamayo C, Jadad AR. PDPH is a common complication of neuraxial blockade in parturients: a meta-analysis of obstetrical studies. *Can J Anaesth.* 2003; 50(5):460-9.
103. Brownridge P. The management of headache following accidental dural puncture in obstetric patients. *Anaesth Intensive Care.* 1983; 11(1):4-15.
104. Agarwal A, Kishore K. Complications and controversies of regional anaesthesia: A review. *Indian J Anaesth.* 2009; 53(5):543-53
105. Moen V, Dahlgren N, Irestedt L. Severe neurological complications after central neuraxial blockades in Sweden 1990-1999. *Anesthesiology.* 2004; 101(4):950-9.
106. Ažman J, Horvat M, Frković V. Toksičnost Lokalnih Anestetika. *AAC* 2011; 8(1):33-6.
107. Dillane D, Finucane BT. Local anesthetic systemic toxicity. *Can J Anesth* 2010; 57(4):368-80.
108. Butterworth JF. Models and mechanisms of local anesthetic cardiac toxicity: a review. *Reg Anesth Pain Med.* 2010; 35(2):167-76.
109. Drasner K. Local anesthetic systemic toxicity: a historical perspective. *Reg Anesth Pain Med.* 2010; 35(2):162-6.
110. Habib AS. Anaesthesia for caesarean delivery of growth-restricted foetuses: a bird in the hand is worth two in the bush. *Eur J Anaesthesiol.* 2013; 30(1):5-6.
111. Manullang TR, Viscomi CM, Pace NL. Intrathecal fentanyl is superior to intravenous ondansetron for the prevention of perioperative nausea during cesarean delivery with spinal anesthesia. *Anesth Analg.* 2000; 90:162-6.
112. D'Souza R, Arulkumaran S. To 'C' or not to 'C'? Caesarean delivery upon maternal request: a review of facts, figures and guidelines. *J Perinat Med.* 2013; 41(1):5-15.

113. Cook TM, McCrirrick A. A survey of airway management during induction of general anaesthesia in obstetrics. *Int J Obstet Anaesth.* 1994; 3:143–5.
114. Cormack RS, Lehane J. Difficult tracheal intubation in obstetrics. *Anaesthesia.* 1984; 39(11):1105-11.
115. Russell R. Failed intubation in obstetrics: a self-fulfilling prophecy? *Int J Obstet Anesth.* 2007; 16(1):1-3.
116. Janda M, Scheeren TW, Noldge-Schomburg GF. Management of pulmonary aspiration. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2006; 20(3):409-27.
117. Westgren M, Divon M, Horal M, Ingemarsson I, Kublickas M, Shimojo N, et al. Routine measurements of umbilical artery lactate levels in the prediction of perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol.* 1995; 173(5):1416-22.
118. Apgar V. A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant. *Curr Res Anesth Analg.* 1953; 32(4):260-7.
119. American Academy of Pediatrics and American Heart Association. *Textbook of Neonatal Resuscitation.* Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics and American Heart Association; 2005.
120. Reynolds F, Seed PT. Anaesthesia for Caesarean section and neonatal acid-base status: a meta-analysis. *Anaesthesia.* 2005; 60(7):636-53.
121. Solangi SA, Siddiqui SM, Khaskheli MS, Siddiqui MA. Comparison of the effects of general vs spinal anesthesia on neonatal outcome. *Anaesth Pain & Intensive Care.* 2012; 16(1):18-23.
122. Iqbal R, Sohail B, Ameer K, Khursheed T, Imran-ul-Haq I, Adnan A. Effect Of General Anaesthesia Versus Spinal Anaesthesia On Apgar score in elective caesarean section. *Pakistan Armed Forces Medical Journal* 2012; 1.
123. Tabassum R, Sabbar S, Khan FA, Shaikh JM. Comparison of the effects of general and spinal anaesthesia on APGAR score of the neonates in patients undergoing elective caesarean section. *Pak J Surg.* 2010; 26(1):46-9.
124. Gjerris AC, Staer-Jensen J, Jørgensen JS, Bergholt T, Nickelsen C. Umbilical cord blood lactate: a valuable tool in the assessment of fetal metabolic acidosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2008; 139(1):16-20.
125. Armstrong L, Stenson BJ. Use of umbilical cord blood gas analysis in the assessment of the newborn. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2007; 92(6): 430–4.

