



UNIVERZITET U NIŠU
MEDICINSKI FAKULTET



Marija S. Kutlešić

**EFEKAT REMIFENTANILA NA HEMODINAMIKU,
METABOLIZAM ADENOZINA I OKSIDATIVNI
STRES TOKOM CARSKOG REZA**

DOKTORSKA DISERTACIJA

Niš, 2019.



UNIVERSITY OF NIŠ
FACULTY OF MEDICINE



Marija S. Kutlešić
EFFECT OF REMIFENTANIL ON
HAEMODYNAMIC, ADENOSINE METABOLISM
AND OXYDATIVE STRES DURING CAESAREAN
SECTION

DOCTORAL DISSERTATION

Niš, 2019.

Podaci o doktorskoj disertaciji

Mentor: profesor dr Svetlana Pavlović, vanredni profesor, Univerzitet u Nišu, Medicinski fakultet

Naslov: EFEKAT REMIFENTANILA NA HEMODINAMIKU, METABOLIZAM ADENOZINA I OKSIDATIVNI STRES TOKOM CARSKOG REZA

Istraživanje se bavi problemom preveniranja izraženog kardiovaskularnog odgovora porodilje na operativni stres u periodu carskog reza od uvida u anesteziju do rađanja neonatusa, kada se doze anestetika redukuju da bi se izbegla neonatalna respiratorna depresija. Nakon razmatranja opitih i za akumersku anesteziju specifičnih faktora rizika za razvoj pojačanog hemodinamskog stresnog odgovora porodilje, navode se farmakoterapijske mogućnosti suprimiranja ovog odgovora i fokusira se na remifentanil, njegovu farmakokinetiku/farmakodinamiku, kliničku primenu i svojstva prekondicioniranja i protekcije u odnosu na oksidativni stres. Zbog brzog početka delovanja i kontekst senzitivnog poluvremena od samo 3 minuta, remifentanil bi mogao biti lek izbora kada je potrebna efektivna kratkotrajna analgezija bez rezidualnih efekata..

U ovoj prospektivnoj randomiziranoj studiji sedamdeset sedam porodilja ASA statusa 1-2 je podeljeno u grupe: A – 31 porodilja koja je pred uvid u anesteziju dobila bolus remifentanila 1 µg/kg, nastavljen do incizije kože infuzijom od 0,15 µg/kg/min; B – 27 porodilja koje su pred uvid u anesteziju dobile bolus remifentanila 1µg/kg; C – 19 porodilja koje do porođaja nisu primale remifentanil. Korisćeni anestetici su bili tiopenton i sevofluran, a nakon porođaja u svim grupama je korisćen remifentanil. Kontrolisani su hemodinamski parametri, BIS vrednosti, intraoperativna potrošnja anestetika i remifentanila, uslovi intubacije kao i ekstubacije i buđenja, postoperativni skorovi sedacije i bola. Iz krvi porodilje i iz krvi umbilikalne vene, određivani su parametri oksidativnog stresa i aktivnost adenzin deaminaze. Neonatolog je određivao Apgar skor novorođenčadi, mereni su i srčana frekvencija i saturacija, kao i gasne analize umbilikalne arterije i vene.

Originalni režim doziranja remifentanila, primenjen u grupi A ove studije, značajno je suprimirao hemodinamski odgovor porodilja na intubaciju i hirurški traumu, obezbedio odlične uslove intubacije, smanjio potrošnju anestetika i remifentanila, a time i njihove moguće neželjene efekte i jedini snizio nivo lipidne peroksidacije, a da pri tome nije deprimirao respiratornu funkciju i vitalnost novorođenčadi, tako da se može smatrati efikasnim i

	sigurnim za primenu u ovom vulnerabilnom periodu carskog reza.
Naučna oblast:	Medicina, uža naučna oblast Anesteziologija
Naučna disciplina:	Akušerska anestezija
Ključne reči:	Anesthesia, Obstetrical; Caesarean section; Remifentanyl; Awareness; Hemodynamics; Stress, Neuroendocrine; Intubation, Oxidative Stress
UDK:	618.5-089.888.61:616-089.5
CERIF klasifikacija:	B590 Anesteziologija, intenzivna nega
Tip licence Kreativne zajednice:	CC BY-NC-ND

Data on Doctoral Dissertation

Doctoral
Supervisor:

Professor dr Svetlana Pavlović,
University of Niš, Faculty of Medicine

Title:

EFFECT OF REMIFENTANIL ON HAEMODYNAMIC,
ADENOSINE METABOLISM AND OXYDATIVE STRES
DURING CAESAREAN SECTION

Abstract:

The objective of this research is prevention of parturients' exaggerated cardiovascular response to endotracheal intubation and surgical incision during induction-delivery period of caesarean section, when anesthetics doses are reduced in order to avoid neonatal respiratory depression. We discuss risk factors for the development of exaggerated hemodynamic stress response as well as pharmacotherapeutic possibilities for its attenuation, and than focus on remifentanil, its pharmacokinetics, pfarmacodynamics, clinical use and its role in preconditioning and protection against oxidative stress. Due to rapid onset of action and short context-sensitive halftime of only 3 min, remifentanil could be the drug of choice in a situation where intensive but short analgesia without residual effects is desirable.

Seventy seven ASA status I-II parturients were included in this prospective, randomized study and divided in following groups: A – 31 parturient who received 1 µg/kg remifentanil bolus just before the induction to anesthesia, followed by 0.15 µg/kg/min infusion, interrupted after the skin incision; B - 27 parturients who received only 1 µg/kg remifentanil bolus before the induction to anesthesia; C - 19 parturients who did not receive remifentanil until the delivery. For induction and maintenance of anesthesia thiopenton and sevoflurane were used; after the delivery all parturients received remifentanil. Hemodynamic variables, BIS values, intraoperative anesthetic and remifentanil consumption, intubating and extubating conditions, postoperative sedation and pain scores were measured and compared between groups. Parameters of oxidative stress and adenosine deaminase activity were measured in parturients venous and umbilical venous blood samples. Neonatal Apgar scores, heart rate, hemoglobin oxygen saturation and umbilical arterial and venous gas analysis were determined.

Original remifentanil dosing regimen, applied in group A, significantly attenuated hemodynamic stress response to intubation and surgical incision, provided excellent intubating conditions, reduced anesthetics and remifentanil consumption and reduced the level of lipid peroxidation without adversely affecting neonatal outcome, so it can be considered safe and effective to use in vulnerable induction to delivery period of caesarean section.

Scientific Field:	Medicine, Anaesthesiology
Scientific Discipline:	Obstetrical Anaesthesia
Key Words:	Anesthesia, Obstetrical; Caesarean section; Remifentanyl; Awareness; Hemodynamics; Stress, Neuroendocrine; Intubation, Oxidative Stress
UDC:	618.5-089.888.61:616-089.5
CERIF Classification:	B590 Anaesthesiology, intensive care
Creative Commons License Type:	CC BY-NC-ND

Skraćenice

ACTH	adrenokortikotropni hormon
ADA	adenozin-deaminaza
ADK	adenozin-kinaza
ADP	adenozin-difosfat
AGE	krajnji produkti uznapredovale glikacije
ALE	produkti uznapredovale lipooksigenacije
AMP	adenozin-monofosfat
AOPP	produkti uznapredovale oksigenacije proteina
AOT	akutna tolerancija na opioide
AP	arterijski pritisak
ASA	Američko udruženje anesteziologa
ATP	adenozin-trifosfat
BD	bazni deficit
BIS	bispektralni indeks
BPS	bihevioralna skala za bol
cAMP	ciklični adenozin-monofosfat
CAT	katalaza
CNT	koncentrativni nukleozidni transporter
CD 26	dipeptidil-peptidaza
CD 39	nukleozid trifosfat-defosfohidrolaza
CD 73	5'ektonukleotidaza
COX	ciklooksigenaza
CRP	C-reaktivni protein
DAP	dijastolni arterijski pritisak
EC	koncentracija leka na mestu efektoru
ED	efektivna doza leka
EDTA	dinatrijum-edetat
ENT	ekvilibrativni nukleozidni transporter
ERK1/2	ekstracelularne signalne protein kinaze
ET PCO ₂	parcijalni pritisak CO ₂ u izdahnutom vazduhu
FAD	flavin-adenin-dinukleotid
FDA	Uprava za hranu i lekove - <i>Food and Drug Administration</i>
GABA	gama-aminobuterna kiselina
GPx	glutation-peroksidaza
GSH	glutation
GMP	guanozin-monofosfat
G protein	guanin-vezujući protein
GPCR	receptor vezan za G protein
G3PD	glicerol-3-fosfat-dehidrogenaza
HbF	fetalni hemoglobin
H ₂ O ₂	vodonik-peroksid
HELLP sy	syndrom hemolize, povišenih jetrinih enzima i trombocitopenije

HLA	humani leukocitni antigen
HNE	4-hidroksi-nonenal
HPA osa	hipotalamo pituitarno adrenalna osa
ICAM-1	intercelularni adhezioni molekul 1
I-D period	period od indukcije do porodjaja
IFN γ	interferon γ
IL	interleukin
IMP	inozin-monofosfat
I/R	ishemija/ reperfuzija
L	lipidni radikal
Lac	laktati
LO \cdot	alkoksi-radikal
LOO \cdot	peroksi-radikal
LOOH	lipidni hidroperoksid
Ma	maternalna arterijska krv
MAC	minimalna alveolarna koncentracija anestetika
MAP	srednji arterijski pritisak
MAO	monoaminooksidaza
MAPK	mitogeno aktivirane protein kinaze
MDA	malondialdehid
MPO	mijeloperoksidaza
mPTP	mitohondrijalne propusne pore (<i>mitochondrial permeability transition pore</i>)
mK _{ATP}	mitohondrijalni ATP-senzitivni kalijumov kanal
NAD	nikotinamid-adenin-dinukleotid
NADPH ₂	nikotinamid-adenin-dinukleotid-fosfat
NF κ B	nuklearni faktor κ B
NMDA	N- metil- D- aspartat
NO	azot-monoksid
NOS	azot-monoksid-sintaza
NSAIL	nesteroidni antiinflamatorni lek
OA	opšta anestezija
OIH	opioidima izazvana hiperalgezija
OR	opioidni receptori
PECAM -1	trombocit- endotelijalna ćelija adhezioni molekul 1
PGE ₂	prostaglandin E ₂
PKC	protien-kinaza C
5'NT	5' nukleotidaza
PONV	postoperativna mučnina (<i>nausea</i>) i povraćanje (<i>vomiting</i>)
PUFA	polinezasićene masne kiseline (<i>polyunsaturated fatty acids</i>)
REM	brzi pokreti očnih jabučica (<i>rapid eye movement</i>)
RNOS	reaktivne vrste azota
ROS	reaktivne kiseonične vrste

SAH	S-adenozil-homocistein
SAP	sistolni arterijski pritisak
SGS	sistem gradiranja stepena sedacije
SF	srčana frekvenca
SOD	superoksid-dismutaza
SpO ₂	saturacija hemoglobina kiseonikom
TAC	totalni antioksidantni kapacitet
TAS	totalni antioksidantni status
TBARS	reaktivni produkti tiobarbiturne kiseline
TCI	<i>target controlled infusion</i>
Th Ly	T pomoćni (<i>helper</i>) limfociti
TLR	<i>toll-like receptor</i>
TNF α	faktor tumorske nekroze α
TOC	totalni oksidantni kapacitet
TOS	totalni oksidantni status
VRS	verbalna skala bola
Ua	umbilikalna arterijska krv
U-D period	period od reza na uterusu do porodjaja
Uv	umbilikalna venska krv
XO	ksantin-oksidaza

Sadržaj

1. Uvod	15
1.1. Problem povećane incidence prisustva budnosti porodilje tokom OA	15
1.1.1. Intraoperativna detekcija prisustva budnosti	15
1.1.2. Uticaj određenih činilaca na pouzdanost BIS-a	18
1.1.3. Postoperativno utvrđivanje prisustva budnosti tokom operacije	19
1.1.4. Incidenca i faktori rizika pojave intraoperativnog prisustva budnosti	19
1.2. Problem intenzivnog neuroendokrinog stresnog odgovora na laringoskopiju, endotrahealnu intubaciju i hiruršku traumu.....	21
1.2.1. HPA osa	22
1.2.2. SAM osa	22
1.2.3. Hematoimunološki odgovor	23
1.2.4. Stresni odgovor na intraoperativnu traumu tokom I-D perioda carskog reza - specifične otežavajuće okolnosti i moguće komplikacije	24
1.3. Farmakološke opcije za suprimiranje kardiovaskularnog stresnog odgovora na endotrahealnu intubaciju i hiruršku traumu tokom I-D perioda carskog reza	26
1.3.1. Lidokain	26
1.3.2. Agonisti α_2 -adrenergičkih receptora	26
1.3.3. Gabapentin	27
1.3.4. Blokatori β -adrenergičkih receptora	27
1.3.5. Direktni vazodilatatori	28
1.3.6. Magnezijum	28
1.3.7. Opioidi	29
1.4. Remifentanil	29
1.4.1. Farmakokinetika remifentanila	29
1.4.2. Farmakodinamika remifentanila	32

1.4.3. Remifentanil, doziranje i klinička iskustva	34
1.4.4. Remifentanil i terapija bola	36
1.5. Uticaj primene opioida na oksidativni stres	40
1.5.1. Izvori slobodnih radikala u organizmu	40
1.5.1.1. Mitohondrijalni respiratorni lanac	41
1.5.1.2. Ksantin oksidaza	45
1.5.1.3. Proces fagocitoze	46
1.5.1.4. Lipidna peroksidacija	46
1.5.1.5. Oksidativna modifikacija proteina	49
1.5.1.6. Ishemijsko/reperfuziono oštećenje tkiva	50
1.5.2. Ishemijsko prekondicioniranje	53
1.5.3. Farmakološko prekondicioniranje	54
1.6. Adenozin u stanjima hipoksije	55
1.6.1. Adenozin deaminaza	58
2. Ciljevi istraživanja	60
3. Ispitanice i metode	61
3.1. Kriterijumi za uključivanje porodilja u studiju	61
3.2. Primenjeni monitoring	62
3.3. Protokol vođenja anestezije	62
3.4. Period budjenja iz anestezije i neposrednog postoperativnog toka	65
3.4.1 Primenjene skale uslova intubacije, bola, sedacije, kašlja, mučnine, povraćanja, drhtavice	66
3.5. Biohemijske analize	68
3.6. Pregled neonatusa	70
3.7. Statistička obrada	71

4. Rezultati	72
4.1. Opšte karakteristike ispitivane populacije i poredjenja po grupama	72
4.2. Intraoperativno kretanje ispitivanih hemodinamskih varijabli i BIS-a, intubacioni skorovi, potrošnja anestetika i remifentanila	74
4.2.1. Kretanje vrednosti ispitivanih hemodinamskih varijabli, BIS-a i saturacije hemoglobina kiseonikom u naznačenim vremenima tokom operacije	74
4.2.2. Postignuti uslovi intubacije	86
4.2.3. Intraoperativna potrošnja anestetika i remifentanila	87
4.2.4. Opšte napomene	89
4.3. Period budjenja iz anestezije i neposrednog postoperativnog toka	89
4.4. Rezultati biohemijskih analiza	97
4.4.1. Nivoi parametara oksidativnog stresa, aktivnosti ksantin oksigenaze, katalaze i adenzin deaminaze	97
4.4.1.1. Rezultati koreliranja nivoa parametara oksidativnog stresa, katalaze, adenzin deaminaze sa ostalim merenim varijablama	100
4.4.2. Rezultati standardnih biohemijskih analiza	101
4.5. Neonatalni ishod	105
4.5.1. Korelacije ispitivanih varijabli	107
5. Diskusija.....	110
5.1. Periodi od uvoda u anesteziju do porodjaja i od porodjaja do kraja operacije ...	111
5.1.1. Režim doziranja remifentanila tokom I-D perioda	111
5.1.2. Izbor anestetika za uvod i održavanje anestezije tokom I-D perioda	115
5.1.3. Analiza kretanja hemodinamskih varijabli tokom I-D perioda	116

5.1.4. Analiza kretanja hemodinamskih varijabli u periodu od porodjaja do kraja operacije	118
5.1.5. Analiza kretanja vrednosti BIS-a tokom I-D perioda i od porodjaja do kraja operacije	119
5.1.6. Analiza intraoperativne potrošnje anestetika i remifentanila	121
5.1.7. Analiza uslova intubacije	123
5.2. Period budjenja iz anestezije i neposredni postoperativni tok	124
5.2.1. Uloga remifentanila u obezbeđivanju uslova za mirno budjenje iz anestezije	124
5.2.2. Neposredan postoperativni tok	127
5.3. Biohemijska ispitivanja	131
5.3.1. Analiza nivoa parametara oksidativnog stresa, katalaze i adenozin deaminaze.....	131
5.3.1.1. Prikaz efekta remifentanila na nivo oksidativnog stresa u eksperimentalnim i kliničkim istraživanjima	131
5.3.1.2. Uticaj trudnoće na oksidativni stres	133
5.3.1.3. Analiza dobijenih rezultata	136
5.3.1.3.1. Malondialdehid (MDA)	137
5.3.1.3.2. Produkti uznapredovale oksigenacije proteina (AOPP)	139
5.3.1.3.3. Ksantin oksidaza (XO)	141
5.3.1.3.4. Katalaza	142
5.3.1.3.5. Adenozin deaminaza (ADA)	143
5.3.2. Analiza rezultata standardnih laboratorijskih analiza	145
5.4. Neonatalni ishod	146
5.4.1. Analiza vrednosti Apgar skora, frekvence rada srca i saturacije hemoglobina kiseonikom kod ispitivanih neonatusa	146
5.4.2. Analiza acido-baznog statusa ispitivanih neonatusa	149

6. Zaključak	154
7. Literatura	157
Biografija autora	198

1. Uvod

Počevši od Džejmisa Simpsona (engleski akušer koji je 1847. prvi upotrebio hloroform da bi porodilji ublažio bolove) pa do današnjih dana, lekari koji se bave anestezijom u akušerstvu se suočavaju sa mnogobrojnim dilemama, kontroverzama i etičkim, socijalnim, religioznim i medicinskim problemima. Smrtnost porodilja direktno uzrokovana komplikacijama anestezije je poslednjih dekada značajno opala (2% od direktnog mortaliteta porodilja ili 6,5 na milion opštih anestezija), ali određeni problemi i dalje postoje [1-7].

Jedan od takvih je problem izvođenja opšte anestezije (OA) u periodu od uvida u anesteziju do ekstrakcije tj. rađanja neonatusa (tzv. I-D period, *induction-delivery*) tokom carskog reza, gde se anesteziolog suočava sa takozvanom „dilemom opšte anestezije“ [8]. Dok je, sa jedne strane, cilj OA obezbeđivanje optimalnog nivoa hipnoze, analgezije, mišićne relaksacije, kao i perfuzije i oksigenacije i porodilje i fetusa, potrebno je, sa druge strane, izbeći neonatalnu depresiju do koje mogu dovesti anestetici aplikovani porodilji tokom I-D perioda [2,8,9]. Ovi agensi mogu uticati na fetus indirektno, preko efekata na hemodinamiku majke, na uteroplacentnu perfuziju i tonus uterusa, i direktno, kada prošavši fetoplacentnu barijeru deprimiraju srčanu i respiratornu frekvencu i mišićni tonus fetusa/neonatusa [10]. Što je duži I-D period i, još značajnije, period od reza uterusa do ekstrakcije (U-D period), veći je rizik po neonatus. Ova dva perioda se smatraju važnim prognostičkim faktorima po neonatalni ishod i ne bi trebalo da budu duži od 10, odnosno 3 minuta [8,10].

Radi dobrobiti neonatusa doze anestetika se tokom I-D perioda redukuju koliko god je to moguće. Nakon uvida hipnotikom (što je još uvek najčešće tiopenton, ali sve više i propofol) i depolarizujućim mišićnim relaksantom (sukcinilholin), anestezija se održava smešom kiseonika i azotnog oksidula (50%:50%) uz 0,5-0,75 MAC-a volatilnog anestetika (što je najčešće sevofluran, 1-1,5 vol%). Opioidni analgetici se do ekstrakcije neonatusa izbegavaju [11-16]. Ovakva praksa, koliko god išla u prilog povoljnijeg neonatalnog ishoda, može ozbiljno ugroziti stanje porodilje. Relativno plitka anestezija povećava rizik od intraoperativnog prisustva budnosti i od izraženog neuroendokrinog i

kardiovaskularnog stresnog odgovora organizma porodilje na laringoskopiju, endotrahealnu intubaciju i hiruršku traumu.

1.1. Problem povećane incidence prisustva budnosti porodilje tokom OA

Svesno stanje (consciousness) karakteriše sposobnost procesuiranja informacija iz okoline i svrsishodni odgovor na razne stimulse. *Opšta anestezija* je reverzibilno stanje gubitka svesti, analgezije, mišićne relaksacije i depresije refleksa, postignuto administracijom lekova. *Budnost tokom OA (awareness)* predstavlja postoperativno sećanje na događaje koji su se odigrali dok je osoba bila u anesteziji. Sećanje može biti u obliku *eksplicitne memorije*- pacijent može da se seti i reprodukuje događaje koji su se odigrali tokom OA, što može i ne mora biti praćeno osećajem bola, i u obliku *implicitne memorije*, koja dovodi (postoperativno) do promena u ponašanju pacijenta a da on nije u stanju da te promene poveže sa sećanjem na određene događaje koji su se odigrali tokom OA [8,17,18].

Intraoperativna epizoda budnosti predstavlja zastrašujuće iskustvo praćeno osećajem nemoći, panike, bola, i može ostaviti dugotrajne posledice. Najčešće su to uznemirenost, noćne more, nesаница. U 14,3-33% slučajeva dolazi do razvoja *posttraumatskog stresnog poremećaja*, u kome se pomenuti simptomi produbljuju, dolazi do pojave depresije, gubitka interesovanja, povlačenja iz okoline, preokupiranosti smrću, gubitka koncentracije, straha od lekara, bolnice, nove operacije [8,13,14,16-21].

1.1.1. Intraoperativna detekcija prisustva budnosti

Tokom operacije znaci aktivacije simpatikusa (tahikardija, hipertenzija, znojenje, midrijaza, suze) mogu pobuditi sumnju na pojavu budnosti. Ipak, oni mogu biti maskirani korišćenjem opioida, beta adrenergičnih antagonista, antihipertenziva, tako da nam tradicionalni monitoring ne može biti dovoljan za otkrivanje ove komplikacije, već ga treba kombinovati sa monitoringom dubine anestezije. Jedan od aparata koji se koriste za ovu svrhu je BIS-monitor [17].

Godine 1996. FDA (*Food and Drug Administration*) je odobrila korišćenje BIS-monitora za procenu hipnotičkog efekta anestetika i sedativa u cilju prevencije pojave budnosti tokom operacije u OA. BIS monitor se sastoji od [18,22]:

- *senzora*, koji se postavljaju na čelo pacijenta, registruju električne signale iz korteksa i prenose ih do konvertora;

- *konvertora električnog signala*, koji koristi kompjuterski algoritam baziran na analizi tri domena – frekvence, bispektralni i vremenski, i pretvara elektroencefalogramski (EEG) signal u numeričku vrednost u rasponu od 0 do 100. Vrednost 90-100 predstavlja stanje budnosti, a vrednost 0 izoelektrični EEG i kompletnu supresiju kortikalne aktivnosti;

- *monitora*.

San izazvan anesticima ima mnogo odlika prirodnog sna, što se može dokumentovati praćenjem promena EEG-a.[23]:

- stanje aktivne budnosti karakterišu talasi niske amplitude i visoke frekvence.

- opušteno mirovanje zatvorenih očiju karakteriše prisustvo alfa aktivnosti (8-13 Hz).

- noćni san, non-REM (non rapid eye movement) san, počinje fazom 1, sa teta talasima (5-9 Hz) i sporim kružnim pokretima očiju. Sledi faza 2, u kojoj se javljaju tzv. *sleep spindels* (11-15 Hz) i K kompleksi. U fazi 3 i 4 dominiraju spori delta talasi (1-4 Hz) visoke amplitude.

- tokom noći periodično se javljaju i epizode REM sna, sa desinhronizovanom EEG aktivnošću, brzim pokretima očiju i atonijom antigravitacionih mišića.

Područja CNSa koja regulišu stanje svesti su korteks, talamus, pons, moždano stablo, i to pod dejstvom različitih hormona, citokina, peptida, faktora rasta, što uključuje i dopamin, noradrenalin, serotonin, histamin, oreksin, GABA-u (gama amino buterna kiselina), acetilholin, adenzin [23,24]. Intravenski i volatilni anestetici moduliraju permeabilnost jonskih kanala koji regulišu sinaptičku transmisiju i membranski potencijal neurona ključnih regiona CNS-a, pa dolazi do inhibicije ekscitatornih puteva poreklom iz moždanog stabla i ponsa i potenciranja aktivnosti hipnogenih puteva (npr GABA-ergičkih neurona preoptičkog područja prednjeg mozga)[24,25].

Određivanje dubine anestezije na osnovu EEG-a se zasniva na karakterističnim promenama signala u zavisnosti od porasta koncentracije anestetika u krvi i mozgu [26]. Nakon opuštanja zatvorenih očiju, praćenog alfa aktivnošću, u plitkoj anesteziji raste beta aktivnost (12,5-30 Hz), da bi u dubljoj anesteziji došlo do smanjenja kortikalne alfa i beta aktivnosti i prevalence talamo-hipotalamične delta i teta aktivnosti. Ako bi se nastavilo sa produbljavanjem anestezije, pojavio bi se model smenjivanja epizoda električne aktivnosti visoke amplitude sa epizodama električne tišine (tzv. *burst-suppression pattern*) [24,26-28].

Smatra se da BIS vrednost 40-60 odražava dubinu OA potrebnu za izvođenje operativnog zahvata, BIS 20-40 stanje vrlo duboke hipnoze, a vrednosti BIS-a ispod 20 - *burst-suppression* stanje. Važno je naglasiti da je BIS odraz hipnotičke komponente anestezije, a ne efekata određenog anestetika i njegove farmakodinamike - farmakokinetike [18,27,29].

1.1.2. Uticaj određenih činilaca na pouzdanost BIS-a

Pokazano je da je korišćenje BIS monitora tokom vođenja OA za 77-82% redukovalo incidencu intraoperativnog prisustva budnosti, smanjilo potrošnju anestetika, ubrzalo buđenje i oporavak [14,17,30-32]. Ovaj metod ipak nije apsolutno pouzdan, pa dobijene vrednosti treba tumačiti u kontekstu celokupne kliničke slike i prisutnih okolnosti. Tako će, na primer, hipotermija, hipoperfuzija, moždana ishemija, metabolička encefalopatija dati niske vrednosti BIS-a [18,33]. Starost zahteva manju dubinu anestezije, obzirom da su niske BIS vrednosti, naročito kada su udružene sa hipotenzijom, bile povezane sa 2,5-4 puta povećanim mortalitetom i postoperativnim razvojem delirijuma i kognitivnih poremećaja [15,17]. I sami anestetici mogu dati paradoksalne promene BIS-a i uticati na sub- ili predoziranje pacijenta [27,34]. Azot oksidul dovodi do gubitka svesti bez promena BIS vrednosti, pošto deluje tako što aktivira descedentne inhibitorne noradrenergične puteve u moždanom stablu i kičmenoj moždini, a poseduje slabo kortikalno dejstvo [27,35]. Ketamin, povećavajući beta a smanjujući delta aktivnost, paradoksalno povećava BIS; slično dejstvo je pokazao i izofluran [27]. Svaki volatilni anestetik dovodi do specifičnih EEG promena, pa

ekvipotentne koncentracije različitih volatilnih anestetika ne daju identične BIS vrednosti.

Koadministracija opioida takođe smanjuje pouzdanost procene dubine anestezije. Remifentanil, primenjen sa propofolom, dovodi do progresije aktivnosti iz više ka nižoj frekvenci (kao što to čini i sam propofol), ali indukuje i neke svoje promene (povećanje alfa aktivnosti u dubokoj anesteziji), što može stvoriti lažni utisak dublje ili pliće anestezije i dovesti do predoziranja propofolom, kao i pogoršanja kognitivne funkcije u postoperativnom toku [26,28,36]. Sa druge strane, opioidi suprimiraju porast BIS-a u odgovoru na bolne stimuluse, pa bi porast BIS-a u takvim okolnostima bio korisni znak nedovoljne analgezije [27,37].

1.1.3. Postoperativno utvrđivanje prisustva budnosti tokom operacije

Rano otkrivanje prisustva budnosti tokom operacije jako je važno za prevenciju razvoja perzistentnih psihijatrijskih poremećaja, ali se pokazalo da čak 65% pacijenata sa ovim iskustvom o tome ne obavesti anesteziologa [21]. Potrebno je tragati za ovom komplikacijom, razgovarati sa pacijentima, obaviti intervju u više navrata. Samo svaka treća osoba može u neposrednom postoperativnom toku reprodukovati ovaj događaj; kod većine njih je intervju uspešniji posle 1-3 dana, pa i posle dve nedelje [17,19,21]. Standardizovani upitnik koji se koristi u anketi se sastoji od sledećih pitanja [17,21]:

- šta je poslednje čega se sećate pre nego što ste zaspali?
- šta je prvo čega se sećate od momenta kada ste se probudili?
- da li se sećate ičega iz perioda između uspavlivanja i buđenja?
- da li ste imali ikakve snove?
- šta je ono najgore što povezujete sa operacijom ?

1.1.4. Incidenca i faktori rizika pojave intraoperativnog prisustva budnosti

Incidenca intraoperativnog prisustva budnosti sa eksplicitnom memorijom kod operacija van trudnoće je 0,1-0,2% [17,19]. Faktori rizika za razvoj ove komplikacije su ženski pol, gojaznost, ASA status veći od 3, zavisnost od opioida, alkoholizam, upotreba

mišićnih relaksanata, izostanak premedikacije, smanjena kardiovaskularna rezerva, trauma, kardiološke operacije i carski rez. [17,19,20].

Veća incidenca pojave intraoperativne budnosti tokom carskog reza (0,9%) je rezultat česte potrebe za brzim uvodom u anesteziju (*crush induction*) kod urgentnih stanja, izostanka premedikacije, izostavljanja opioida do ekstrakcije neonatusa, gojaznosti, otežane intubacije, korišćenja tiopentona, obično u previše niskim dozama [38].

Prijavljene epizode budnosti su se uglavnom dešavale tokom I-D perioda [39]. Zahvaljujući povećanom minutnom volumenu i hiperdinamičnoj cirkulaciji u trudnoći je povećana redistribucija i klirens intravenskog hipnotika. Njegova koncentracija u cerebralnoj cirkulaciji počinje da opada pre no što se izjednače alveolarna i cerebralna koncentracija volatilnog anestetika uključenog po intubaciji (u slučaju sevoflurana za postizanje ravnoteže je potrebno 2,1 min), ostavljajući „prozor“ plitke anestezije u trenutku kada akušeri već počinju sa radom [8,14,15,39,40]. Kada se analizira upotreba tiopentona, još uvek indukcionog agensa izbora u većini zemalja, razlog pojave budnosti, pored ubrzane redistribucije, leži i u njegovom subdoziranju, verovatno zato što se smatra da doze manje od 4 mg/kg ne dovode do fetalne depresije. Povećanje doze od 3-4 mg/kg na 5-7 mg/kg je redukovalo incidencu pojave budnosti sa 1,3 na 0,4%, tako da se kod zdravih porodilja preporučuje doza tiopentona od minimalno 5 mg/kg [12,39].

Nakon uvida anestezija se održava smešom kiseonika i azotnog oksidula 50%:50%, uz 0,5-0,75 MAC-a volatilnog anestetika. Iako se azot oksidul sve ređe koristi u anesteziološkoj praksi, u akušerskoj anesteziji on još uvek ima svoje mesto [12]. Kako se administracija 100% kiseonika (izuzev u slučajevima fetalne ugroženosti) ne preporučuje zbog smanjenja cerebralnog protoka krvi i dokazanog povećanja oksidativnog stresa u umbilikalnoj krvi u uslovima hiperoksije [4,41], njemu se dodaje azot oksidul. Iako je slab anestetik, bez većeg uticaja na BIS vrednosti, azot oksidul deluje kao analgetik i redukuje MAC sevoflurana [12,16]. Zahvaljujući niskom koeficijentu rastvorljivosti krv/gas, brzo prelazi u krv, ubrzavajući istovremeno i porast arterijske koncentracije sevoflurana, što je posebno poželjno u situaciji ubrzane redistribucije hipnotika kod porodilje [16,39].

Sedamdesetih godina prošlog veka se započelo sa korišćenjem niskih koncentracija volatilnih anestetika (0,5 MAC-a) tokom I-D perioda, ali je vremenom postalo jasno da je to nedovoljno za postizanje adekvatne dubine anestezije. Danas se preporučuju koncentracije do 0,75 MAC-a, što je u slučaju sevoflurana 1,2-1,5 vol%, da bi se BIS vrednosti održale ispod 60 [8,15,39,40]. Utvrđeno je da i veće koncentracije (do 3 vol%) neće ugroziti hemodinamiku porodilje i stanje neonatusa [16], ali se one izbegavaju zbog svojstva volatilnih anestetika da snižavaju tonus uterusa. Smanjujući koncentraciju kalcijuma u ćelijama miometrijuma, sevofluran u koncentracijama većim od 0,8-1 MAC-a (1,7-2 vol%) dovodi do dozno-zavisne inhibicije amplitude i frekvence spontanijih kontrakcija uterusa i do smanjenja njegove osetljivosti na oksitocin, što može da dovede do atonije uterusa i povećanog perioperativnog gubitka krvi [8,15,16,40].

Može se zaključiti de se vođenje OA tokom I-D perioda carckog reza sastoji od balansiranja između mogućih štetnih efekata anestetika po porodilju i fetus/neonatus u dubljoj anesteziji i moguće pojave budnosti porodilje u plićoj anesteziji. Hipotenzija porodilje, preteća atonija uterusa, kompromitovano stanje fetusa će diktirati smanjenje koncentracije sevoflurana, ali stabilno stanje porodilje i fetusa nam dozvoljava upotrebu nešto viših koncentracija ovog anestetika. Pri tome bi osnovni monitoring pacijenta (arterijski pritisak, srčana frakvenca, saturacija kiseonikom i kapnografija), dopunjen merenjem koncentracije sevoflurana u izdahnutom vazduhu (*end-tidal concentration*) i praćenjm BIS-a, morao da bude neizostavni element procesa vođenja anestezije.

1.2. Problem intenzivnog neuroendokrinog stresnog odgovora na laringoskopiju, endotrahealnu intubaciju i hiruršku traumu

Kao reakcija na intraoperativnu traumu u organizmu se pokreće široki spektar neuroendokrinih, hematoloških i imunoloških mehanizama, takozvani stresni odgovor [42-45]. Neuroendokrini odgovor na traumu se odvija putem aktiviranja:

- hipotalamo-pituitarno-adrenalne ose – HPA (*hypothalamic-pituitary-adrenal axis*)
- simpato-adrenalno-medularne ose – SAM (*sympathetic-adrenal-medullary axis*)

1.2.1. HPA osa

Bolni impulsi senzornim nervima preko dorzalnih rogova kičmene moždine ascedentnim putevima stižu do hipotalamusa. Paraventricularni nukleusi hipotalamusa počinju pojačanu sekreciju rilizing faktora koji kontrolišu rad hipofize. Od šest glavnih hormona koje luči adenohipofiza, somatotropni hormon, prolaktin i adrenokortikotropni hormon (ACTH) se pojačano sekretuju u stresu pod dejstvom hipotalamičke stimulacije [45]. ACTH je (uz beta endorfin i N-terminalni prekursor) deo velikog molekula proopiomelanokortina. Oslobađa se već nekoliko minuta nakon početka operacije i gotovo trenutno dovodi do povećanja lučenja kortizola iz kore nadbubrežne žlezde [42,43,45]. Kortizol uzrokuje razlaganje proteina i lipida i glukoneogenezu i deluje antiinflamatorno (sprečava akumulaciju makrofaga i neutrofila u području inflamacije, utiče na metabolizam prostaglandina) [45]. Sekrecija kortizola dostiže maksimum 4-6 sati nakon operacije. U ovom periodu ne funkcioniše negativna povratna sprega između lučenja kortizola i ACTH, te nivoi oba hormona ostaju povišeni [42]. Zadnji režanj hipofize u stresu sekretuje arginin-vazopresin, koji povećava reapsorpciju vode u sabirnim kanalčićima bubrega, a u sadejstvu sa kortikotropin rilizing faktorom (CRF-om) stimuliše sekreciju proopiomelanokortina, a time i ACTH [42,43,46]

1.2.2. SAM osa

Simpatoadrenalni odgovor pokreću descedentni impulsi preganglijskih simpatičkih neurona poreklom iz nukleusa hipotalamusa. Acetilholin, transmiter koji se oslobađa iz ovih vlakana, stimuliše sekreciju adrenalina i noradrenalina u meduli nadbubrega. Noradrenalin se oslobađa i aktivacijom postganglijskih simpatičkih nervnih vlakana [42,45]. Povećana aktivnost simpatičkog nervnog sistema i povišen nivo kateholamina u krvi dovode do dobro poznatih kardiovaskularnih efekata (hipertenzija, tahikardija), ali i do porasta sekrecije glukagona i pada sekrecije insulina u pankreasu, razvoja ćelijske rezistencije na insulin i hiperglikemije [42,45]. Kako svi leukociti imaju

adrenergične receptore na svojoj površini, kateholamini imaju uticaja i na imuni odovor [42,45].

Svrha svih ovih dešavanja je obezbeđivanje dovoljne količine energije, zadržavanje vode i soli radi održanja adekvatnog volumena telesnih tečnosti i kardiovaskularne stabilnosti organizma pod stresom.[42,45].

1.2.3. Hematoimunološki odgovor

Javlja se u cilju neutralizacije patoloških agenasa i repariranja oštećenih tkiva. Glavni regulator imunog odgovora na operativnu traumu su citokini, koje produkuju aktivirani leukociti, monociti, fibroblasti i endotelne ćelije sa mesta povrede. Delovanjem na površinske receptore ciljnih ćelija citokini utiču na sintezu proteina, replikaciju DNK, migraciju i proliferaciju imunocita; imaju kako lokalne, tako i sistemske efekte [45]. Tokom i nakon operacije inicijalno se iz oštećenih tkiva oslobađaju proinflamatorni citokini IL-1 i TNF α . Oni stimulišu produkciju mnogobrojnih medijatora, od kojih je IL-6 osnovni pokretač promena nazvanih „odgovor akutne faze”; njegov porast je direktno srazmeran obimu hirurške traume [43,45-50].

Odgovor akutne faze se ogleda u pojavi neutrofilije, groznice, povećane produkcije pozitivnih proteina akutne faze (CRP, fibrinogen, haptoglobin, α -2 makroglobulin) u jetri pod dejstvom citokina, smanjene sinteze transportnih proteina, tzv. negativnih proteina akutne faze (transferin, albumin), u sniženju koncentracije kalcijuma, gvožđa, cinka, vitamina A i E u plazmi, uz aktivaciju koagulacione kaskade i sistema komplementa i uz povišen nivo ACTH i kortizola u plazmi [45,49]. Važne uloge pozitivnih proteina akutne faze su opsonizacija, aktivacija komplenta, neutralizacija enzima, vezivanje slobodnog hemoglobina i radikala, repariranje tkiva [45,49].

U organizmu postoji složeno međudejstvo imunoloških i neuroendokrinoloških faktora. Tako IL-6 stimuliše sekreciju ACTH, a kortizol, po tipu negativne povratne sprege, snižava nivo IL-6 [43,45,47]. I imunološki i nervni sistem sintetišu citokine i imaju receptore za njih. Pokazano je i da leukociti mogu da sintetišu neuropeptide, kao što su CRF, ACTH, endorfin, mada se za sada čini da je njihovo endokrino dejstvo skoro zanemarljivo i efekti verovatno parakrini [51].