126. Westgate J, Garibaldi JM, Greene KR. Umbilical cord blood gas analysis at delivery: a time for quality data. *Br J Obstet Gynaecol.* 1994; 101(12):1054-63.
127. Józwiak M, Józwiak M, Niemiec KT, Sledziewski A, Bojaryn U, Józwiak M. Acid-base balance and umbilical blood gases in neonates born at term in North-Eastern region of Poland. *Med Wieku Rozwoj.* 2006;10(4):1017-31.
128. ACOG Committee on Obstetric Practice. Umbilical cord blood gas and acid-base analysis. ACOG Committee Opinion No. 348. *Obstet Gynecol.* 2006;108:1319–22.
129. Low JA, Lindsay BG, Derrick EJ. Threshold of metabolic acidosis associated with newborn complications. *Am J Obstet Gynecol.* 1997; 177:1391–4
130. Nordström L, Achanna S, Naka K, Arulkumaran S. Fetal and maternal lactate increase during active second stage of labour. *BJOG.* 2001; 108(3):263-8.
131. da Silva S, Hennebert N, Denis R, Wayenberg JL. Clinical value of a single postnatal lactate measurement after intrapartum asphyxia. *Acta Paediatr.* 2000; 89(3):320-3.
132. Svirko E, Mellanby J, Impey L. The association between cord pH at birth and intellectual function in childhood. *Early Hum Dev.* 2008; 84(1):37-41.
133. Buege AL, Aust D. Microsomal lipid peroxidation. In: Fleisher S, Parker L. *Methods in Enzymology.* Academic Press, New York. 1978; 306-310.
134. Chin PTV, Stults FH, Tapell AL. Purification of rat lung soluble glutathione peroxidase. *Biochem Biophys Acta.* 1976; 445:558-666.
135. Almomani OS. Effect of General Anesthesia Compared to Regional Anesthesia on the Apgar Score of Neonates. *Journal Home.* 2012; 7(3):179-82.
136. Ong BY, Cohen MM, Palahniuk RJ. Anesthesia for cesarean section--effects on neonates. *Anesth Analg.* 1989; 68(3):270-5.
137. Sultana A, Masood Z, Hasan S. Effect of type of Anesthesia on Neonatal outcome. *Ann Abbasi Shaheed Hosp Karachi Med Dent Coll.* 2004; 9:552-7.
138. Tonni G, Ferrari B, Felice C, Ventura A. Fetal acid-base and neonatal status after general and neuraxial anesthesia for elective cesarean section. *Int J Gynaecol Obstet.* 2007; 97(2):143–6.
139. Mancuso A, De Vivo A, Giacobbe A, Priola V, Maggio Savasta L, et al. General versus spinal anaesthesia for elective caesarean sections: effects on neonatal short-term outcome. A prospective randomised study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2010; 23(10):1114-8.

140. Arikan I, Barut A, Harma M, Harma IM, Gezer S, Ulubasoglu H. Cesarean section with relative indications versus spontaneous vaginal delivery: short-term outcomes of maternofetal health. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2012; 39(3):288-92.
141. Petropoulos G, Siristatidis C, Salamalekis E, Creatsas G. Spinal and epidural versus general anaesthesia for elective caesarean section at term: effect on the acid-base status of the mother and newborn. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2003; 13:260-6.
142. Hagelin A, Leyon J. The effect of labor on the acid-base status of the newborn. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1998; 77:841-4.
143. Shek NWM, Lao TTH, Chan KKL. Mode of anaesthesia on fetal acid-base status at caesarean section. *J Perinat Med.* 2012; 40(6):653-7
144. Thorp JA, Dildy GA, Yeomans ER, Meyer BA, Parisi VM. Umbilical cord blood gas analysis at delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 1996; 175(3):517-22.
145. Michael G, Ross MG, Gala R. Use of umbilical artery base excess: algorithm for the timing of hypoxic injury. *Am J Obstet Gynecol.* 2002; 187(1):1-9.
146. Watanabe K, Iwasaki A, Mori T, Kimura C, Matsushita H, Shinohara K, et al. Differences in levels of oxidative stress in mothers and neonate: the impact of mode of delivery. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2013; 26(16):1649-52.
147. Khoshnow Q, Mongelli M. Cord Blood Lactate and pH Values at Term and Perinatal Outcome: A Retrospective Cohort Study. *WebmedCentral Obstetrics and Gynaecology* 2010;1(9):WMC00694.
148. Blickstein I, Green T. Umbilical Cord Blood Gases. *Clin Perinatol.* 2007; 34(39):451-9.
149. Wiberg N, Källén K, Olofsson P. Delayed umbilical cord clamping at birth has effects on arterial and venous blood gases and lactate concentrations. *BJOG.* 2008; 115(6):697-703.
150. Suidan JS, Young BK. Outcome of fetuses with lactic acidemia. *Am J Obstet Gynecol.* 1984; 150(1):33-7.
151. Chanrachakul B, Chua S, Nordström L, Yam J, Arulkumaran S. Umbilical artery blood gas and lactate in healthy newborns. *J Med Assoc Thai.* 1999; 82(4):388-93.
152. Borruto F, Comparetto C, Wegher E, Treisser A. Screening of foetal distress by assessment of umbilical cord lactate. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2006; 33(4):219-22.
153. Idonije OB, Festus O, Okhiai O, Akpamu U. A Comparative Study of the Status of Oxidative Stress in Pregnant Nigerian Women. *Res. J. Obstet. Gynecol.* 2011; 4(1): 28-36

154. Agarwal A, Gupta S, Sharma RK. Role of oxidative stress in female reproduction. *Reprod Biol Endocrinol.* 2005; 3:28
155. Cipierre C, Haÿs S, Maucourt-Boulch D, Steghens JP, Picaud JC. Adduct of malondialdehyde to hemoglobin: a new marker of oxidative stress that is associated with significant morbidity in preterm infants. *Oxid Med Cell Longev.* 2013; 2013:901253.
156. Sullivan JL. Iron, plasma antioxidants and the “oxygen radical disease of prematurity”. *Am J Dis Child.* 1988; 142:1341-4.
157. Yaacobi N, Ohel G, Hochman A. Reactive oxygen species in the process of labor. *Arch Gynecol Obstet.* 1999; 263(1-2):23-4.
158. Lurie S, Matas Z, Boaz M, Fux A, Golan A, Sadan O. Different degrees of fetal oxidative stress in elective and emergent cesarean section. *Neonatology.* 2007; 92(2):111-5.
159. Mocatta TJ, Winterbourn CC, Inder TY, et al. The effect of gestational age and labour on markers of lipid and protein oxidation in cord plasma. *Free Radic Res.* 2004; 38(2):185-91.
160. Yigit S, Yurdakok M, Kilinc K, et al. Serum malondialdehyde concentration as a measure of oxygen free radical damage in preterm infants. *Turk J Pediatr.* 1998; 40(2):177-83.
161. Yeğın A, Ertuğ Z, Yilmaz M, Erman M. The Effects of Epidural Anesthesia and General Anesthesia on Newborns at Cesarean Section. *Turk J Med Sci.* 2003; 33:311-4.
162. Gülbayzar S, Arica V, Hatipoğlu S, Kaya A, Arica S, Karatekin G. Malondialdehyde Level in the Cord Blood of Newborn Infants. *Iranian Journal of Pediatrics.* 2011; 21(3):313-9.
163. Mutlu B, Aksoy N, Cakir H, Celik H, Erel O. The effects of the mode of delivery on oxidative-antioxidative balance. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2011; 24(11):1367-70.
164. Saphier O, Schneid-Kofman N, Silberstein E, Silberstein T. Does mode of delivery affect neonate oxidative stress in parturition? Review of literature. *Arch Gynecol Obstet.* 2013; 287(3):403-6.
165. Fogel I, Pinchuk I, Kupfermanc MJ, Lichtenberg D, Fainaru O. Oxidative stress in the fetal circulation does not depend on mode of delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 2005; 193(1):241-6.
166. Perrone S, Negro S, Tataranno ML, Buonocore G. Oxidative stress and antioxidant strategies in newborns. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2010; 23(3):63-5.