Stresni odgovor na operativnu traumu je kompenzatorni mehanizam, ali se u novije vreme polemise u kojoj meri je on neophodan u savremenoj hirurškoj praksi, s obzirom da dovodi do imunomodulacije, smanjene otpornosti organizma, povećanog morbiditeta, produženja hospitalizacije, razvoja hroničnog bola i periferne i centralne senzitivizacije [42,44,48]. Vrsta hirurškog zahvata je bez sumnje faktor koji presudno utiče na intenzitet stresnog odgovora, ali njega može donekle modulirati i primenjeni metod anestezije. OA je daleko manje delotvorna u suprimiranju stresnog odgovora od regionalne anestezije [42,44,45]. Ipak, pokazalo se da opioidi, primenjeni pre početka intervencije, dovode do dozno-zavisnog smanjenja HPA odgovora na bolni stimulus [42,43,45,47,52] i do imunosupresije. Delujući na μ opioidne receptore na površini imunih ćelija, opioidi redukuju intraćelijsku koncentraciju cAMP-a, potrebnog za sekreciju IL-6 [47,53,54]. Među faktorima koji povećavaju stres ne sme se prenebrežiti ni psihološka komponenta- strah i uznemirenost preoperativno, kao i plitka anestezija i prisustvo budnosti tokom operacije, preko limbičkog sistema aktiviraju hipotalamičke centre i HPA osu, sa već opisanim efektima [42-44]. Pored toga, povišen nivo kortizola remeti ravnotežu u funkcionisanju hipokampusa i korteksa, ugrožavajući proces konsolidacije memorije, učenja i pamćenja [43].

1.2.4. Stresni odgovor na intraoperativnu traumu tokom I-D perioda carskog reza-specifične otežavajuće okolnosti i moguće komplikacije

Događaj koji snažno pokreće stresni odgovor tokom relativno plitke anestezije, nadovezujući se na već prisutnu uznemirenost nepremedicirane porodilje, je direktna laringoskopija, za kojom sledi endotrahealna intubacija. Mehanička stimulacija faringealnih i laringealnih proprioceptora tokom laringoskopije i, još intenzivnije, tokom endotrahealne intubacije i naduvavanja kafa na tubusu, preko grana vagusa i glosofaringealnog nerva pokreće refleksnu neuroendokrinu reakciju, aktivaciju simpatikusa i porast kateholamina [44,55,56]. Ovo dovodi do skoka arterijskog pritiska (i za 40-50%), plućnog kapilarnog, intrakranijalnog i intraokularnog pritiska i frekvence rada srca (i za 20%) [55-60]. Potrebe miokarda za kiseonikom rastu, što može uzrokovati ishemiju miokarda, aritmije, srčanu insuficijenciju sa edemom pluća [60-62]. Pokazalo se

da više od 11% pacijenata sa bolešću miokarda razvije određeni stepen insuficijencije tokom endotrahealne intubacije [56]. Sistemska vazokonstrikcija, posledica porasta kateholamina, smanjuje uteroplacentni protok krvi za 20-35%, što ugrožava fetus [2]. Porast intrakranijalnog pritiska povećava rizik od razvoja intrakranijalne hemoragije; nestabilna hemodinamika je jedan od razloga, pored hiperkoagulabilnog stanja u trudnoći, koji čini carski rez faktorom rizika za nastanak šloga.[60,63-68]. Cerebralna cirkulacija je u trudnoći mnogo osetljivija na porast arterijskog pritiska u odnosu na stanje van trudnoće. Već relativno umeren skok pritiska (160/110 mmHg) uzrokuje dilataciju cerebralnih arteriola, smanjenje cerebralnog vaskularnog otpora, povećanje permeabilnosti krvno moždane barijere, pri čemu raste verovatnoća razvoja moždanog edema, porasta intrakranijalnog pritiska i neuroloških sekvela [69-71].

Dodatni problem predstavljaju promene vezane za trudnoću, kao porast težine, povećane grudi, edem vazdušnog puta, promenjen Malampati skor, koje otežavaju intubaciju [72]. Incidenca otežane intubacije kod akušerskih pacijentkinja je 1-6%, a neuspešne 0,13-0,6% (u opšte-hirurškoj populaciji incidenca je 0,13-0,3%). Još jedna otežavajuća okolnost kod trudnica je smanjeno tolerisanje apnee, kao posledica redukovano funkcionalnog rezidualnog kapaciteta i povećanog intenziteta metabolizma i potrošnje kiseonika, te su i respiratorne komplikacije (kašalj, laringo- i bronhospazam, hipoksija, hiperkarbija) češće [2,56,73].

Stresni odgovor normalno ne traje duže od deset minuta i kod zdravih porodilja najčešće ne ostavlja ozbiljne posledice [74,75]. Ipak, kod vulnerabilnih pacijentkinja, kao što su one sa srčanim, neurološkim, endokrinim oboljenjima, preeklampsijom/eklampsijom ili HELLP sindromom, komplikacije mogu da budu teške [74]. Pored toga, karakteristike trudničke populacije se u novije vreme menjaju, pa možemo očekivati sve više starijih porodilja, onih sa kompleksnim komorbiditetom, obezitetom, visoko rizičnim trudnoćama. Utoliko pre je potrebno nekim medikamentom suprimirati neželjene efekte stresnog odgovora organizma porodilje na endotrahealnu intubaciju i hiruršku traumu [3,73,76].

1.3. Farmakološke opcije za suprimiranje kardiovaskularnog stresnog odgovora na endotrahealnu intubaciju i hiruršku traumu tokom I-D perioda carskog reza

U svrhu suprimiranja kardiovaskularnog stresnog odgovora na intraoperativnu traumu procenjivani su efekti direktnih vazodilatatora, β -adrenergičkih blokatora, blokatora kalcijumovih kanala, α_2 -adrenergičkih agonista, antikonvulzanata kao gabapentin, magnezijum, lokalnih anestetika i opioda [55,77-79]. Većina ovih lekova (sa izuzetkom lidokaina i magnezijuma) pripada C kategoriji prema američkoj FDA (Uprava za hranu i lekove) kategorizaciji lekova u trudnoći (kategorije A,B,C,D i X, bazirano na mogućem riziku po razvoj fetusa, dokumentovano studijama na životinjama i ljudima), što znači da su studije na životinjama pokazale izvesne neželjene efekte po fetus, a da dobro kontrolisane studije na humanoj populaciji nedostaju [80]. Iako se tokom I-D perioda radi o korišćenju vrlo malih, pažljivo titriranih doza lekova, ipak njihovu upotrebu treba opravdati i dokumentovati jasnim pozitivnim efektima po porodilju i odsustvom ozbiljnih štetnih efekata po fetus/neonatus.

1.3.1. Lidokain

Lidokain pripada FDA kategoriji B (studije na životinjama nisu pokazale štetne efekte po fetus) [80]. Korišćen je često za topikalnu anesteziju vazdušnog puta, gde nije pokazao efikasnost, i kao intravenski bolus, 1,5 mg/kg tri minuta pre intubacije, kada je donekle sprečavao porast arterijskog pritiska, ali ne i frekvence rada srca.

1.3.2. Agonisti α_2 -adrenergičkih receptora

Klonidin i deksmedetomidin, dati preoperativno, smanjuju stresni odgovor na intubaciju i redukuju potrebu za anestheticima, ali uz povećani rizik od pojave hipotenzije, bradikardije i postoperativne sedacije [58,81,82]. Deksmetomidin je, zahvaljujući većoj α_2 -selektivnosti i slabijem placentalnom transferu, obezbedio bolju hemodinamsku stabilnost porodilje uz odsustvo fetalnih efekata (procenjeno po Apgar skor,)

vrednostima umbilikalnih gasnih analiza i neurobiheviornalnom statusu novorođenčeta) [83-88].

1.3.3. Gabapentin

Gabapentin je po strukturi analogan gama-aminobuternoj kiselini (GABA); deluje kao blokator kalcijumovih kanala i stabilizator ćelijske membrane. Smanjuje kardiovaskularni odgovor na endotrahealnu intubaciju, redukuje perioperativnu potrošnju opioida, uznemirenost, delirijum, postoperativnu mučninu i povraćanje, prevenira razvoj alodinije i hiperalgezije [89]. Kako je svrstan u FDA kategoriju C, pre njegove primene treba proceniti odnos rizika i pozitivnih efekata njegove primene [80,89]. Nakon peroralne aplikacije 1 sat pre carskog reza, može se očekivati blag sedativni efekat. Iako prolazi placentu, nije uočen njegov uticaj na stanje neonatusa, Apgar skor i pH umbilikalne arterije [90,91].

1.3.4. Blokatori β -adrenergičkih receptora

Beta adrenergička blokada bi mogla biti dobar terapijski izbor, s obzirom da tahikardija predstavlja značajno opterećenje za miokard. Pokazalo se da je intraoperativni porast srčane frekvence iznad 110 u minutu udružen sa povećanom incidencom ishemije miokarda [92,93]. Sa druge strane, β - blokatori, delujući na β_2 receptore uterusa, mogu dovesti do porasta tonusa uterusa, smanjenja uteroplacentnog krvnog protoka i fetalne bradikardije [94]. Ovaj efekat se može izbeći korišćenjem kardioselektivnih β_1 blokatora, koji ne utiču na tonus uterusa niti indukuju uterine kontrakcije [94-97]. Beta blokatori prolaze placentu, ali ih je relativno bezbedno upotrebljavati u drugom i trećem trimestru i u najnižim mogućim dozama [98]. Korišćeni tokom porođaja ili pred carski rez mogu dati kratkotrajnu fetalnu bradikardiju, hipotenziju, hipoglikemiju, odložiti početak spontanah respiracija neonatusa, ali bez trajnijih posledica [95-97]. Ovi efekti su izraženiji kada se koriste dugodelujući lekovi (kao propranolol) ili kada se kratkodelujući (kao esmolol) daju u dugotrajnoj infuziji iz nekog razloga (npr. supraventrikularna tahiaritmija) [95,97]. Labetalol, blokator α - i β -adrenergičkih receptora, ne utiče na aktivnost uterusa i ne

kompromituje uterini protok krvi, fetalnu srčanu frekvenciju i stanje neonatusa; dat preoperativno, efektno umanjuje skok arterijskog pritiska i frekvence rada srca, ali može uzrokovati hipotenziju nakon intubacije [95,96,99]. Esmolol, kardioselektivni beta blokator sa brzim početkom delovanja i kratkim poluživotom eliminacije, bi mogao biti bolji izbor; ipak, neke studije su pokazale njegovu efikasnost u kontrolisanju srčane frekvence, ali ne i arterijskog pritiska [97-101]. Upotrebljen u jednoj bolus dozi pred uvod u anesteziju nije dao neželjene efekte po porodilju i fetus/neonatus [98].

1.3.5. Direktni vazodilatatori

Hidralazin nije pokazao efikasnost u suprimiranju kardiovaskularnog odgovora na intubaciju, moguće zbog odloženog početka delovanja, nepredvidivih efekata i trajanja dejstva, kao i kompenzatorne tahikardije [60,79]. Nasuprot tome, nitroglicerina, aplikovan u kontinuiranoj infuziji tokom uvoda u anesteziju kod preeklampsičnih porodilja, je delotvorno i precizno održavao željeni nivo arterijskog pritiska [60]. Mora se, ipak, voditi računa i o potencijalnoj štetnosti vazodilatatora kod preeklampsičnih pacijentkinja, pošto oni dilatiraju cerebralnu vaskulaturu i mogu dodatno povisiti intrakranijalni pritisak [79].

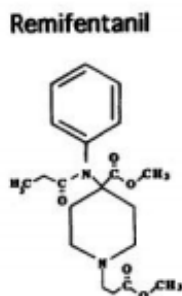
1.3.6. Magnezijum

Magnezijum pripada FDA kategoriji A lekova u trudnoći (adekvatne, dobro kontrolisane studije na humanoj populaciji nisu pokazale rizik po fetus). Deluje kao blokator kalcijumovih kanala i nekompetitivni antagonist N-metil-D-aspartatnih (NMDA) receptora. Dat pred uvod u anesteziju efikasno suprimira kardiovaskularni stresni odgovor na intubaciju, redukuje postoperativnu potrebu za analgeticima, drhtavicu i razvoj akutne tolerancije na opioide [102-113]. Pri korišćenju magnezijum sulfata postoji uvek određena bojazan od popuštanja tonusa uterusa i sledstvenog pojačanog gubitka krvi, kao i neuromuskularne slabosti i respiratorne paralize kod porodilje i neonatusa, ali ovakvi efekti nisu zabeleženi [77,107,108,114]. Ipak, ono što se može očekivati je produženo vreme oporavka i buđenja iz anestezije [108].

1.3.7. Opioidi

Opioidi su i dalje najčešće upotrebljavani lekovi u cilju suprimiranja neuroendokrinog stresnog odgovora na operativnu traumu. Iako se generalno izbegavaju tokom I-D perioda, i fentanil (u dozi 0,75 μ /kg) i alfentanil (u dozi 10 μ g/kg) su bili korišćeni u situacijama gde je procenjeno da će njihov pozitivni efekat nadvladati rizik od neonatalne respiratorne depresije [59,68,74,79,113]. Izgleda da bi remifentanil, zahvaljujući specifičnoj farmakokinetici, mogao da bude najbolji izbor tokom I-D intervala, kada je potrebna kratka, intenzivna analgezija bez prolongiranih efekata [13,67,79,115-118].

1.4. REMIFENTANIL



Slika 1. Strukturna formula remifentanila.

1.4.1. Farmakokinetika remifentanila

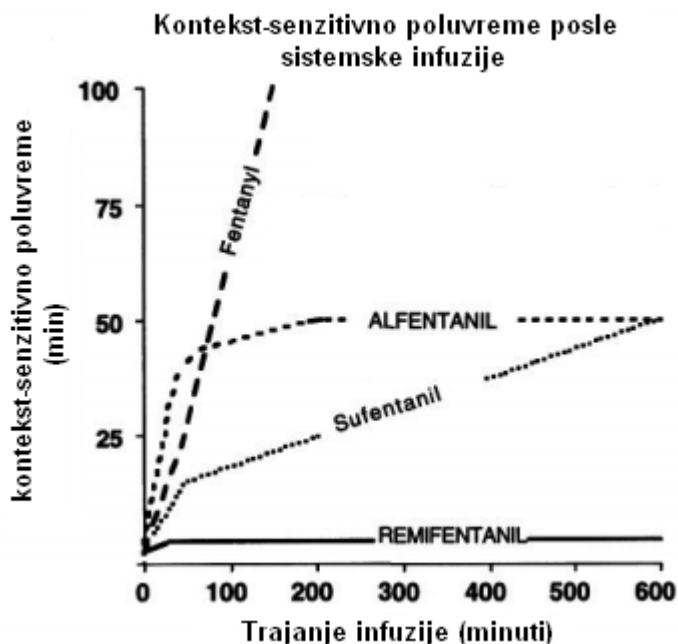
Remifentanil je sintetski opioidni analgetik 4- anilidopiperidinske klase, derivat fentanila, 3-(4-metoksikarbonil- 4- [(L-oksopropil)- fenilamino]-L-piperidin) propanoična kiselina, metil ester. [119,120]. Sintetisao ga je Feldman sa saradnicima 1991. godine, a 1996. godine FDA je odobrila njegovu upotrebu [121]. Jedinstvena farmakokinetička svojstva, koja ga izdvajaju od opioida slične hemijske strukture (fentanil, alfentanil, sufentanil), su posledica postojanja metil estarske grupe na piperidinskom prstenu, podložne hidrolizi nespecifičnim plazmatskim i tkivnim esterazama [119]. Dejstvom nespecifičnih esteraza stvara se remifentanilna kiselina,

metabolit 800-2000 puta slabiji od remifentanila, dakle zanemarljivog kliničkog značaja [119,122].

Volumen distribucije u stanju ravnoteže (*the steady state volume of distribution*, VD_{ss}) je 30 l, slično alfentanilu (28 l) a daleko manji no kod fentanila i sufentanila (335 l i 200 l) [122]. pK_a remifentanila (pH pri kome je 50% leka u jonizovanoj formi) je 7,26, tako da u uslovima fiziološkog pH u cirkulaciji peovlađuje nejonizovana forma, koja daleko brže savladava krvno-moždanu barijeru. Vreme izjednačavanja koncentracije remifentanila u krvi i u CNS-u (na mestu delovanja leka, *effect site*), t_{1/2Keo} je izuzetno kratko, te se pik dejstva leka nakon iv bolus doze ispoljava za 1-1,5 min [119]. Klirens je takođe vrlo brz, 3-4 l/min, kao i poluvreme eliminacije, 9 min [121].

Relativno mali volumen distribucije, intenzivan esterazni metabolizam i brz klirens uzrokuju minimalnu ekstravaskularnu akumulaciju remifentanila. Fentanil, sufentanil, pa donekle i alfentanil, sa velikim volumenom distribucije i sporim klirensom, prelaze u periferna tkiva, odakle se vraćaju u centralni kompartman po prestanku davanja leka. Vreme potrebno da koncentracija leka u plazmi opadne za 50% po prestanku davanja infuzije se zove kontekst-senzitivno poluvreme ('kontekst' ovde predstavlja trajanje infuzije). Dok kod ostalih opioida kontekst-senzitivno poluvreme izrazito zavisi od dužine trajanja infuzije, kod remifentanila ono uvek ostaje kratko – 3,2 min (slika 2). [79,119,120,122]. Kompjuterskom stimulacijom je pokazano da je, za bilo koje trajanje infuzije, vreme potrebno da koncentracija remifentanila u krvi opadne za 80% manje od 15 min [112,119]. Brz početak, kao i brz prekid delovanja, uz nemogućnost akumulacije u perifernim tkivima i rizika od rezidualnih efekata, dozvoljavaju precizno titriranje remifentanila prema individualnim potrebama pacijenta, uz korišćenje i visokih doza, bez uticaja na vreme buđenja i oporavka iz anestezije i pojavu odložene respiratorne depresije.

Esterazni metabolizam u krvi i tkivima čini farmakokinetički profil remifentanila nezavisnim od stanja jetre i bubrega.[122]. Dok doziranje remifentanila ostaje nepromenjeno u slučaju insuficijencije jetre ili bubrega; kod pacijenata starijih od 65 godina t_{1/2Keo} je nešto duže, a klirens redukovano za 25%, pa dozu treba smanjiti [119,123]. Kod ekstremno gojaznih, dozu treba preračunati prema idealnoj telesnoj težini [120,124].



Slika 2. Uporedni pregled kontekst-senzitivnog poluvremena nakon infuzije različitih opioida, prema ref. 119, 121 i 122.

Proučavajući farmakokinetiku remifentanila kod porodilja tokom carskog reza, Kan i saradnici su zabeležili duplo brži klirens no onaj van trudnoće; pored toga, pri brzini infuzije od 0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ izmerena koncentracija leka u serumu je bila 1,52 ng/mL, duplo manja od one izmerene van trudnoće [125]. Fiziološke promene u trudnoći – povećan krvni volumen, minutni volumen, renalna perfuzija, hipoproteinemija i povećana aktivnost nespecifičnih esteraza mogu objasniti navedena zapažanja. Kao i drugi opiodi i remifentanil prolazi placentnu barijeru. Kan i saradnici su zabeležili značajan obim placentnog transfera, upoređujući odnos koncentracija remifentanila u krvi umbilikalne vene i arterije porodilje ($0,88 \pm 0,78$), ali i brz metabolizam i redistribuciju u fetusu (na osnovu odnosa koncentracija remifentanila u umbilikalnoj arteriji i umbilikalnoj veni, koji je bio $0,29 \pm 0,07$, kao i odnosa koncentracija remifentanilne kiseline u umbilikalnoj arteriji i umbilikalnoj veni, koji je bio $1,23 \pm 0,89$) [125]. Zbog brze razgradnje remifentanila manja je verovatnoća, u poređenju sa drugim opioidima, da će doći do neželjenih efekata kod neonatusa (neonatalna respiratorna depresija, rigiditet muskulature, nizak Apgar i neurobihevioralni skorovi) [13,125,126]. Težina respiratorne depresije se gradira na osnovu potrebe za taktilnom stimulacijom neonatusa,

potrebe za ventilacijom preko maske, potrebe za endotrahealnom intubacijom ili administracijom naloksona. Kod neonatusa, pa čak i prematurusa, već postoji razvijena aktivnost plazmatskih i tkivnih esteraza [75,119,127]. Postoji takođe i porast volumena distribucije, ali i klirensa remifentanila, tako da poluživot eliminacije ostaje nepromenjen. Nasuprot tome, kod neonatusa fentanil, sufentanil i alfentanil imaju veći volumen distribucije, smanjen klirens i produženo vreme eliminacije [122].

1.4.2. Farmakodinamika remifentanila

Remifentanil je agonist μ opioidnih receptora (OR) i, u manjoj meri, δ i κ OR. Pokazuje dozno-zavisni analgetski, sedativni i respiratorno depresivni efekat, koji se može antagonizovati specifičnim μ OR antagonistom, naloksonom. Za 3-4 min, i bez upotrebe naloksona, efekti prestaju - tako se spontana ventilacija uspostavlja za 2,5-4,6 min, odgovor na verbalne komande za 3-4,6 min, a za 5,6 min se respiratorna funkcija potpuno normalizuje [121,122].

Analgetski efekat, kao i ostali anilidopiperidini, remifentanil ispoljava delovanjem na μ OR, koji su povezani sa guanin vezujućim proteinom (G protein). Aktiviranje ove veze dovodi do inhibicije ciklične adenzin monofosfataze, zatvaranja voltažno-osetljivih kalcijumovih kanala i smanjenog oslobađanja neurotransmitera, što modulira percepciju bolnog signala; dolazi takođe i do aktivacije i povećanja sprovodljivosti kalijumovih kanala, sa hiperpolarizacijom postsinaptičke membrane, inhibiranjem influksa kalcijuma i inhibiranjem prenosa nociceptivne informacije [121,128]. Remifentanil ispoljava analgetski efekat približno jednak efektu fentanila, dok je od alfentanila jači 10-20, po nekim podacima i 70 puta [119,124].

Remifentanil primarno deluje subkortikalno, na nivou moždanog stabla i kičmene moždine. Na cerebralni korteks ima malo ili nimalo direktnog dejstva; njegov sedativni efekat je posledica inhibicije ascedentne kortikalne aktivacije poreklom iz retikularnog aktivirajućeg sistema [122]. Primenjen u visokim dozama može dovesti do gubitka svesti uz pojavu δ -talasa na EEG-u, što je stanje uobičajeno za duboku anesteziju, ali provocira i neke dodatne promene, kao pojavu α -talasa; ovo se povezuje sa pogoršanjem kognitivne funkcije u neposrednom postoperativnom toku [28,36,119]. Pokazano je da je ED_{50} (doza

koja u 50% pacijenata dovodi do željenog efekta) za gubitak svesti iv bolus remifentanila od 12 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ili brzina infuzije od 4,25 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. Međutim, s obzirom da doze remifentanila veće od 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ dovode do razvoja rigiditeta skeletne muskulature, kao i da je osetljivost na lek individualna (bilo je pacijenata koji nisu gubili svest ni nakon primanja bolusa od 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$), ovakav način primene se ne preporučuje [119].

Kao i morfin i fentanil, i remifentanil ispoljava određeni uticaj na san, njegovo izazivanje, trajanje, dubinu i kvalitet. Inhibirajući oslobađanje acetilholina u nivou pontine retikularne formacije i supstancije inoimate, opiodi, stimulacijom μOR , slabe REM fazu i duboku treću fazu NREM sna, a pojačavaju plitku drugu fazu NREM sna, dovodeći do redukovano stanja budnosti, letargije, kognitivne usporenosti, a nekad i postoperativnog delirijuma i hiperalgezije [129-135]. U eksperimentalnim uslovima, za razliku od morfina i fentanila, remifentanil nije doveo do smanjenja acetilholina u pontinoj retikularnoj formaciji [134]. Mogiće je da njegov mehanizam dejstva uključuje i druge regione mozga i druge neurotransmitere, kao što je GABA ili adenzin, ključni faktor u homeostazi sna [136].

Upotreba remifentanila redukuje dozu hipnotika potrebnu za održavanje anestezije – redukuje indukcionu dozu tiopentona, propofola, etomidata, kao i MAC svih volatilnih anestetika [119,122]. Sinergizam između remifentanila i hipnotika pokazan je i praćenjem BIS-a, kada je dokazano da je BIS vrednost pri kojoj je došlo do gubitka svesti kod 50% pacijenata, bila viša u grupi koja je uz hipnotik primala i remifentanil; pored toga, remifentanil je uspešno suprimirao porast BIS-a u odgovoru na endotrahealnu intubaciju i hiruršku inciziju [122,137]. Dok sa jedne strane uspešno suprimira adrenokortikalni, somatski i autonomni odgovor organizma na bolne stimuluse, sa druge strane, smanjujući potrebnu dozu hipnotika, remifentanil smanjuje i pojavu njihovih neželjenih efekata (dozno-zavisno negativno inotropno dejstvo, na primer).

Nuzefekti koji se mogu očekivati tokom primene remifentanila su, pored već pomenutog rigiditeta skeletne muskulature (javlja se u 0-8% slučajeva, posebno nakon brze aplikacije veće bolus doze), vagotonični i simpatolitički efekat – bradikardija (u 2-12%) i hipotenzija (u 6-30%), mučnina (12-47%), povraćanje (3-33%) i drhtavica (6-26%) [124]. Zbog brže eliminacije remifentanila, kao i smanjenja potrošnje volatilnih anestetika, postoperativna mučnina/povraćanje (PONV) su slabijeg intenziteta no pri

upotrebi drugih opioida. Drhtavica bi mogla biti posledica osećaja bola koji se javlja po prestanku delovanja leka, ili posledica razvoja akutne tolerancije na opioide (AOT- češća kod davanja opioida sa kratkim dejstvom). Budući da opioidi blokiraju termoregulatorni odgovor organizma uključujući i drhtavicu, treće objašnjenje bi moglo biti da drhtavica nastaje zbog brže razgradnje i eliminacije remifentanila i bržeg nestanka ovog inhibitornog efekta [138].

1.4.3. Remifentanil, doziranje i klinička iskustva

Tokom traganja za adekvatnim režimom doziranja remifentanila kod hirurških pacijenata balansiralo se između doza koje bi dale željeni analgetski efekat i onih koje dovode do potencijalno štetnih nus efekata. Tomson i saradnici [78] su procenjivali efekat iv bolusa remifentanila od 1 µg/kg praćenog infuzijom 0,5 µg/kg/min, na hemodinamski odgovor na endotrahealnu intubaciju; presorni odgovor je bio preveniran, ali po cenu značajne incidence hipotenzije i bradikardije. Ista grupa autora je u sledećem istraživanju koristila bolus dozu od 0,5 µg/kg praćenu infuzijom 0,25 µg/kg/min, uz dodatak vagolitika (glikopiroilat), i postigla bolju hemodinamsku stabilnost [75]. O'Hare i saradnici su upoređivali efekte tri bolus doze remifentanila na presorni odgovor na intubaciju i zaključili da je doza od 0,5 µg/kg nedovoljna, da je doza od 1 µg/kg uspešno prevenirala stresni odgovor i da doza od 1,25 µg/kg nije značajno efikasnija, a da dovodi do pojave hipotenzije i bradikardije [116].

Studija Guignard-a i saradnika je jedna od onih koje su pokazale koju bi koncentraciju remifentanila na mestu dejstva (EC- *effect-site concentration*) trebalo postići da bi se uspešno prevenirao stresni odgovor na endotrahealnu intubaciju [137]. Uporedili su efekte 0, 2, 4, 8 i 16 ng/ml koncentracija tokom kontinuirane TCI (*target controlled infusion*) propofola od 4 µg/ml i uočili da je remifentanil prevenirao porast hemodinamskih varijabli i BIS-a nakon intubacije već pri najnižim koncentracijama od 2 i 4 ng/ml. Ove koncentracije su dostignute davanjem bolusa od 0,5 i od 1 µg/kg tokom 30 s. Albertin i saradnici su pokazali da EC₉₅ remifentanila (*effect-site* koncentracija koja će blokirati odgovor simpatikusa na endotrahealnu intubaciju u 95% slučajeva) iznosi 6 ng/ml [139]. Kako u svim jedinicama intenzivne nege ili operacionim salama ne postoje

TCI pumpe, autori ukazuju da se ova EC može postići korišćenjem 0,5 µg/kg bolusa, praćenog infuzijom 0,2 µg/kg/min. Prema preporuci Glass-a i saradnika [119] brzina infuzije remifentanila od 0,1 µg/kg/min daje koncentraciju u krvi od 2-2,5 ng/ml; povećanje brzine infuzije za 0,1 µg/kg/min će dati porast koncentracije u krvi za po 2-2,5 ng/ml. Svaka promena brzine infuzije zahteva 4-5 min za uspostavljanje nove ravnoteže na mestu dejstva [119,122]. Brojni autori koriste TIVATrainer kompjutersku stimulaciju (bazirano na Minto modelu) u pokušaju da odrede EC₉₅; prema tome se koncentracija od 6,1 ng/ml može dostići, na primer, nakon 4 min infuzije remifentanila od 0,4 µg/kg/min [140].

Na osnovu iskustava stečenih na hirurškim pacijentima, više autora je izvelo ispitivanja na trudničkoj populaciji. Van de Velde je proučavao efekte 0,5 µg/kg bolusa remifentanila nastavljenog infuzijom 0,2 µg/kg/min, na porodilju i neonatus tokom elektivnog carskog reza; hemodinamski stresni odgovor je bio preveniran, ali je kod polovine neonatusa bila potrebna kratkotrajna respiratorna potpora u vidu asistiranje ventilacije preko maske [13,126]. Ngan Kee i saradnici su koristili 1 µg/kg bolus neposredno pred uvod u anesteziju tiopentonom, čime su suprimirali hemodinamski odgovor bez posledica po neonatuse, izuzev u dva slučaja (od dvadeset), gde je korišćen nalokson [117]. Bouattour i saradnici, koristeći remifentanil u dozi 0,5 µg/kg bolus plus 0,2 µg/kg/min, nisu imali slučajeve neonatalne respiratorne depresije, kao ni Behdad i saradnici, koji su koristili samo bolus od 0,5 µg/kg (ipak, sa ovom dozom je preveniran skok sistolnog i dijastolnog pritiska, ali ne i frekvence rada srca) [141,142]. Koristeći bolus od 0,5 µg/kg nastavljen infuzijom 0,15 µg/kg/min do incizije peritoneuma, Draisci i saradnici su dobili samo delimično smanjenje stresnog odgovora uz razvoj kratkotrajne respiratorne depresije kod 14% neonatusa [52]. U svojim radovima na preeklampničnim trudnicama Yoo, Park i saradnici su koristili boluse remifentanila od 0,5 µg/kg i 1 µg/kg i prevenirali stresni odgovor na intubaciju; kako je u 12,5% porodilja koje su primile dozu od 1 µg/kg došlo do razvoja hipotenzije, autori su za preeklamptične pacijentkinje preporučili dozu od 0,5 µg/kg [79,127]. I ovde je kod većine neonatusa bila potrebna kratkotrajna respiratorna potpora, ali je već Apgar skor u petom minutu bio isti kao kod kontrolne grupe. Po iskustvima ovih autora ED₅₀ remifentanila za suprimiranje

presornog odgovora na intubaciju kod porodilja sa teškom preeklampsijom bio bi 0,59 $\mu\text{g}/\text{kg}$, a ED_{95} - 1,34 $\mu\text{g}/\text{kg}$. [143].

1.4.4. Remifentanil i terapija bola

Pri korišćenju remifentanila može doći do nastanka akutne tolerancije na opioide (AOT), opioidima izazvane hiperalgezije (OIH), a poseban problem predstavlja postoperativna terapija bola.

Tolerancija na opioide je definisana kao smanjenje farmakološkog odgovora nakon produženog ili ponovljenog davanja leka [144,145], ili povećanje doze opioida potrebne da se održi adekvatna analgezija [109], ili jednostavno kao skretanje krivulje doza-odgovor u desno [146]. Nije uzrokovana farmakokinetikom leka, već promenama reaktivnosti nervnog sistema koje lek izaziva. Dve glavne teorije koje pokušavaju da objasne ovu pojavu oslanjaju se na promene vezane za opioidne receptore (OR). Prema *teoriji desenzitizacije* ili smanjene aktivacije receptora, opiodi aktiviraju ćelijske regulatorne proteine ili enzime, kao što su β -arestini, adenilna ciklaza ili GPCR kinaze (*G protein-coupled receptor kinase*), koji odvajaju opioid iz spoja sa G proteinom, smanjujući tako analgetski efekat [144,146]. *Teorija internalizacije receptora* objašnjava da pod dejstvom ćelijskih regulatora (β -arestin 2) dolazi do uvlačenja OR u unutrašnjost ćelija (endocitoza), smanjenja njihove gustine na ćelijskoj membrani i time slabljenja analgezije [144,146]. Postoje, ipak, i suprotna tumačenja - da se internalizacijom zapravo otklanjaju desenzitizirani OR i zamenjuju novim, osetljivim na opioide. Pored toga, iako se pokazalo da opiodi slabije "intrinsic" efikasnosti (oni kod kojih je neophodna aktivacija većeg broja receptora da bi se ispoljio analgetski efekat, kao što je morfin) u većoj meri dovode do AOT, novije studije dokazuju da opiodi visoke efikasnosti istovremeno aktiviraju više GPCR kinaza (od opioida slabije efikasnosti), te tako upravo oni pre dovode do razvoja AOT [144,146]. Od posebnog značaja za razvoj AOT su NMDA glutamatski receptori, smešteni u susedstvu OR. U fiziološkim uslovima jonski kanal receptora je blokiran jonom magnezijuma, čime se sprečava ulazak kalcijuma u ćeliju [147]. Porast nivoa glutamata izmešta magnezijum sa receptora i dozvoljava influks kalcijuma, što dovodi do aktivacije neuralne NO sintetaze, konverzije L-arginina u L-

citrulin i NO. Pod uticajem NO, GTP prelazi u cGTP, medijator razvoja tolerancije (preko solubilne guanil ciklaze) [144].

Opioidima izazvana hiperalgezija - OIH, je stanje nociceptivne senzitivacije, koga karakteriše paradoksalni odgovor, gde pacijent koji dobija opioide za terapiju bola može imati povećanu osetljivost na bolni stimulus [109,145]. Smatra se da centralnu ulogu u razvoju OIH ima glutaminični sistem i NMDA receptori, čija aktivacija dovodi do senzitivacije spinalnih neurona. OR aktiviraju NMDA receptore preko aktivacije protein kinaze C, a izlaganje opioidima (naročito visokim dozama) povećava oslobađanje glutamata iz presinaptičkih nervnih završetaka kičmene moždine [148]. Pored toga, kontinuirana infuzija opioida povećava nivo spinalnih dinorfina, što utiče na porast ekscitatornih spinalnih neuropeptida (kao što je holecistokinin) [146]. Descendentna facilitacija spinalnog nociceptivnog prenosa, genetski uticaji, povećana raspoloživost ekscitatornih neurotransmitera zbog njihovog smanjenog uklanjanja, povećanje ekscitabilnosti receptora, doprinose razvoju centralne senzitivacije i hiperalgezije [145,146,149,150].

Evidentno je da AOT i OIH dele neke patogenetske mehanizme nastanka, posebno one povezane sa funkcijom NMDA receptora, ali je takođe jasno da postoje različiti ćelijski mehanizmi u osnovi svakog od njih. Klinički se to manifestuje povećanom osetljivošću na bolni nadražaj u slučaju hiperalgezije, a smanjenom osetljivošću na dejstvo opioida u slučaju tolerancije. I dok se tolerancija može prevazići povećanjem doze opioida, isti pristup bi, ako je u pitanju hiperalgezija, doveo do pogoršanja [109,146]. Visoki skor na skali za bol i veća potreba za analgeticima u neposrednom postoperativnom toku bi mogli biti posledica AOT, a u kasnijim fazama oporavka posledica hiperalgezije, što može biti i faktor rizika za razvoj hroničnog bola [109].

Podaci iz literature ukazuju na remifentanil kao najčešći uzrok pojave AOT/OIH nakon hirurške intervencije. Pokazano je da remifentanil, preko aktivacije δ OR, izaziva pojačanu ekspresiju i funkciju NMDA receptora [151,152]. U meta-analizi 27 studija Fletcher [153] je pokazao da su pacijenti tretirani visokim dozama opioida prijavljivali veći intenzitet bola od pacijenata iz kontrolne grupe, posebno 1h posle operacije, kao i veću ukupnu postoperativnu potrošnju morfina posle 24 h. Ovakvi rezultati su bili

najubedljiviji u slučajevima gde je korišćen remifentanil. Kim i saradnici [109], kao i Rivosecchi i saradnici [154], u svom pregledu literature o povezanosti intraoperativnog korišćenja remifentanila i razvoja AOT/OIH generalno potvrđuju zaključak Fletchera i saradnika, ali se naglašava da rezultati ipak nisu uniformni i da mora postojati određena rezerva u njihovom tumačenju, s obzirom da se u većini radova za potvrdu postojanja ovog fenomena koriste indirektni dokazi (skale intenziteta postoperativnog bola i potrošnja morfina), a ne standardizovani kvantitativni testovi. AOT/OIH mogu biti provocirane akutnim izlaganjem visokim dozama remifentanila; pri tome se zaključuje da su već brzina kontinuirane infuzije veća od 0,1 µg/kg/min ili TCI veća od 2,7 ng/ml dovoljne da izazovu hiperalgeziju. Dužina trajanja infuzije je takođe važan činiac; pojava hiperalgezije je izostala nakon intervencija kraćeg trajanja (30-60 min). Koadministracija propofola i, u manjoj meri, sevoflurana i azot oksidula, kao i ketamina, magnezijuma, pregabalina je takođe prevenirala nastanak AOT/OIH, verovatno putem inhibicije NMDA receptora [109,155-159]. Korišćenje pomenutih agenasa, uz najmanju efektivnu dozu remifentanila („*opioids sparing principle*”) predstavlja trenutno najčešće korišćenu strategiju za prevenciju AOT/OIH [109].

Još jedan pojam vezan za prevenciju bola je pojam *preemptivne analgezije*, definisan kao antinociceptivni tretman koji prevenira uspostavljanje izmenjenog centralnog procesuiranja aferentnih signala sa mesta povrede [160]. Dok se ranije definicija ograničavala na započinjanje antinociceptivnog tretmana pre početka bolnog nadražaja (operacije), sada se smatra da treba prevenirati kako intra- tako i postoperativne bolne stimuluse, koji u svakom trenutku mogu uzrokovati centralnu senzitivaciju (porast reaktivnosti receptora, povećano oslobađanje i delovanje ekscitatornih neurotransmitera, hiperekscitabilnost perifernih i centralnih neurona, redukovana sineza i delovanje inhibitornih neurotransmitera) i hiperalgeziju i alodiniju [149,160,161]. Tretman treba započeti pre no što se posledice bolnog nadražaja i tkivne traume razviju, dakle pre hirurške incizije, i nastaviti do zarastanja rane. Treba pri tome imati u vidu da postoje tri vrste bola, nociceptivni, neurogeni i inflamatorni, sa različitim medijatorima i receptorima na različitim nivoima nervnog sistema, od periferije do kortikalne regije, što zahteva multimodalni pristup [160,161].

Studije koje su se bavile ovim problemom procenjivale su efekat preemtivnih analgetskih intervencija (regionalna anestezija, opioidi, nesteroidni antiinflamatorni lekovi –NSAIL, NMDA antagonisti, α_2 -agonisti) na smanjenje skora postoperativnog bola, smanjenje postoperativne potrošnje analgetika, produženje intervala do prvog zahteva za analgetikom. Meta-analiza Dahl-a i saradnika [161] 80 studija izvedenih u periodu 1983-2000. god., nije pokazala statistički značajnu dobit preemtivnog pristupa. Ong i saradnici su ipak u svojoj meta-analizi zaključili da epiduralna anestezija, infiltracija reza lokalnim anestetikom i sistemska administracija NSAIL imaju efekta [162]. Iako sve studije sa preemtivnom upotrebom opioida nisu dale pozitivne efekte, ovaj pristup, uz adekvatno doziranje i kontinuiranu primenu leka koji pri tome deluje na više nivoa – periferni, spinalni, supraspinalni, može obezbediti zadovoljavajuću perioperativnu analgeziju i preduprediti senzitivizaciju [160].

Povoljna farmakokinetika remifentanila, koja omogućava brz početak dejstva, precizno titiranje leka uz mogućnost korišćenja i visokih doza leka (u slučaju potrebe) bez bojazni od rezidualnih efekata i respiratorne depresije, brzo buđenje i kognitivni oporavak nakon prekida infuzije, može se pretvoriti u problem kada je u pitanju postoperativna terapija bola. Izuzetno kratko kontekst-senzitivno poluvreme remifentanila znači ujedno i brz prestanak njegovog analgetskog dejstva i pojavu bola visokog intenziteta 3-5 minuta po završetku infuzije. Problem se može rešiti nastavljanjem infuzije remifentanila (redukovanom brzinom) u jedinici intenzivne nege. Ovim se postiže dobra analgezija, ali, kako se infuzija ne može primenjivati neograničeno dugo, samo se odlaže početak definitivne analgetske terapije i produžava boravak u jedinici intenzivne nege. Povećan rizik od respiratorne depresije (u 4-11%) i ostalih nusfekata zahteva dodatnu opremu, pojačan monitoring i stalno prisustvo anesteziologa, što nije uvek moguće ostvariti [163,164]. Zbog toga se mnogo češće analgezija u neposrednom postoperativnom toku obezbeđuje intraoperativnom primenom još jednog analgetika, a to je najčešće morfin [164]. Kako morfin pik analgetskog dejstva dostiže 20-30 min nakon iv aplikacije, on se i daje 20-40 min pre anticipiranog kraja operativnog zahvata [153,163,164]. Uobičajene doze su 0,1-0,25 mg/kg. Pokazalo se da veća doza ne daje značajno bolji analgetski efekat, ali povećava rizik od respiratorne depresije [153,165]. Dat više od 30 min. pre kraja operacije, morfin nije pokazao sedativan efekat

ni usporio buđenje iz anestezije; intenzitet bola je, na osnovu skorovanja, u neposrednom postoperativnom toku bio nizak, ali već posle 25-30 min. bila je potrebna druga doza morfina da bi se postigla zadovoljavajuća analgezija i potom nastavila rutinskim režimom aplikacije analgetika u određenim vremenskim intervalima ili pacijentom kontrolisanom analgezijom (PCA) [153,163-166].

1.5. Uticaj primene opioida na oksidativni stres

1.5.1. Izvori slobodnih radikala u organizmu

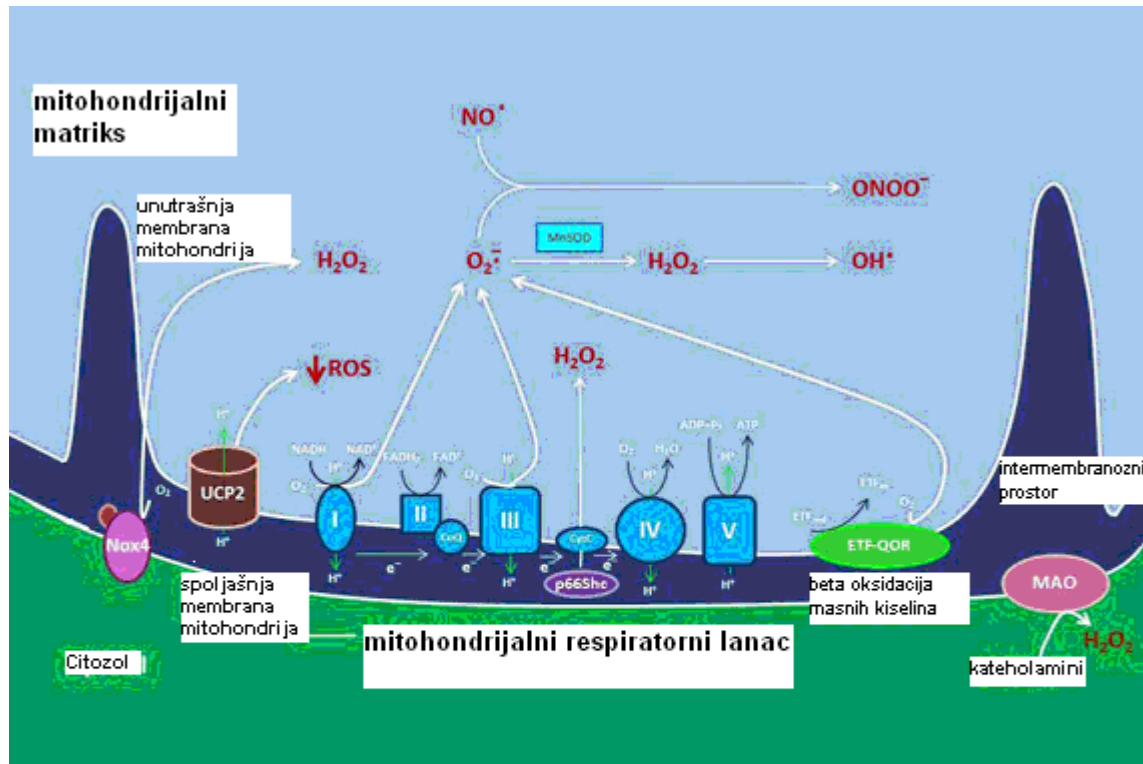
Pokazano je da primena remifentanila može da dovede do smanjenja produkcije slobodnih radikala u odgovoru na hirurški zahvat. Slobodni radikali su atomi, joni ili molekuli sa jednim ili više nesparenih elektrona u svojoj spoljnoj orbitali, što ih čini izuzetno reaktivnim [167]. U organizmu se mogu stvoriti putem različitih mehanizama:

- hipoksije (može biti posledica hemodinamske nestabilnosti, hipotenzije, vazokonstrukcije, respiratorne depresije),
- ishemijsko-reperfuzionog (I/R) oštećenja (na primer tokom hirurške traume ili tokom porođaja kao posledica smanjivanja kontrakcija i relaksacija uterusa)
- metabolizma prostaglandina (posebno aktivan tokom porođaja)
- hiperoksije (na primer kao posledica udisanja vazdušne smeše sa većim procentom kiseonika tokom operacije u opštoj anesteziji)
- aktivacije neutrofila i makrofaga (tokom hirurške traume)
- mitohondrijalne disfunkcije [41,168].

Disbalans u organizmu u smislu prooksidantnog stanja dovodi do oštećenja ćelija direktno, remeteći strukturu i funkciju proteina, lipida, nukleinskih kiselina, i indirektno, aktivacijom proapoptotičkih mehanizama i proinflamatornih puteva [167,169,170,171]. Glavni izvori reaktivnih kiseoničkih vrsta (ROS) su mitohondrijalni respiratorni lanac, ksantin oksidaza (XO), NADPH (nikotinamid adenin dinukleotid fosfat) oksidaza, mijeloperoksidaza (MPO), proces fagocitoze, sinteze eikozanoida (dejstvo ciklooksigenaza/lipooksigenaza), oslobađanja azot oksida iz L-arginina pod dejstvom

azot oksid sintetaze (NOS), biotransformacije egzogenih i endogenih supstrata u endoplazmatičnom retikulumu, lipidne peroksidacije [167,169-173].

1.5.1.1. Mitohondrijalni respiratorni lanac



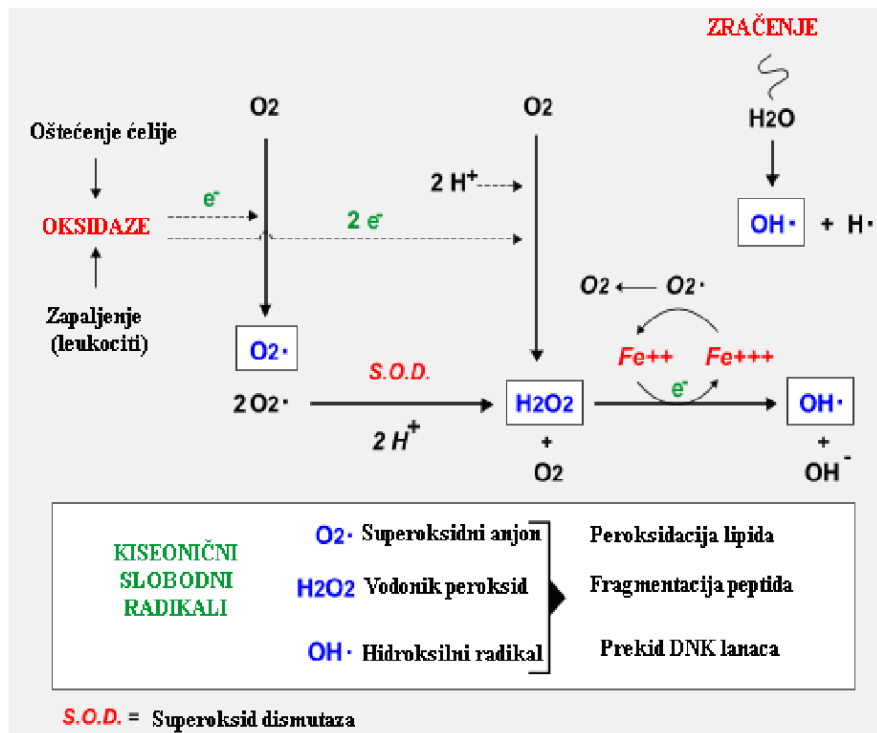
Legenda: I - kompleks I (NADH dehidrogenaza; II - kompleks II; III - kompleks III (koenzim Q: citohrom C oksidoreduktaza; IV - kompleks IV; V - kompleks V; NAD - nikotinamid adenindinukleotid; FAD - flavin adenin dinukleotid; UCP2 - razdvajajući protein 2 (uncoupling protein 2); Nox4 - nikotinamid adenin dinukleotid fosfat oksidaza 4; ETF - protein za transfer elektrona; ETF-QOR - flavoprotein ubikinon oksidoreduktaza za transfer elektrona; p66Shc - adapter faktora rasta Shc(p66); ROS - reaktivne kiseonične vrste; H₂O₂ - vodonik peroksid; O₂⁻ - superoksidni anjon; OH⁻ - hidroksilni anjon; NO - azot oksid; ONOO⁻ - peroksidni nitriti; MnSOD - mangan superoksid dismutaza; MAO - monoamino oksidaza;

Slika 3. Mitohondrijalni respiratorni lanac. Adaptirano prema ref. 172.

Mitohondrijalni respiratorni lanac predstavlja glavni izvor intraćelijske produkcije ROS (oko 95%) [172]. To je proces transporta elektrona od donora (NADPH), preko četiri proteinska kompleksa u unutrašnjoj membrani mitohondrija (NADH-ubihinon oksidoreduktaza, sukcinat dehidrogenaza, koenzim Q: citohrom c oksidoreduktaza i citohrom c oksidaza) do citohrom c oksidaze koja, primajući ukupno 4 elektrona, konvertuje molekularni kiseonik do 2 molekula vode. Sukcesivno oslobođena energija

tokom transporta elektrona koristi se za oksidativnu fosforilaciju; ona se odigrava posredstvom petog membranskog kompleksa, koji sadrži ATP sintetazu, katalizator fosforilacije ADP-a u ATP (slika 3) [167,174].

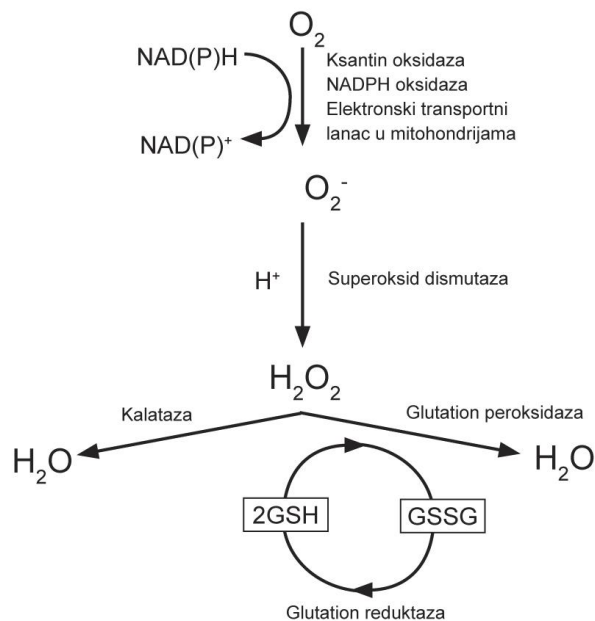
Dok je veza molekularnog kiseonika sa citohrom c oksidazom čvrsta, veza sa prethodnim prenosiocima u lancu (kompleksi 1,2,3) nije tako stabilna, pa se može desiti da određeni broj elektrona pobegne i u sadejstvu sa kiseonikom formira ROS [167]. Primanjem jednog elektrona kiseonik se prevodi u superoksidni anjon, primanjem dva- u vodonik peroksid, tri – u hidroksilni radikal, a primanjem četiri elektrona – u vodu (slika 4.). U fiziološkim uslovima relativno mali procenat (manje od 1-2%) mitohondrijalne potrošnje kiseonika odlazi na produkciju ROS, ali se u patološkim uslovima može značajno povećati [170-172]. Još neke komponente mitohondrija, kao što su glicerol-3 fosfat dehidrogenaza (G3PD), ili na spoljnoj membrani lokalizovane NADPH oksidaza-4 i monoaminooksidaza (MAO), povećavaju produkciju ROS, ali je njihov doprinos značajno niži [172].



Slika 4. Mehanizam nastanka slobodnih radikala, prema ref. 167.

Superoksidni anjon radikal je primarni ROS, koji nastaje jednoelektronskom redukcijom molekularnog kiseonika ili tokom velikog broja enzimskih reakcija, na primer pod dejstvom ksantin oksidaze ili NADPH oksidaze [175-177]. Od njega započinje lanac stvaranja drugih ROS - pod dejstvom superoksid dismutaze (SOD) produkuje vodonik peroksid, a interakcijom sa vodonik peroksidom, putem Haber-Vajsove ili Fentonove reakcije, daje hidroksilni radikal. [167,173,175]. Superoksidni anjon može reagovati i sa azot oksidom i formirati peroksinitrite [171,177-179].

Vodonik peroksid je neradikalni molekul, najstabilniji, tj. najmanje reaktivan produkt redukcije kiseonika. Direktno oksidiše ćelijske komponente i prolazi kroz ćelijske membrane, čime se propagira njegovo dejstvo [167,171,173,177,178]. U najvećoj meri se sintetiše u peroksizomoma, ali i na nivou mitohondrija, mikrozoma i ćelijskih membrana. Može nastati dvoelektronskom redukcijom molekularnog kiseonika, jednoelektronskom redukcijom superoksid radikala, ili dismutacijom superoksid radikala pod dejstvom SOD (slika 4) [167]. Njegova toksičnost nije toliko posledica direktnog efekta, koliko njegove interakcije sa superoksid anjonom i stvaranja visoko reaktivnog i toksičnog hidroksilnog radikala [167,180,181]. Kao oksidans koji može da prodre u jedro, izaziva oštećenje DNK i ćelijske membrane i mobilise kalcijum iz ćelijskih depoa, čime se aktiviraju kalcijum-zavisne nukleaze i proteaze [167]. Pored učešća u procesu apoptoze, putem povećavanja ekspresije adhezionih molekula i NF-κB reguliše i proinflamatorne puteve [182]. Stimulišući stvaranje ROS, preko aktivacije NADPH oksidaze, ksantin oksidaze i eNOS, povećava oksidativni stres i indukuje apoptozu [182]. Delovanje vodonik peroksida se povezuje i sa patogenezom arterijske hipertenzije – on stimuliše aktivaciju intrarenalnog renin-angiotenzin-aldosteron sistema, smanjuje diurezu, natriurezu, povećava tonus simpatikusa i vazokonstrikciju [173,182]. Dok se putem Haber-Vajsove ili Fentonove reakcije vodonik peroksid prevodi u toksični hidroksilni radikal, dejstvom antioksidaznih enzima katalaze i glutation peroksidaze razlaže se do vode i molekularnog kiseonika (slika 5) [167,171,175,176,177].



Slika 5. Nastanak i transformacija H_2O_2 prema ref. 169.

Katalaza, jedan od najzastupljenijih enzima u prirodi, je po strukturi hemohromoproteid, sastavljen od četiri identične subjedinice. Aktivni centar enzima čine četiri feriprotoporfirinska prstena; od njih je svaki vezan za po jedan polipeptidni lanac. Molekulska masa enzima je oko 240 kDa, a optimalni pH za delovanje je između 7 i 8. Najveća aktivnost katalaze je zabeležena u hepatocitima i eritrocitima. Lokalizovana je pretežno u ćelijskim peroksizomima i mitohondrijama [167,180,181].

Proces razgradnje vodonik peroksida počinje obrazovanjem kompleksa sa katalazom- takozvani kompleks I, a dalje se može odvijati po katalaznom ili po peroksidaznom tipu reakcije [167,180,183]. U katalaznom tipu reakcije, koji se pretežno odvija u prisustvu veće koncentracije vodonik peroksida, kompleks I reaguje sa drugim molekulom vodonik peroksida kao donorom vodonika, pri čemu nastaju voda i molekularni kiseonik. U peroksidaznom tipu reakcije kompleks I može reagovati sa različitim organskim ili neorganskim jedinjenjima, pri čemu nastaju nativni enzim (aktivna ferikatalaza), oksidisani kosupstrat i voda. Ovaj tip reakcije dominira pri nižim koncentracijama vodonik peroksida [167].

1.5.1.2. Ksantin oksidaza

Ksantin oksidaza (XO) je metaloflavoprotein koji učestvuje u metabolizmu purina, u reakcijama oksidacije hipoksantina u ksantin i ksantina u mokraćnu kiselinu [175,177]. U fiziološkim uslovima enzim egzistira u svom alternativnom obliku – u obliku ksantin dehidrogenaze (XD) [167,177]. Molekulska masa enzima je oko 300 kDa. Sastoji se od dve identične subjedinice, od kojih svaka sadrži jedan molibdenski centar (na C-terminalnom delu), dva Fe/S centra (na N-terminalnom delu) i flavin adenin nukleotid (FAD)[167,177]. Molibdenski deo je uključen u oksidaciju hipoksantina i ksantina. XD u reakciji oksidacije koristi NAD⁺ kao akceptor elektrona, pri čemu se ne stvaraju slobodni radikali [167,171,175,177]. U uslovima endotelne disfunkcije, hipoksije i ishemije (kao što je ishemijsko-reperfuziono oštećenje tkiva, kada se nakupi puno hipoksantina zbog razgradnje ATP-a u ishemičnim uslovima), porasta koncentracije kalcijuma u citozolu, aktiviraju se proteaze koje utiču na konverziju XD u XO [171,175,177,184]. Ova enzimska forma koristi molekularni kiseonik (koji pristiže u tkiva tokom reperfuzije) kao primaoca elektrona i dovodi do nastanka superoksid anjon radikala [167,177,184-186].

XO se javlja u citoplazmi hepatocita, crevnoj sluzokoži i vaskularnim endotelnim ćelijama. U normalnim uslovima njena aktivnost u krvi je izuzetno niska. U uslovima ishemije i povećane propustljivosti ćelijske membrane XO prodire u cirkulaciju, gde, produkujući slobodne radikale, dovodi do propagacije oksidativnog oštećenja i sistemske inflamatorne reakcije [167]. Dolazi do povećanja ekspresije adhezivnih molekula endotelnih ćelija i akumuliranja neutrofila, koji sa svoje strane, oslobađajući elastazu kao konvertujući faktor, takođe pospešuju konverziju XD u XO i dalju produkciju ROS. Za aktivnost XO vezuje se i fenomen “nitrozo-redoks” disbalansa (patognomoničan za disfunkciju endotela i stanje hipoksije): kada je aktivnost XO visoka, oslobođeni superoksid radikal izuzetno brzo reaguje sa endotelnim NO, čime se povratno aktivira XO [177]. Hiprekalcemija i povećana koncentracija H₂O₂ takođe povećavaju ekspresiju ovog enzima. To čine i interferon gama i citokini (TNF α , IL-1, IL-3), verovatno preko povećane aktivnosti NF-kB [177].

1.5.1.3. Proces fagocitoze

U procesu fagocitoze, pri prepoznavanju stimulusa (bakterije, imuni kompleksi, derivati C5 i C5a komponente komplekta), neutrofil i makrofage doživljavaju respiratornu eksploziju (*respiratory burst*) - povećanu potrošnju kiseonika, stvaranje slobodnih radikala i njihovih produkata. Pod dejstvom NADPH oksidaze na molekularni kiseonik stvara se superoksidni anjon, ali i vodonik peroksid, hidroksilni radikal i singletni kiseonik. U prisustvu vodonik peroksida neutrofilna mijeloperoksidaza formira enzim-supstrat kompleks, sposoban da oksidiše halogene elemente stvarajući visoko reaktivne toksične produkte [173,176,177]. Najznačajniji produkt je hipohlorna kiselina, koja sama nije slobodni radikal, ali produkuje reaktivnije metabolite: sa superoksidnim anjonom daje hidroksilni radikal, sa vodonik peroksidom singletni kiseonik, sa amonijum jonom ili slobodnim amino kiselinama izrazito baktericidni monohloramin anjon [176]. Produkti halogena deluju proteolitički, liziraju bakterijske ćelije, inaktiviraju toksine i inflamatorne regulatore.

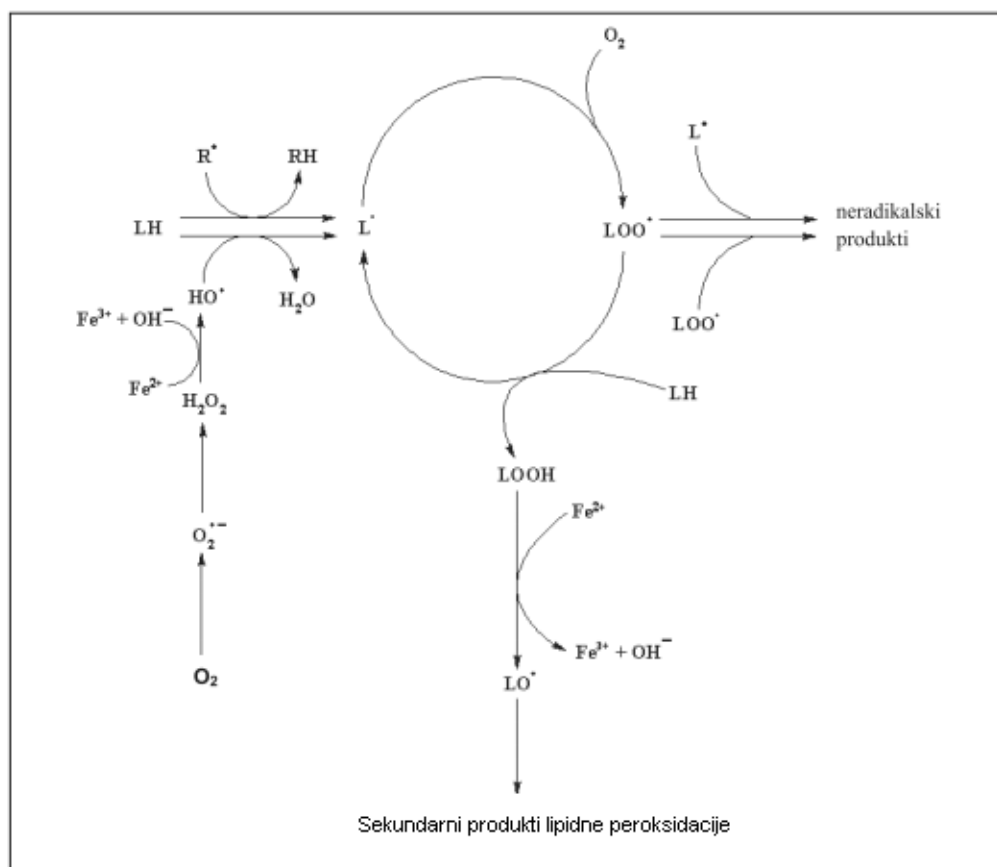
1.5.1.4. Lipidna peroksidacija

Lipidna peroksidacija je oksidativno oštećenje koje zahvata ćelijske membrane, lipoproteine i druge molekule koji sadrže lipide, u uslovima oksidativnog stresa [167]. Jednom pokrenuti proces se nastavlja autokatalitički i rezultira promenama strukture i funkcije ćelijske membrane. Fosfolipidi, glikolipidi i holesterol su najviše pogođeni dejstvom slobodnih radikala, a proces je teško odvojiti od oksidativnog oštećenja proteina, s obzirom da su ovi sastavni deo lipoproteina ćelijskih membrana. Promene izazvane lipidnom peroksidacijom dovode do smanjenja fluidnosti bioloških membrana, remećenja aktivnog transporta jona i materija, prijema i prenosa signala, povećanja propustljivosti uz porast intracelularne koncentracije kalcijuma i hidrolitičkih enzima, koji dalje oštećuju strukturu i funkciju ćelije [167,168,176,177,178,187].

Osnovni supstrat oksidativnog oštećenja lipida su polinezasićene masne kiseline (PUFA), koje sadrže dvogube veze podložne peroksidaciji. Što je veći broj dvogubih veza, proces je intenzivniji, pa je tako arahidonska kiselina najvulnerabilnija [177].

Mesto napada ROS je metilenska grupa (-CH₂-), gde je veza između ugljenika i vodonika oslabljena blizinom dvogube veze. Inicijalna faza procesa podrazumeva oduzimanje atoma vodonika iz metil grupe masne kiseline pod dejstvom visokoreaktivnog radikala kiseoničkog porekla (najčešće hidroksilni radikal i singlentni kiseonik) i nastajanje lipid radikala (L·). U cilju stabilizacije molekula L· dolazi do reorganizacije dvogubih veza i stvaranja konjugovanih diena. Reakcijom molekulskog kiseonika i konjugovanih diena formira se peroksi radikal (LOO·). LOO· može dalje eliminisati vodonik iz PUFA-e susednog molekula, čime se formira lipidni hidroperoksid (LOOH) i novi lipidni radikali i tako započinje faza propagacije. U prisustvu Fe³⁺ lipidni hidroperoksid se razgrađuje do peroksi radikala, a u prisustvu Fe²⁺, u klasičnoj Fentonovoj reakciji, nastaju hidroksilni i alkoksi (LO·) radikal (reaktivniji od peroksi radikala), koji produžavaju proces [167,178,187]. Peroksi radikal se može transformisati do kratkolančanih ugljovodonika tipa alkena i alkana, od kojih hidroksialkeni ispoljavaju izrazitu toksičnost [178,187]. Proces lipidne peroksidacije se može završiti detoksikacijom lipidnih peroksida (podrazumeva isecanje oksidativno modifikovane PUFA-e) uz pomoć tri enzima – klasične glutation peroksidaze, fosfolipid hidroperoksid glutation peroksidaze i selen-nezavisne glutation-S-transferaze tip alfa [167]. Drugi način je konjugacija dva radikala, čime se lanac prekida (slika 6) [187].

Određivanje nivoa sekundarnih produkata lipidne peroksidacije (MDA, HNE i F₂ izoprostana) se koristi za procenu intenziteta oksidativnog stresa [173,177,187]. HNE (4-hidroksi nonenal), izrazito toksičan produkt peroksidacije omega-6 PUFA (linoleinske i arahidonske), reaguje sa proteinima, nukleinskim kiselinama i fosfolipidima [173,178]. F₂ izoprostani, izomeri prostaglandina, stvaraju se oksidacijom fosfolipida. Kao snažni plućni i bubrežni vazokonstriktori mogu doprineti razvoju hepatorenalnog sindroma i toksičnog dejstva kiseonika u plućima, a odraz su i oksidativnog stresa u aterosklerozi [173,178].



Pregled lipidne peroksidacije

Legenda: L[•] - lipid radikal; LOO[•] - peroksidni radikal; LOOH - lipidni hidroperoksid; LO[•] - lipidni alkoksilni radikal; O₂^{•-} - superoksidni radikal; H₂O₂ - vodonik peroksid; HO[•] - hidroksilni radikal;

Slika 6. Pregled lipidne peroksidacije, prema ref. 178.

MDA- malondialdehid, se detektuje u više bioloških tečnosti i tkiva i najčešće je korišćena supstanca za određivanje nivoa oksidativnog stresa [173]. Uprkos tome što nije strogo specifična, metoda je efikasna, osetljiva i jednostavna (u osnovi je reakcija MDA sa tiobarbiturnom kiselinom), tako da predstavlja odličan indeks lipidne peroksidacije [177,187,188-190]. MDA je nusprodukt enzimatske PUFA oksigenacije i sekundarni krajnji produkt neenzimatskog (autooksidativnog) formiranja i razlaganja peroksida masnih kiselina [187]. U organizmu reaguje sa proteinima i nukleinskim kiselinama. Metaboliše se do malonatne kiseline, koja je kompetitivni inhibitor mitohondrijalne sukcinat dehidrogenaze.

1.5.1.5. Oksidativna modifikacija proteina

Budući procentualno najzastupljeniji činilac bioloških sistema, proteini su i glavna meta ROS [167,177,191]. Oksidativna modifikacija strukture proteina pod dejstvom slobodnih radikala dokazana je u ishemijsko-reperfuzionim oštećenjima, koronarnoj i cerebralnoj okluziji, hipertenzivnoj bolesti, emfizemu pluća, dijabetes melitusu, oboljenjima jetre i bubrega, neurodegenerativnim oboljenjima, tokom inflamatornih stanja i procesa starenja. Kao posledica promene strukture proteina javlja se gubitak ili modifikacija pojedinih amino kiselina, promena rastvorljivosti, naelektrisanja, viskoznosti, antigeničnosti, smanjenje termičke stabilnosti, fragmentacija, agregacija, gubitak katalitičke ili signalne funkcije, oslobađanje novih radikala i proinflamatornih medijatora i lančana propagacija procesa, povećana podložnost proteolitičkoj degradaciji [167,179,192]. Proteoliza, koja se odvija u proteozomima, je proces kojim ćelija, posredstvom citoplazmatskih i nuklearnih proteaza, razlaže i odstranjuje modifikovane i potencijalno štetne proteine [167]. Oksidativnom modifikacijom strukture proteina mogu nastati krajnji produkti uznapredovale glikacije-AGE (*advanced glycation end products*), produkti uznapredovale lipooksidacije – ALE (*advanced lipooxidation end products*), produkti uznapredovale oksidacije proteina - AOPP (*advanced oxidation protein products*) i produkti karbamoilacije – CDP (*carbamylation derived products*) [192].

AOPP je relativno nov marker nivoa oksidativnog stresa – otkriven je 1996. god u plazmi uremičnih pacijenata. U najvećoj meri njih čini modifikovani albumin (njegovi agregati ili fragmenti), ali i fibrinogen i lipoproteini [191-194]. U strukturi dominiraju ditirozin, 3-hlorotirozin, 3-nitrotirozin i karbonilne grupe, što je prvenstveno posledica aktivnosti MPO neutrofila i stvaranja hipohlorne kiseline, oksidanta koji je u više od 50% slučajeva odgovaran za nastanak AOPP [191,194-196]. AOPP su ne samo odraz prooksidantnog stanja u organizmu, već i medijatori daljeg oksidativnog oštećenja (preko fosforilacije protein kinaze C, aktivacije NADPH oksidaze i stvaranja superoksidnog anjona) i snažnog proinflamatornog odgovora (preko aktivacije puteva regulisanih transkripcionim faktorom NF- κ B, oslobađanja citokina, aktivacije neutrofila, monocita,

T-limfocita, fibronektina, TGF β 1 (transforming growth factor) [179,191,192,195]. AOPP dele receptore sa AGE [192,193,195], ali njihovo vezivanje za RAGE izaziva snažniji inflamatorni odgovor, pa se smatra da su AOPP bolji marker akutne inflamacije, dok AGE bolje odražavaju hroničnu inflamaciju [192]. Pored različitih inflamatornih bolesti, dokazana je njihova uloga u razvoju metaboličkog sindroma, kardiovaskularnih bolesti, dijabetesa, hronične bolesti bubrega [179,191,193,195].

1.5.1.6. Ishemijsko/reperfuziono oštećenje tkiva

Ishemijsko-reperfuziono (IR) oštećenje tkiva je uključeno u patogenezu mnogobrojnih kliničkih stanja, kao što su infarkt miokarda, šlog, teška trauma, šok, operativni zahvat [170]. Proces se odvija preko faze ishemije, zatim faze reperfuzije, koja se može završiti apoptozom ili nekrozom ćelija, ili pak fazom reparacije (slika 7)[172].

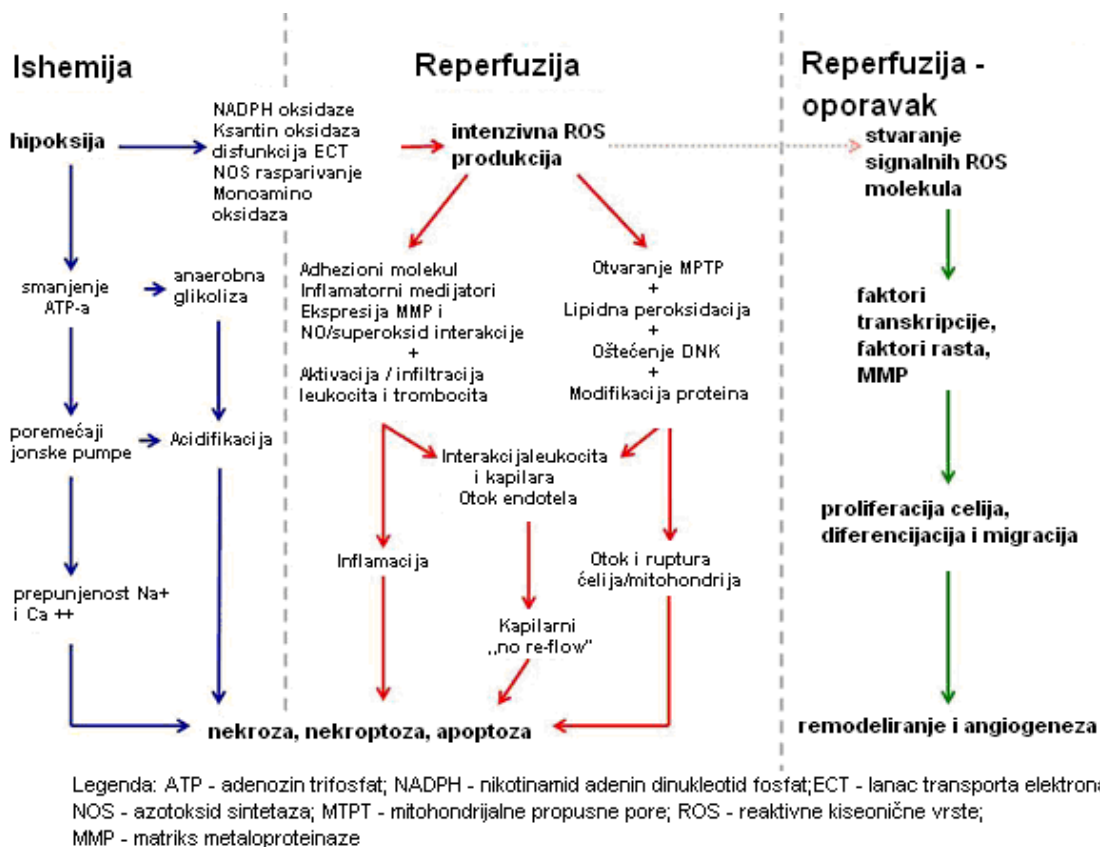
U prvoj, **fazi ishemije**, prekid dotoka krvi do određenog tkiva (organa) i nedostatak kiseonika dovode do prestanka oksidativne fosforilacije. Pad nivoa ATP-a ima za posledicu acidozu, inhibiciju ATP-zavisne Na⁺-K⁺ pumpe i disfunkciju ćelijskih membrana [170,197]. U cilju normalizacije intracelularnog pH nagomilani vodonik se izbacuje iz ćelije u zamenu za Na⁺, a potom sledi Na⁺/Ca⁺⁺ zamena, što rezultira ćelijskom hiperkalcemijom i aktivacijom ćelijskih nukleaza, fosfolipaza i proteaza [170]. Modifikacija tercijarne strukture nekih enzima, na primer prelazak ksantin dehidrogenaze u ksantin oksidazu, otvara put stvaranju ROS [172]. Ishemija stimuliše i aktivnost proinflamatornih medijatora, vazoaktivnih agenasa i ekspresiju adhezionih molekula, što utire put razvoju snažnog inflamatornog odgovora, interakciji neutrofil-endothel i širenju oštećenja u reperfuzionoj fazi.[170,172,197]. Ako ishemija traje dovoljno dugo, dolazi do potpune destrukcije struktura membrana i ćelijske smrti.

Uspostavljanje tkivne **reperfuzije**, iako neophodno za preživljavanje tkiva, dovodi, naizgled paradoksalno, do pogoršanja. Krvlju pristigli kiseonik biva uključen u intenzivnu produkciju ROS, čiji su glavni izvori XO i NADPH. ROS doprinose ćelijskoj disfunkciji reagujući sa NO, slobodnim masnim kiselinama ili gvožđem stvarajući peroksinitrite, peroksil i hidroksil radikale, agense još štetnije no što su to superoksidni anjon ili vodonik peroksid [172]. Aktivirani leukociti takođe oslobađaju svoj arsenal

ROS, metabolite arahidonske kiseline i hidrolitičke enzime, čija aktivnost dodatno oštećuje ćelije putem različitih mehanizama – peroksidacija lipida ćelijskih membrana, izmena struktura ćelijskih proteina, oksidacija DNA, osmotska liza ćelija, otvaranje mitohondrijalnih propusnih pora (mPTP, *mitochondrial permeability transition pore*) [172].

Otvaranje mPTP predstavlja ključni događaj u razvoju reperfuzionog oštećenja [170,172]. Uspostavljanje normalnog pH (nakon acidoze u fazi ishemije), prepunjenost ćelija kalcijumom i intenzivan oksidativni stres dovode do trajnog otvaranja ovih pora – zapravo kanala između unutrašnje i spoljašnje mitohondrijalne membrane. Time je olakšana komunikacija između citoplazme i mitohondrijalnog matriksa i olakšan prodor jona i čestica veće molekulske težine (1,5 kD). Gubi se potencijal mitohondrijalne membrane, oslobađa se nagomilani kalcijum iz mitohondrija, dolazi do edema matriksa i rupture spoljašnje membrane mitohondrija, što može voditi ćelijskoj apoptozi ili nekrozi [170,172].