167. Billert H, Gaca M, Bednarek E, Bręborowicz GH. Oxidative stress in cord blood and epidural analgesia for labor pain relief. *Archives of Perinatal Medicine* 2007; 13(2):29-34.
168. Noor N, Islam N, Moin S, Mahdi AA, Jaiswal S, Bano F. Normal delivery induced stress alters glutathione peroxidase and $\text{tnf-}\alpha$ in elderly primigravidas mononuclear cells. *Indian J Clin Biochem.* 2008; 23(3):227-32.
169. Hracsko Z, Safar Z, Orvos H, Zoltan Novak Z, Pal A, Varga IS. Evaluation of Oxidative Stress Markers after Vaginal Delivery or Caesarean Section. *In Vivo* 2007; 21: 703-6.
170. Raijmakers MT, Roes EM, Steegers EA, van der Wildt B, Peters WH. Umbilical glutathione levels are higher after vaginal birth than after cesarean section. *J Perinat Med.* 2003; 31(6):520-2.
171. Sadan O, Matas Z, Boaz M, Fux A, Golan A, Lurie S. Different degrees of fetal oxidative stress in elective and emergent cesarean section. *AJOG.* 2007; 195(6):111-5.
172. Georgeson GD, Szony 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; 103(2):136-9.
173. Kelly MC, Fitzpatrick KT, Hill DA. Respiratory effects of spinal anaesthesia for Caesarean section. *Anaesthesia.* 1996; 51:1120-2.
174. Baraka A. Correlation between maternal and foetal Po_2 and Pco_2 during Caesarean section. *Br J Anaesth.* 1970; 42(5):434-8.
175. Roy RS, McCord JM. Superoxide and ischemia: conversion of xanthine dehydrogenase to xanthine oxidase. In: Greenwald RA, Cohen G, eds. *Oxygen Radicals and their Scavenging Systems: Cellular and Medical Aspects.* New York: Elsevier Science, 1983; 2:155-53.
176. Khaw KS, Wang CC, Ngan Kee WD, Pang CP, Rogers MS. Effects of high inspired oxygen fraction during elective Caesarean section under spinal anaesthesia on maternal and fetal oxygenation and lipid peroxidation. *BJA.* 2002; 88(1):18-23.
177. Compagnoni G, Lista G, Giuffrè B, Mosca F, Marini A. Coenzyme Q10 levels in maternal plasma and cord blood: correlations with mode of delivery. *Biol Neonate.* 2004; 86(2):104-7.
178. Mihailović M, Cvetković M, Ljubić A, Kosanović M, Nedeljković S, Jovanović I, Pesut O. Selenium and malondialdehyde content and glutathione peroxidase activity in

maternal and umbilical cord blood and amniotic fluid. *Biol Trace Elem Res.* 2000; 73(1):47-54.

179. Khan RN, Matharoo-Ball B, Shaw RW. Antioxidant enzyme expression, lipid peroxidation, and protein oxidation in human myometrium with parturition. *Reprod Sci.* 2010; 17(1):78-84.

180. Nakai A, Oya A, Kobe H, Asakura H, Yokota A, Koshino T, Araki T. Changes in maternal lipid peroxidation levels and antioxidant enzymatic activities before and after delivery. *J. Nippon Med. Sch.* 2000; 67(6):434-9.