Aktivirane endotelne ćelije iz područja reperfuzije, produkujući citokine (TNF α , IL-6, IL-8, IL-1 β) i faktor aktivacije trombocita (PAF), aktivirajući komplement i NF- κ B, iniciraju snažni inflamatorni odgovor, koji se širi na celokupni organizam [170]. Centralnu ulogu u inflamatornom odgovoru igraju neutrofili, čija aktivacija, adhezija za endotel i ekstravazacija u intersticijum pod dejstvom pomenutih medijatora dovode do teškog oštećenja tkiva [197]. Oštećenja su posledica masivne produkcije ROS u neutrofilima, oslobađanja sadržaja neutrofilnih granula (proteaze, kolagenaze, elastaze, lipooksigenaze, fosfolipaze i mijeloperoksidaze) i metabolita arahidonske kiseline, čija dejstva razaraju ćelijsku strukturu i funkciju [170]. Proces interakcije neutrofila i endotela odigrava se posredstvom tri grupe adhezionih molekula: selektina, β_2 integrina, imunoglobulina.[169,170,197]. Selektini su glikoproteini uključeni u inicijalnu fazu slabe interakcije neutrofila i endotela. β_2 integrini su membranski proteini koji obezbeđuju jaču adheziju neutrofila za endotel. ICAM-1 i PECAM-1 su adhezioni imunoglobulini koji posreduju tokom transfera neutrofila prema intersticijumu. Sama agregacija neutrofila i njihova adhezija za zid krvnog suda vrše opstrukciju mikrovaskulature i redukuje protok krvi (*no reflow fenomen*) [170].



Slika 7. Proces ishemijske – reperfuzijske – reparativne, prema ref. 172.

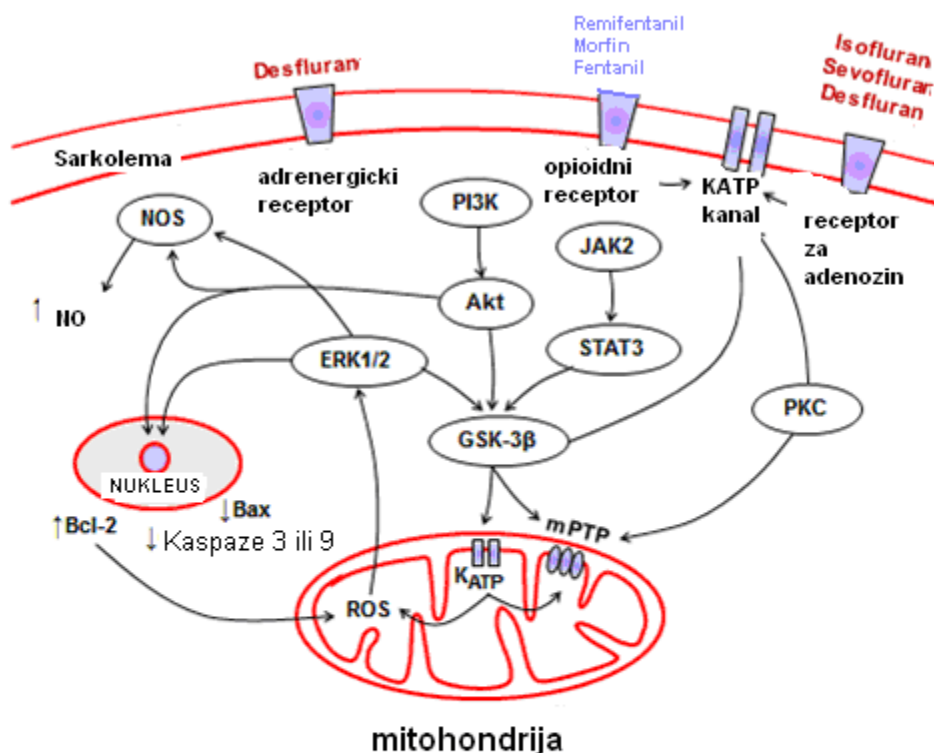
U slučaju ireverzibilnog oštećenja faza reperfuzijske će se završiti apoptozom ili nekrozom ćelija.[170]. Apoptoza, genetski programiran proces ćelijske smrti, se može odvijati spoljašnjim putem, gde Fas ligand i TNF α aktiviraju receptore smrti na površini ćelije, ili unutrašnjim putem, gde se iz mitohondrija oslobađa citohrom c, reaguje sa apoptotičnim proteaza aktivirajućim faktorom1 (Apaf1) i ATP-om i formira apoptozom, proteinski kompleks koji aktivira kaskadu kaspaza, što vodi definitivnoj smrti ćelije [170]. Za razliku od apoptoze, koja može biti započeta iako je nivo ATP-a održan, proces nekroze započinje tek ako nivo ATP-a opadne ispod kritičnog nivoa. Nekroza je praćena i inflamatornim odgovorom okolnih ćelija (uzrokovanim oslobađanjem proteina i enzima nakon rupture ćelijske membrane), što je takođe pojava koja se ne sreće kod apoptoze [170].

Reperfuziona faza može preći i u **fazu reparacije**, u koju su takođe uključene ROS, ali ovde kao generatori faktora rasta, koji uzrokuju angiogenezu, proliferaciju i diferencijaciju ćelija i reparaciju tkiva (slika 7) [172].

1.5.2. Ishemijsko prekondicioniranje

Prekondicioniranje predstavlja metod zaštite tkiva od posledica predstojeće ishemije (na primer tokom kardio- ili neurohirurških operacija). Koncept ishemičnog prekondicioniranja je uveo Murry 1986. godine, dokazujući da kratke, intermitentne epizode ishemije (u vidu okluzije cirkumfleksne arterije srca psa u trajanju do po 4- 5 minuta) redukuju za 75% oštećenje miokarda koje izaziva naknadna totalna okluzija u trajanju od 40 minuta [197,198]. Ideja autora je bila da će kratkotrajna ishemija, nedovoljna da ošteti tkivo, pokrenuti kaskadu biohemijskih događaja, koji će biti 'umemorisani', ugrađeni u fenotip otporan na ishemiju, što je nazvano '*ischemic tolerance*' (IT), i koji će zaštititi tkivo od posledica predstojećeg I/R oštećenja [197,199]. Više signalnih puteva je uključeno u ovaj mehanizam: adenozijski, bradikininski, opioidni receptori na površini ćelijske membrane, signalne kinaze (PI3k-Akt-eNOS, Erk1/2, JAK-STAT3, PKC), mitohondrijalne komponente (mitohondrijalni ATP zavisni kalijumov kanal – mK_{ATP} kanal, mPTP i protein kinaza C- PKC) [170,198,199,200,201]. Prema '*teoriji više okidača*', aktivacija bilo kog člana familije receptora vezanih za G protein (A₁ i A₃ adenozijski receptori, bradikininski receptori, δ1OR, α₁ adrenergički receptori) će preko inhibitornog G_i proteina stimulisati fosfolipazu C, a ona će, putem produkcije diacil glicerola i inozitol 1,4,5, trifosfata aktivirati PKC i otvoriti mK_{ATP} kanale, što je ključni uslov prekondicioniranja [169,174,197,201,202]. Utvrđeno je da regionalna ishemija srca može inicirati globalnu protekciju, ili da kratka ishemija skeletnih mišića, mezenterijuma ili bubrega, može prekondicionirati srčani mišić – takozvano udaljeno prekondicioniranje. (*remote preconditioning* ili *preconditioning at a distance*) [203]. Pored prekondicioniranja postoje i protokoli postkondicioniranja, koji verovatno uključuju slične mehanizme: ligandi u sprezi sa G proteinom (opioidi, adozin, bradikinin, volatilni anestetici), očuvanje mitohondrijalne funkcije, sprečavanje otvaranja mPTP [170].

1.5.3. Farmakološko pre Kondicioniranje



Legenda: NO - azot oksid; NOS - azotoksid sintetaza; PI3K - fosfatidil inozitol - 3 - kinaza; Akt - protein kinaza; GSK-3beta-glikogen sintaza kinaza; JAK2 - janus kinaza; STAT3 - transduser signala i aktivator transkripcije; ERK1/2 - ekstracelularne signalne kinaze; KATP kanal - ATP senzitivni kalijumov kanal; PKC - Ca⁺⁺ zavisna protein kinaza; mTPT - mitohondrijalna tranziciona propusna pora; Bax - proapoptotički faktor; Bcl2 - antiapoptotički faktor;

Slika 8. Glavni faktori pre- i postkondicioniranja opioidima i inhalacionim anestheticima, prema ref. 201.

Na bazi istraživanja mehanizama I/R oštećenja i kliničkih iskustava sa ishemijskim pre Kondicioniranjem, razvile su se i strategije farmakološkog pre(i) post kondicioniranja [170,199,201], gde tretman određenim agensom izvesno vreme pre I/R događaja utiče na razvoj 'tolerancije' na ishemiju. Ovakav efekat su pokazali volatilni i intravenski anestetici, kao i opioidi [204]. Anestheticima indukovana zaštita se dobija i tokom njihovog rutinskog intraoperativnog korišćenja, nezavisna je od njihovog kardiodepresivnog ili anestetičkog efekta, a obuhvata sve organe - kako srce (najviše

proučavan, kardioprotektivni efekat), tako i mozak, jetru, pluća, bubrege, intestinalni trakt [202].

Opioidi svoj zaštitni efekat, slično mehanizmu ishemijskog prekondicioniranja, postižu svojim antioksidantnim dejstvom, delovanjem na κ i δ OR, aktivacijom puteva signalnih kinaza (ERK1/2, p38MAPK, PI3K/Akt, JAN/STAT3), inhibicijom glikogen sintaze kinaze 3 β (GSK3 β), što sve rezultira otvaranjem mK_{ATP} kanala, sprečavanjem otvaranja $mPTP$ i nastanka ćelijske hiperkalcemije (slika 8) [170,197,198, 201, 202,205].

Pored OR, uzajamnim dejstvom se aktiviraju i drugi receptori vezani za G protein, kao adenzinski i adrenergični [201]. Dok OR i A_1 adenzinski receptori deluju u sadejstvu, stimulacija δ OR inhibira β_1 adrenergične receptore, smanjujući efekat stresa na miokard (opterećenje miokarda, potrošnju kiseonika i oštećenje tkiva) [198,206]. Inhibitorski efekat na β - adrenergične receptore je pokazala i stimulacija κ OR [198]. Stimulacija OR je smanjila aktivaciju neutrofila i endotela, ekspresiju adhezivnih molekula i delovala antiapoptički [169,197,198]. Opioidi deluju neposredno na imune ćelije preko OR na njihovoj površini i posredno, preko uticaja centralnih OR na simpatički nervni sistem i neuroendokrini stres [207]. Upotrebom remifentanila ostvaren je kardio-, hepato-, neuro-, uteroprotektivni efekat, takođe putem aktivacije PKC i mK_{ATP} kanala, antiapoptičnim i antiinflamatornim dejstvom [197,198,203-205,207-214].

1.6. Adenozin u stanjima hipoksije

Adenozin, purinski nukleozid, produkt razgradnje ATP-a, predstavlja sponu između moždane aktivnosti i metaboličkih procesa [215]. Deluje neuroprotektivno, antikonvulzivno, sedativno, antinociceptivno, somnogeno, antioksidantno, proangiogeno, antiinflamatorno, dilatatorno na perifernu, pulmonalnu i koronarnu vaskulaturu, smanjuje beta adrenergični tonus, frekvencu rada srca, oslobađanje renina. Predstavljajući mogući supstrat za produkciju ATP-a, popravljajući endotelnu disfunkciju, delujući antiinflamatorno i antioksidantno, adenozin smanjuje I/R oštećenje tkiva [23,215-218].

ATP, sa druge strane, deluje upravo suprotno- prooksidantno, proinflamatorno, vazokonstriktorno [217,218]. Stvara se u procesu oksidativne fosforilacije u

mitohondrijama i predstavlja univerzalni izvor energije potrebne za odigravanje procesa neophodnih za život i funkcionisanje ćelija. U fiziološkim uslovima u citozolu se održava stabilna ravnoteža koncentracija ATP-a i adenzina, anabolizam i katabolizam ATP-a su izjednačeni. Normalno je koncentracija ATP-a neuporedivo veća od koncentracije adenzina (u mozgu, npr., 10000 puta veća), tako da već minimalno sniženje nivoa ATP-a dovodi do dramatičnog porasta nivoa adenzina [215].

Tkivni stres, trauma, inflamacija, hipoksija, ishemija, hipoglikemija, konvulzije, sva stanja u kojima opada nivo energije i snabdevanje ćelija kiseonikom, dovode do brze degradacije ATP-a do ADP-a i AMP-a [23,215]. Proces se na dalje u fiziološkim uslovima mahom odvija pod dejstvom AMP deaminaze, koja prevodi AMP u IMP. Alternativni put je direktna defosforilacija AMP-a do adenzina, pod dejstvom 5'nukleotidaza (5'NT). Ovaj se enzim javlja u dve citozolne forme c-N-I i c-N-II i u jednoj ekstracelularnoj, ekto-5'NT (CD73). c-N-I pretežno deluje na AMP, a c-N-II na GMP i IMP, prevodeći ih u guanozin i inozin. Citozolnu c-N-I, koja favorizuje AMP kao supstrat, stimuliše ADP, pa se tako u uslovima metaboličkog stresa i ishemije, kada opada ATP, a raste ADP, degradacija AMP-a odvija u pravcu sinteze adenzina, metabolita koji će sniziti nivo ćelijskog metabolizma i potrebe za energijom. Još jedan izvor adenzina u ćeliji je S-adenozil homocistein (SAH), koji se pod dejstvom SAH-hidrolaze prevodi u adenzin. Reakcija je dvosmerna, smer zavisi od odnosa koncentracija adenzina i homocisteina, ali generalno enzim favorizuje hidrolizu SAH (slika 9)[215].

Enzimi odgovorni za snižavanje koncentracije adenzina su adenzin kinaza (ADK) i adenzin deaminaza (ADA), a u regulaciju su uključeni i specijalizovani proteini ćelijske membrane, koji transportuju adenzin u i van ćelije (*concentrative nucleoside transporters* – CNT1,2,3 i *equilibrative nucleoside transporters* – ENT1,2,3,4) (slika 9) [215]. ADK je glavni regulator koncentracije adenzina u fiziološkim uslovima. Katalizuje fosforilaciju adenzina u AMP. Jednom preveden u AMP, adenzin više ne može da napusti ćeliju, te se ovim putem reguliše i nivo adenzina u ECT-u. Stvoreni AMP pod dejstvom adenil ciklaze prelazi u ADP, a ovaj pod dejstvom kreatin kinaze prelazi u ATP, ili ulazi u mitohondrije, gde se pod dejstvom ATP sintaze fosforiliše u ATP. ADK se vezuje za jon magnezijuma, a za njenu aktivnost

1.6.1. Adenozin deaminaza

Adenozin deaminaza (ADA) katalizuje ireverzibilni proces prelaska adenozina u inozin i 2-hidroksi adenozina u 2-hidroksi inozin, a pored toga je neophodna za proliferaciju, maturaciju i funkciju limfoidnih ćelija i predstavlja nespecifični marker aktivacije T-ćelija i ćelijskog imuniteta [219-223]. Ovaj efekat na ćelije imunog sistema ADA verovatno ispoljava putem regulacije nivoa adenozina. Skoro sve ove ćelije, kao i endotelne ćelije, imaju purinergične receptore; pored toga, na svojoj površini imaju nukleotidaze, kao što su CD39 (nukleozid trifosfat difosfohidrolaza), CD73 (5'ektonukleotidaza) ili CD26 (dipeptidil peptidaza), koja vezuje ADA-u, te se time uključuju u metabolizam purina i imunomodulatorno delovanje adenozina [224]. Stimulacijom adenozinskih receptora suprimira se stvaranje ROS u neutrofilima, inhibira ekspresija integrina i sposobnost adhezije neutrofila za endotel i smanjuje njihova sposobnost migracije. Adenozin takođe smanjuje i produkciju ROS i RNS u makrofagama/monocitima i menja ekspresiju citokina u smislu postizanja antiinflamatornog efekta – smanjuje oslobađanje IL-12, TNF α , IFN γ , povećava oslobađanje IL-10 [217,225]. Suprotno ATP-u, koji stimuliše diferencijaciju T ćelija u proinflamatorne Th17 ćelije, adenozin favorizuje porast regulatornih Th ćelija [217,225].

ADA je glikoprotein koji se javlja u izoformama ADA1, ADA2 i ADA kompleksing protein (kada je povezana sa CD26) [219,220,221,223]. Veći deo ukupne ADA aktivnosti otpada na ADA1 izoformu, koja je zastupljena u svim humanim ćelijama i tkivima. Optimalni pH za aktivnost ovog enzima je 7-7,5; ova forma ima isti afinitet prema adenozinu kao i prema 2-hidroksiadenozinu [222]. Optimalni pH za delovanje ADA2 je 6,5; ova forma ima slab afinitet prema 2-hidroksiadenozinu [222]. Za tumačenje rezultata merenja aktivnosti ADA-e može poslužiti odnos 2-hidroksiadenozin/ADA; odnos manji od 0,45 ukazuje na postojanje infekcije intraćelijskim mikroorganizmima, koja dovodi do porasta ADA2; ako je odnos veći od 0,45, došlo je do porasta ADA1, na primer u stanju maligniteta [222].

Porast ADA aktivnosti uočen je u bolestima u kojima je stimulisan ćelijski imunitet, u stanju insulinske rezistencije, metaboličkom sindromu, hipertenziji, renalnoj

insuficijenciji [177]. Urođeni nedostatak ili smanjena aktivnost ovog enzima dovode do sindroma imunodeficijencije [201]. Smanjena ADA aktivnost za posledicu ima nagomilavanje toksičnih produkata adenzina i 2-hidroksadenozina, kao što su deoksi-ATP ili S-adenozil homocistein, koji inhibiraju replikaciju DNK i deluju toksično na T i B limfocite [177,219].

U stanju akutne hipoksije organizam reaguje povećanjem aktivnosti ektonukleotidaza CD39 i CD73, represijom transmisije ekvilibatornog nukleozidnog transportera pod dejstvom HIF-a (hypoxia inducible factor), što povećava razgradnju ATP-a do adenzina, a smanjuje kapacitet vaskularnog endotela da transportuje adenzin u ćelije i rezultira porastom ekstracelularnog nivoa adenzina [224]. Ipak, kako dugotrajno povišena koncentracija adenzina ima štetni efekat (na primer u astmi, respiratornom distresu), organizam paralelno uključuje i odbrambene mehanizme: duže izlaganje GPCR-a adenzinu dovodi do desenzitizacije i internalizacije (uz pomoć β -arestina) adenzinskih receptora; istovremeno dolazi do porasta aktivnosti ADA i CD26, što povećava kapacitet endotelnih ćelija za pretvaranje adenzina u inozin. Pri nastanku hipoksije porast CD39 i CD73 je brz i intenzivan, porast ADA je sporiji i manji, dakle odložen, sa ciljem da prevenira dugotrajni porast i štetne efekte ekstracelularnog adenzina [224].

2. Ciljevi istraživanja

Primarni cilj ove prospektivne studije je bio:

a). ispitati da li remifentanil, u dozama koje bi se koristile na uvodu u opštu endotrahealnu anesteziju, može da dovede do značajnog suprimiranja kardiovaskularnog odgovora porodilje na stres izazvan laringoskopijom, endotrahealnom intubacijom i operativnom traumom, a da pri tome ne pokaže štetne efekte po neonatus i utvrditi koji bi režim doziranja od dva ispitivana bio povoljniji po porodilju i neonatus;

b) ispitati kako upotreba remifentanila utiče na nivoe ispitivanih markera oksidativnog stresa (malondialdehid, produkti uznapredovale oksigenacije proteina, katalaza, ksantin oksidaza) i enzima uključenog u metabolizam adenzina (adenozin deaminaza) venske krvi porodilje, kao i korelaciju nivoa ovih markera sa porastom krvnog pritiska u odgovoru na intubaciju i operativnu traumu tokom carskog reza u opštoj endotrahealnoj anesteziji;

c) ispitati da li i u kojoj meri upotreba remifentanila na uvodu u anesteziju utiče na komponente acido-baznog statusa arterijske i venske krvi pupčanika, na nivoe markera oksidativnog stresa (malondialdehid, produkti uznapredovale oksigenacije proteina, katalaza, ksantin oksigenaza) i enzima uključenog u metabolizam adenzina (adenozin deaminaza) venske krvi pupčanika, kao i na Apgar skor neonatusa i na njegovu respiratornu funkciju i vitalnost.

Sekundarni cilj bi bio ispitati kako primena remifentanila na uvodu u anesteziju utiče na:

a) dubinu anestezije u periodu do rađanja neonatusa;

b) ukupnu perioperativnu potrošnju anestetika i analgetika;

c) uslove intubacije kao i ekstubacije i buđenja porodilje u smislu suprimiranja pojave neželjenih efekata i komplikacija (kašalj, bronho- i laringospazam, hipertenzija, agitiranost).

3. Ispitanice i metode

3.1. Kriterijumi za uključivanje porodilja u studiju

Prospektivna studija za procenu efekta remifentanila na smanjenje intraoperativnog stresa tokom carskog reza dobila je odobrenje za izvođenje od strane Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta u Nišu (broj 12-2466-1). Studijom su obuhvaćene zdrave porodilje ASA (*American Society of Anesthesiologists* – Američko Udruženje Anestezijologa) statusa I-II (što obuhvata potpuno zdrave osobe ili one sa blagim i kontrolisanim sistemskim oboljenjem, koje ne dovodi do funkcionalnih ograničenja, odnosno sa blagim sistemskim poremećajem izazvanim procesom koji treba da se leči hirurški), trudnoća starijih od 37 nedelja, proteklih bez komplikacija, kojima je porođaj dovršen elektivnim carskim rezom u opštoj endotrahealnoj anesteziji na Ginekološko-akušerskoj Klinici u Nišu. U studiju su uključene porodilje koje su, nakon dobijenih informacija, dale potpisani pristanak.

Kriterijumi za isključivanje iz studije su bili: kardiovaskularne, neurološke, endokrinološke, respiratorne, bubrežne bolesti porodilje, ekstremna gojaznost, bolesti vezane za trudnoću, kao i suspekti poremećaji fetalnog rasta i razvoja i slučajevi otežane ekstrakcije neonatusa.

Metodom slučajnog izbora ispitanice su svrstavane u sledeće tri grupe:

- 1. grupa (A)**, u kojoj su porodilje neposredno pre uvoda u anesteziju dobijale bolus remifentanila od 1µg/kg tokom 30 s, nastavljen infuzijom remifentanila od 0,15 µg/kg/min, koja je prekidana nakon načinjene incizije kože. Ovu grupu je činila 31 ispitanica.
- 2. grupa (B)**, u kojoj su porodilje neposredno pre uvoda u anesteziju dobijale bolus remifentanila 1µg/kg tokom 30 s. Ovu grupu je činilo 27 ispitanica.
- 3. grupa (C)**, kontrolna, u kojoj porodilje nisu primale remifentanil do trenutka rađanja neonatusa. Ovu grupu je činilo 19 ispitanica.

U studiju je, u okviru **posebne kontrolne grupe**, uključeno 20 negravidnih ispitanica istog uzrasta i ASA statusa, kojima je samo uziman jedan uzorak venske krvi

da bi se odredio nivo ispitivanih markera oksidativnog stresa i adenozin deaminaze van trudnoće.

3.2. Primenjeni monitoring

Kod svih ispitanica je, upotrebom monitora marke Nihon Kohden, model BSM-2301k (Nihon Kohden Corporation, Tokyo, Japan), vršeno neinvazivno merenje arterijskog pritiska (AP) u intervalima od dva minuta i kontinuirano registrovanje elektrokardiografije i frekvence rada srca (SF- broj udara u minutu), koncentracije ugljen-dioksida u izdahnutom vazduhu (ET PCO₂ u mmHg), saturacije kiseonikom (SpO₂– u %). Arterijski pritisak je očitavan kao sistolni (SAP), dijastolni (DAP) i srednji (MAP) i izražavan u mmHg. Dubina anestezije je praćena preko BIS monitora – BIS-Vista Monitoring System, (Norwood, Massachusetts, USA) uz korišćenje BIS_{tm} Quatro elektroda koje su postavljane na čelo porodilja.

3.3. Protokol vođenja anestezije

Po uvođenju u operacionu salu i postavljanju porodilje na operacioni sto u ležeći položaj sa 10-15 stepeni uzdignutim desnim kukom (tzv. levi bočni položaj, u cilju prevencije nastanka sindroma vene kave), u predeo leve podlaktice ili dorzuma šake porodilje postavljale su se dve intravenske kanile, jedna za infuziju remifentanila (preko špric pumpe Perfusor fm Bbraun, B. Brown Melsungen AG, Germany), druga za aplikovanje ostalih potrebnih medikamenata i rastvora.

Nakon pripreme operativnog polja, oksigenacije porodilje kiseonikom preko maske pri protoku 10 l/min, aplikovanja bolusa remifentanila (ako je porodilja pripadala grupi A ili B) i nastavljanja infuzije remifentanila (u slučaju grupe A), počinjalo se sa uvodom u anesteziju tiopentonom u početnoj dozi 3 mg/kg uz dalje titriranje sa po 25 mg na 10 s do pada BIS vrednosti ispod 60 (ali ne ispod 40). Po postizanju adekvatne dubine anestezije aplikovan je depolarizujuć miorelaksant sukcinilholin 1,5 mg/kg i nakon 60 s kod relaksiranih pacijentkinja vršena direktna laringoskopija i endotrahealna intubacija. Pri tome su procenjivani postignuti uslovi za intubaciju i ocenjivani kao odlični, dobri ili

loši na osnovu sistema skorovanja koji uključuje varijable kao što su relaksacija vilice i otpor laringoskopu, položaj i pokreti glasnih žica, pokreti ekstremiteta ili kašalj kao reakcija na inserciju tubusa i naduvavanje kafa (sistem skorovanja detaljno prikazan u odeljku 3.4.1.) [226].

Anestezija je održavana sevofluranom u smeši kiseonika i azotnog oksidula 50%:50%, pri protoku 6 l/min. Koncentracija sevoflurana je na osnovu BIS vrednosti i somatskih, autonomnih i hemodinamskih pokazatelja dubine anestezije titrirana u rasponu 1-1,5 vol%. Mišićna relaksacija je održavana rokuronijumom (nedepolarizujući relaksant)

Po načinjenom rezu kože zaustavljena je infuzija remifentanila u grupi A. Nakon rađanja neonatusa i klemovanja pupčanika ispitanicama sve tri grupe je analgezija do kraja operacije održavana infuzijom remifentanila 0,1-0,35 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, brzinom potrebnom da se održi hemodinamska stabilnost i vrednosti AP i SF u granicama $\pm 15\%$ od bazalnih vrednosti, kao i da se suprimira pojava somatskih i autonomnih znakova nedovoljne analgezije (pokreti, gutanje, grimase, znojenje, suze). Intraoperativna hipertenzija je definisana kao vrednost SAP iznad 140 mmHg, tahikardija kao vrednost SF iznad 130/min, hipotenzija kao SAP ispod 90 mmHg ili MAP ispod 60 mmHg, a bradikardija kao SF ispod 50/min, u trajanju dužem od 60 s. Bradikardija bi bila tretirana iv bolusima atropina 0,5 mg, a hipotenzija smanjenjem brzine infuzije remifentanila, povećanjem brzine infuzije rastvora kristaloida ili iv bolusima fenilefrina 50-100 μg .

Kako dejstvo remifentanila prestaje 3-5 min po prestanku infuzije, 30 min pre pretpostavljenog završetka operacije ispitanice su dobijale iv bolus morfina 0,1 mg/kg, da bi se pik njegovog dejstva poklopio sa prestankom delovanja remifentanila.

U poslednjim minutima operacije smanjivana je koncentracija sevoflurana i remifentanila, da bi po završetku hirurškog rada aplikovanje sevoflurana i azotnog oksidula bilo prekinuto, ventilacija nastavljena čistim kiseonikom, a brzina infuzije remifentanila smanjena na 0,03-0,05 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. Pacijentkinje su ekstubirane nakon što bi ispunile potrebne kriterijume, nakon čega je infuzija remifentanila prekidana.

Tokom operacije vrednosti SAP, DAP, MAP, SF, BIS, SpO₂ su posebno beležene u sledećim vremenima:

- T0- početne (bazalne) vrednosti
- T1- vrednosti izmerene 30 s nakon davanja bolusa remifentanila
- T2- vrednosti izmerene 30 s nakon davanja tiopentona i sukcinilholina
- T3- vrednosti izmerene 30 s nakon endotrahealne intubacije
- T4- vrednosti izmerene 30 s nakon načinjene hirurške incizije – reza na koži
- T5- vrednosti izmerene 30 s nakon incizije peritoneuma
- T6- vrednosti izmerene 30 s nakon rađanja neonatusa i klemovanja pupčanika
- T7- srednja vrednost navedenih varijabli registrovanih na 2,5 min u daljem toku operacije
- T8- vrednosti izmerene 30 s nakon vraćanja uterusa u peritonealnu duplju i detamponade
- T9- vrednosti izmerene 30 s po završetku hirurškog rada (ušivanje reza na koži).

Izmerene vrednosti u datim vremenima su upoređivane među grupama. Mereni su i upoređivani među grupama i sledeći parametri:

- doza tiopentona (u mg/kg) koja je bila potrebna da na uvodu dovede do pada BIS vrednosti ispod 60
- koncentracija sevoflurana (u vol %) potrebna da održi adekvatni nivo anestezije u I-D periodu i u periodu od porođaja do kraja operacije
- potrošnja remifentanila tokom I-D perioda (u $\mu\text{g}/\text{kg}$)
- vremenski interval od prestanka davanja remifentanila do porođaja
- prosečna doza remifentanila (u $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) u periodu od porođaja do kraja operacije
- potreba za intraoperativnim davanjem fenilefrina i/ili atropina (tretman hipotenzije i bradikardije)
- intraoperativni gubitak krvi i potrošnja oksitocina
- ukupno trajanje operacije, trajanje I-D perioda, trajanje U-D perioda
- starost porodilja, gestaciona starost, telesna težina, paritet.

3.4. Period buđenja iz anestezije i neposrednog postoperativnog toka

Vremenski period od završetka hirurškog rada do 5 min. nakon ekstubacije predstavlja period buđenja, tokom koga su praćeni i upoređivani među grupama sledeći parametri:

- vremenski interval od kraja operacije do uspostavljanja adekvatne respiracije ($SpO_2 > 92\%$, respiratorna frekvenca $> 10/\text{min}$, $ET\ PCO_2 < 45\text{ mmHg}$).
- vremenski interval od kraja operacije do trenutka kada pacijentkinja otvara oči
- vremenski interval od kraja operacije do ekstubacije
- SAP, DAP, MAP, SF, BIS, SpO_2 , beleženi u vremenu T10- 30 s nakon ekstubacije, i T11- 5 minuta nakon ekstubacije
- intenzitet bola, prema VRS (*verbal rating scale*, gradirano od 0 do 3) i prema NRS (*numerical rating scale*, gradirano od 0 do 10) (detaljnije u odeljku 3.4.1.) [148]. Pacijentkinjama je pre operacije objašnjeno kako da gradiraju osećaj bola: 0 kao potpuni izostanak bola, 3 odnosno 10 kao najjači bol koji mogu zamisliti.
- biheviornalni skor – BPS (*behavioral pain score*) (gradirano od 0 do 2- odeljak 3.4.1.) [148]
- pojava i intenzitet kašlja (gradirano od 1 do 5- odeljak 3.4.1.) [227]
- pojava i intenzitet mučnine i povraćanja (gradirano od 0 do 4- odeljak 3.4.1.) [227]
- pojava i intenzitet drhtavice (gradirano od 0 do 3- odeljak 3.4.1.) [227]
- skor sedacije, SGS (*sedation grading system*, od 0 do 3- odljak 3.4.1.) [228]

Deset minuta nakon ekstubacije porodilje su prevođene u jedinicu intenzivnog lečenja, gde su se od 15. do 120. minuta od ekstubacije pratili i upoređivali među grupama sledeći parametri:

- SAP, DAP, MAP, SF, SpO_2 u vremenima:
T12 - 15 minuta nakon ekstubacije
T13 - 30 minuta nakon ekstubacije
T 14 - 60 minuta nakon ekstubacije
T 15 - 120 minuta nakon ekstubacije.

- VRS, NRS, BPS, SGS u 15., 30., 60. i 120. minutu nakon ekstubacije, kao i pojava i intenzitet kašlja, drhtavice, mučnine i povraćanja.

- vreme prvog postoperativnog zahteva pacijentkinja za analgetikom; pacijentkinjama je aplikovan morfin u iv bolusima od 2 mg na 3minuta, tako da ukupna doza morfina (datog intra i nepostedno postoperaitvno) ne pređe 0,2 mg/kg, u slučajevima gde je perzistirao bol intenziteta >4 na NRS, dodavan je nesteroidni antiinflamatorni analgetik (NSAIL) i beleženo vreme njegovog aplikovanja.

Nakon dva i ponovo nakon dvadeset četiri sata od operacije sprovedena je standardna anketa za utvrđivanje eventualnog intraoperativnog prisustva budnosti [17], postavljanjem sledećih pitanja:- šta je poslednje čega se sećate pre nego što ste zaspali ?

- šta je prvo čega se sećate od kada ste se probudili ?

- da li se sećate ičega iz perioda između uspavlivanja i

buđenja?

- da li ste imali ikakve snove?

- šta je ono najgore što vam se desilo tokom operacije?

3.4.1 Primenjene skale uslova intubacije, bola, sedacije, kašlja, mučnine, povraćanja, drhtavice

1. Procena uslova za endotrahealnu intubaciju [226]:

variable	uslovi za intubaciju		klinički neprihvatljivi
	klinički prihvatljivi		
	odlični	dobri	loši
laringoskopija			
relaksacija vilice	relaksirana	ne potpuno	slabo
otpor laringoskopu	nema	slab	aktivan
glasne žice			
položaj	abdukcija	intermedijalni	zatvorene
pokreti	nema	pomeranje	zatvaranje
reakcija na inserciju tubusa i naduvavanje kafa			
pokreti ekstremiteta	nema	slabi	jaki
kašalj	nema	blag	jak,(>10s)

Uslovi : **odlični** - ako su svi odgovori „odlični“

dobri - ako su svi odgovori „odlični“ ili „dobri“

loši – ako je jedan ili više odgovora „loši“

Prema: Viby-Mogensen et al. Standardized qualitative scoring system proposed by the Consensus Conference of Good Clinical Research Practice in Pharmacodynamic Studies of Neuromuscular Blocking Agents in 1996.[226].

2. *Gradiranje intenziteta bola [148]:*

BPS- behavioral pain score:

0- miran pacijent bez verbalnih ili bihevioralnih manifestacija bola

1- bihevioralna ili verbalna manifestacija bola

2- intenzivna bihevioralna ili verbalna manifestacija bola (plač, agitiranost)

VRS- *verbal rating scale*:

0 - nema bola

1. bol niskog intenziteta

2. bol srednjeg intenziteta

3. jak bol

NRS - *numerical rating scale*

0- nema bola

10 - najjači mogući bol

slab bol- $NRS \leq 3$

srednji bol- $3 < NRS < 7$

jak bol –NRS 7-10

3. *Gradiranje intenziteta kašlja [227]*

1. nema kašlja ni mišićnog rigiditeta

2. slab kašalj

3. kašalj srednje jačine

4. jak kašalj ili rigiditet mišića

5. previše nemiran da bi bio ekstubiran

4. *Gradiranje intenziteta mučnine i povraćanja [227]*

0. bez mučnine ili povraćanja
1. blaga mučnina koja ne zahteva terapiju
2. mučnina koja se može prekinuti antiemetičima
3. povraćanje koje se može prekinuti antiemetičima
4. mučnina ili povraćanje koje ne prolazi na antiemetik

5. *Gradiranje intenziteta drhtavice [227]*

0. nema
1. blage fascikulacije na licu ili vratu
2. vidljivi tremor koji uključuje više od jedne grupe mišića
3. jaka mišićna aktivnost koja uključuje celo telo

6. *Gradiranje stepena sedacije [228] - SGS sedation grading system:*

0. duboko sediran, ne reaguje
1. sediran, ali reaguje na blagi glabelarni udarac ili glasan poziv
2. sediran, ali reaguje na poziv normalne jačine
3. budan i reaguje (odgovara)

3.5. Biohemijske analize

Porodiljama su neposredno pre operacije i prvog postoperativnog dana uzimani uzorci periferne venske krvi da bi se u *Centralnoj laboratoriji KC Niš* standardnim biohemijskim metodama proverila kompletna krvna slika i serumske koncentracije uree, kreatinina, urata, ukupnih proteina, albumina, CRP-a, glukoze, natrijuma, kalijuma, kalcijuma, hlora, gvožđa, magnezijuma, kao i fibrinogena, d-dimera, protrombinskog i parcijalnog tromboplastinskog vremena u *laboratoriji Klinike za hematologiju KC Niš*.

U vremenima T0 (početak operacije), T6 (ekstrakcija ploda) i T 13 (30 min po ekstubaciji) porodiljama je uzimano po 3 ml periferne venske krvi u epruvete sa EDTA, radi određivanja serumskog nivoa malondialdehida (MDA), produkata uznapredovale oksigenacije proteina (AOPP), aktivnosti ksantin oksidaze (XO), katalaze i adenzin

deaminaze (ADA), što je vršeno standardnim spektrofotometrijskim metodama na *Institutu za biohemiju Medicinskog fakulteta u Nišu*. Uzorci su centrifugirani na 3500 obrtaja i izdvojena plazma zamrzavana na -17 C do definitivne obrade.

Određivanje koncentracije malondialdehida (MDA) u plazmi vršeno je po spektrofotometrijskoj metodi Janero-a i saradnika [229], koja se bazira na reakciji MDA sa tiobarbiturnom kiselinom (Thiobarbituric acid, TBA). Na visokoj temperaturi u reakciji nastaje hromogen MDA-TBA₂, čiji se intenzitet boje čita na 532 nm. Koncentracija MDA izražena je u $\mu\text{mol/l}$.

Određivanje produkata uznapredovale oksigenacije proteina (AOPP) vršeno je po metodi Drueke-a i saradnika [230]. Ova spektrofotometrijska metoda se bazira na određivanju oslobođenih hloramina, a hloramin-T se koristi kao standard. Uzorci plazme su razblaživani pet puta, pri čemu je plazmi dodavan rastvor kalijum-jodida. Reakcija se prekida stvaranjem kisele sredine, dodavanjem trihlorsirćetne kiseline. Absorbanca se čita na 340 nm. Kao slepa proba je korišćen pufer sa dodatkom kalijum jodida i trihlorsirćetne kiseline. Koncentracija AOPP je izražena u hloraminskim jedinicama po litru.

Određivanje aktivnosti ksantin oksidaze (XO) vršeno je po merodi Kizakija i Sakurade [231], koja se bazira na merenju mokraćne kiseline, konačnog produkta razgradnje ksantina. U prisustvu kiseonika i supstrata ksantina, spektrofotometrijski je detektovana aktivnost ksantin oksidaze i izražena u IJ/l .

Određivanje aktivnosti katalaze vršeno je spektrofotometrijskom metodom po Goth-u [232]. Reakcija se zasniva na sposobnosti katalaze da razlaže H_2O_2 ; enzimska reakcija se zaustavlja dodavanjem amonijum molibdata; nastaje žuti kompleks vodonik peroksida i molibdata, koji se meri na 405 nm prema slepoj probi. Aktivnost enzima izražena je u katalima po litru.

Određivanje aktivnosti adenzin deaminaze je vršeno kinetički, po metodi Frieden-a i saradnika [234], koja se zasniva na deaminaciji adenzina u prisustvu fosfatnog pufera pH 7,5. Nakon 15 min meren je pad ekstinkcije na 265 nm u oblasti UV spektra. Milimolarni ekstinkcioni koeficijent za adenzin je 8,1. Razlika ekstinkcija za nulto vreme i nakon 15 min je uzimana kao vrednost u koju je ukalkulisan ukupni

volumen reagujućih supstanci, volumen uzorka i milimolarni ekstinkcioni koeficijent. Aktivnost enzima se izražava u IJ/ml.