181. Stipek S, Měchurová A, Crkovská J, Zima T, Pláteník J. Lipid peroxidation and superoxide dismutase activity in umbilical and maternal blood. *Biochem Mol Biol Int* 1995; 35(4):705-11.

182. Yalcin S, Aydoğan H, Yuce HH, Kucuk A, Karahan MA, Vural M, Camuzcuoğlu A, Aksoy N. Effects of sevoflurane and desflurane on oxidative stress during general anesthesia for elective cesarean section. *Wien Klin Wochenschr.* 2013; 125(15-16):467-73.

183. Bolisetty S, Naidoo D, Lui K, Koh TH, Watson D, Whitehall J. Antenatal supplementation of antioxidant vitamins to reduce the oxidative stress at delivery: a pilot study. *Early Hum Dev.* 2002; 67(1):47-53.

184. Buonocore G, Zani S, Perrone S, Caciotti B, Bracci R. Intraerythrocyte nonprotein-bound iron and plasma malondialdehyde in the hypoxic newborn. *Free Radic Biol Med.* 1998; 25(7):766-70.

185. Comporti M, Signorini C, Leoncini S, Buonocore G, Rossi V, Ciccoli L. Plasma F₂-isoprostanes are elevated in newborns and inversely correlated to gestational age. *Free Radic Biol Med.* 2004; 37(5):724-32.

186. Kaya H, Oral B, Dittrich R. et al. Lipid peroxidation in umbilical arterial blood at birth: the effects of breech delivery. *BJOG* 2000; 107:982-6.

187. Funai EF, MacKenzie A, Kadner SS, Roque H, Lee MJ, Kuczynski E. Glutathione peroxidase levels throughout normal pregnancy and in pre-eclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2002; 12(5):322-6.

188. Biri A, Onan A, Devrim E, Babacan F, Kavutcu M, Durak I. Oxidant status in maternal and cord plasma and placental tissue in gestational diabetes. *Placenta.* 2006; 27(2-3):327-32.

189. Mongelli M, Wang CC, Wang W, Pang CC, Rogers MS. Oxygen free radical activity in the second stage of labor. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1997; 76(8):765-8.

190. Arikan S, Konukoğlu D, Arikan C, Akçay T, Davas I. Lipid peroxidation and antioxidant status in maternal and cord blood. *Gynecol Obstet Invest.* 2001; 51(3):145-9.
191. Argüelles S, Machado MJ, Ayala A, Machado A, Hervías B. Correlation between circulating biomarkers of oxidative stress of maternal and umbilical cord blood at birth. *Free Radic Res.* 2006; 40(6):565-70.
193. Mercier FJ, Augè M, Hoffmann C, Fischer C, Le Gouez A. Maternal hypotension during spinal anesthesia for caesarean delivery. *Minerva Anesthesiol.* 2013; 79(1):62-73.
193. Habib AS. A review of the impact of phenylephrine administration on maternal hemodynamics and maternal and neonatal outcomes in women undergoing cesarean delivery under spinal anesthesia. *Anesth Analg.* 2012; 114(2):377-90.
194. Jain K, Bhardwaj N, Sharma A, Kaur J, Kumar P. A randomised comparison of the effects of low-dose spinal or general anaesthesia on umbilical cord blood gases during caesarean delivery of growth-restricted fetuses with impaired Doppler flow. *Eur J Anaesthesiol.* 2013;30(1):9-15.
195. Rout CC, Rocke DA, Levin J, Gouws E, Reddy D. A reevaluation of the role of crystalloid preload in the prevention of hypotension associated with spinal anesthesia for elective cesarean section. *Anesthesiology.* 1993; 79(2):262-9.
196. Pouta AM, Karinen J, Vuolteenaho OJ, Laatikainen TJ. Effect of intravenous fluid preload on vasoactive peptide secretion during Caesarean section under spinal anaesthesia. *Anaesthesia.* 1996; 51(2):128-32.
197. Cyna AM, Andrew M, Emmett RS, Middleton P, Simmons SW. Techniques for preventing hypotension during spinal anaesthesia for caesarean section. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 4:CD002251.
198. Gunusen I, Karaman S, Ertugrul V, Firat V. Effects of fluid preload (crystalloid or colloid) compared with crystalloid co-load plus ephedrine infusion on hypotension and neonatal outcome during spinal anaesthesia for caesarean delivery. *Anaesth Intensive Care.* 2010;38:647-53.
199. Mitra JK, Roy J, Bhattacharyya P, Yunus M, Lyngdoh NM. Changing trends in the management of hypotension following spinal anesthesia in cesarean section. *J Postgrad Med.* 2013; 59(2): 121-6.
200. Banerjee A, Stocche RM, Angle P, Halpern SH. Preload or coload for spinal anesthesia for elective Cesarean delivery: A meta-analysis. *Can J Anaesth* 2010; 57:24-31.