3.6. Pregled neonatusa

Neposredno po rađanju neonatusa deo pupčanika koji je ostao sa posteljicom (i više nije bio povezan sa neonatusom) je klemovan na dva mesta međusobno udaljena približno 10 cm; u prostoru između dve kleme vršena je punkcija umbilikalne arterije i vene i u heparinizirane špriceve uzimana krv radi određivanja parametara acido-baznog statusa (pH, parcijalni pritisak kiseonika – PO_2 , parcijalni pritisak ugljen dioksida- PCO_2 , bazni deficit- BD, koncentracija bikarbonata- HCO_3 i laktata –Lac, saturacija hemoglobina kiseonikom - SpO_2) na aparatu Gem Premier 3000 Blood Gas/ Electrolyte Analyzer, Model 5700 (Instrumentation Laboratory Company, Bedford, Massachusetts, USA). Neonatološkog odeljenja Klinike za ginekologiju i akušerstvo KC Niš. Iz vene pupčanika uzorkovano je i 3 ml krvi radi određivanja nivoa MDA i AOPP i aktivnosti XO, katalazei ADA u Institutu za biohemiju Medicinskog fakulteta u Nišu, već opisanim metodama.

Neonatolog, koji nije znao kojoj grupi pripada majka neonatusa koga pregleda, je u prvom, a zatim i u petom minutu nakon porođaja određivao neonatalni Apgar skor (po 0 do dva boda za svaku od sledećih varijabli: boja kože, frekvencija rada srca, respiratorna frekvencija, mišićni tonus, refleksi). Stepenn eventualne respiratorne depresije neonatusa bio je gradiran na sledeći način:

- nema respiratorne depresije, neonatus odmah prodisao i zaplakao
- neonatus prodisao i zaplakao nakon blage taktilne stimulacije
- neonatus zaplakao i prodisao nakon ventilacije pozitivnim pritiskom samoširećim balonom, a preko maske
- neophodna endotrahealna intubacija neonatusa
- neophodno antagonizovanje dejstva remifentanila antagonistom opioida, naloksonom.

Pet do deset minuta nakon porođaja je merena telesna težina neonatusa i registrovana njegova frekvencija srčanog rada i saturacija hemoglobina kiseonikom (na monitoru Nihon Kohden)

3.7. Statistička obrada

Snaga studije i veličina uzorka

Za proračun veličine uzorka uzeti su rezultati našeg pilot istraživanja gde su određivane prosečne vrednosti i standardne devijacije krvnog pritiska u odgovoru na intubaciju tokom carskog reza u endotrahealnoj anesteziji u trima grupama. Za proračun je korišćeno dvosmerno testiranje nulte hipoteze ANOVA testom uz prihvaćene vrednosti verovatnoće greške prvog tipa $\alpha=0,01$ i snage studije od 0,9. Korišćenjem odgovarajućeg računarskog programa (G*Power software 3.1.9.2) ukupan studijski uzorak iznosi minimalno 45 ispitanika, po 15 ispitanika u svakoj grupi.

Statistička analiza

Za statističku obradu podataka je korišćen SPSS statistički paket, verzija 22. Rezultati su predstavljeni tabelarno i grafički. Od osnovnih deskriptivnih statističkih parametara korišćene su standardne statistički metode za kvalitativnu i kvantitativnu procenu dobijenih rezultata. Normalnost distribucije ispitivana je Kolmogorov Smirnovljevim testom. Za poređenje parametara između grupa je korišćena Analiza varijanse (ANOVA), sa naknadnom post hoc analizom. U slučajevima nepravilne distribucije podataka korišćen neparametrijski Kruskal-Wallis Hi kvadrat test sa naknadnom post hoc analizom za koju je upotrebljavan Mann Whitney U test. Hi-kvadrat test je upotrebljen da se ispita zavisnost između kategorijskih varijabli. Za utvrđivanje međuzavisnosti između ispitivaih varijabli u analizi je korišćen Pirsonov korefijent linearne korelacije. Statistička hipoteza je testirana na nivou signifikantnosti za rizik od $\alpha = 0,05$, tj. razlika među uzorcima će se smatrati značajnom ako je $p < 0,05$.

4. Rezultati

4.1. Opšte karakteristike ispitivane populacije i poređenja po grupama

Ovim istraživanjem je obuhvaćeno 77 porodilja kojima je porođaj dovršen elektivnim carskim rezom na Klinici za ginekologiju i akušerstvo u Nišu. Prosečna starost ispitanica je bila $31,35 \pm 4,71$ godina; najmlađa među njima je imala 19, a najstarija 40 godina. Prosečna gestacijska starost je iznosila $39,10 \pm 0,96$ nedelja, sa minimumom od 36 i maksimumom od 41 nedelje. Prosečna telesna težina trudnica je bila $77,78 \pm 12,20$ kilograma (opseg od 45 -110 kg). Najveći broj trudnica je imao jedan porođaj pre ovog - 54 (70,1%), 15 (19,5%) trudnica se nije do sada porađalo, 6 (7,8%) su se porađale 2 puta, a 2 (2,6%) trudnice tri puta. Operacija carskog reza je u proseku trajala $55,14 \pm 9,41$ minuta, prosečno vreme I-D intervala je bilo $10,31 \pm 1,78$ minuta, dok je prosek U-D intervala iznosio $58,35 \pm 18,34$ sekundi. Navedene karakteristike ispitivane populacije su prikazane na tabeli 1.

Tabela 1. Opšte karakteristike ispitivane populacije

	$\bar{x} \pm SD; n(\%)$	min	max
Starost (godine)	$31,35 \pm 4,71$	19	40
Gestacijska starost (nedelje)	$39,10 \pm 0,96$	36	41
Telesna težina (kg)	$77,78 \pm 12,20$	45	110
Paritet			
0	15 (19,5%)		
1	54 (70,1%)		
2	6 (7,8%)		
3	2 (2,6%)		
Trajanje operacije (minuti)	$55,14 \pm 9,41$	30	90
I-D interval (minuti)	$10,31 \pm 1,78$	6	15
U-D interval (sekunde)	$58,35 \pm 18,34$	25	100

I-D interval – vremenski interval od indukcije do porođaja

U-D interval – vremenski interval od reza na uterusu do porođaja

Ispitivana populacija je nadalje podjeljena u tri grupe zavisno od načina doziranja remifentanila tokom I-D perioda carskog reza: A grupa - 31 (40,3%) žena, B grupa- 27 (35,1%) žena i C (kontrolna grupa)- 19 (24,7%) žena.

Poređenje (među grupama) opštih karakteristika porodilja, trajanja operacije, I-D i U-D intervala je prikazano u Tabeli 2. Ispitivane grupe su bile homogene u odnosu na starost trudnica ($F=0,202$; $p=0,818$) i gestacijsku starost ($F=2,162$; $p=0,122$). Telesna težina se značajno razlikovala između ispitivanih grupa ($F=4,216$; $p=0,018$). Daljom analizom je ustanovljeno da su ispitanice kontrolne grupe C imale značajno manje kilograma u odnosu na ispitanice iz grupe B ($p=0,014$). U odnosu na paritet grupe nisu pokazale statistički značajnu razliku ($\chi^2=5,942$; $p=0,430$). Trajanje operacije se nije statistički značajno razlikovalo između ispitivanih grupa kao ni dužina I-D i U-D intervala.

Tabela 2. Opšte karakteristike ispitanica po grupama

	Grupe			F/ χ^2	p
	A	B	C		
Starost (godine)	31,74±4,46	31,22±5,22	30,89±1,04	0,202	0,818
Gestacijska starost (nedelje)	38,94±0,72	39,04±1,09	39,47±0,90	2,162	0,122
Telesna težina (kg)	77,19±13,27	82,37±9,52	72,26±11,84	4,216	0,018
Paritet – n (%)					
0	8 (25,8)	5 (18,5)	2 (10,5)		
1	18 (58,1)	20 (74,1)	16 (84,2)	5,942*	0,430
2	3 (9,7)	2 (7,4)	1 (5,3)		
3	2 (6,5)	0 (0,0)	0 (0,0)		
Trajanje operacije (minuti)	54,19±10,08	55,22±8,79	56,58±9,43	0,374	0,689
I-D interval (min.)	10,52±1,67	10,04±1,81	10,37±1,71	1,639	0,231
U-D interval (sek.)	57,39±18,93	58,00±14,92	60,42±22,25	0,165	0,848

F-ANOVA

χ^2 - *Hi kvadrat test*

I-D interval – vremenski interval od indukcije do porođaja

U-D interval – vremenski interval od reza na uterusu do porođaja

4.2. Intraoperativno kretanje ispitivanih hemodinamskih varijabli i BIS-a, intubacioni skorovi, portošnja anestetika i remifentanila

4.2.1. Kretanje vrednosti ispitivanih hemodinamskih varijabli, BIS-a i saturacije hemoglobina kiseonikom u naznačenim vremenima tokom operacije

Poređenje bazalnih vrednosti SAP, DAP, MAP, SF (merenih pre početka intervencije, T0) nije pokazalo razlike među grupama. Statistički značajna razlika među grupama utvrđena je za vrednosti BIS-a ($\chi_{KW}^2=10,076$; $p=0,006$) i SpO₂ ($\chi_{KW}^2=7,857$; $p=0,002$). Vrednosti BIS-a su bile značajno niže u kontrolnoj grupi u poređenju sa grupom A ($Z=2,507$; $p=0,012$) i grupom B ($Z=2,956$; $p=0,003$). Vrednosti SpO₂ su bile značajno više u grupi B u odnosu na kontrolnu grupu C ($Z=2,702$; $p=0,007$). (Tabela 3)

Nakon davanja bolus doza remifentanila (T1- merenja vršena u grupama A i B) nije uočena razlika u vrednostima hemodinamskih varijabli, BIS-a i SpO₂ između A i B grupe (Tabela 4). Aplikovanje remifentanila je dovelo do sniženja vrednosti SAP-a, DAP-a, MAP-a i SF u odnosu na bazalne vrednosti (T0), ali ne i do promena BIS-a i SpO₂.

Tabela 3. Vrednosti hemodinamskih varijabli, BIS-a i SpO₂ u T₀ po grupama

	Grupe			F/ χ_{KW}^2	p	Post Hoc
	A	B	C			
SAP	132,42±15,05	132,19±10,53	131,74±10,08	0,018	0,92	
DAP	83,90±11,61	83,81±9,78	77,63±12,07	2,246	0,13	
MAP	100,48±14,08	100,11±9,28	96,47±11,58	0,818	0,45	
SF	101,48±16,01	98,18±13,49	98,84±14,62	0,397	0,64	
BIS	98,29±0,92	98,14±0,60	97,89±0,67	10,076*	0,06	a,b
SpO₂	98,54±0,93	98,93±0,67	97,89±1,37	7,857*	0,02	c

F-ANOVA
 χ_{KW}^2 - Kruskal-Wallis test
a (A vs B), b (A vs C), c (B vs C)

SAP,DAP,MAP - mmHg
SF- udari/min SpO₂-%

Tabela 4. Vrednosti hemodinamskih varijabli, BIS-a i SpO₂ u T₁ (nakon davanja remifentanila) po grupama

	Grupe			t/ *Z	p
	A	B	C		
<i>SAP</i>	121,16±13,65	121,41±8,71	/	0,080	0,936
<i>DAP</i>	75,03±11,61	78,18±9,65	/	1,126	0,265
<i>MAP</i>	92,16±11,47	92,59±11,58	/	0,142	0,888
<i>SF</i>	90,62±12,69	88,78±15,17	/	0,501	0,618
<i>BIS</i>	95,87±2,31	96,41±2,31	/	0,787*	0,431
<i>SpO₂</i>	98,74±1,06	99,04±1,22	/	1,408*	0,159

t- Student t test, Z-Mann-Whiney U test SF- udari/min
SAP,DAP,MAP- mmHg SpO₂-%

Nakon uvoda u anesteziju aplikovanjem tiopentona i sukcinilholina (vreme T₂) uočene su statistički značajne razlike među trima grupama u vrednostima SAP (F=3,364; p=0,040), SF (F=3,819; p=0,026). Post Hoc analizom je utvrđeno da su vrednosti SAP-a bile značajno više u kontrolnoj u odnosu na B grupu (p=0,033), kao i vrednosti SF (p=0,022). Značajan pad BIS vrednosti u sve tri grupe u odnosu na T₁ je bio odraz postignutog nivoa hirurške anestezije.(tabela 5)

Tabela 5. Vrednosti hemodinamskih varijabli, BIS-a i SpO₂ u T₂ (nakon uvoda u anesteziju) po grupama

	Grupe			F/ * χ_{KW}^2	p	Post Hoc
	A	B	C			
<i>SAP</i>	110,03±14,16	107,14±12,59	116,89±9,93	3,364	0,004	c
<i>DAP</i>	67,93±10,99	71,28±10,51	75,31±14,60	2,313	0,106	
<i>MAP</i>	85,80±13,21	84,22±13,01	91,05±13,17	1,590	0,211	
<i>SF</i>	97,06±9,88	94,70±9,96	103,15±11,64	3,819	0,026	c
<i>BIS</i>	47,87±5,91	46,11±6,63	46,63±5,54	1,171*	0,241	
<i>SpO₂</i>	98,84±1,44	99,07±1,10	99,10±1,91	0,367*	0,714	

F-ANOVA SAP,DAP,MAP- mmHg
 χ_{KW}^2 - Kruskal-Wallis test SF- udari/min
a (A vs B), b (A vs C), c (B vs C) SpO₂-%

Tabela 6. Vrednosti hemodinamskih varijabli, BIS-a i SpO₂. u T₃ (nakon intubacije) po grupama

	Grupe			F/ χ_{KW}^2	p	Post Hoc
	A	B	C			
SAP	119,61±13,95	121,89±13,82	149,00±14,50	29,302	<0,001	b,c
DAP	75,71±12,93	81,56±10,65	98,21±15,01	18,750	<0,001	b,c
MAP	91,06±12,60	96,70±12,49	116,68±14,76	23,292	<0,001	b,c
SF	100,68±8,92	102,41±11,02	109,68±9,61	5,165	0,008	b,c
BIS	66,52±7,04	65,29±4,95	67,58±4,75	1,408*	0,159	
SpO₂	98,81±1,17	98,93±0,92	99,47±0,84	0,194*	0,846	

F-ANOVA

χ_{KW}^2 - Kruskal-Wallis test

a (A vs B), b (A vs C), c (B vs C)

SAP,DAP,MAP- mmHg

SF- udari/min

SpO₂-%

Vrednosti SAP-a, DAP-a, MAP-a i SF izmereme u vremenu T₃ – nakon endotrahealne intubacije, su pokazale statistički visoko značajnu razliku među ispitivanim grupama: SAP (F=29,302; p<0,001), DAP (F=18,750; p<0,001), MAP (F=23,292; p<0,001) i SF (F=5,165; p=0,008). Post Hoc analizom je utvrđeno da su vrednosti SAP-a bile značajno više u kontrolnoj u poređenju sa A (p<0,001) i B grupom (p<0,001), da su vrednosti DAP-a bile značajno više u kontrolnoj u poređenju sa A (p<0,001) i B grupom (p<0,001), kao i vrednosti MAP-a: značajno više u kontrolnoj u poređenju sa A (p<0,001) i B grupom (p<0,001). Vrednosti SF su takođe bile značajno više u kontrolnoj u poređenju sa A (p=0,007) i B grupom (p=0,042). BIS vrednosti su značajno porasle u odnosu na vrednosti pre intubacije (T₂), ali bez razlika među grupama (tabela 6)

Na tabeli 7 su prikazane razlike vrednosti praćenih varijabli merenih posle i pre intubacije – T₃-T₂, “delta intubacije” i upoređivan njihov porast po grupama

Tabela 7. Razlike u delta intubacije po grupama

	Grupe			F	p
	A	B	C		
<i>SAP3-SAP2</i>	9,58±8,67	14,74±10,26	32,11±12,07	30,010	<0,001
<i>DAP3-DAP2</i>	7,77±10,69	10,29±9,05	22,89±10,37	14,199	<0,001
<i>MAP3-MAP2</i>	5,25±12,83	12,48±11,5	25,63±13,39	15,551	<0,001
<i>SF3-SF2</i>	3,61±10,51	7,70±9,84	6,53±10,63	1,205	0,306
<i>BIS3-BIS2</i>	18,65±7,67	19,19±7,83	20,95±6,15	0,590	0,557
<i>SpO₂(3)- SpO₂(2)</i>	-0,03±1,58	-0,14±1,38	1,36±2,27	5,201	0,008

F-ANOVA

χ^2_{KW} - Kruskal-Wallis test

a (A vs B), b (A vs C), c (B vs C)

SAP,DAP,MAP- mmHg

SF- udari/min

SpO₂-%

Razlika *SAP3 - SAP2* je pokazala visoku statističku značajnost među ispitivanim grupama (F=30,010; p<0,001). Post hoc analizom je utvrđeno da je skok SAP-a bio značajno veći u kontrolnoj u poređenju sa A (p<0,001) i B grupom (p<0,001). Razlika između *DAP3 i DAP2* je takođe bila visoko statistički značajna među ispitivanim grupama (F=14,199; p<0,001) i to značajno veća u kontrolnoj u poređenju sa A (p<0,001) i B grupom (p<0,001). Razlika između *MAP3 i MAP2* je bila visoko statistički značajna među ispitivanim grupama (F=15,551; p<0,001). U kontrolnoj grupi je porast MAP-a bio značajno veći u poređenju sa porastom u A (p<0,001) i B grupi (p=0,002). Razlika između *SpO₂(3) i SpO₂(2)* se statistički značajno razlikovala u trima ispitivanim grupama (F=5,201; p=0,008). Razlika u saturaciji bila značajno veća u kontrolnoj u odnosu na A (p=0,017) i B (p=0,011) grupu. Razlike u porastu BIS-a i SF nije bilo (tabela 7).

Tabela 8. Vrednosti hemodinamskih varijabli, BIS-a i SpO₂ u T₄ (nakon incizije kože) po grupama

	Grupe			F/ χ_{KW}^2	p	Post Hoc
	A	B	C			
SAP	119,06±13,12	124,93±13,09	132,12±8,17	7,498	0,001	b
DAP	75,38±11,74	84,18±10,97	86,84±12,67	6,894	0,002	a,b
MAP	92,83±12,21	99,19±10,81	106,63±10,12	8,951	<0,001	b
SF	98,81±14,32	102,44±1,89	110,10±11,89	4,520	0,014	b
BIS	67,90±3,95	67,93±6,21	66,26±4,21	3,585*	0,167	
SpO₂	98,94±0,89	98,99±1,25	99,226±0,87	0,483*	0,786	

F-ANOVA

SAP,DAP,MAP- mmHg

χ_{KW}^2 - Kruskal-Wallis test

SF- udari/min

a (A vs B), b (A vs C), c (B vs C)

SpO₂-%

Pri merenju nakon izvršene hirurške incizije kože (T₄), krvni pritisci i srčana akcija su pokazali razliku visoke statističke značajnosti po grupama: SAP (F=7,498; p=0,001), DAP (F=6,894; p=0,002), MAP (F=8,951; p<0,001) i SF (F=4,520; p=0,014).. Vrednosti SAP-a bile su značajno više u kontrolnoj u poređenju sa A (p=0,001) grupom. Vrednosti DAP-a bile značajno niže u A grupi i odnosu na B (p=0,001) i C grupu (p=0,004). Vrednosti MAP-a bile značajno više u kontrolnoj u poređenju sa A grupom (p<0,001) isto kao i vrednosti SF (p=0,010). (tabela 8).

Na tabeli 9 su prikazane razlike vrednosti praćenih varijabli merenih nakon načinjene hirurške incizije na koži i nakon uvoda u anesteziju – T₄-T₂, “delta incizije” i upoređivan njihov porast po grupama

Tabela 9. Razlike u delta incizije po grupama

	Grupe			F	p
	A	B	C		
<i>SAP4-SAP2</i>	9,03±12,27	17,78±12,13	15,79±13,13	3,899	0,025
<i>DAP4-DAP2</i>	7,45±12,56	12,93±13,02	11,53±13,94	1,348	0,266
<i>MAP4-MAP2</i>	7,03±13,26	14,96±13,98	15,58±13,85	3,335	0,051
<i>SF4-SF2</i>	1,74±11,78	7,74±11,64	6,95±14,23	1,959	0,148
<i>BIS4-BIS2</i>	20,03±6,31	21,81±9,53	19,63±6,57	0,577	0,564
<i>SpO₂(4)- SpO₂(2)</i>	0,09,±1,78	-0,18±1,59	1,15±2,32	3,091	0,051

F-ANOVA
 χ_{KW}^2 - Kruskal-Wallis test
a (A vs B), b (A vs C), c (B vs C)

SAP,DAP,MAP- mmHg
SF- udari/min
SpO₂-%

Razlika *SAP4-SAP2* je bila statistički značajna među ispitivanim grupama (F=3,899; p=0,025). Dalje je utvrđeno da je razlika u SAP bila značajno veća u B grupi poređenju sa A grupom (p=0,025). Razlika u porastu MAP-a između grupe A u odnosu na B i C je bila na granici statističke značajnosti. Ostali parametri nisu pokazali značajne razlike po ispitivanim grupama (tabela 9).

Tabela 10. Vrednosti hemodinamskih varijabli, BIS-a i SpO₂ u T₅ (nakon incizije peritoneuma) po grupama

	Grupe			F/ χ_{KW}^2	p	Post Hoc
	A	B	C			
<i>SAP</i>	118,39±14,28	129,18±15,29	128,94±11,38	5,401	0,006	a,b
<i>DAP</i>	74,65±11,58	84,81±12,56	80,05±13,54	4,855	0,010	a
<i>MAP</i>	91,93±12,84	101,52±14,12	101,05±9,89	5,087	0,009	a,b
<i>SF</i>	96,61±12,76	100,96±12,76	105,89±10,63	3,410	0,038	b
<i>BIS</i>	65,5±4,75	66,85±6,32	63,89±5,48	3,585*	0,167	
<i>SpO₂</i>	98,58±1,112	98,67±1,27	98,63±1,01	0,483*	0,786	

F-ANOVA
 χ_{KW}^2 - Kruskal-Wallis test
a (A vs B), b (A vs C), c (B vs C)

SAP,DAP,MAP- mmHg
SF- udari/min
SpO₂-%

Svi parametri, izuzev BIS i SpO₂, mereni u vremenu T₅ (nakon incizije peritoneuma) su pokazali statistički značajnu razliku u ispitivanim grupama: SAP (F=5,401; p=0,006), DAP (F=4,855; p=0,010), MAP (F=5,087; p=0,009), SF (F=3,410; p=0,038). Vrednosti SAP-a bile su značajno niže u A grupi u poređenju sa B (p=0,012) i C grupom (p=0,031). Vrednosti DAP-a bile značajno niže u A grupi u odnosu na B (p=0,007). Vrednosti MAP-a bile značajno niže u A u poređenju sa druge dve grupe: B (p=0,015) i C (p=0,042). SF je bila značajno viša u kontrolnoj u poređenju sa A grupom (p=0,030) (tabela 10).

Praćeni parametri, svi izuzev DAP i SpO₂, mereni u vremenu T₆ (porodaj) su pokazali statistički značajnu razliku u ispitivanim grupama: SAP (F=5,843; p=0,004), MAP (F=5,906; p=0,004), SF (F=3,619; p=0,032) i BIS (F=8,402; p=0,015). Vrednosti SAP-a bile su značajno niže u A grupi u poređenju sa B (p=0,006) i C grupom (p=0,039). Vrednosti MAP-a bile značajno niže u A u poređenju sa B grupom (p=0,004). SF je bila značajno viša u kontrolnoj u poređenju sa A grupom (p=0,030). BIS je bio značajno viši u grupi B u poređenju sa grupom A (p=0,010) i grupom C (p=0,006) (tabela 11).

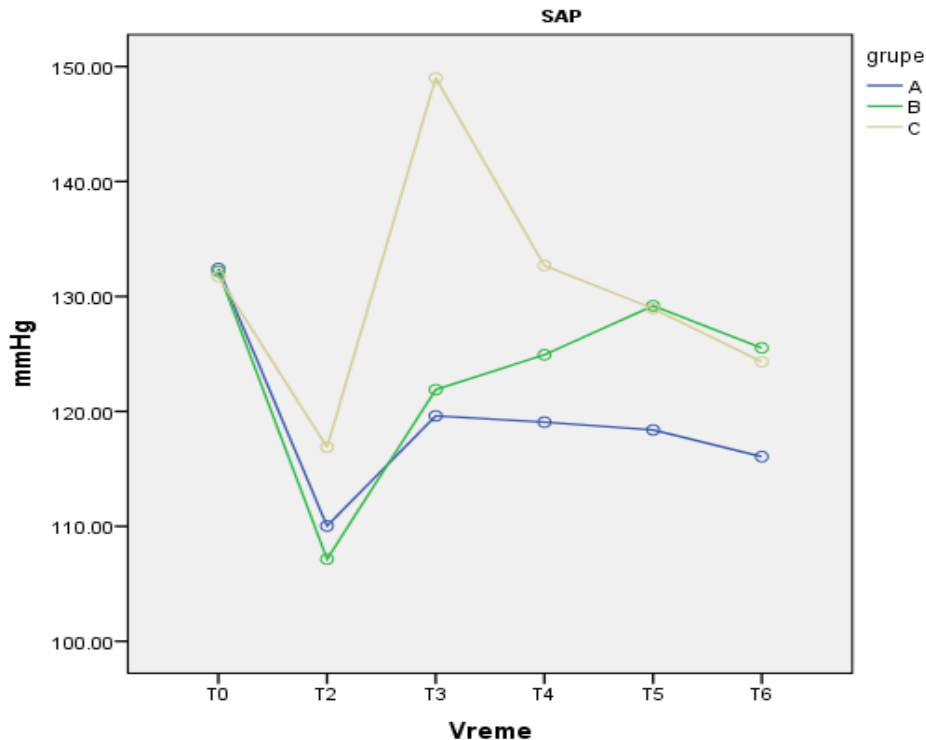
Tabela 11. . Vrednosti hemodinamskih varijabli, BIS-a i SpO₂ u T₆ (porodaj) po grupama

	Grupe			F/ * χ_{KW}^2	p	Post Hoc
	A	B	C			
SAP	116,06±13,93	125,52±9,08	124,31±9,26	5,843	0,004	a,b
DAP	68,55±9,99	76,29±12,82	73,05±16,55	2,663	0,076	
MAP	86,52±11,93	97,37±12,20	94,53±13,53	5,906	0,004	a
SF	91,61±11,59	93,11±11,59	100,95±10,88	3,619	0,032	b
BIS	59,65±6,85	64,00±5,29	58,59±7,42	8,402*	0,015	a,c
SpO₂	98,35±1,47	98,29±1,32	98,11±0,99	2,395*	0,302	

F-ANOVA
 χ_{KW}^2 - Kruskal-Wallis test
a (A vs B), b (A vs C), c (B vs C)

SAP,DAP,MAP- mmHg
SF- udari/min
SpO₂-%

Kombinovanom analizom varijanse ocenjen je uticaj tri terapijska pristupa (u tri grupe) na vrednosti SAP merenih u 6 vremena (pre početka intervencije, posle uvoda u anesteziju, posle intubacije, posle incizije kože, posle incizije peritoneuma i posle porođaja). Bilo je značajne interakcije između ispitivanih grupa i vremena, Vilksov lambda = 0,312, $F(5,77) = 11,045$; $p < 0,001$, parcijalno eta kvadrat = 0,441. Utvrđen je i značajan uticaj vremena Vilksov lambda = 0,142, $F(5,77) = 84,862$, $p < 0,001$, parcijalno eta kvadrat = 0,858, pri čemu je zabeleženo u sve tri grupe smanjenje SAP-a posle uvoda u anesteziju, rast nakon intubacije i relativno odžavanje nakon toga. Zaseban uticaj grupa (upotrebe remifentanila) na sistolni krvni pritisak je bio značajan $F(2,77)=7,451$; $p=0,001$, naime skok SAP-a je bio najveći u C grupi posle vremena T₂.

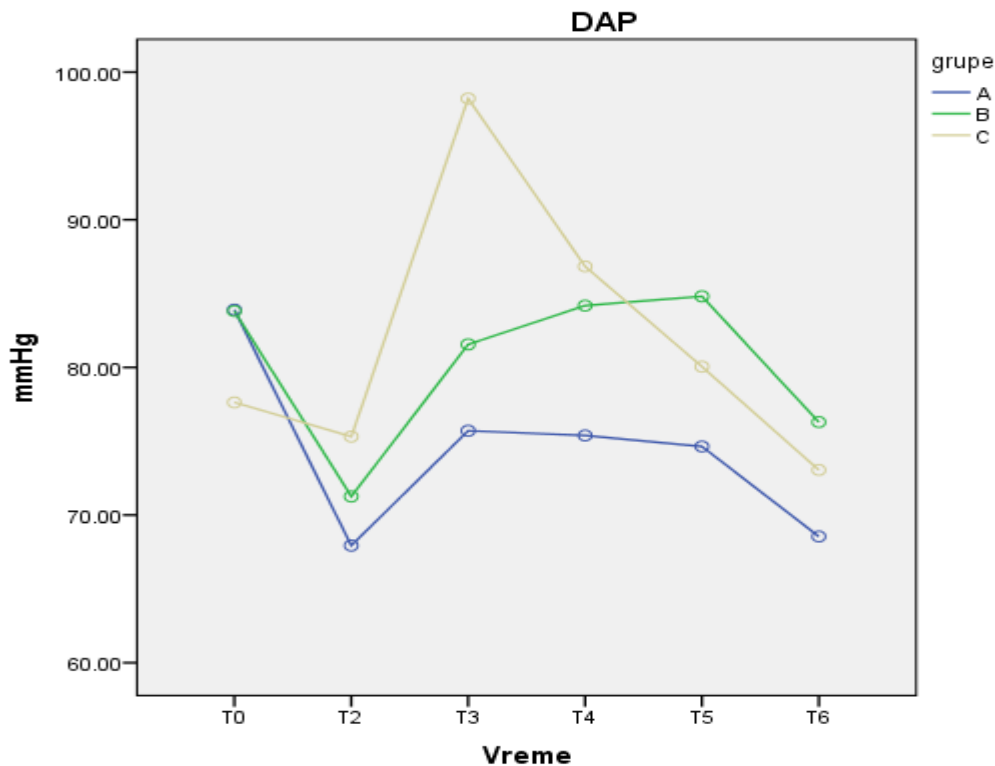


T0 - bazalne vrednosti T4 - merenje nakon incizije kože
T2 - merenje nakon uvoda T5 - merenje nakon incizije peritoneuma
T3 - merenje nakon intubacije T6 - merenje pri ekstrakciji neonatusa

Grafikon 1. Analiza SAP po grupama tokom operacije

Kombinovanom analizom varijanse analiziran je uticaj grupa na vrednosti DAP merenog u 6 vremena (pre početka intervencije, posle uvoda u anesteziju, posle

intubacije, posle incizije kože, posle incizije peritoneuma i posle porođaja). Bilo je značajne interakcije između ispitivanih grupa i vremena, Vilksov lambda = 0,369, $F(5,77) = 9,037$; $p < 0,001$, parcijalno eta kvadrat = 0,392. Utvrđen je i značajan uticaj vremena -Vilksov lambda = 0,674, $F(5,77) = 28,391$, parcijalno eta kvadrat = 0,674, pri čemu je zabeleženo u sve tri grupe smanjenje DAP-a posle uvida u anesteziju, rast posle intubacije i relativno odžavanje i pad nakon toga. Zaseban uticaj grupa (upotrebe remifentanila) na DAP je bio značajan $F(2,77)=5,283$; $p=0,007$, pri čemu je u C grupi rast i pad DAP-a bio izraženiji nego u druge dve grupe.

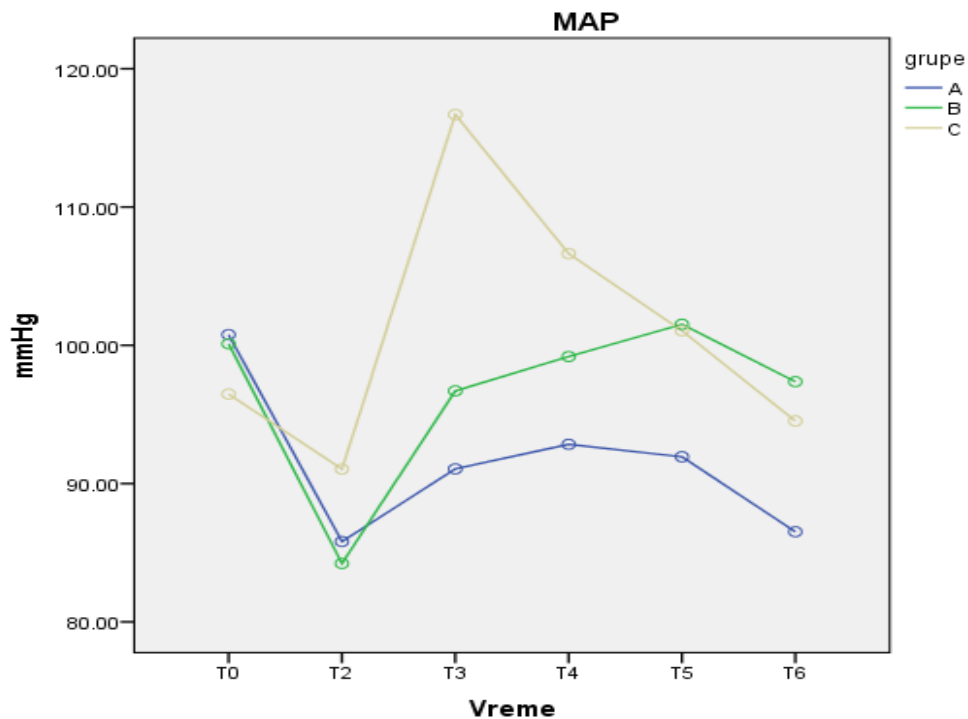


T0 - bazalne vrednosti
T2 - merenje nakon uvida
T3 - merenje nakon intubacije
T4 - merenje nakon incizije kože
T5 - merenje nakon incizije peritoneuma
T6 - merenje pri ekstrakciji neonatusa

Grafikon 2. Analiza DAP po grupama tokom operacije

Kombinovanom analizom varijanse analiziran je uticaj grupa na vrednosti MAP merenog u 6 vremena (pre početka intervencije, posle uvida u anesteziju, posle intubacije, posle incizije kože, posle incizije peritoneuma i posle porođaja). Bilo je značajne interakcije između ispitivanih grupa i vremena, Vilksov lambda=0,369,

$F(5,77)=8,036$; $p<0,001$, parcijalno eta kvadrat = 0,365. Utvrđen je i značajan uticaj vremena -Vilksov lambda = 0,326, $F(5,77) = 22,870$ parcijalno eta kvadrat = 0,620, pri čemu je zabeleženo u sve tri grupe smanjenje MAP-a posle uvoda u anesteziju, rasta posle intubacije, a potom pada u C grupi i relativnog rasta i odžavanja nakon toga u A i B grupi. Zaseban uticaj grupa (upotrebe remifentanila) na srednji arterijski krvni pritisak je bio značajan $F(2,77)=6,664$; $p=0,002$, u C grupi je rast i pad MAP-a bio izraženiji.

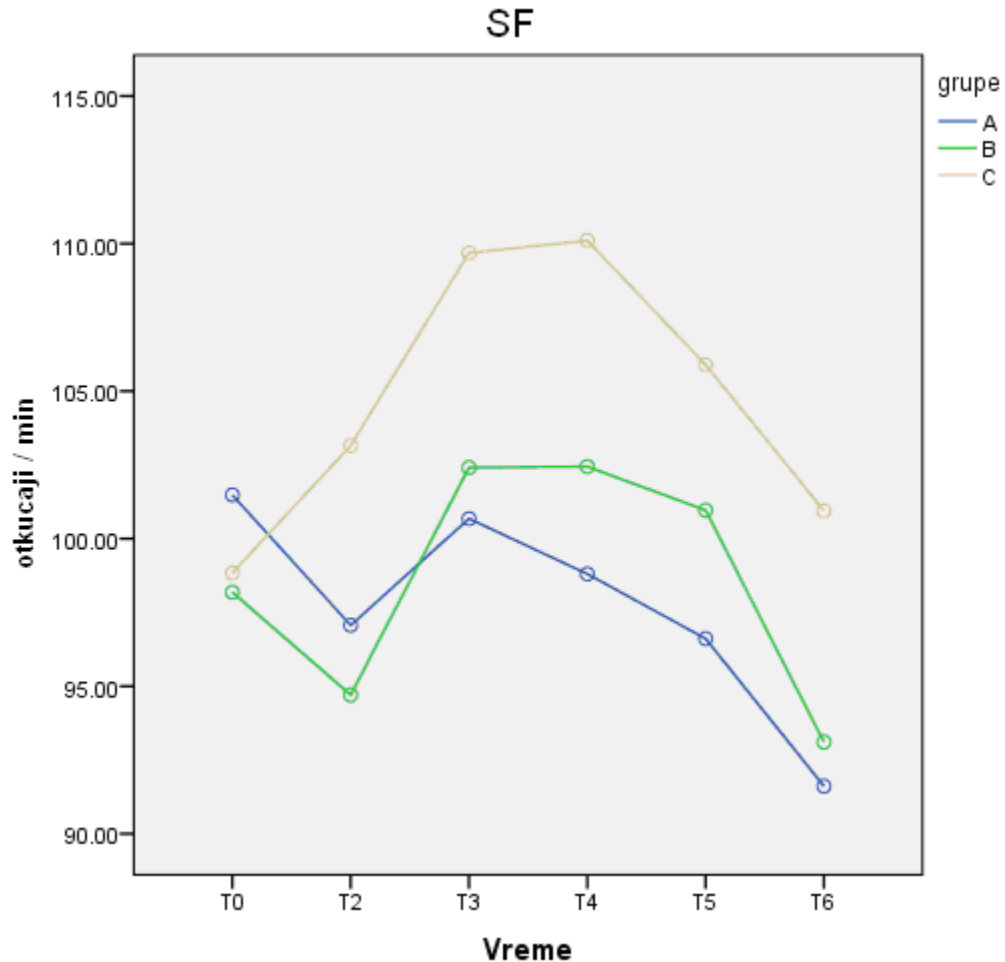


T0 - bazalne vrednosti T4 - merenje nakon incizije kože
T2 - merenje nakon uvoda T5 - merenje nakon incizije peritoneuma
T3 - merenje nakon intubacije T6 - merenje pri ekstrakciji neonatusa

Grafikon 3. Analiza MAP po grupama tokom operacije

Kombinovanom analizom varijanse ocenjen je uticaj grupa na vrednosti SF merene u 6 vremena (pre početka intervencije, posle uvoda u anesteziju, posle intubacije, posle incizije kože, posle incizije peritoneuma i posle porođaja). Nije postojala značajna interakcija između ispitivanih grupa i vremena, Vilksov lambda = 0,834, $F(5,77) = 1,329$; $p=0,221$, parcijalno eta kvadrat = 0,365. Utvrđen je značajan uticaj vremena -Vilksov lambda = 0,582, $F(5,77) = 10,065$, $p<0,001$, parcijalno eta kvadrat = 0,418, Zaseban

uticaj grupa (upotreba remifentanila) na SF je bio značajan $F(2,77) = 4,086$; $p = 0,021$, pri čemu je u A i B grupi zabeleženo smanjenje SF posle uvida u anesteziju, a porast u C grupi. Posle intubacije SF je bila najviša u C grupi.

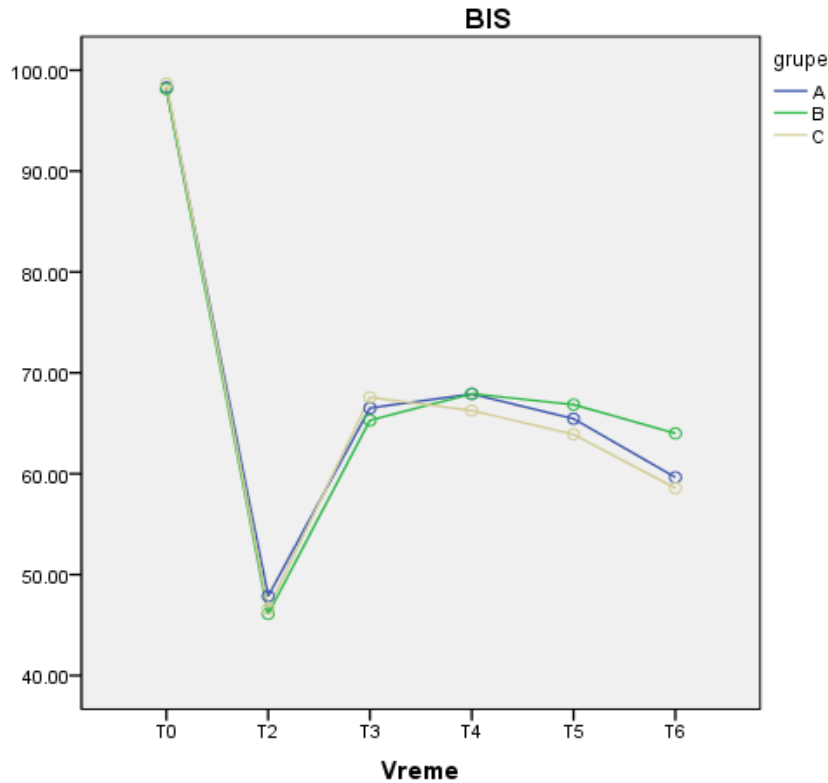


T0 - bazalne vrednosti	T4 - merenje nakon incizije kože
T2 - merenje nakon uvida	T5 - merenje nakon incizije peritoneuma
T3 - merenje nakon intubacije	T6 - merenje pri ekstrakciji neonatusa

Grafikon 4. Analiza SF po grupama tokom operacije

Kombinovanom analizom varijanse ispitan je uticaj grupa na vrednosti BIS-a u 6 vremena (pre početka intervencije, posle uvida u anesteziju, posle intubacije, posle incizije kože, posle incizije peritoneuma i posle porođaja). Nije postojala značajna interakcija između ispitivanih grupa i vremena, Vilksov lambda = 0,794, $F(5,77) = 1,713$; $p=0,083$, parcijalno eta kvadrat = 0,109. Postojao je značajan uticaj vremena -Vilksov lambda = 0,007, $F(5,77) = 1905,898$, $p<0,001$, parcijalno eta kvadrat = 0,993. Zaseban

uticaj među grupama nije bio značajan $F(2,77)=0,880$ $p=0,419$, parcijalno eta kvadrat = 0,023.



T0 - bazalne vrednosti T4 - merenje nakon incizije kože
T2 - merenje nakon uvoda T5 - merenje nakon incizije peritoneuma
T3 - merenje nakon intubacije T6 - merenje pri ekstrakciji neonatusa

Grafikon 5 . Analiza BISa po grupama tokom operacije

Na tabeli 12 su prikazane vrednosti praćenih varijabli u vremenima T7 (srednja vrednost navedenih varijabli merenih na 2,5 min od porođaja do detamponade uterusa), T8 (merenje nakon detamponade uterusa) i T9 (merenje nakon ušivanja reza na koži). U ovom periodu operacije – od klemovanja pupčanika do ušivanja reza na koži, nije bilo statistički značajnih razlika među grupama u praćenim varijablama.

Tabela 12. Vrednosti hemodinamskih varijabli, BIS-a i SpO₂ izmerenih u vremenima T7, T8, T9

	Grupe			F/ * χ_{KW}	P
	A	B	C		
<i>SAP7</i>	108,03±9,92	108,48±9,18	105,47±9,18	1,023*	0,600
<i>DAP7</i>	58,81±9,89	60,26±7,45	55,21±7,24	2,029	0,139
<i>MAP7</i>	76,22±8,68	77,48±9,17	73,37±8,81	2,203*	0,332
<i>SF7</i>	83,58±10,53	84,96±11,17	83,05±10,31	0,206	0,814
<i>BIS7</i>	57,32±4,09	56,70±4,43	55,05±5,46	1,787*	0,409
<i>SpO₂7</i>	98,09±1,47	98,29±1,23	98,16±0,89	0,923*	0,630
<i>SAP8</i>	108,71±11,08	111,93±11,22	111,16±8,98	0,713	0,493
<i>DAP8</i>	59,09±11,98	65,48±11,43	56,37±8,55	4,321	0,107
<i>MAP8</i>	78,03±12,10	82,37±11,48	76,42±9,34	1,788	0,174
<i>SF8</i>	82,58±11,73	86,37±11,59	85,37±9,44	2,426*	0,297
<i>BIS8</i>	58,48±4,28	60,04±5,30	59,63±5,50	2,191*	0,334
<i>SpO₂8</i>	98,26±1,26	98,33±0,92	98,37±0,76	0,012*	0,994
<i>SAP9</i>	108,12±10,46	109,29±7,89	109,31±4,46	0,180	0,836
<i>DAP9</i>	61,23±10,86	63,78±8,85	61,68±9,05	0,533	0,589
<i>MAP9</i>	78,00±10,24	80,33±8,47	78,89±7,00	0,496	0,611
<i>SF9</i>	74,45±10,97	74,77±13,01	73,89±9,75	0,033	0,967
<i>BIS9</i>	65,23,97±7,52	64,81±4,44	64,32±2,49	1,368*	0,505
<i>SpO₂9</i>	98,35±1,52	98,33±0,92	94,32±2,49	1,118*	0,572

F-ANOVA

χ_{KW}^2 - Kruskal-Wallis test

a (A vs B), b (A vs C), c (B vs C)

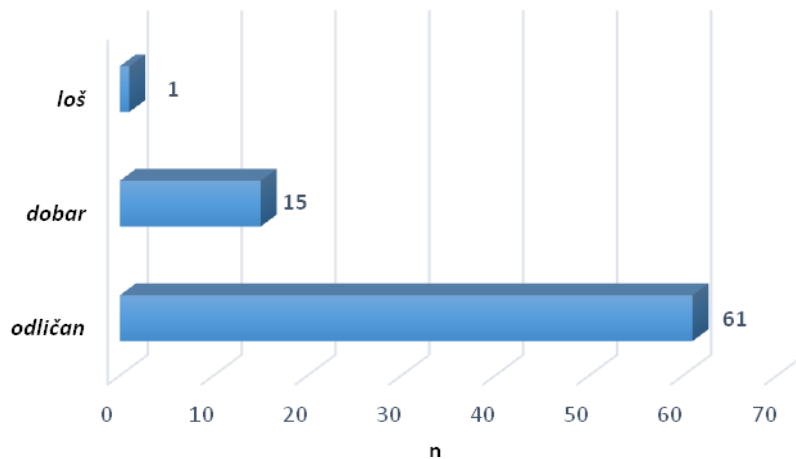
SAP,DAP,MAP- mmHg

SF- udari/min

SpO₂-%

4.2.2. Postignuti uslovi intubacije

Kod najvećeg broja ispitanica skor intubacije je bio odličan – 61 (79,2%), 15 (19,5%) ispitanica je imalo dobar skor, a kod jedne (1,3%) ispitanice skor je bio loš (Grafikon 6).



Grafikon 6. Skor intubacije

Tabela 13. Skor intubacije po grupama

Skor intubacije	Grupe			χ^2	p
	A n(%)	B n(%)	C n(%)		
Loš	0 (0,0)	0(0,0)	1(5,3)		
Dobar	2 (6,5)	5(18,5)	8(42,1)	13,276	0,010
Odličan	29 (93,5)	22(81,5)	10(52,6)		

χ^2 Hi kvadrat test

Skor intubacije je pokazao statistički značajnu razliku među trima ispitivanim grupama ($\chi^2=13,276$; $p=0,010$). Dobar skor je bio značajno zastupljeniji u kontrolnoj grupi ($\chi^2=5,617$; $p=0,017$), dok je odličan skor bio najzastupljeniji u A grupi ($\chi^2=6,471$; $p=0,011$) (tabela 13).

4.2.3. Intraoperativna potrošnja anestetika i remifentanila

Tabela 14. prikazuje doze tiopentona koje su bile potrebne da na uvodu u anesteziju vrednost BIS-a padne ispod 60, koncentracije sevoflurana koje su bile potrebne da se održi adekvatni nivo anestezije tokom I-D perioda i tokom perioda od porođaja do kraja operacije, doze remifentanila koje su bile potrebne da održe adekvatni nivo analgezije tokom perioda od porođaja do kraja operacije. Prikazana je takođe potrošnja

remifentanila do porođaja u grupama A i B, kao i dužina vremenskog intervala proteklog od prestanka aplikovanja remifentanila do porođaja (u grupi A to je vreme od zaustavljanja infuzije remifentanila nakon načinjene incizije kože do porođaja; u grupi B je to vreme od aplikovanja bolusa remifentanila do porođaja).

Tabela 14. Potrošnja anestetika/remifentanila po grupama

	<i>Grupe</i>			$\chi_{KW}^2 / F^* / Z^{**}$	<i>p</i>
	A	B	C		
Tiopenton –indukcija (mg/kg)	4,74±0,64	4,72±0,62	5,63±0,72	13,495*	<0,001
Remifentanil – potrošnja tokom I-D perioda (µg)	129,32±42,57	82,59±9,44	/	5,297**	<0,001
Interval kraj RF-D (min)	4,06±0,96	9,22±1,76	/	6,297**	<0,001
Remifentanil (od D do kraja) (µg/kg/min)	0,14±0,02	0,17±0,03	0,17±0,05	15,662	<0,001
Sevofluran tokom I-D (vol%)	1,29±0,24	1,50±0,00	1,59±0,17	27,890	<0,001
Sevofluran (od D do kraja) (vol%)	0,89±0,10	0,97±0,10	1,01±0,15	11,148	0,004

χ_{KW}^2 - Kruskal-Wallis test, Z – Mann Whiney test F- ANOVA
 I-D period – vremenski interval od indukcije do porođaja
 RF-D – vremenski interval od prestanka davanja remifentanila do porođaja
 D do kraja – potrošnja od porođaja do kraja operacije

Potrošnja tiopentona se značajno razlikovala među ispitivanim grupama ($Z=13,495$; $p<0,001$). Značajno veće doze tiopentona su upotrebljene u kontrolnoj u poređenju sa A i ($p<0,001$) i B ($p<0,001$) grupom.

Potrošnja remifentanila tokom I-D perioda je bila značajno veća u grupi A (bolus plus infuzija) u poređenju sa B grupom (samo bolus) ($Z=5,297$; $p<0,001$). Vremenski interval od prestanka aplikovanja remifentanila do porođaja je bio značajno duži u grupi B u poređenju sa grupom A ($Z=6,297$; $p<0,001$). Prosečna doza remifentanila u periodu od porođaja do kraja operacije se značajno razlikovala po ispitivanim grupama ($\chi_{KW}^2=15,662$; $p<0,001$). Značajno manja doza je upotrebljena u A grupi u poređenju sa B ($p<0,001$) i C grupom ($p=0,018$).

Prosečna koncentracija sevoflurana korišćena tokom I-D perioda se značajno razlikovala po grupama ($\chi_{KW}^2=27.890$; $p<0,001$); u grupi A je bila značajno manja u odnosu na B ($p<0,001$) i C grupu ($p<0,001$), a u B grupi značajno manja u poređenju sa C grupom ($p=0,005$). Prosečna koncentracija sevoflurana korišćena u periodu od porođaja do kraja operacije se značajno razlikovala po grupama ($\chi_{KW}^2=11,148$; $p=0,004$). Post hoc analizom je utvrđeno da je bila značajno manja u A u odnosu na B ($p=0,008$) i C grupu ($p<0,004$).

4.2.4. Opšte napomene

Intraoperativni gubitak krvi (oko 500ml) i potrošnja uterotonika (5-10 IU oxitocina) su bili u uobičajenim okvirima i nisu se razlikovali među grupama. Nisu zabeležene epizode hipotenzije ni bradikardije, tako da nije bilo potrebe za intraoperativnim aplikovanjem fenilefrina i/ili atropina.

4.3. Period buđenja iz anestezije i neposrednog postoperativnog toka

U tabeli 15 su prikazani vremenski intervali protekli od završetka rada operatora i prekida aplikovanja sevoflurana i azotnog oksidula do pojave adekvatnog disanja (prema kriterijumima: $SpO_2 >92\%$, respiratorna frekvenca $>10/min$, ET $PCO_2 <45 mmHg$), reagovanja pacijentkinja na verbalne komande (otvaranje očiju) i ekstubacije. Iako su sva tri intervala bila najkraća u grupi A, statistički značajnih razlika među grupama nije bilo ($\chi_{KW}^2=2,410$; $p=0,300$ za interval do uspostavljanja adekvatne respiracije, $\chi_{KW}^2=3,685$; $p=0,158$ za interval do otvaranja očiju, $\chi_{KW}^2=3,384$; $p=0,184$ za interval do ekstubacije). Infuzija ramifentanila (u niskoj dozi) nije uticala na produženje perioda buđenja. Nije zabeležana pojava kašlja, laringo- i bronhospoazma

Tabela 15. Period buđenja i ekstubacije

Interval (u sekundama) od završetka šivenja kože do:	Grupe			χ_{KW}^2	p
	A	B	C		
uspostavljanja adekvatne resp. otvaranja očiju	58,23±32,57	65,56±38,01	76,84±41,07	2,410	0,300
ekstubacije	87,26±42,38	92,96±49,98	115,26±47,18	3,685	0,158
	88,87±40,28	94,81±48,62	115,26±47,18	3,384	0,184

χ_{KW}^2 - Kruskal-Wallis test

Tabela 16 predstavlja prikaz kretanja hemodinamskih varijabli, BIS-a i SpO₂ merenih u vremenima T10 (30 s nakon ekstubacije), T11 (5 minuta nakon ekstubacije), T12 (15 minuta nakon ekstubacije), T13 (30 minuta nakon ekstubacije, T 14 (60 minuta nakon ekstubacije i T 15 (120 minuta nakon ekstubacije). Značajnih razlika po grupama nije bilo, niti odstupanja od normalnih vrednosti.

Tabela 16. Vrednosti hemodinamskih varijabli, BIS-a i SpO₂ izmerenih u vremenima T10-T15 po grupama

	Grupe			F/ χ_{KW}^*	p
	A	B	C		
<i>SAP10</i>	119,52±10,80	119,04±7,51	118,68±5,27	0,058	0,943
<i>DAP10</i>	70,45±12,89	74,26±8,55	69,32±10,17	1,396	0,254
<i>MAP10</i>	91,32±12,36	89,89±8,98	87,58±7,34	0,789	0,454
<i>SF10</i>	81,68±13,74	83,67±13,67	78,31±9,09	0,986	0,378
<i>BIS10</i>	83,97±4,75	83,04±5,63	85,21±5,69	1,100*	0,557
<i>SpO₂ 10</i>	96,48±1,50	96,63±1,41	95,89±1,24	4,505*	0,105
<i>SAP11</i>	124,84±12,55	126,15±7,36	127,63±6,35	0,502	0,608
<i>DAP11</i>	74,19±13,41	76,67±8,27	77,94±10,05	0,762	0,470
<i>MAP11</i>	93,74±12,42	94,78±9,07	94,37±10,53	0,067	0,936
<i>SF11</i>	83,13±13,29	80,26±11,94	83,05±11,04	0,468	0,628
<i>BIS11</i>	93,94±2,02	93,37±2,49	93,37±1,83	0,292	0,710
<i>SpO₂ 11</i>	96,19±1,79	95,96±0,94	96,26±0,73	1,386*	0,500
<i>SAP12</i>	127,23±9,74	123,78±9,85	126,37±6,60	1,079	0,345

	A	B	C	F/ χ_{KW}^2	p
DAPI2	74,65±9,81	71,78±6,95	74,26±9,36	0,851	0,431
MAPI2	93,68±11,37	90,07±7,89	92,68±9,44	1,011	0,369
SFI2	81,03±11,24	79,96±10,09	81,26±8,49	0,115	0,891
BISI2	96,87±0,92	96,82±0,96	96,74±0,81	0,529*	0,768
SpO₂ 12	96,23±1,09	96,56±0,93	96,37±0,68	1,452*	0,484
SAPI3	124,29±11,09	120,59±8,51	121,21±6,44	1,344	0,812
DAPI3	75,00±11,08	71,26±7,81	71,37±8,21	1,445	0,740
MAPI3	92,71±12,53	87,04±6,54	87,58±7,68	2,974	0,057
SFI3	78,81±11,19	76,74±9,82	77,37±6,79	0,966*	0,617
BISI3	97,94±0,81	97,59±0,57	97,58±0,51	0,735	0,725
SpO₂ 13	96,55±1,15	96,85±0,66	96,48±0,61	2,506*	0,286
SAPI4	118,58±8,29	116,00±7,07	116,84±5,19	2,792*	0,248
DAPI4	70,87±7,97	71,81±6,28	75,26±7,60	4,996	0,900
MAPI4	87,35±9,02	88,44±5,79	85,16±8,04	1,006	0,371
SFI4	78,23±8,54	80,89±9,22	77,00±5,52	0,857	0,414
BISI4	97,87±0,72	98,00±0,39	97,84±0,37	1,224	0,542
SpO₂ 14	96,52±1,06	97,15±0,95	97,11±0,32	7,490*	0,204
SAPI5	117,74±10,07	111,00±21,22	115,53±6,13	3,013*	0,222
DAPI5	71,19±10,16	71,52±8,22	66,32±8,06	2,233	0,114
MAPI5	86,84±12,03	87,00±7,39	86,00±9,24	0,062	0,939
SFI5	77,74±8,19	78,48±6,61	74,89±5,24	4,546*	0,103
BISI5	97,97±0,75	98,00±0,48	97,89±0,32	1,682*	0,431
SpO₂ 15	96,90±0,87	97,52±0,51	97,47±0,51	10,334*	0,606

F-ANOVA; χ_{KW}^2 - Kruskal-Wallis test; a (A vs B), b (A vs C), c (B vs C);
SAP,DAP,MAP- mmHg ; SF- udari/min ; SpO₂-%

Intenzitet postoperativnog bola kod porodilja gradiran prema verbalnoj skali (VRS) od 0 do 2, određivan u petom, petnaestom, tridesetom, šezdesetom i sto dvadesetom minutu po ekstubaciji, i distribucija po grupama prikazani su u tabeli 17. U svim ispitivanim vremenima distribucija skora po grupama je imala statistički značajnu

razliku: VRS5 ($\chi^2=21,501$; $p<0,001$), VRS15 ($\chi^2=13,247$; $p=0,001$), VRS30 ($\chi^2=17,352$; $p<0,001$), VRS60 ($\chi^2=7,935$; $p=0,019$) i VRS120 ($\chi^2=27,643$; $p<0,001$).

Intenzitet postoperativnog bola kod porodilja gradiran prema numeričkoj skali (NRS) od 0 do 10, određivan u petom, petnaestom, tridesetom, šezdesetom i sto dvadesetom minutu po ekstubaciji, i distribucija po grupama prikazani su u tabeli 18. Nije utvrđena statistički značajna razlika u vrednostima skorova po grupama

Tabela 17. Distribucija VRS skora po grupama -mereno u 5, 15, 30, 60 i 120 minutu

	skor	Grupe			χ^2	p
		A n (%)	B n (%)	C n (%)		
VRS5	0	1 (3,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	21,501	<0,001
	1	19 (61,3)	6 (22,2)	1 (5,3)		
	2	11 (35,5)	21 (77,8)	18 (94,7)		
VRS15	1	8 (25,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	13,247	0,001
	2	23 (74,2)	27 (100,0)	19 (100,0)		
VRS30	1	25 (80,6)	8 (29,6)	7 (36,8)	17,352	<0,001
	2	6 (19,4)	19 (70,4)	12 (63,2)		
VRS60	0	5 (16,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	7,935	0,019
	1	26 (83,9)	27 (100,0)	19 (100,0)		
VRS120	0	15 (48,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	27,643	<0,001
	1	16 (51,6)	27 (100,0)	19 (100,0)		

χ^2 Hi kvadrat test

Tabela 18. Distribucija NRS skora po grupama -mereno u 5, 15, 30, 60 i 120 minutu

	skor	Grupe			χ^2	p
		A n (%)	B n (%)	C n (%)		
<i>NRS5</i>	0	1 (3,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	14,777	0,254
	1	0 (0,0)	1 (3,7)	0 (0,0)		
	2	3 (9,7)	1 (3,7)	0 (0,0)		
	3	8 (25,8)	3 (11,1)	1 (5,3)		
	4	14 (45,2)	10 (37,0)	10 (52,6)		
	5	5 (16,1)	11 (40,7)	7 (36,8)		
	6	0 (0,0)	1 (3,7)	1 (5,3)		
<i>NRS15</i>	2	1 (3,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	6,192	0,402
	4	16 (51,6)	9 (33,3)	6 (31,6)		
	5	12 (38,7)	15 (55,6)	9 (47,4)		
	6	2 (6,5)	3 (11,1)	4 (21,1)		
<i>NRS30</i>	2	1 (3,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	7,095	0,312
	3	12 (38,7)	5 (18,5)	6 (31,6)		
	4	18 (58,1)	20 (74,1)	11 (57,9)		
	5	0 (0,0)	2 (7,4)	2 (10,5)		
<i>NRS60</i>	1	1 (3,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	8,489	0,075
	2	13 (41,9)	12 (44,4)	2 (10,5)		
	3	17 (54,8)	15 (55,6)	17 (89,5)		
<i>NRS120</i>	1	3 (9,7)	5 (18,5)	1 (5,3)	9,389	0,052
	2	24 (77,4)	14 (51,9)	9 (47,4)		
	3	4 (12,9)	8 (29,6)	9 (47,4)		

χ^2 Hi kvadrat test

Distribucija bihevioralnih skorova (bodovanih na osnovu verbalnih i bihevioralnih manifestacija bola) po grupama, određivanih u petom, petnaestom, tridesetom, šezdesetom i sto dvadesetom minutu po ekstubaciji, prikazana je u tabeli 19. U 5, 15. i 30. minutu nije postojala statistički značajna razlika u distribuciji skora, a u 60. i 120. minutu skorovi su bili nula u svim grupama.

Tabela 19. Distribucija bihevioralnih skorova (BPS) po grupama -mereno u 5, 15, 30, 60 i 120 minutu

	Grupe				χ^2	p
	skor	A n(%)	B n(%)	C n(%)		
BPS 5	0	9 (29,0)	8 (29,6)	2 (10,5)	4,750	0,314
	1	22 (71,0)	18 (66,7)	17 (89,5)		
	2	0 (0,0)	1 (3,7)	0 (0,0)		
BPS 15	0	1 (3,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	3,047	0,550
	1	29 (93,5)	27 (100,0)	19 (100,0)		
	2	1 (3,2)	0 (0,0)	(0,0)		
BPS 30	0	20 (64,5)	12 (44,4)	10 (52,6)	2,382	0,304
	1	11 (35,5)	15 (55,6)	9 (47,4)		
BPS 60	0	31 (100,0)	27 (100,0)	19 (100,0)	/	/
BPS 120	0	31 (100,0)	27 (100,0)	19 (100,0)	/	/

χ^2 Hi kvadrat test

Tabela 20. Distribucija skora sedacije (SGS) po grupama - mereno u 5, 15, 30, 60 i 120 minutu

	Grupe				χ^2	p
	skor	A n (%)	B n (%)	C n (%)		
SGS 5	2	12 (38,7)	9 (33,3)	4 (21,1)	1,689	0,430
	3	19 (61,3)	18 (66,7)	15 (78,9)		
SGS 15	2	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)	3,093	0,213
	3	31 (100,0)	27 (100,0)	18 (94,7)		
SGS 30	2	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (21,1)	12,880	0,002
	3	31 (100,0)	27 (100,0)	15 (78,9)		
SGS 60	2	14 (45,2)	8 (29,6)	12 (63,2)	5,105	0,078
	3	17 (54,8)	19 (70,4)	7 (36,8)		
SGS 120	2	2 (6,5)	0 (0,0)	4 (21,1)	7,009	0,030
	3	29 (93,5)	27 (100,0)	15 (78,9)		

χ^2 Hi kvadrat test

Gradirani stepen sedacije (od 0 do 3) i njegova distribucija po grupama, određivano u petom, petnaestom, tridesetom, šezdesetom i sto dvadesetom minutu po ekstubaciji, prikazana je u tabeli 20. Distribucija vrednosti skora sedacije se značajno razlikovala među ispitivanim grupama u 30. minutu ($\chi^2=12,880$; $p=0,002$) i 120. minutu ($\chi^2=7,009$; $p=0,030$). U 30. minutu skor 3 je bio značajno zastupljeniji u A i B grupi u odnosu na C grupu, što je slučaj i u 120. minutu.

Tabela 21. prikazuje potrošnju analgetika. Ukupna potrošnja morfina predstavlja zbir doza datih 30 min pre predviđenog kraja operacije i bolusa datih u neposrednom postoperativnom toku na zahtev porodilja, ako je intenzitet bola bio >4 na NRS (2 mg na 3 minuta, tako da ukupna doza morfina datog intra i neposredno postoperativno ne pređe 0,2 mg/kg). Beleženo je i vreme prvog zahteva porodilja za analgetikom u odnosu na trenutak ekstubacije. U slučajevima gde je perzistirao bol intenziteta >4 na NRS, dodavan je nesteroidni antiinflamatorni analgetik i beleženo vreme njegovog aplikovanja, takođe u odnosu na trenutak ekstubacije.

Tabela 21. Potrošnja analgetika po grupama

	Grupe			χ_{KW}^2	p
	A	B	C		
Ukupna potrošnja morfina (mg/kg)	0,17±0,03	0,17±0,01	0,18±0,01	1,860	0,165
Morfin vreme postop.doze (min.)	10,20±6,20	9,17±4,16	7,66±3,19	1,374	0,503
NSAIL vreme postop. doze (min)	19,55±5,96	19,72±7,37	18,67±5,49	0,542	0,763

χ_{KW}^2 - Kruskal-Wallis test

NSAIL – nesteroidni antiinflamatorni lek

Ukupna potrošnja morfina se nije značajno razlikovala po grupama ($\chi_{KW}^2=1,860$; $p=0,165$). I ostali parametri nisu se značajno razlikovali među ispitivanim grupama: vreme zahteva za prvom postoperativnom dozom morfina ($\chi_{KW}^2=1,374$; $p=0,503$), vreme aplikovanja NSAIL ($\chi_{KW}^2=0,542$; $p=0,763$).

Pojava drhtavice, mučnine i povraćanja u prvih 120 minuta nakon ekstubacije porodilja je gradirana i distribucija po grupama prikazana na tabeli 22., kao i upotrebljeni medikamenti za njihovo saniranje – magnezijum sulfat i metoklopramid. Pojava postoperativnih reakcija je bila ujednačena među grupama, nije bilo statistički značajne

razlike u pojavi i intenzitetu drhtavice ($\chi^2=0,998$; $p=0,607$) i mučnine i povraćanja ($\chi^2=4,049$; $p=0,399$). Među grupama nije bilo značajne razlike ni u potrošnji magnezijum sulfata ($\chi^2=0,998$; $p=0,607$) i metoklopramida ($\chi^2=0,795$; $p=0,672$).

Tabela 22. Postoperativne reakcije i potrošnja lekova po grupama

skor	Grupe			χ^2	p
	A n (%)	B n (%)	C n (%)		
Drhtavica					
0	24 (77,4)	23 (85,2)	14 (73,7)	0,998	0,607
1	7 (22,6)	4 (14,8)	5 (26,3)		
PONV					
0	25 (80,6)	18 (66,7)	14 (73,7)	4,049	0,399
1	1 (3,2)	3 (11,1)	0 (0,0)		
2	5 (16,1)	6 (22,2)	5 (26,3)		
Magnezijum sulfat potrošnja					
nema	24 (77,4)	23 (85,2)	14 (73,7)	0,998	0,607
2 mg	7 (22,6)	4 (14,8)	5 (26,3)		
Metoklopramid potrošnja					
nema	26 (83,9)	21 (77,8)	14 (73,7)	0,795	0,672
2 mg	5 (16,1)	6 (22,2)	5 (26,3)		

χ^2 Hi kvadrat test

Anketa sprovedena dva sata i ponovo dvadeset četiri sata nakon operacije u cilju otkrivanja intraoperativnog prisustva budnosti kod porodilja pokazala je sledeće: poslednje čega se porodilje sećaju je smeštanje na operacioni sto, razgovor sa anesteziologom, disanje preko maske; prvo čega se sećaju na buđenju je poziv anesteziologa da dišu, reči da je operacija gotova, da je sve u redu; nisu se sećale ničega što se odigravalo između ta dva događaja, nisu imale snove, niti su imale neprijatna iskustva u vezi sa operacijom.

4.4. Rezultati biohemijskih analiza

4.4.1. Nivoi parametara oksidativnog stresa, aktivnosti ksantin oksigenaze, katalaze i adenozin deaminaze

Nivoi ispitivanih parametara oksidativnog stresa i aktivnosti enzima, izmereni u nultom uzorku (uzetom pre početka operacije) svih ispitivanih porodilja upoređivani su sa nivoom istih parametara kod negraivdnh pacijentkinja iste starosti i ASA statusa, koje su činile posebnu kontrolnu grupu. Rezultati su prikazani na tabeli 23.

Tabela 23. Vrednosti MDA, AOPP, aktivnosti katalaze, XO i ADA kod porodilja i negraivdnh kontrola

	Kontrola	Porodilje	Z	p
MDA	0,63±0,19	1,79±0,78	6,163	<0,001
AOPP	67,96±46,09	62,75±46,76	1,241	0,215
Katalaza	1,09±0,11	1,10±0,11	0,584	0,559
XO	64,11±52,05	124,04±38,61	5,524	<0,001
ADA	303,06±230,06	119,16±78,52	3,535	<0,001

MDA- μ mol/l; AOPP -Hloraminske jedinice/l; Katalaza- Katal/l; XO- IJ/l); ADA-IJ/ml.
Z- Mann Whitney test

Koncentracija MDA je bila značajno veća kod porodilja u poređenju sa negraivdnh ženama (Z=6,163; p<0,001). Aktivnost XO je takođe bila značajno viša kod porodilja (Z=5,524; p<0,001), dok je aktivnost ADA bila značajno viša u kontrolnoj grupi (Z=5,535; p<0,001). Koncentracije AOPP i aktivnosti katalaze se nisu značajno razlikovale među grupama.

Izmerene koncentracije MDA iz uzoraka venske krvi porodilja iz svake od ispitivanih grupa (po 17 iz svake grupe), uzetih neposredno pre početka operacije (prvi uzorak), po porođaju (drugi uzorak), 30 min po ekstubaciji (treći uzorak) i iz krvi vene pupčanika klemovanog na porođaju (četvrti uzorak), prikazane su u tabeli 24.

Tabela 24. Koncentracije MDA po grupama u ispitivanim vremenima uzorkovanja

Uzorak	MDA($\mu\text{mol/l}$)			F	p
	A grupa	B grupa	C grupa		
<i>Prvi</i>	1,65 \pm 0,86	1,91 \pm 0,83	1,64 \pm 0,73	0,237	0,762
<i>Drugi</i>	1,30 \pm 0,57	2,11 \pm 0,81	2,07 \pm 0,85	3,949	0,026
<i>Treći</i>	1,63 \pm 0,78	1,98 \pm 0,96	1,59 \pm 0,91	0,402	0,671
<i>Četvrti</i>	1,46 \pm 0,77	1,80 \pm 0,53	2,58 \pm 1,44	3,362	0,054

F- ANOVA

Vrednosti koncentracije MDA merene u 2. uzorku (uzetom neposredno po porođaju) su se značajno razlikovale među grupama (F=3,949; p=0,026); post hoc analizom je utvrđeno da su koncentracije enzima bile značajno više u kontrolnoj u poređenju sa A grupom (p=0,040). Razlika koncentracija MDA iz četvrtog uzorka (vena pupčanika) između grupa A i C je bila na granici statističke značajnosti.

Izmerene koncentracije AOPP iz uzoraka venske krvi porodilja iz svake od ispitivanih grupa (po 17 iz svake grupe), uzetih neposredno pre početka operacije (prvi uzorak), po porođaju (drugi uzorak), 30 min po ekstubaciji (treći uzorak) i iz krvi vene pupčanika klemovanog na porođaju (četvrti uzorak), prikazane su u tabeli 25.

Tabela 25. Vrednosti AOPP po grupama u ispitivanim vremenima uzorkovanja

Uzorak	AOPP (Hloraminske jedinice/l)			χ_{KW}^2	p
	A grupa	B grupa	C grupa		
<i>Prvi</i>	58,64 \pm 26,22	59,34 \pm 41,30	67,57 \pm 49,83	2,293	0,318
<i>Drugi</i>	47,02 \pm 27,69	47,98 \pm 26,42	71,94 \pm 55,53	4,545	0,103
<i>Treći</i>	46,50 \pm 30,06	40,54 \pm 32,13	54,13 \pm 26,88	2,438	0,296
<i>Četvrti</i>	44,94 \pm 28,84	51,19 \pm 46,19	60,20 \pm 47,16	1,145	0,564

 χ_{KW}^2 Kruskal Wallis test

Vrednosti AOPP nisu se statistički značajno razlikovale po grupama ni u jednom od ispitivanih vremena uzimanja uzoraka (Tabela 25).

Izmerena aktivnost XO u uzorcima venske krvi porodilja iz svake od ispitivanih grupa (po 17 iz svake grupe), uzetim neposredno pre početka operacije (prvi uzorak), po porođaju (drugi uzorak), 30 min po ekstubaciji (treći uzorak) i iz krvi vene pupčanika klemovanog na porođaju (četvrti uzorak), prikazane su u tabeli 26.

Tabela 26. Aktivnost XO po grupama u ispitivanim vremenima uzorkovanja

Uzorak	XO (IJ/l)			F	p
	A grupa	B grupa	C grupa		
<i>Prvi</i>	118,68±24,63	130,50±37,66	126,54±33,91	0,778	0,456
<i>Drugi</i>	143,85±22,59	143,96±40,49	139,70±34,36	0,536	0,589
<i>Treći</i>	121,49±34,70	138,21±52,93	125,56±26,63	0,332	0,719
<i>Četvrti</i>	136,51±33,89	136,45±41,49	133,79±26,28	0,060	0,942

F - ANOVA

Aktivnost XO nije se značajno razlikovala među grupama ni u jednom od ispitivanih vremena uzimanja uzoraka (Tabela 26).

Izmerena aktivnost katalaze u uzorcima venske krvi porodilja iz svake od ispitivanih grupa (po 17 iz svake grupe), uzetim neposredno pre početka operacije (prvi uzorak), po porođaju (drugi uzorak), 30 min po ekstubaciji (treći uzorak) i iz krvi vene pupčanika klemovanog na porođaju (četvrti uzorak), prikazane su u tabeli 27.

Tabela 27. Aktivnost katalaze po grupama u ispitivanim vremenima uzorkovanja

Uzorak	Katalaza (Katal/l)			F	p
	A grupa	B grupa	C grupa		
<i>Prvi</i>	1,12±0,12	1,07±0,09	1,10±0,12	1,168	0,320
<i>Drugi</i>	1,12±0,13	1,08±0,12	1,08±0,08	1,316	0,278
<i>Treći</i>	1,13±0,14	1,06±0,10	1,06±0,88	2,378	0,105
<i>Četvrti</i>	1,09±0,11	1,03±0,06	1,06±0,08	0,313	0,733

F- ANOVA

Aktivnost katalaze nije pokazala značajne razlike po grupama u ispitivanim vremenima uzimanja uzoraka (Tabela 27).

Izmerena aktivnost ADA u uzorcima venske krvi porodilja iz svake od ispitivanih grupa (po 17 iz svake grupe), uzetim neposredno pre početka operacije (prvi uzorak), po porođaju (drugi uzorak), 30 min po ekstubaciji (treći uzorak) i iz krvi vene pupčanika klemovanog na porođaju (četvrti uzorak), prikazane su u tabeli 28.

Tabela 28. Aktivnost ADA po grupama u ispitivanim vremenima uzorkovanja

Uzorak	ADA (IJ/ml)			χ_{KW}^2	p
	A grupa	B grupa	C grupa		
<i>Prvi</i>	93,99±32,27	103,81±88,12	99,23±50,89	0,606	0,550
<i>Drugi</i>	89,41±35,66	118,94±89,39	123,69±66,94	0,525	0,595
<i>Treći</i>	96,49±41,05	105,84±84,04	99,47±71,46	0,161	0,852
<i>Četvrti</i>	83,07±45,75	97,41±34,59	109,67±65,15	1,407	0,256

χ_{KW}^2 Kruscal Wallis test

Aktivnost enzima adenzin deaminaze nisu pokazale statistički značajnu razliku po grupama u ispitivanim vremenima uzimanja uzoraka (Tabela 28).

4.4.1.1. Rezultati koreliranja nivoa parametara oksidativnog stresa, katalaze, adenzin deaminaze sa ostalim merenim varijablama

Koreliranje koncentracija MDA i AOPP i aktivnosti XO, katalaze i ADA određivanih u uzorku venske krvi porodilje (uzorak 1) uzetom u vremenu T0 (bazalne vrednosti) sa vrednostima SAP, DAP, MAP, SF, BIS, SpO₂ registrovanim u vremenu T0, kao i sa starošću, gestacionom starošću i paritetom porodilja nije pokazalo statističku značajnost.

Koreliranje koncentracija MDA i AOPP i aktivnosti XO, katalaze i ADA, određivanih u uzorku venske krvi porodilje (uzorak 2) uzetom u vremenu T6 (porođaj) sa:

- vrednostima SAP, DAP, MAP, SF, BIS, SpO₂ registrovanim u vremenu T6 (porođaj)- nije pokazalo statističku značajnost izuzev u slučaju ADA₂, gde je utvrđena

statistički značajna pozitivna korelacija aktivnosti ADA2 i SAP6 ($r=0,323$, $p=0,023$), DAP6 ($r=0,392$, $p=0,005$) i MAP6 ($r=0,307$, $p=0,032$)

- koncentracijama MDA, AOPP, ADA i aktivnošću XO i katalaze određivanih u uzorku venske krvi pupčanika (uzorak 4) – pokazalo je statistički značajnu pozitivnu korelaciju samo između koncentracija MDA krvi porodilje (MDA 2) i venske krvi pupčanika (MDA 4) ($r=0,352$, $p=0,015$)

- potrošnjom remifentanila tokom I-D perioda nije pokazalo statističku značajnost

- potrošnjom tiopentona na uvodu u anesteziju – pokazana je samo značajna pozitivna korelacija koncentracije AOPP 2 i potrošnje tiopentona ($r=0,301$, $p=0,036$)

- potrošnjom sevoflurana tokom I-D perioda- pokazana je značajna pozitivna korelacija potrošnje sevoflurana sa koncentracijama MDA 2 ($r=0,343$, $p=0,015$), AOPP 2 ($r=0,283$, $p=0,049$) i aktivnošću ADA 2 ($r=0,286$, $p=0,047$).

Koreliranje koncentracija MDA i AOPP i aktivnosti XO, katalaze i ADA, određivanih u uzorku venske krvi porodilje (uzorak 3) uzetom u vremenu T12 (15 minuta nakon ekstubacije) sa vrednostima SAP, DAP, MAP, SF, BIS, SpO₂ registrovanim u vremenu T12 nije pokazalo statističku značajnost, izuzev u slučaju SF12, koja je značajno pozitivno korelirala sa aktivnošću XO 3 ($r=0,307$, $p=0,036$), a značajno negativno sa aktivnošću katalaze 3 ($r=-0,393$, $p=0,006$).