201. Dahlgren G, Granath F, Wessel H, Irestedt L. Prediction of hypotension during spinal anesthesia for Cesarean section and its relation to the effect of crystalloid or colloid preload. *Int J Obstet Anesth* . 2007; 16:128-34.
202. Sprigge JS, Harper SJ. Accidental dural puncture and post dural puncture headache in obstetric anaesthesia: presentation and management: a 23-year survey in a district general hospital. *Anaesthesia*. 2008; 63(1):36-43.
203. Bradbury CL, Singh SI, Badder SR, Wakely LJ, Jones PM. Prevention of post-dural puncture headache in parturients: a systematic review and meta-analysis. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2013; 57(4):417-30.
204. L'ubuský M, Berta E, Procházka M, Marek O, Kudela M. Development of incidence of post-dural puncture headache in patients undergoing caesarean section in spinal anaesthesia at the Department of Obstetrics and Gynecology in Olomouc during 2003-2004. *Cas Lek Cesk*. 2006; 145(3):204-8.
205. Shaikh JM, Memon A, Memon MA, Khan M. Post dural puncture headache after spinal anaesthesia for caesarean section: a comparison of 25 g Quincke, 27 g Quincke and 27 g Whitacre spinal needles. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2008; 20(3):10-3.
206. George RB, Allen TK, Habib AS. Serotonin receptor antagonists for the prevention and treatment of pruritus, nausea, and vomiting in women undergoing cesarean delivery with intrathecal morphine: a systematic review and meta-analysis. *Anesth Analg*. 2009; 109(1):174-82.
207. Brooks H, May A. Neurological complications following regional anaesthesia in obstetrics *BJA CEPD Reviews* 2003; 3 (4): 111-4.
208. Siddiqi R, Jafri SA. Maternal satisfaction after spinal anaesthesia for caesarean deliveries. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2009; 19(2):77-80.
209. Cormack RS, Rocke DA, Latto IP, Cooper GM. Failed intubation in obstetric anaesthesia. *Anaesthesia*. 2006; 61(2):192-3.
210. Rocke DA, Murray WB, Rout CC, Gouws E. Relative risk analysis of factors associated with difficult intubation in obstetric anesthesia. *Anesthesiology*. 1992; 77(1): 67-73.
211. Djabaty EA, Barclay PM. Difficult and failed intubation in 3430 obstetric general anaesthetics. *Anaesthesia*. 2009; 64(11):1168-71.