Koreliranje koncentracija MDA i AOPP i aktivnosti XO, katalaze i ADA, određivanih u uzorku venske krvi pupčanika (uzorak 4) uzetom u vremenu T6 (porođaj) sa:

- vrednostima SAP, DAP, MAP, SF, BIS, SpO₂ registrovanim u vremenu T6 nije pokazalo statističku značajnost

- potrošnjom remifentanila tokom I-D perioda nije pokazalo statističku značajnost

- potrošnjom tiopentona na uvodu u anesteziju – pokazana je samo značajna pozitivna korelacija potrošnje tiopentona sa koncentracijom MDA 4 ($r=0,308$, $p=0,035$)

- potrošnjom sevoflurana tokom I-D perioda nije pokazalo statističku značajnost.

4.4.2. Rezultati standardnih biohemijskih analiza

Iz uzoraka periferne venske krvi uzetih preoperativno i prvog postoperativnog dana, određivana je krvna slika i serumske koncentracije uree, kreatinina, glukoze,

natrijuma, kalijuma, kalcijuma, hlora, gvožđa, magnezijuma, kao i d-dimera, protrombinskog i parcijalnog tromboplastinskog vremena. Izmerene vrednosti nisu pokazale razlike među grupama ni u pre, ni u postoperativnim merenjima, niti odstupanja od normale. Izdvajamo vrednosti serumskih koncentracija proteina akutne faze, leukocita, neutrofila i limfocita. Tabele 29-36 pokazuju vrednosti parametara merenih pre i posle operacije, kao i veličinu promene (delta vrednost, kao razlika pre i postoperativnih vrednosti). Kod svih praćenih varijabli razlika pre i postoperativnih vrednosti je bila značajna ($p < 0,001$), ali razlika među grupama nije bilo, izuzev u slučaju broja leukocita.

Tabela 29. Koncentracija proteina u serumu (g/l) po ispitivanim grupama

	Grupe			F	p
	A	B	C		
Pre	62,73±2,98	63,39±4,44	62,15±4,18	0,593	0,555
Posle	55,59±4,83	58,04±4,94	56,78±5,24	2,162	0,122
Delta	7,13±4,37	5,34±3,64	5,36±13,38	1,913	0,155

F-ANOVA

Koncentracije proteina u ispitivanim grupama nisu se značajno razlikovale pri merenju pre ($F=0,593$; $p=0,555$) i posle operacije ($F=2,162$; $p=0,122$), niti je bilo razlike u delta vrednostima ($F=1,913$; $p=0,155$).

Tabela 30. Koncentracije albumina u serumu (g/l) po ispitivanim grupama

	Grupe			χ_{kw}^2	p
	A	B	C		
Pre	34,58±1,78	34,23±2,93	33,68±2,71	2,230	0,328
Posle	29,64±2,09	30,34±3,16	29,52±2,04	0,470	0,791
Delta	4,94±2,34	3,85±1,74	4,16±1,86	4,579	0,101

χ_{kw}^2 –Kruskal-Wallis test

Vrednosti albumina u ispitivanim grupama nisu pokazale statistički značajnu razliku u merenjima: pre ($\chi_{kw}^2=2,230$; $p=0,238$) i posle operacije ($\chi_{kw}^2=0,470$; $p=0,791$), niti u delta vrednostima ($\chi_{kw}^2=4,579$; $p=0,101$).

Tabela 31. Koncentracije urata ($\mu\text{mol/l}$) u serumu po ispitivanim grupama

	Grupe			F	p
	A	B	C		
Pre	281,54 \pm 42,87	279,64 \pm 39,10	250,5 \pm 37,24	1,632	0,908
Posle	331,72 \pm 56,86	349,43 \pm 71,0,8	330,87 \pm 41,46	0,369	0,507
Delta	50,18 \pm 32,35	69,78 \pm 56,03	80,37 \pm 63,99	0,305	0,369

F-ANOVA

Koncentracije urata nisu se značajno razlikovale po grupama pre i posle operacije, niti po delta vrednostima.

Tabela 32. Koncentracije CRP-a (mg/l) u serumu po ispitivanim grupama

	Grupe			F	p
	A	B	C		
Pre	6,35 \pm 3,68	7,74 \pm 4,90	5,36 \pm 5,08	1,642	0,201
Posle	78,04 \pm 40,35	76,21 \pm 36,33	68,77 \pm 33,75	0,379	0,686
Delta	71,68 \pm 38,44	68,32 \pm 35,73	63,51 \pm 31,18	0,307	0,736

F-ANOVA

Vrednosti CRP-a u ispitivanim grupama nisu pokazale statistički značajnu razliku: pre (F=1,642; p=0,201) i posle operacije (F=0,379; p=0,686), ni po delta vrednostima (F=0,307; p=0,736).

Tabela 33. Koncentracije fibrinogena u serumu (g/l) po ispitivanim grupama

	Grupe			F	p
	A	B	C		
Pre	6,17 \pm 0,71	6,44 \pm 0,91	6,43 \pm 1,14	0,819	0,445
Posle	6,92 \pm 1,04	7,23 \pm 1,11	6,92 \pm 1,48	0,619	0,541
Delta	1,09 \pm 0,88	1,08 \pm 0,84	1,57 \pm 1,20	1,820	0,169

F-ANOVA

U vrednostima fibrinogena nije se pokazala statistički značajna razlika među ispitivanim grupama: pre (F=0,819; p=0,445), posle operacije (F=0,619; p=0,541), ni u delta vrednostima (F=1,820; p=0,169).

Tabela 34. Vrednosti leukocita (G/l) po ispitivanim grupama

	Grupe			F	p
	A	B	C		
Pre	10,48±0,71	9,51±1,78	10,47±1,79	2,307	0,107
Posle	13,32±3,06	11,91±2,40	14,86±2,78	6,329	0,003
Delta	2,93±2,69	2,40±1,70	4,39±2,79	3,899	0,025

F-ANOVA

Broj leukocita određivan pre operacije se nije statistički značajno razlikovao ($F=2,307$; $p=0,107$) po grupama. Broj leukocita određivan posle operacije je pokazao statistički značajnu razliku među trima ispitivanim grupama ($F=6,329$; $p=0,003$), nakon čega je utvrđeno da je broj leukocita bio značajno veći u C u poređenju sa B grupom ($p=0,002$). Delta vrednost je takođe bila statistički značajno različita po ispitivanim grupama ($F=3,899$; $p=0,025$), gde je utvrđeno da je porast broja leukocita bio značajno veći u C u poređenju sa B grupom ($p=0,021$).

Tabela 35. Vrednosti neutrofila (%) po ispitivanim grupama

	Grupe			F	p
	A	B	C		
Pre	72,24±7,08	69,65±6,21	69,16±5,27	1,798	0,173
Posle	81,65±4,32	80,73±4,70	81,21±4,12	0,315	0,730
Delta	9,41±6,08	11,07±8,19	12,04±4,81	1,006	0,370

F-ANOVA

Procenat neutrofila u leukocitarnoj formuli nije pokazao statistički značajnu razliku među ispitivanim grupama: pre ($F=1,798$; $p=0,173$) i posle operacije ($F=0,315$; $p=0,730$), ni u delta vrednostima. ($F=1,006$; $p=0,370$).

Tabela 36. Vrednosti limfocita (%) po ispitivanim grupama

	Grupe			F	p
	A	B	C		
Pre	19,48±76,59	22,61±5,41	22,42±5,6,31	2,290	0,108
Posle	12,59±3,59	12,86±4,42	12,27±3,74	0,125	0,882
Delta	6,89±5,25	10,26±7,48	10,14±5,76	2,629	0,079

F-ANOVA

Procenat limfocita u leukocitarnoj formuli je pokazao statistički značajnu razliku samo u delta vrednostima (F=2,629; p=0,079).

4.5. Neonatalni ishod

Karakteristike novorođenčadi za celu populaciju su prikazane u Tabeli 37. Prosečan Apgar skor u prvom minutu je iznosio 8,75±0,53, a u petom minutu 8,95±0,31. Prosečna saturacija hemoglobina kiseonikom je bila 94,62±3,19 %, dok je srčana akcija iznosila 138,42±12,64 udara u minutu.

Nakon rođenja odmah je prodisalo 60 (77,9%) neonatusa, nakon taktilne stimulacije njih 9 (11,8%), a nakon ventilacije samoširećim balonom preko maske 8 (10,3%) neonatusa.

Tabela 37. Opšte karakteristike novorođenčadi po rođenju

	$\bar{x} \pm SD; n(\%)$	min	max
AP1	8,75±0,53	7	10
AP5	8,95±0,31	8	10
SpO₂	94,62±3,19	84,0	99,0
SF	138,42±12,64	101,0	168,0
Disanje*			
odmah n(%)	60(77,9)		
taktilna stimulacija n(%)	9(11,8)		
ventilacija n(%)	8(10,3)		

AP1-Apgar skor u 1. minutu; AP5- Apgar skor u 5.minutu; SpO₂-%; SF- udari/min

Poređenjem karakteristika novorođenčadi po grupama uočeno je da se vrednosti SF ($F=3,423$; $p=0,038$) značajno razlikuju. Srčana frekvenca je bila značajno viša u grupi A u poređenju sa grupom B ($p=0,036$). Vrednosti Apgar skora u prvom i petom minutu nisu se razlikovale među grupama, kao ni saturacija hemoglobina kiseonikom i procenat neonatusa kod kojih je bila potrebna taktilna stimulacija disanja ili kratkotrajna ventilacija samoširećim balonom preko maske (tabela 38).

Tabela 38. Opšte karakteristike novorođenčadi po grupama

	Grupe			χ_{KW} / *F	p
	A	B	C		
AP1	8,81±0,55	8,81±0,48	8,63±0,49	2,969	0,227
AP5	9,03±0,31	8,93±0,26	8,89±0,32	2,972	0,226
SpO₂	95,07±3,37	95,72±2,21	94,61±3,33	3,953	0,307
SF	141,48±9,93	133,13±14,35	140,50±12,51	3,423*	0,038
Disanje*					
odmah n(%)	24 (77,4)	22 (81,4)	14 (73,7)		
taktilna stimulacija	4 (12,9)	2 (7,4)	3 (15,8)		
n (%)					
ventilacija n(%)	3 (9,7)	3 (11,1)	2 (10,5)	4,365	0,359

χ_{kw}^2 –Kruskal-Wallis test; F- ANOVA; AP1-Apgar skor u 1. minutu; AP5- Apgar skor u 5.minutu; SpO₂-%; SF- udari/min

Tabela 39. Gasne analize iz venske krvi pupčanika po grupama

	Grupe			χ_{KW}^2 / F^{*}	p
	A	B	C		
pH	7,30±0,02	7,32±0,03	7,32±0,03	3,879	0,144
PCO₂ mmHg	39,67±3,87	38,55±3,06	36,90±4,06	5,360	0,069
PO₂ mmHg	33,05±6,78	34,87±8,16	31,33±6,17	2,525*	0,283
HCO₃mmol/l	20,57±1,97	21,32±1,96	19,78±1,92	3,337*	0,041
BD mmol/l	5,06±2,00	4,07±1,61	5,08±1,38	2,757*	0,070
SpO₂ %	52,05±10,68	58,22±13,48	54,53±11,88	1,877*	0,161
L mmol/l	1,28±0,24	1,31±0,25	1,21±0,21	0,836*	0,438

χ_{kw}^2 –Kruskal-Wallis test; F- ANOVA

Poređenjem gasnih analiza merenih iz venske krvi pupčanika utvrđeno je da se statistički značajna razlika nalazi u vrednostima HCO_3 u trima ispitivanim grupama ($\chi_{kw}^2=3,337$; $p=0,041$) (Tabela 39). Daljom analizom je utvrđeno da su vrednosti HCO_3 bile statistički značajno više u B grupi u poređenju sa C grupom ($Z=2,423$; $p=0,015$). Ostali parametri se nisu izdvojili kao statistički značajni (Tabela 39).

Tabela 40. Gasne analize iz arterijske krvi pupčanika po grupama

	<i>Grupe</i>			χ_{kw}^2 / F^*	<i>p</i>
	A	B	C		
pH	7,27±0,02	7,28±0,02	7,27±0,08	2,162	0,339
PCO₂ mmHg	49,40±5,66	49,93±5,29	48,05±4,47	0,636*	0,553
PO₂ mmHg	18,99±2,78	19,86±3,68	19,93±2,34	0,706*	0,497
HCO₃ mmol/l	22,18±2,53	22,51±2,25	20,92±1,85	2,558*	0,085
BD mmol/l	4,19±2,20	4,27±1,66	4,41±1,14	0,082*	0,921
SpO₂ %	24,47±6,76	25,19±5,83	26,36±5,63	1,877	0,161
L mmol/l	1,30±0,33	1,30±0,36	1,39±0,27	0,836*	0,438

χ_{kw}^2 —Kruskal-Wallis test; F- ANOVA

Parametri acido-baznog statusa arterijske krvi pupčanika nisu se značajno razlikovali po ispitivanim grupama (Tabela 40).

4.5.1. Korelacije ispitivanih varijabli

Koreliranje Apgar skora određenog u prvom i petom minutu sa

- koncentracijama MDA i AOPP i aktivnošću XO, katalaze i ADA izmerenim u uzorcima 2 (uzorak venske krvi porodilje uzet na porođaju) i 4 (uzorak krvi umbilikalne vene) nije pokazalo statističku značajnost

- gasnim analizama arterijske i venske umbilikalne krvi je pokazalo: značajno pozitivnu korelaciju pH arterijske krvi sa Apgar skorom u prvom ($r=0,241$, $p=0,046$) i petom ($r=0,30$, $p=0,012$) minutu, a značajno negativnu korelaciju koncentracije laktata u arterijskoj ($r=-0,300$, $p=0,021$) i venskoj ($r=-0,254$, $p=0,047$) krvi pupčanika sa Apgar

skorom u prvom minutu, kao i značajno negativnu korelaciju PCO_2 arterijske krvi pupčanika i Apgar skora u prvom ($r=0,623$, $p=0,029$) i petom ($r=0,295$, $p=0,014$) minutu

Koreliranje srčane frekvence i saturacije hemoglobina kiseonikom kod ispitivane novorođenčadi sa

- koncentracijama MDA i AOPP i aktivnošću XO, katalaze i ADA izmerenim u uzorcima 2 (uzorak venske krvi porodilje uzet na porođaju) i 4 (uzorak krvi umbilikalne vene) nije pokazalo statističku značajnost

- potrošnjom tiopentona na uvodu u anesteziju kao i remifentanila i sevoflurana tokom I-D perioda nije pokazalo statističku značajnost, izuzev značajno negativne korelacije potrošnje tiopentona i saturacije hemoglobina kiseonikom ($r=-0,293$, $p=0,045$)

- gasnim analizama venske i arterijske krvi pupčanika – pokazalo je značajno negativnu korelaciju srčane frekvence i BD arterijske umbilikalne krvi ($r=-0,272$, $p=0,044$); pokazalo je takođe značajno negativnu korelaciju saturacije i BD venske i arterijske umbilikalne krvi ($r=-0,253$, $p=0,042$), a značajno pozitivnu korelaciju saturacije i pH arterijske krvi ($r=0,3$, $p=0,015$), kao i PO_2 ($r=0,308$, $p=0,009$) i HCO_3 ($r=0,244$, $p=0,042$) venske krvi pupčanika.

Koreliranje gasnih analiza arterijske i venske krvi pupčanika sa

- koncentracijama MDA i AOPP i aktivnošću XO, katalaze i ADA izmerenim u uzorku 2 (uzorak venske krvi porodilja uzet na porođaju) – pokazalo je statistički značajnu negativnu korelaciju aktivnosti katalaze 2 i PCO_2 umbilikalne vene ($r=-0,304$, $p=0,038$), značajnu negativnu korelaciju aktivnosti ADA 2 i SpO_2 venske krvi ($r=-0,345$, $p=0,019$), a pozitivnu korelaciju aktivnosti ADA 2 i laktata arterijske krvi pupčanika ($r=0,412$, $p=0,006$)

- koncentracijama MDA i AOPP i aktivnošću XO, katalaze i ADA izmerenim u uzorku 4 (uzorak venske krvi pupčanika) nije pokazalo statističku značajnost

- vrednostima SAP, DAP, MAP, SF, BIS, SpO_2 izmerenim u vremenu T6 (porođaj)- pokazalo je statistički značajnu pozitivnu korelaciju DAP-6 sa koncentracijom laktata u venskoj ($r=0,319$, $p=0,006$) i arterijskoj ($r=0,321$, $p=0,013$) krvi pupčanika, kao i značajnu negativnu korelaciju SpO_2 -6 i BD venske krvi pupčanika ($r=-0,354$, $p=0,029$).

- potrošnjom tiopentona na uvodu u anesteziju nije pokazalo statističku značajnost

- potrošnjom remifentanila tokom I-D perioda - pokazalo je pozitivnu korelaciju sa BD venske krvi pupčanika ($r=0,356$, $p=0,007$)

- dužinom intervala od prekida aplikovanja remifentanila do porođaja – pokazalo je srednje jaku negativnu korelaciju sa BD venske krvi pupčanika ($r=0,302$, $p=0,023$)

- potrošnjom sevoflurana tokom I-D perioda – pokazalo je negativnu korelaciju sa pH ($r=0,282$, $p=0,019$), a pozitivnu sa koncentracijom laktata ($r=0,271$, $p=0,038$) arterijske krvi pupčanika.

5. Diskusija

Vreme od uvoda u opštu anesteziju do porođaja tokom carskog reza predstavlja najkritičniji period ove operacije, jedinstven u hirurgiji po tome što uključuje brigu o dva života, života porodilje i fetusa, ali jedinstven i po dilemi koja se pred anesteziologa postavlja. Naime, postizanje optimalnog nivoa hipnoze, analgezije, mišićne relaksacije, hemodinamske stabilnosti, tkivne perfuzije i oksigenacije, što je cilj i svrha anestezije, u ovom slučaju je ograničeno mogućim depresornim efektima upotrebljenih anestetika po neonatus. Svi medikamenti koje porodilja primi tokom I-D perioda (izuzev mišićnih relaksanata) proći će fetoplacentnu barijeru i uticati na srčanu akciju, respiratornu funkciju, tonus i reflekse neonatusa [10]. Da bi se izbegla neonatalna depresija, tokom I-D perioda se tradicionalno koriste limitirane doze anestetika, a opiodi se izbegavaju. Posledica ovakvog pristupa je relativno plitka anestezija, što kod vulnerabilnih pacijentkinja može rezultirati razvojem kardio- i cerebrovaskularnih, neuroloških i psihičkih komplikacija i pretvoriti trenutak rađanja u traumatično iskustvo.

Medikamenti (lidokain, β -adrenergički blokatori, α_2 -agonisti, direktni vazodilatatori, gabapentin, magnezijum) korišćeni tokom I-D perioda u svrhu suprimiranja kardiovaskularnog stresnog odgovora organizma porodilje na endotrahealnu intubaciju i hiruršku inciziju su, uz manje ili više pozitivne rezultate, dali određene neželjene nuzefekte u smislu nastanka hipotenzije, bradikardije, produženog buđenja iz anestezije i postoperativne sedacije, povećanja ili smanjenja tonusa uterusa porodilje, neonatalne bradikardije i respiratorne depresije [77-114]. Kako je nesuprimirani bolni nadražaj izazvan endotrahealnom intubacijom i hirurškom incizijom ono što pokreće intenzivan neuroendokrini, ali i hematoimunološki stresni odgovor organizma, opiodni analgetici i dalje predstavljaju najlogičniji i najčešći izbor medikamenta za preveniranje ovog odgovora. Opiodi primenjeni pre početka intervencije dovode do dozno zavisnog smanjenja HPA odgovora na bolni stimulus i do imunosupresije [42,43,45,47,52-54]. Upravo tokom I-D perioda carskog reza, dugog 6-15 minuta, kada je potrebna kratkotrajna, intenzivna analgezija bez prolongiranih efekata, vidi se svrha i opravdanost primene remifentanila. Brz nastanak i pik analgetskog dejstva intravenski aplikovanog

remifentanila (1-1,5 min), relativno mali volumen distribucije, intenzivan esterazni metabolizam, brz klirens i kontekst senzitivno poluvreme od 3,2 minuta, omogućavaju da remifentanil dat na uvodu u anesteziju ispolji analgetsko dejstvo u trenutku endotrahealne intubacije i hirurške incizije kože, a da se potom do porođaja izmetaboliše u dovoljnoj meri da se izbegnu neželjeni neonatalni efekti [119,120,125].

5.1. Periodi od uvoda u anesteziju do porođaja i od porođaja do kraja operacije

5.1.1. Režim doziranja remifentanila tokom I-D perioda

Određivanju režima doziranja remifentanila u ovom istraživanju prethodila je analiza rezultata i iskustava prezentovanih u literaturi. Među prvima su se traganjem za efektom i sigurnom dozom remifentanila koja bi prevenirala hemodinamski stresni odgovor na endotrahealnu intubaciju kod pacijenata opšte hirurgije pozabavili Tomson i saradnici [78]. Intravenski bolus remifentanila od 1µg/kg praćen infuzijom od 0,5 µg/kg/min se pokazao efikasnim, ali po cenu značajne incidence hipotenzije i bradikardije. Bolus remifentanila od 0,5 µg/kg praćen infuzijom od 0,25 µg/kg/min uz dodatak vagolitika, upotrebljen u sledećem istraživanju ovih autora, se pokazao jednako efikasnim, a nije doveo do pojave hipotenzije i bradikardije [75]. O'Hare i saradnici su, upoređujući efekte tri bolus doze remifentanila (0,5µg/kg, 1µg/kg i 1,25 µg/kg), zaključili da doza od 1µg/kg predstavlja najbolji kompromis između željenog efekta i izbegavanja neželjene pojave hipotenzije i bradikardije [116]. Prema Albertinu [139], EC remifentanila koju bi trebalo dostići da bi se blokirao odgovor simpatikusa na intubaciju iznosi 6 ng/ml, što se može postići bolusom od 0,5 µg/kg, koji bi se nastavio infuzijom od 0,2 µg/kg/min. Guignard i saradnici [137] su već pri EC od 2 ng/ml i od 4 ng/ml remifentanila prevenirali porast AP i SF kod svojih pacijenata, koristeći boluse od 0,5 i 1 µg/kg aplikovane tokom 30 s. Brzina infuzije od 0,1 µg/kg/min daje koncentraciju remifentanila u krvi od 2-2,5 ng/ml [119].

Kada je u pitanju populacija trudnica, tokom poslednje dve dekade je rastao broj opisanih slučajeva uspešne primene remifentanila na uvodu u anesteziju za carski rez u cilju očuvanja hemodinamske stabilnosti kod porodilja sa visokim rizikom. Palacio je

uspešno primenio remifentanil 1 µg/kg bolus na uvodu u anesteziju kod 12 porodilja sa visoko rizičnim trudnoćama (placentna abrupcija, subarahnoidalna hemoragija, HELLP sindrom, teška preeklampsija)[234]. Bedard i saradnici su prevenirali porast intrakranijalnog pritiska kod porodilje sa neuromom akustikusa koristeći 1µg/kg bolus remifentanila praćen infuzijom od 0,2-0,3 µg/kg/min [118]. Frassanito je koristio remifentanil TCI tokom carskog reza u slučaju trideset šestogodišnje nulipare koja je u dvadeset petoj nedelji trudnoće preležala infarkt miokarda [235]. Miyawaki je upotrebio 0,2 µg/kg remifentanila na uvodu u anesteziju i nastavio infuzijom od 0,2-0,25 µg/kg/min kod porodilje sa Marfanovim sindromom [236]. Kod četiri porodilje sa teškom aortnom stenozom Orme je koristio 2-4 µg/kg bolus plus 0,1-0,2 µg/kg/min remifentanila [237]. U pomenutim slučajevima korišćenje relativno visokih doza remifentanila je bilo opravdano potrebom za hemodinamskom stabilnošću kod visoko rizičnih pacijentkinja. Pri tome je neonatalni ishod bio zadovoljavajući – čak i u slučajevima nižih Apgar skorova u prvom minutu, skorovi u petom minutu su se popravljali nakon kratkotrajne reanimacije novorođenčadi.

Jedna od prvih studija na populaciji zdravih porodilja je studija Van de Velde-a i saradnika, koji su anesteziju tokom I-D perioda elektivnog carskog reza kod deset porodilja vodili propofolom i remifentanilom – bolus od 0,5 µg/kg nastavljen infuzijom od 0,2 µg/kg/min. Ovim pristupom je suprimiran kardiovaskularni stresni odgovor porodilja na intubaciju i hiruršku inciziju, ali je u dva slučaja došlo do pada MAP-a za više od 20%, a kod polovine neonatusa je zbog respiratorne depresije bila potrebna kratkotrajna asistirana ventilacija preko maske. U ovom slučaju se ne može jasno razgraničiti da li je neonatalna respiratorna depresija bila posledica kontinuiranog aplikovanja remifentanila ili propofola do samog porođaja [13,126].

Ngan Kee i saradnici [117]su aplikacijom 1µg/kg bolusa remifentanila pred uvod u anesteziju tiopentonom takođe redukovali hemodinamski stresni odgovor kod ispitivanih porodilja; neonatalni ishod se nije razlikovao među gupama, izuzev kod dva (od dvadeset) neonatusa čije su majke primile remifentanil, kod kojih je bilo potrebno dati nalokson. Period od uvoda do porođaja je u ovoj studiji trajao u proseku 12,9 min, a koncentracije remifentanila u trenutku porođaja izmerene u arterijskoj krvi porodilje (Ma), umbilikalnoj venskoj (Uv) i umbilikalnoj arterijskoj (Ua) krvi su iznosile 0,32

ng/ml, 0,23 ng/ml i 0 13 ng/ml. Ua/Uv odnos koncentracija remifentanila bio je 0,60, vrednost koja ukazuje na nešto sporiji metabolizam remifentanila u organizmu fetusa no što su to utvrdili Kan i sar [125], kod kojih je ova vrednost iznosila 0,29.

Hu i saradnici [238] su kombinovali propofol (1 mg/kg plus 3 mg/kg/h) sa remifentanilom (1 μ g/kg plus 7 μ g/kg/h) tokom I-D perioda carskog reza i merili njihove koncentracije u arterijskoj krvi porodilja (Ma) i umbilikalnoj krvi (Uv i Ua) u grupama kod kojih je I-D interval bio kratak (6,9 min) i duži (18 min). Pokazalo se da je Ma koncentracija remifentanila na porođaju obrnuto srazmerna dužini I-D intervala (2,25 ng/ml za kraći i 1,96 ng/ml za duži I-D interval), što bi moglo da znači da je korišćena brzina infuzije bila manja od brzine eliminacije leka. Ua/Uv odnos koncentracija remifentanila je bio 0,49 (za kratak I-D period) i 0,56 (za duži I-D period), što su vrednosti između onih koje su dobili Ngan Kee i Kan [117,125], i koje ukazuju na brz fetalni metabolizam remifentanila, ali i na činjenicu da Ua/Uv odnos može zavistiti od režima doziranja leka. Izmerene Ua koncentracije remifentanila (0,65 ng/ml i 0,75 ng/ml) su u svakom slučaju bile niže od granične koncentracije ispod koje se uspostavlja spontana ventilacija (1,05 ng/ml).

Noskova i saradnici [239] su, koristeći preindukcionu bolus dozu remifentanila od 1 μ g/kg, takođe suprimirali porast AP i SF u odgovoru na intubaciju i hiruršku inciziju, ali uz veću incidencu nižih Apgar skorova u prvom minutu u poređenju sa kontrolom, što autori objašnjavaju kratkim I-D intervalom. U ovoj studiji I-D interval je trajao značajno manje no u većini drugih studija, samo 4 min, nedovoljno za razgradnju remifentanila u organizmu fetusa. Ipak, već je taktalna stimulacija bila dovoljna za uspostavljanje adekvatnog neonatalnog ritma disanja, pa u petom minutu nije bilo razlike u Apgar skorovima među grupama. Behdad i saradnici [142], sa druge strane, koristeći preindukcionu dozu remifentanila od 0,5 μ g/kg, nakon I-D intervala od 7,5 min, nisu imali slučajeve neonatalne respiratorne depresije, ali nisu uspeali da preduprede porast SF kod porodilja. Koristeći 0,5 μ g/kg bolus remifentanila nastavljen infuzijom 0,15 μ g/kg/min do trenutka incizije peritoneuma, Draisci je utvrdio samo delimično smanjenje neuroendokrinog odgovora porodilja na operativni stres (manji porast ACTH u odnosu na kontrolu, ali izostanak razlike u nivou kateholamina i izostanak suprimiranja porasta AP i SF), uz niže Apgar skorove u 1. minutu, prolaznu respiratornu depresiju ili potrebu

za endotrahealnom intubacijom kod 14% neonatusa grupe sa remifentanilom [52]. Moguće je da je inicijalni bolus bio nedovoljan da u krvi postigne adekvatnu koncentraciju remifentanila potrebnu za suprimiranje stresnog odgovora u trenutku intubacije, a da je trajanje infuzije, produženo do trenutka incizije peritoneuma, bilo predugo i nije ostavilo vremena za metabolisanje remifentanila u fetalnoj krvi (vremenski period od trenutka incizije peritoneuma do incizije uterusa i porođaja iznosio je samo 1,4 min). Yoo i saradnici [79] su preindukcionim bolusom remifentanila od 1µg/kg smanjili kardiovaskularni odgovor na intubaciju kod preeklamptičnih porodilja. Serumski nivo kateholamina meren u trenutku intubacije bio je niži u odnosu na kontrolu, ali se ta razlika izgubila u trenutku porođaja. I-D period je trajao 9,7 min, pa se čini da jednokratni bolus remifentanila ne može biti dovoljan da pokrije ceo ovaj period.

Podaci iz literature nisu uniformni, različiti su režimi doziranja remifentanila i studije različito dizajnirane, ali se kao sigurna i delotvorna doza izdvaja iv bolus od 1 µg/kg dat neposredno pred uvod u anesteziju. Njome su Guignard i saradnici postigli koncentraciju remifentanila u krvi od 4 ng/ml, što im je bilo dovoljno za prevenciju skoka AP i SF nakon endotrahealne intubacije [137], tako da smo ovu dozu i mi aplikovali jednoj grupi ispitanica (grupa B). Kako su ispitivanja farmakokinetike leka pokazala da njegovo dejstvo prestaje 3 min po prestanku aplikovanja, smatrali smo da trajanje I-D perioda od (u proseku) 10-11 min dozvoljava mogućnost nastavljanja aplikovanja remifentanila u vidu infuzije niskih doza leka, koja bi se prekinula po načinjenoj inciziji kože. Time bi analgetski bila pokrivena dva ključna bolna događaja – endotrahealna intubacija i hirurška incizija kože, a prekidanje infuzije nakon incizije kože, umesto nakon načinjene peritonealne incizije [52] ili njenog produženja do samog porođaja [126], bi ostavilo dovoljno vremena (bar 5-6 min) da se remifentanil izmetaboliše u fetalnoj cirkulaciji i izbegne neonatalna respiratorna depresija. Prema Guignard-u i saradnicima već je koncentracija remifentanila od 2 ng/ml dovoljna za suprimiranje kardiovaskularnog stresnog odgovora [137], a ta se koncentracija može postići brzinom infuzije od 0,1 µg/kg/min [119]. Pokazalo se čak da infuzija remifentanila brzinom 7 µg/kg/h (približno 0,1 µg/kg/min), ostavljena do samog porođaja, daje koncentracije remifentanila u krvi umbilikalne arterije niže od onih koje bi dovele do respiratorne depresije [238]. Rukovodeći se ovim iskustvima sačinili smo režim doziranja

remifentanila koji smo primenili u grupi A i koji smo smatrali najboljim kompromisom između postizanja efekta suprimiranja kardiovaskularnog stresnog odgovora porodilje na intubaciju i hiruršku inciziju i izbegavanja neželjenih efekata ovog analgetika po organizam porodilje (hipotenzija, bradikardija) i fetusa/neonatusa (kardiorespiratorna depresija, rigiditet muskulature): 1µg/kg bolus remifentanila neposredno pred uvod u anesteziju nastavljen infuzijom brzine 0,15 µg/kg/min, prekinutom nakon načinjene incizije kože.

5.1.2. Izbor anestetika za uvod i održavanje anestezije tokom I-D perioda

Za uvod i održavanje anestezije u ovoj studiji odabrana je kombinacija tiopenton/sukcinilholin/ 50% azotnog oksidula u smeši sa kiseonikom/ sevofluran, budući da je to standardna tehnika koja još uvek ima primat u akušerskoj anesteziji [7,12,240] i da je korišćena u većini objavljenih radova koji su se bavili ovim problemom, što omogućava adekvatno poređenje rezultata.

Tiopenton se za uvod u opštu anesteziju tokom carskog reza koristi od 1936.godine i predstavlja lek izbora zbog svog brzog, predvidivog dejstva i odsustva štetnih efekata po neonatus [240,241]. Kako se placentni transfer leka odigrava gotovo trenutno, ponovljeni bolusi bi doveli do neonatalne depresije, pa se nakon inicijalnog bolusa (3-5 mg/kg) anestezija održava volatilnim anestetikom [240,242]. Propofol, hipnotik koji u novije vreme potiskuje tiopenton u kliničkoj praksi (izuzev akušerske anestezije), je mogao biti drugi izbor. Većina radova u kojima su poređeni efekti propofola i tiopentona nije utvrdila značajne razlike; ali bilo je studija koje su u grupama gde je korišćen propofol uočile znake pliće anestezije, sporiji početak hipnotičkog dejstva kod porodilja (duži period od momenta aplikovanja propofola do nastanka hipnoze), a kod novorođenčadi niži Apgar skor u prvom i petom minutu i niže neurološke i skorove kapaciteta adaptacije u prvom satu nakon rođenja [8,12,241-243]. Propofol efikasnije suprimira porast kateholamina i kardiovaskularni odgovor na endotrahealnu intubaciju od tiopentona [240,242,244]; s obzirom da bi ovo svojstvo moglo da utiče na vrednosti praćenih varijabli i procenu efekata remifentanila, i to je bio jedan od razloga da se kao anestetik za uvod odabere tiopenton. Pored toga, pokazalo se da je manje izražena

supresija lučenja kateholamina i kardiovaskularna depresija tokom upotrebe tiopentona rezultirala nižom incidencom hipotenzivnih epizoda [240]. I, na kraju, propofol poseduje daleko izraženija antioksidantna svojstva od tiopentona [169], posebno izražena u supresiji lipidne peroksidacije, što je efekat koji smo takođe želeli da izbegnemo u nameri da adekvatno procenimo antioksidantno delovanje remifentanila.

Sevofluran u novije vreme predstavlja volatilni anestetik izbora za održavanje opšte anestezije tokom I-D perioda carskog reza [12]. Nizak krv-gas deobni koeficijent (0,65) omogućava mu brz prodor u CNS i početak dejstva za 2,1 min, kao i mirno, brzo buđenje iz anestezije [15,245]. Minimalno se metaboliše u organizmu i, prema dosadašnjim saznanjima, ne ugrožava ni porodilju ni plod [246]. MAC sevoflurana je 2%, ali u trudnoći može biti smanjena i za 30-40%; koadministracija azotnog oksidula dodatno snižava MAC [245]. Primenjena koncentracija sevoflurana predstavlja balans između težnje da se obezbedi adekvatna dubina anestezije i da se izbegne pojava hipotenzije, atonije uterusa i neonatalne depresije [15,246]. Tradicionalno korišćena koncentracija volatilnog anestetika tokom I-D perioda od 0,5 MAC-a se mahom pokazala nedovoljnom da održi BIS vrednosti ispod 60. Chin i saradnici su pokazali da EC sevoflurana pri kojoj će kod 50% porodilja BIS vrednost biti ispod 60 iznosi 1,22%, a da 0,75 MAC-a ili 1,5% osigurava adekvatnu dubinu anestezije, bez povećanog rizika po porodilju i neonatus [40]. Kako je utvrđeno da reaktivnost uterusa na dejstvo uterotonika ostaje očuvana ako koncentracija sevoflurana ne prelazi 0,8-1 MAC-a, u našem istraživanju su korišćene koncentracije sevoflurana do 1,5% , titrirane prema vrednostima BIS-a i hemodinamskim, autonomnim i somatskim pokazateljima nivoa anestezije i analgezije.

5.1.3. Analiza kretanja hemodinamskih varijabli tokom I-D perioda

Sve ispitanice uključene u studiju su pre uvoda u anesteziju bile normotenzivne i blago tahikardične (tabela 3), što nije neuobičajeno ni za trudnoću ni za situaciju u kojoj se pacijenti nepremedicirani podvrgavaju operativnom zahvatu. Nakon aplikacije bolusa remifentanila grupi A i grupi B došlo je do pada SAP, MAP i DAP-a za 8-10 mmHg i SF za 10/min, bez razlike među grupama (tabela 4). Tendencija pada arterijskog pritiska se

nastavlja po davanju tiopentona, ali bez nastanka hipotenzije (tabela 5). Pad pritiska je bio izraženiji u grupama koje su primile remifentanil, sa značajno nižim SAP u grupi B u odnosu na kontrolnu grupu. SF je ostala visoka u grupi C, značajno viša no u grupi B. Usporenje SF u grupama A i B se može pripisati delovanju primenjenog opioida.

Vrednosti SAP, DAP, MAP i SF izmerene nakon endotrahealne intubacije su odraz delovanja remifentanila; sve varijable su značajno niže u grupama A i B u odnosu na kontrolnu grupu (tabela 6). Blagi porast arterijskog pritiska se nije mogao izbeći ni u grupama A i B, ali je taj porast (delta intubacije, tabela 7) značajno manji no u grupi C. Za SAP, na primer, razlika u vrednostima registrovanim pre i posle intubacije (SAP3-SAP2) iznosi 9,58 mmHg za grupu A, 14,74 mmHg za grupu B, a čak 32,11 mmHg za grupu C. Iako među grupama A i B nema statistički značajne razlike, primećuje se ipak da je skok arterijskog pritiska i srčane frekvence nakon intubacije manji u grupi A, u kojoj se posle bolusa nastavilo sa infuzijom remifentanila.

Efekat infuzije remifentanila postaje приметniji već u rezultatima sledećeg merenja, izvršenog 30 s nakon načinjene incizije kože (tabela 8). Statistički značajna razlika se zadržala među grupama A i C, ali se izgubila između grupa B i C. Došlo je do porasta i približavanja vrednosti svih varijabli grupe B kontrolnoj grupi, pretpostavlja se zbog slabljenja dejstva bolusa remifentanila u grupi B. Jasno se uočava da je kod porodilja grupe A hemodinamska stabilnost očuvana; vrednosti SAP, DAP, MAP, SF merene nakon intubacije i nakon incizije se ne razlikuju, kao i njihov porast u odnosu na vrednost pre intubacije (delta intubacije i delta incizije, tabele 7 i 9). Porast SAP nakon incizije kože bio je značajno manji u grupi A u odnosu na B, a i porast MAP je u grupi A bio manji no u grupama B i C (tabela 9).

Sve hemodinamske varijable u grupi A, merene 30 s nakon incizije peritoneuma ostaju nepromenjene u odnosu na prethodna dva merenja i značajno niže u odnosu na vrednosti izmerene u ostale dve grupe (tabela 10). Ovo može poslužiti kao dokaz da efekat remifentanila perzistira još nekoliko minuta po prekidanju infuzije, s obzirom da od načinjenog reza kože do incizije peritoneuma protekne u proseku 2-3 min. Isti nalaz se ponavlja i pri merenju nakon porođaja (tabela 11) - arterijski pritisci i srčana frekvencija ostaju nepromenjeni u grupi A i opet značajno niži no u grupama B i C.