212. Quinn AC, Milne D, Columb M, Gorton H, Knight M. Failed tracheal intubation in obstetric anaesthesia: 2 yr national case-control study in the UK. *Br J Anaesth.* 2013; 110(1):74-80
213. McDonnell NJ, Paech MJ, Clavisi OM, Scott KL. Difficult and failed intubation in obstetric anaesthesia: an observational study of airway management and complications associated with general anaesthesia for caesarean section. *Int J Obstet Anesth.* 2008; 17(4): 292-7.
214. Ismail S, Shahzad K, Shafiq F. Observational study to assess the effectiveness of postoperative pain management of patients undergoing elective cesarean section. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2012; 28(1):36-40.
215. Carvalho B, Cohen SE, Lipman SS, Fuller A, Mathusamy AD, Macario A. Patient preferences for anesthesia outcomes associated with cesarean delivery. *Anesth Analg.* 2005; 101(4):1182-7.
216. Kessous R, Weintraub AY, Wiznitzer A, Zlotnik A, Pariente G, Polachek H, et al. Spinal versus general anesthesia in cesarean sections: the effects on postoperative pain perception. *Arch Gynecol Obstet.* 2012; 286(1):75-9.
217. Zahir J, Syed S, Jabeen N, Anjum Q, Ur Rehman S. Maternal and Neonatal Outcome after Spinal Versus General Anaesthesia for Caesarean Delivery. *Ann. Pak. Inst. Med. Sci.* 2011; 7(3): 115-8.

8. PRILOG

Prilog I- Protokol istraživanja

PROTOKOL ISTRAŽIVANJA

A) PODACI O MAJCI

Ime i prezime: _____
Matični broj: _____
Datum rođenja: _____
Adresa stanovanja: _____
Broj telefona: _____
Telesna masa: _____
Trudnoća po redu: _____
Porodaj po redu: _____
Način predhodnih porođaja: _____
Starost trudnoće: _____
Udružene bolesti: _____
Bolesti u trudnoći: _____
Alergije: _____

Redovne kontrole trudnoće: UZ Amniocenteza Chordocenteza
Ostalo:

POROĐAJ: 1. VAGINALNI 2. CARSKI REZ

VRSTA ANESTEZIJE: 1. OPŠTA 2. SPINALNA

Premedikacija:

Ranitidin _____ mg iv
Metoklopramid _____ mg iv
Diazepam _____ i.m
Sol Hartmani _____ ml

Uvod u anesteziju:

Propofol _____ mg
Suksametonijum _____ mg

Održavanje anestezije:

Sevoflurane vol% _____
Rocuronium _____ mg
Fentanyl _____ mcg
Sol. Hartmani _____ ml
Ostalo: _____

Lumbalni prostor: _____

Igla br: _____
Punkcija: prvog više pokušaja
Bupivacain _____ mg
Fentanyl _____ mcg
Ephedrin _____ mg
Sol. Hartmani _____ ml
Ostalo: _____

Vitalni parametri:

	Inicijalno	Nakon 4 sata
Puls (br/min)		
Ar. Pritisak (S/D mmHg)		
SpO2 (%)		
Bol (int. prema VAS skali)		

Komplikacije :

	Inicijalno	Nakon 4 sata
Nema		
Otežana ventilacija		
Otežana intubacija		
Aspiracija žel. sadržaja		
POMP		
Radikalni simptomi		
Hipotenzija		
Poremećaji mikcije		
Postpunkciona glavobolja		
Neželjena dejstva lekova		
Poremećaji mikcije		
Druge komplikacije		

Parametri oksidativnog stresa majke:

TBARS	
Glutation peroksidaza (GPx)	

B) PODACI O NOVOROĐENČETU

Matični broj: _____

Pol : M Ž

GS: _____

PM: _____

AS: _____

Način porođaja: 1. Vaginalni 2. Carski rez

Vrsta akušerske anestezije: 1. Opšta 2. Spinalna

Vitalni parametri novorođenčeta:

	Inicijalno	Nakon 4 sata
Puls (br/min)		
Art. Pritisak (mmHg)		
SpO2 (%)		
Resp. Frekvenca (br/min)		
Boja kože		

Patametri oksidativnog stresa novorođenčeta:

TBARS	
Glutation peroksidaza (GPx)	

Prilog II- Kontrolna lista za spinalnu anesteziju

Kontrolna lista za spinalnu anesteziju

Ime i prezime: _____

Broj protokola: _____

Komplikacije:	Intraoperativno		Posle 2 h	
Radikalni simptomio	Da	Ne	Da	Ne
Hipotenzija	Da	Ne	Da	Ne
Subduralna distribucija	Da	Ne	Da	Ne
Smanjena telesna temperatura	Da	Ne	Da	Ne
Poremećaj mikcije	Da	Ne	Da	Ne
Duralna postpunkciona glavobolja	Da	Ne	Da	Ne
Bol	Da	Ne	Da	Ne
Vazovagalna reakcija	Da	Ne	Da	Ne
Totalna spinalna anestezija	Da	Ne	Da	Ne
Respiratorna insuficijencija	Da	Ne	Da	Ne
Mišićni tremor	Da	Ne	Da	Ne
Lumbalni bol	Da	Ne	Da	Ne
Neurološke komplikacije	Da	Ne	Da	Ne

Posebne primedbe:

Prilog III- Informacija o naučnom istraživanju

KLINIČKI CENTAR VOJVODINE
KLINIKA ZA GINEKOLOGIJU I AKUŠERSTVO
NOVI SAD

Odgovorna osoba: Dr Goran Rakić Anesteziolog Tel:064 3922275

INFORMACIJA O NAUČNOM ISTRAŽIVANJU

Poštovana gospođo,

Pozivamo Vas da učestvujete u našoj studiji, koja će se sprovesti na Klinici za ginekologiju i akušerstvo, čiji je cilj da ispitamo kako porođaj utiče na zdravstveno stanje Vaše bebe i Vas.

Vi ćete biti porođeni prema dogovoru sa Vašim ginekologom, prirodno ili carskim rezom. Ukoliko ćete se poroditi carskim rezom, Vi ćete u dogovoru sa anesteziologom izabrati koju vrstu anestezije želite:

opštu – da budete uspavani i da se probudite kada se porođaj (carski rez) završi,

ili **regionalnu** (spinalnu) – da tokom porođaja ne osećate bol, ali pri tom nećete biti uspavani i imaćete mogućnost da aktivno učestvujete u porođaju, tj. da odmah čujete i vidite Vašu bebu.

Posle porođaja bi smo Vam uzeli malu količinu krvi a takodje iz pupčanika Vaše bebe, pod sterilnim uslovima, što nije bolna metoda i nikako ne može da naškodi Vama i Vašoj bebi, iz koje bi smo uradili testiranje (analize) koje se inače rade. Tim analizama bi smo utvrdili u kakvoj se zdravstvenoj kondiciji nalazi Vaša beba i Vi, i koliko je porođaj uticao na Vašu bebu i Vas. Ukoliko bi nalazi odstupali od očekivanih ili ukazivali na neko moguće obolenje odmah bi smo Vas o tome obavestili.

Od Vas očekujemo saradnju, a to znači, da uzmemo određene podatke o Vama i toku Vaše trudnoće, koje se i uobičajeno uzimaju pri dolasku u porodilište. Garantujemo Vam da će se podaci o Vama i Vašoj bebi iskoristiti samo u naučne svrhe i da lične podatke nećemo nigde objavljivati, diskretnost Vam je zagarantovana.

Rezultati studije će biti iskorišteni samo u naučnu svrhu.

Za učestvovanje u studiji nećete dobiti materijalnu nadoknadu, imaćete značajnu zdravstvenu korist za Vašu bebu i Vas.

Istraživanje je dobrovoljno. Vaše pravo je da odlučite da li želite da učestvujete u naučnoj studiji ili ne. Ukoliko ne želite da učestvujete u istraživanju, Vaša odluka neće imati nikakav uticaj na lečenje Vas i Vašeg deteta.

Ukoliko se odlučite da učestvujete u studiji molim Vas, da Vašim potpisom potvrdite da pristajete da Vi i Vaše novorođenče učestvujete u naučnoj studiji.

Za sva dodatna pitanja i informacije koje želite da saznate, stojim Vam na raspolaganju.

Zahvaljujem se na saradnji,

S poštovanjem, dr Goran Rakić - anesteziolog

DA (pristajem)

NE (ne pristajem)