Interesantno je uporediti među grupama kretanje vrednosti hemodinamskih varijabli merenih tokom I-D intervala (grafici 1-4). U grupi A, gde je bolus remifentanila nastavljen infuzijom, nakon blagog porasta vrednosti varijabli izazvanog intubacijom, hemodinamika ostaje stabilna do samog porođaja. U grupi C se zapaža značajan skok nakon intubacije i postepen pad nakon ovog pika do porođaja. Ovakvo kretanje varijabli je dobra ilustracija glavnog problema opšte anestezije tokom I-D intervala – razvoj potencijalno opasne hipertenzije i tahikardije u trenutku kada dejstvo hipnotika (u ovom slučaju tiopentona) datog na uvodu u anesteziju prestaje, a koncentracija sevoflurana, uključenog po intubaciji, još uvek nije dosegla adekvatnu vrednost u cerebralnoj cirkulaciji. To će se dogoditi nakon 2-3 minuta, upravo u vreme peritonealne incizije, kada i uočavamo početak stabilizacije hemodinamskih parametara u ovoj grupi. U grupi B, nakon blagog porasta varijabli (kao i u grupi A) izazvanog intubacijom, nastavlja se njihov rast i približavanje vrednostima varijabli u kontrolnoj grupi do pika u trenutku incizije peritoneuma, za čime sledi blagi pad do porođaja. Logično je pretpostaviti da efekat bolusa remifentanila prestaje nakon delotvornog suprimiranja kardiovaskularnog stresnog odgovora na intubaciju i, kao i u kontrolnoj grupi, ostavlja prozor plitke anestezije do trenutka dostizanja adekvatne koncentracije sevoflurana u cerebralnoj cirkulaciji, u vreme incizije peritoneuma.

5.1.4. Analiza kretanja hemodinamskih varijabli u periodu od porođaja do kraja operacije

Nakon rađanja neonatusa anestezija je održavana infuzijom remifentanila 0,1-0,25 µg/kg/min i sevofluranom u koncentracijama titriranim da se održi hemodinamska stabilnost i suprimira pojava autonomnih i somatskih znakova nedovoljne anestezije. Kako je anestezija vođena na isti način u svim grupama, među njima nije bilo razlika u vrednostima hemodinamskih varijabli merenih tokom operacije (T7), detamponade uterusu (T8) i po završetku rada operatora (T9), niti pojave hipo/hipertenzije, bradikardije ili tahikardije (tabela 12.)

5.1.5. Analiza kretanja vrednosti BIS-a tokom I-D perioda i od porođaja do kraja operacije

Zbog povećane incidence prisustva budnosti tokom I-D perioda carskog reza, posebno je značajno bilo ispitati da li upotreba remifentanila može uticati na smanjenje ovog rizika. Remifentanil primenjen u visokim dozama (12 µg/kg) i sam dovodi do gubitka svesti, ali to su doze koje se zbog izraženih nuzefekata leka (prvenstveno rigiditeta mišićne mase) nikada ne koriste [28,36,119]. Administriran osobi koja je već u anesteziji, ne dovodi, u odsustvu bolnog nadražaja, do dodatnog smanjenja BIS vrednosti [122,137,247], što je i razumljivo ako se zna da je BIS odraz dejstva hipnotika na cerebralni korteks, a da remifentanil primarno deluje subkortikalno, na nivou moždanog stabla i kičmene moždine. Njegov sedativni efekat, posledica inhibicije ascedentne aktivacije korteksa poreklom iz retikularnog aktivirajućeg sistema, ne može se detektovati BIS monitoringom [122].

Opioidi ipak moduliraju strukturu i kvalitet sna, tako što delovanjem preko μ OR u ponsu i supstanciji inominati inhibiraju oslobađanje acetilholina, što remeti REM i 3. fazu NREM sna, a pojačava 2. fazu NREM sna; ovo za posledicu može imati redukovano stanje budnosti u neposrednom postoperativnom toku, kognitivnu usporenost, pa i delirijum [129-135]. Utvrđeno je da remifentanil ne dovodi do prekida kortikalne holinergične transmisije (što ga čini pogodnim analgetikom za pacijente sa Alchajmerovom ili Parkinsonovom bolešću), tako da se spekuliše da njegov mehanizam delovanja uključuje druge regije CNS-a i druge neurotransmitere, kao što je adenzin, važan faktor u homeostazi sna [23,134,136,247]. Adenzin indukuje san inhibicijom oslobađanja neurotransmitera koji promovisu buđenje (acetilholin) i aktiviranjem neurona koji promovisu san [23]. Receptori adenzina, kao i OR, pripadaju grupi receptora vezanih za G protein (GPCR) i na tom nivou dolazi do njihove interakcije [133,248]. Tako stimulacija spinalnih adenzinskih A₁ receptora daje antinociceptivni efekat; sa druge strane, u nivou pontine retikularne formacije i bazalne regije prednjeg mozga opioidi snižavaju nivo adenzina, što remeti kvalitet sna nakon operacije. I dok je dobro poznato da postoperativni bol izaziva nesanicu, manje se misli na to da opioidni analgetici mogu, delovanjem na moždane regije koje kontrolišu san, smanjenjem nivoa

adenozina oslabiti kvalitet sna i, pored nesаницe, izazvati hiperalgeziju [133,248]. Rešenje ovog problema je potraženo u kombinovanju preparata opioida sa adenozinom ili inhibitorima adenzin deaminaze, čime bi se smanjila enzimсka degradacija adenzina i sprečilo remećenje strukture i kvaliteta sna uz postizanje analgetskog efekta [132,133].

Pri tumačenju BIS vrednosti treba imati na umu interakcije primenjenih lekova. Tokom anestezije vođene propofolom i remifentanilom, pored pojave δ talasa na EEG-u tipičnih za dubok san, zabeležena je i pojava α talasa, koja se pripisuje remifentanilu i stvara lažni utisak plіće anestezije. To je dovelo do intraoperativnog predoziranja propofolom i pogoršanja kognitivne funkcije pacijenta u neposrednom postoperativnom toku [26,28,36]. Tako su Bouillon i saradnici pokazali da pri koncentraciji propofola u krvi od 4,7 $\mu\text{g/ml}$ i BIS vrednosti 46, postoji 95% verovatnoće da će doći do reakcije na laringoskopiju; pri koncentraciji 2,5 $\mu\text{g/ml}$ uz kombinaciju sa remifentanilom 6 ng/ml , postoji 95% verovatnoće da do reakcije na laringoskopiju ne dođe, iako je BIS 54 [29]. Utvrđeno je takođe da dodatak remifentanila indukcionom agensu povećava vrednost BIS-a pri kojoj dolazi do gubitka svesti [122]. U radu u kome su želeli da odrede vrednost BIS-a koja pouzdano odražava adekvatnu dubinu anestezije, Manyam i saradnici su pokazali da zanemarljive promene BIS-a, koje su registrovane po aplikovanju remifentanila pacijentima anesteziranim sevofluranom, ne odražavaju adekvatno stvarne promene dubine anestezije [249]. Tako je, na primer, koncentracija remifentanila od 5 ng/ml (0,2 $\mu\text{g/kg/min}$) uz 1% sevoflurana obezbedila klinički adekvatan nivo anestezije iako je BIS bio 65. Pokušaji da se BIS održi u rasponu 40-60 će u ovim okolnostima rezultirati previše dubokom anestezijom i upotrebom 50-150% veće koncentracije sevoflurana nego što bi to zaista bilo potrebno. Njihov model je pokazao da će koncentracija sevoflurana 0,75-1,1% u kombinaciji sa 4,1-6,1 ng/ml TCI remifentanila (0,15-0,22 $\mu\text{g/kg/min}$) dati BIS vrednosti 64-68 i obezbediti adekvatan nivo hirurške anestezije bez rizika od pojave eksplicitnog sećanja na period operacije.

Rezultati našeg istraživanja su u velikoj meri slični podacima iz literature. Odsustvo direktnog kortikalnog efekta remifentanila se odražava u odsustvu klinički relevantne razlike BIS vrednosti među grupama u svakom od merenja od uvoda do kraja operacije (tabele 3-12, grafik 5). Aplikovanje remifentanila porodiljama iz grupa A i B nije dovelo do promene (pada) BIS vrednosti. Tek je tiopenton uzrokovao značajan pad

BIS vrednosti, pođednako u svim grupama. Endotrahealna intubacija koja je usledila uticala je na skok BIS-a za 18-20, tj do vrednosti 65-67, bez razlike među grupama. Ove su se vrednosti održale do trenutka incizije peritoneuma, da bi u trenutku porođaja bile nešto niže (moguće zbog uspostavljenog delovanja sevoflurana), i dalje bez razlike među grupama. U daljem toku operacije (do merenja T9, kada je aplikovanje N₂O i sevoflurana zaustavljeno) vrednosti BIS-a su se kretale u rasponu 55-65. Ni kod jedne porodilje u razgovoru obavljenom nakon operacije i nakon 24 sata nije zabeležena pojava eksplicitnog sećanja na intraoperativna dešavanja.

Za razliku od studije Guinard-a i saradnika [137], koja je pokazala smanjenje porasta BIS-a u odgovoru na bolni stimulus kod pacijenata kojima je davan remifentanil, naša studija, kao i studije Yoo-a, Draisci-a, Noskove [79,52,239], nije potvrdila ovakav rezultat – porast vrednosti BIS-a je bio isti i u grupama koje su primile remifentanil i u kontrolnoj. Ipak, upotreba remifentanila je obezbedila istu dubinu anestezije (iste BIS vrednosti) u grupama A i B kao u grupi C, a uz značajno manju potrošnju anestetika, što indirektno dokazuje njegovu efikasnost.

5.1.6. Analiza intraoperativne potrošnje anestetika i remifentanila

Uobičajene doze tiopentona za uvod u anesteziju se kreću od 3 do 5 mg/kg. Smatra se da doze ispod 4 mg/kg ne dovode do fetalne depresije dok su, sa druge strane, tek doze od 5-7 mg/kg smanjile rizik od prisustva budnosti sa 1,3 na 0,4% [12,39]. U ovoj studiji se, nakon početnog bolusa od 3 mg/kg, ukupna potrošnja tiopentona titrirala do postizanja adekvatnog nivoa hirurške anestezije, da bi se utvrdilo da li i u kojoj meri remifentanil, dat pre uvoda u anesteziju (u prve dve grupe), utiče na dozu tiopentona potrebnu da dovede do hipnoze. Rezultati pokazuju da je značajno smanjena doza tiopentona potrebna za postizanje hipnotičkog efekta u grupama A i B u poređenju sa kontrolnom grupom (4,7 mg/kg u grupama A i B, 5,6 mg/kg u grupi C)(tabela 14).Ovaj nalaz predstavlja još jednu potvrdu postojanja sinergizma između remifentanila i hipnotika, dokazanog u mnogim studijama [119,121,122,124,138,140,250]. Tako je bolus remifentanila od 0,5 µg/kg smanjio indukcione doze tiopentona za 25%, propofola za 29%, etomidata za 32%, dok je pri koncentraciji remifentanila od 1,2 ng/ml MAC

sevoflurana smanjena za 50%, što je izuzetno značajno pošto je time smanjena i pojava neželjenih efekata hipnotika [121,122]. Sinergizam se ispoljava kako u smanjenju odgovora na bolni stimulus, tako i u potenciranju sedativnog dejatva anestetika [250].

Koncentracija sevoflurana koja je bila potrebna da se održi adekvatni nivo hipnoze i analgezije, titrirana prema BIS vrednostima, hemodinamskim, somatskim i autonomnim pokazateljima, se u ovom radu razlikovala među grupama. Tokom I-D perioda uočena je značajno manja potrošnja sevoflurana u grupama koje su primale remifentanil u odnosu na kontrolnu grupu, ali i značajno manja potrošnja u grupi A, u kojoj je bolus nastavljen infuzijom remifentanila, u odnosu na grupu B, u kojoj je efekat bolusa remifentanila za nekoliko minuta prošao (tabela 14).

Kada se uporede dve grupe koje su primale remifentanil tokom I-D perioda u smislu potrošnje ovog analgetika, vidi se da je ona bila značajno veća u grupi A no u grupi B, što je očekivani nalaz, pošto se u grupi A na bolus nadovezala i infuzija leka (tabela 14). Ono što je posebno interesantno i važno bilo proučiti je uticaj administriranja remifentanila pre uvoda u anesteziju (i delovanja bilo kakve bolne draži) na potrošnju ovog analgetika u periodu od porođaja do kraja operacije, a što zadire i u koncept preemtivne analgezije. Jednom započeti nociceptivni signal, posebno ako je praćen i oštećenjem tkiva (npr. pri hirurškoj inciziji), pokreće kaskadu promena u smislu percepcije, transdukcije i interpretacije signala, uključujući porast reaktivnosti perifernog i centralnog neurona, razvoj periferne i centralne senzitivacije, hiperanalgezije, alodinije i hroničnog bola. Preemtivna analgezija podrazumeva antinociceptivni tretman koji se započinje pre početka delovanja bolnog nadražaja, da bi se predupredilo pokretanje ove kaskade negativnih efekata i prevenirala pojava centralne senzitivacije. Pri tome, koliko je važno započeti analgetski tretman pre delovanja bolne draži, toliko je važno da analgezija bude dovoljno efikasna i dugotrajna (za sve vreme trajanja nociceptivnog signala) [160-162]. Jedan od parametara efikasnosti preemtivnog pristupa je ukupna potrošnja analgetika [162]. Kada je u pitanju intraoperativna potrošnja remifentanila u našoj studiji, ona je u grupi A bila značajno manja no u druge dve grupe ($0,14 \pm 0,2$ prema $0,17 \pm 0,03$ i $0,17 \pm 0,05$ $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$). Režim doziranja remifentanila sproveden u grupi A objedinjuje potrebne uslove preemtivne analgezije: početak pre delovanja nociceptivne draži (bolus pre uvoda u anesteziju), adekvatnu analgetsku dozu (bolus nastavljen

infuzijom koja obezbeđuje potrebnu koncentraciju remifentanila u krvi), pa do izvesne mere i kontinuirani tretman (ipak je do kratkotrajnog prekida infuzije pred porođaj moralo doći u interesu neonatusa). Nasuprot tome, čini se da je u grupi B ispunjen samo prvi uslov, a da se nije održao adekvatan nivo analgezije po prestanku delovanja bolusa remifentanila, što je dovelo do njegove veće potrošnje u daljem toku operacije, identične potrošnji u kontrolnoj grupi, koja do porođaja remifentanil nije ni primala.

5.1.7. Analiza uslova intubacije

Kod svih porodilja je vršena procena uslova intubacije i uticaj remifentanila na njih. Sinergizam između indukcionih agenasa i remifentanila je potvrđen i na ovom polju. U slučajevima gde nije bilo moguće koristiti mišićni relaksant, kombinacija remifentanila i nekog od intravenskih hipnotika je obezbeđivala odlične ili prihvatljive uslove za endotrahealnu intubaciju [251-255]. Korišćene doze remifentanila su bile 2-4 $\mu\text{g}/\text{kg}$, uz 5-6 mg/kg tiopentona ili 2 mg/kg propofola. Aleksander i saradnici [256] su, na primer, kod porodilje sa deficitom holinesteraze postigli odlične uslove za intubaciju upotrebivši bolus remifentanila od 0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$, nastavljen infuzijom od 0,25 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ u kombinaciji sa 300 mg tiopentona. Pri tome je neonatalni Apgar skor bio 8 u prvom, a 9 u petom minutu.

Prema sistemu skorovanja uslova intubacije koji su preporučili Viby-Mogensen i saradnici [226], uslovi su ocenjivani kao odlični, dobri ili loši. Procenjivani su sledeći parametri: relaksacija vilice i otpor laringoskopu pri direktnoj laringoskopiji, položaj i pokreti glasnih žica i reakcija na inserciju tubusa i naduvavanje kafa, ispoljena u vidu kašlja ili pokreta ekstremiteta. Dobro relaksirana vilica, paralisane glasne žice u položaju abdukcije, izostanak otpora laringoskopu, izostanak pojave kašlja i pokreta ekstremiteta, čine odlične uslove za intubaciju. Odlični uslovi su kod naših ispitanica bili najzastupljeniji u grupi A (kod 93,5% porodilja iz ove grupe). U grupi B 81,5% porodilja je imalo odličan skor što je, iako manje no u grupi A, takođe bilo značajno bolje no u kontrolnoj grupi, u kojoj su odlični uslovi postignuti kod samo 52,6% porodilja (tabela 13). Čak i u slučajevima kada se koristi miorelaksant, kao u našoj studiji, svojstvo remifentanila da poboljšava uslove intubacije je izuzetno korisno, pošto može povećati

procenat uspešno izvedenih intubacija smanjujući istovremeno stresni odgovor pri ovoj intervenciji. To je posebno važno kada su u pitanju porodilje, vulnerabilna populacija pacijenata kod kojih je, zbog fizioloških promena organizma u trudnoći (promenjen Malampati skor, povećana telesna težina, edem vazdušnog puta, hipersalivacija), povećana incidenca otežane intubacije (1-6% slučajeva) uz istovremeno smanjenu toleranciju na apneju [2,72,73].

5.2. Period buđenja iz anestezije i neposredni postoperativni tok

5.2.1. Uloga remifentanila u obezbeđivanju uslova za mirno buđenje iz anestezije

Period buđenja iz anestezije i ekstubacija su jednako rizični kao i uvod u anesteziju i intubacija. Po završetku hirurške intervencije obustavlja se administriranje anestetika i očekuju znaci nestanka dejstva mišićnog relaksanta, povratak zaštitnih refleksa, uspostavljanje adekvatnog ritma i dubine disanja i odgovor pacijenta na jednostavne komande (da otvori oči), čime bi se ispunili uslovi za ekstubaciju. Smanjivanje dejstva anestetika, bol i buđenje aktiviraju kod intubiranog pacijenta refleks kašlja i pokreću poznati sled neuroendokrinih promena, porast lučenja kateholamina i rast arterijskog, intrakranijalnog i intraokularnog pritiska, tahikardiju [227,228,257-268]. Kašalj i napinjanje nekad mogu biti u toj meri intenzivni da dovedu do značajnog porasta intraabdominalnog pritiska i postoperativnog krvarenja [227,258,263,265]. Laringo- i bronhospazam, kašalj i desaturacija predstavljaju realne opasnosti i nakon ekstubacije. Kao i u slučaju uvoda u anesteziju, i tokom perioda buđenja i ekstubacije potrebno je suprimirati neželjene pojave, pa su na kraju operacije, prema podacima iz literature, korišćeni lidokain, esmolol, verapamil, urapidil, α_2 agonisti, koji su inhibirali kardiovaskularni odgovor, ali ne i reflekse izazvane prisustvom tubusa u traheji [227,257,260], u čemu su se opiodi pokazali delotvornijim. Opioidi, delujući preko μ i κ opiodnih receptora u moždanom stablu, redukuju intenzitet refleksa kašlja, obezbeđuju analgeziju i ublažavaju hemodinamske promene, ali mogu takođe dovesti do respiratorne depresije i odložiti buđenje [262,265]. I ovo je opet situacija u kojoj jedinstvena

farmakokinetika remifentanila pokazuje svoje dobre strane i dozvoljava primenu adekvatnih doza leka bez opasnosti od rezidualne respiratorne depresije i sedacije.

Kontinuirana infuzija remifentanila, nastavljena nakon završetka operacije i isključivanja anestetika (volatilnog ili intravenskog), je, prema iskustvima velikog broja autora, obezbedila mirno buđenje, bolji kvalitet oporavka, prevenciju porasta arterijskog pritiska i frekvence rada srca, uz značajno nižu incidencu i intenzitet kašlja u odnosu na kontrolu, a bez prekomerne sedacije i respiratorne depresije [227,228,257-260,262-268]. Prema Jun-u i saradnicima, optimalna EC remifentanila za prevenciju refleksa kašlja tokom buđenja i ekstubacije je bila 1,5 ng/ml, gde je željeni efekat postignut uz minimalno i ne klinički značajno odlaganje buđenja; niža ispitivana koncentracija, od 1 ng/ml, je redukovala intenzitet hemodinamskih promena, ali ne i refleksa kašlja [263]. Koncentraciju od 1,5 ng/ml preporučuju i Nho [227] i Ozkan [266]. Lee i saradnici [228], koristeći remifentanil u koncentraciji 2 ng/ml su takođe ostvarili dobar profil oporavka, bez pojave duboke sedacije i respiratorne depresije. Rezultati Choi-a [260] pokazuju da EC₉₅ remifentanila za obezbeđivanje mirnog buđenja iz anestezije vođene propofolom iznosi 2,51 ng/ml (uz pojavu kratkotrajne bradipnee u prva 3 minuta nakon ekstubacije), a Cho i saradnici [258] su utvrdili da je nakon anestezije vođene sevofluranom EC₉₅ remifentanila 2,29 ng/ml. Infuzija remifentanila brzine 0,014 µg/kg/min [267] ili 0,05 µg/kg/min [264] je takođe dala dobre rezultate bez komplikacija. Mahoori [268] je 90 s pre planirane ekstubacije uspešno upotrebio bolus remifentanila od 0,2 µg/kg, ali se generalno smatra da se time postiže kraći i slabiji efekat i da je bolje za suprimiranje refleksa kašlja koristiti infuziju, koja se može titrirati do postizanja željenog dejstva, a bez opasnosti od opasnih rezidualnih efekata [227,263]. Interesantno je pomenuti i uticaj pola na doziranje remifentanila, pošto kod žena postoji veći potencijal vezivanja remifentanila za μ i κ opioidne receptore u subkortikalnim i kortikalnim regijama CNS-a, što se reperkutuje na intenzitet analgetskog efekta, respiratornu funkciju, refleks kašlja [261,265]. Za postizanje istog efekta kod muškaraca je potrebno upotrebiti veće doze; dok je povećana osetljivost na opioide kod žena verovatno posledica hormonskog (estrogen, progesteron) uticaja na ekscitabilnost neurona u CNS-u. Sa druge strane, pri istim koncentracijama remifentanila u serumu vrednosti BIS-a su kod žena veće, buđenje brže, uz slabiji kvalitet oporavka, intenzivnije bolove, veću incidencu PONV, osetljiviji

refleks kašlja [261,265]. Soh i saradnici su pokazali da je ED₉₅ remifentanila za suprimiranje refleksa kašlja tokom buđenja iz anestezije kod muškaraca 2,96 ng/ml, a kod žena 1,86 ng/ml; sa porastom koncentracije iznad 2,5 ng/ml raste i incidenca respiratornih komplikacija [265].

U našoj studiji je, po završetku hirurške intervencije i po prekidanju administriranja sevoflurana, brzina infuzije remifentanila smanjena na 0,05µg/kg/min i tako održavana do ekstubacije; potom je infuzija prekidana. Ispitanice su manuelno ventilirane čistim kiseonikom (6 l/min) do momenta uspostavljanja adekvatne spontane minutne ventilacije (prema postavljenim kriterijumima) i do uspostavljanja kontakta sa njima, u smislu odgovora na jednostavnu komandu (otvoriti oči), posle čega su ekstubirane. U periodu buđenja (od kraja hirurške intervencije do 5 min nakon ekstubacije) infuzija remifentanila je obezbedila hemodinamsku stabilnost kod svih porodilja, bez pojave hipertenzije ili tahikardije (tabela 16); nije zabeležena pojava kašlja, rigiditeta ni napinjanja pre, u toku i posle ekstubacije, niti laringospazma i agitiranosti nakon ekstubacije. Uprkos održavanju infuzije remifentanila, spontane respiracije su se javljale još tokom suturiranja kože; adekvatna spontana respiracija i kontakt su se uspostavljali za manje od dva minuta po završetku rada hirurga (tabela 15). Vremenski interval od kraja hirurške intervencije do uspostavljanja adekvatne ventilacije, otvaranja očiju i ekstubacije bio je kraći no u napred pomenutim studijama [227,257,259,262,263,265] (tabela 15). Kako je od porođaja način vođenja anestezije u svim grupama bio isti, nije moglo biti ni značajne razlike u dužini praćenih intervala po grupama. Primećuje se, ipak, da su ovi intervali bili najkraći u grupi A, verovatno zato što je ukupna potrošnja remifentanila i anestetika u ovoj grupi bila najmanja. Evidentan je bio i porast BIS vrednosti (tabela 16, merenja T10 i T11), dok je skor sedacije u petom minutu po ekstubaciji kod većine porodilja, bez razlike po grupama, bio 3, što je dokaz budnosti i izostanka duboke sedacije (tabela 20). Saturacija hemoglobina kiseonikom, pri spontanom disanju atmosferskog vazduha 5 minuta po ekstubaciji bila je u proseku 96% kod svih porodilja (merenje T11, tabela 16), što takođe dokazuje da primenjena infuzija remifentanila nije ugrozila respiratornu funkciju ispitivanih porodilja.

5.2.2. Neposredan postoperativni tok

Cilj anesteziologa nakon završene operacije je prevesti u jedinicu intenzivnog lečenja budnog, hemodinamski stabilnog, obezboljenog pacijenta. Produženje infuzije remifentanila do ekstubacije nam je obezbedilo mirno buđenje porodilja, bez varijacija u arterijskom pritisku i frekvenci srčanog rada i bez duboke sedacije. Skor sedacije određen u 5. minutu po ekstubaciji (tabela 20) je iznosio 3 (budno stanje), sve porodilje su bile normotenzivne, eupnoične, sa SpO₂ 96% pri udisanju atmosferskog vazduha (tabela 16). Međutim, kao i uvek kada se kao intraoperativni analgetik koristi remifentanil, već u 5. minutu su se po skorovima za intenzitet bola mogle videti posledice prekidanja infuzije remifentanila i brzog prestanka njegovog analgetskog dejstva (kontekst-senzitivno poluvreme je samo 3 min) – skoro sve porodilje su imale NRS 3-6 i BPS 1 (tabele 18 i 19).

Problem postizanja adekvatnog nivoa postoperativne analgezije se u kliničkoj praksi može rešiti nastavljanjem infuzije remifentanila, što može biti vrlo efikasno, ali zahteva određeni nivo tehničke opremljenosti i kontinuirani nadzor, s obzirom na mogućnost razvoja duboke sedacije, respiratorne depresije, hipotenzije, bradikardije, rigiditeta muskulature; pri tome, ovim se samo odlaže neminovni prelazak na konvencionalne metode analgezije [153,163,164].

Daleko češći metod je primena dugodelujućeg opioida intraoperativno, u određeno vreme pre predviđenog kraja operativnog zahvata, sa ciljem da se pik njegovog dejstva dostigne u trenutku obustavljanja infuzije remifentanila [163,164]. Najčešće se u ovu svrhu koristi morfin, 20-40 minuta pre kraja operacije, u dozama koje se kreću od 0,1 do 0,25 mg/kg. [153,164-166]. Pri tome se balansira između željenog analgetskog efekta i moguće pojave produženog buđenja, odložene respiratorne depresije i duboke sedacije, kao i ostalih neželjenih nuzefekata [153]. Važno je imati na umu da sedativni efekat morfina nastupa pre pika analgetskog efekta [269]. Nije redak slučaj, a to je pokazalo i naše iskustvo, da blago somnolentan, hemodinamski stabilan, normotenzivan pacijent, upitan o intenzitetu bola koji oseća, prijavljuje bol jačine ≥ 5 na NRS. Pored toga, i doza morfina koja nije dala potpunu analgeziju može dovesti do respiratorne depresije [269].

Proučavajući u kojoj meri vreme davanja morfina (intraoperativno - 20, 30 ili 40 minuta pre kraja operacije) utiče na postoperativne VAS (visual analogue scale) skorove intenziteta bola i ukupnu postoperativnu potrošnju morfina, Munoz i saradnici [164] su uočili najdublju sedaciju u grupi pacijenata kojima je morfin dat 20 minuta pre kraja operacije; ovim pacijentima je trebalo najviše vremena (30 minuta) da dostignu budno stanje. Samo je grupa kojoj je morfin dat 40 minuta pre kraja operacije imala smanjenu postoperativnu potrošnju morfina. Fletcher i saradnici su upoređivali efekte 0,15 mg/kg i 0,25 mg/kg morfina datog 30 minuta pre kraja operacije i utvrdili neznatno bolji analgetski efekat i duži interval do prvog zahteva pacijenata za dozom analgetika u grupi koja je primila 0,25 mg/kg morfina, ali uz pojavu teške odložene respiratorne depresije u 8% slučajeva [165]. Korišćenje 0,1 mg/kg morfina nije produžilo proces buđenja nakon anestezije vođene sevofluranom, niti odložilo trenutak ekstubacije [164,269].

Iskustva autora koji su se bavili ovim problemom pokazuju da preventivni analgetski pristup sa intraoperativnom primenom dugodelujućeg opioida nije dao potpuno zadovoljavajući analgetski efekat (što bi značilo $NRS \leq 3$) [153,163-166,269,270]. Zbog toga se postoperativno na prvi zahtev pacijenta (i $NRS \geq 4$) dodaju iv bolusi morfina 3 mg na 5 minuta. Kako bi upotreba visokih doza morfina mogla dati ozbiljne komplikacije, to se u slučajevima kada se bol ne smiruje pribegava kombinaciji sa NSAIL, što daje dobar efekat.[165]

U ovom istraživanju je intraoperativno upotrebljena doza morfina od 0,1 mg/kg. Na prvi zahtev porodilja za analgetikom u neposrednom postoperativnom toku aplikovani su iv bolusi morfina od 2 mg na ≥ 3 minuta, s tim da ukupna (intra- i postoperativna) doza ne pređe 0,2 mg/kg.(tabela 21). U slučaju perzistiranja bola jačine ≥ 4 na NRS, porodilje su primale NSAIL. Pored toga što se ovim izbeglo korišćenje visokih doza morfina (što bi povećalo rizik od morfinom izazvanih komplikacija i nuzefekata), upotreba NSAIL ima opravdanje i u činjenici da bolje kupira visceralni bol. Visceralni bol kao posledica kontrahovanja uterusa je specifičan za ovu vrstu operacije, pri čemu obavezna intra- i postoperativna (u vidu višerasovne infuzije) primena uterotonika doprinosi povećanju intenziteta bola i smanjenju komfora porodilja.

Uočeni trend intenziteta bola tokom prvih 120 minuta postoperativnog toka kod naših ispitanica se podudara sa iskustvima drugih autora [163,164,269] (tabele 17, 18).

Najjače bolove porodilje su osećale do 30. minuta po ekstubaciji (pri čemu ipak intenzitet bola nije prelazio 6 na NRS, što je dakle bio bol srednje jačine). U periodu od 15. do 30. minuta su dodavani bolusi morfina i NSAIL. Prvi zahtev za analgetikom je bio između 7. i 10. minuta, a NSAIL je aplikovan između 18. i 20. minuta (tabela 21), što je nešto ranije no kod drugih autora (20-30 min), moguće zbog niže intraoperativne doze morfina korišćene u našem istraživanju (0,1 mg/kg u odnosu na $\geq 0,15$ mg/kg u citiranim studijama); sa druge strane, na ovaj način je izbegnuta duboka sedacija i respiratorna depresija, do koje je dolazilo u drugim istraživanjima [163-165]. Zahvaljujući kumulativnom dejstvu primenjenih analgetika u 60. i 120. minutu ispitivane porodilje su imale sasvim zadovoljavajuću analgeziju – bol niskog intenziteta prema VRS i NRS, kao i skor 0 na bihevioralnoj skali (tabele 17, 18, 19). U sledećih 6 sati, koliko su provodile u jedinici intenzivnog lečenja, porodilje nisu imale potrebu za novom dozom analgetika.

Kada se upoređuju vrednosti VRS po grupama, zapažaju se statistički značajno niži skorovi u grupi A u odnosu na preostale grupe u svim merenjima (tabela 17). Kako je ukupna perioperativna potrošnja morfina bila jednaka među grupama (tabela 21), a ukupna potrošnja remifentanila (kao i sevoflurana) čak i manja u grupi A (tabela 14), možda je moguće niži intenzitet bola kod porodilja grupe A pripisati primenom preemtivnom pristupu – započinjanje aplikovanja remifentanila pre delovanja nociceptivnog stimulusa, kao i nastavljanje infuzije tokom hirurške incizije kože.

Ako se pak analizira distribucija vrednosti NRS po grupama, primećuje se da statistički značajne razlike nema (tabela 18). Za razliku od VRS, koju smo upotreбили smatrajući je jednostavnijom i pogodnijom za osobe koje se tek bude iz anestezije, NRS je detaljnija i u tom preciznijem određivanju intenziteta bola (od 0 do 10 umesto od 0 do 3) značajna razlika među grupama se izgubila. Uočljivo je, ipak, da su u grupi A u 5., 15. i 30. minutu zastupljeniji niži skorovi (3 i 4) no u grupama B i C (gde dominiraju 4, 5 i 6). U 60. i 120. minutu intenzitet bola generalno jenjava, ali i tada je u grupi A bilo procentualno više porodilja sa NRS 1 ili 2. I bihevioralni skor bola, gde se na osnovu mimike i ponašanja pacijenta procenjuje koliki stepen bola on oseća, pokazuje nešto povoljniju distribuciju u grupi A, iako statistički značajne razlike među grupama nema (tabela 19).

Od nusfektata opioida u neposrednom postoperativnom toku zabeležene su samo drhtavica (stadijum 1) u 15-26% porodilja (zavisno od grupe) i PONV u 20-33% porodilja (opet zavisno od grupe) (tabela 22), pri čemu je to bila samo blaga mučnina koja ili nije zahtevala terapiju (stadijum 1) ili je efikasno bila kupirana metoklopramidom (stadijum 2). Drhtavica je uspešno bivala sanirana NMDA antagonistom, preparatom magnezijum sulfata. Pojava i intenzitet mučnine i drhtavice, kao i potrošnja metoklopramida i magnezijum sulfata, nisu se razlikovale među grupama, niti je njihova incidenca bila drugačija od one opisane u literaturi (tabela 22).

Kako je intraoperativna primena remifentanila povezana sa mogućnošću razvoja tolerancije i hiperalgezije (AOT/OIH), neizbežno je bilo zapitati se da li je do toga došlo i u ovom istraživanju. Međutim, verodostojni odgovor na ovo pitanje bi zahtevao specifičnu metodologiju studije uz korišćenje kvantitativnih testova senzorijuma uz pomoć analgetra ili transdermalne električne stimulacije (za određivanje somatosenzornog praga i tolerancije na termički ili mehanički stimulus) [109,148,158]. Istraživanja ovakvog tipa, koja bi dala pouzdan dokaz o postojanju AOT/OIH, su retka; mnogo je više radova koji zaključke baziraju na indirektnim pokazateljima, kao što su povećan intenzitet bola i povećana potrošnja morfina u postoperativnom periodu. Pokazano je da rizik od pojave AOT/OIH raste:

- ako se intraoperativno koriste opioidi kratkog dejstva, kao što je remifentanil,
- ako se intraoperativno koriste visoke doze opioida; u slučaju remifentanila već je brzina infuzije od 0,1 µg/kg/min (koja daje plazma koncentraciju od 2,7 ng/ml) dovoljna da izazove AOT/OIH
- ako infuzija remifentanila traje dugo; trajanje infuzije od 30-60 minuta neće dovesti do razvoja AOT/OIH, dok će infuzija u trajanju od 120 minuta dovesti do ove komplikacije, nezavisno od primenjene doze [109,153,148,270].

Sa druge strane, koadministriranje inhibitora NMDA receptora, poput popofola, sevoflurana, ketamina ili magnezijuma, može suprimirati nastanak ove pojave [109,158,159].

Doza remifentanila primenjena u našem istraživanju bila je neznatno veća od praga za razvoj AOT/OIH, ali niža od 0,28 µg/kg/min, doze koja se smatra potrebnom za nastanak klinički značajne AOT/OIH. [109]. Dužina aplikovanja remifentanila (zapravo

trajanje operacije) nije prelazila 55 minuta (tabela 1), tako da ni taj uslov nastanka AOT/OIH nije ispunjen. Na kraju, kombinacijom relativno niske ukupne doze morfina (0,17 mg/kg) i jedne doze NSAIL, obezbeđena je adekvatna viščasovna analgezija, što takođe isključuje nastanak AOT/OIH kod naših ispitanica.

5.3. Biohemijska ispitivanja

5.3.1. Analiza nivoa parametara oksidativnog stresa, katalaze i adenzin deaminaze

Efekat upotrebe remifentanila na uvodu u opštu anesteziju tokom carskog reza je u ovom istraživanju procenjivan i na ćelijskom nivou, merenjem parametara oksidativnog stresa. Postavljena hipoteza je bila da bi očekivano smanjenje kardiovaskularnog stresnog odgovora na intubaciju i hiruršku inciziju, obezbeđivanjem hemodinamske stabilnosti moglo dovesti do smanjenja oksidativnog stresa. U literaturi nedostaju radovi koji bi ispitivali nivo oksidativnog stresa nakon aplikovanja remifentanila tokom carskog reza, te smo očekivanja bazirali na pozitivnim efektima remifentanila u opšte-hirurškoj populaciji.

5.3.1.1. Prikaz efekta remifentanila na nivo oksidativnog stresa u eksperimentalnim i kliničkim istraživanjima

Kardioprotektivni efekat pre i postkondicioniranjem remifentanilom je ostvaren stimulacijom δ i κ OR, preko aktivacije PKC i mK_{ATP} kanala.[198,203,205,208,209]. Zhang i saradnici [209] su, eksperimentom na pacovima, pokazali kardioprotektivni efekat sistemski datog remifentanila posredstvom sva tri tipa OR, pri čemu se smatra da je protektivni efekat μ OR ostvaren opioidnom aktivnošću van srca, verovatno preko μ OR CNSa. Ovome ide u prilog činjenica da kardioprotektivni efekat remifentanila direktno aplikovanog na preparat izolovanog srca pacova (gde se veruje da postoje samo δ i κ OR) nije bio blokiran μ OR antagonistima [209]. U svom eksperimentu na pacovima Kim i sar [208] su dokazali kardioprotektivni efekat remifentanila, nezavisan od vremena i dužine davanja, koji se ispoljio očuvanjem ekspresije proteina uključenih u antiapoptičke

mehanizme. U grupi koja je primala remifentanil bila je pojačana fosforilacija protein kinaza povezanih sa ekstracelularnim signalima (*extracellular signal related protein kinases* –ERK1/2), a ona inače opada tokom I/R. Fosforilacija ERK1/2 ima za posledicu inhibiciju konformacionih promena i translokacije proapoptotičkog proteina Bax u mitohondrije (Bax protein aktivira citohrom c, što dalje pokreće aktiviranje kaspaza i dovodi do apoptoze). U grupi sa remifentanilom došlo je do smanjenja ekspresije Bax proteina i citohroma c i povećanja ekspresije anti-apoptotičnog Bcl-2 proteina (koji inhibira translokaciju citohroma c)[208].

Remifentanil je pokazao i hepatoprotektivni efekat; Zhao i saradnici su dokazali značajno smanjen obim apoptoze nakon I/R oštećenja, kao i smanjen edem mitohondrija i gubitak membranskog potencijala; preveniran je porast TNF α , ICAM-1, NF κ B i MDA, a povećala se koncentracija SOD u tkivu jetre [210]. Yang i saradnici su, na modelu I/R oštećenja jetre pacova tretiranih remifentanilom, utvrdili smanjene koncentracije aminotransferaza i citokina (IL-1, TNF α), smanjene vrednosti MDA i MPO u hepatocitima i povećanu ekspresiju SOD, NO i iNOS, dakle smanjenu produkciju ROS i smanjen inflamatorni odgovor [211]. Remifentanil je zaštitio i tkivo uterusa nakon I/R, što je dokazano smanjenjem koncentracije MDA i povećanom aktivnošću katalaze i SOD [212]. Prekondicioniranje remifentanilom je dalo i neuroprotektivni efekat, moguće preko aktivacije δ OR i smanjenja aktivnosti ERK1/2 i produkcije TNF α u mozgu [205]. Značajna redukcija I/R oštećenja ileuma je ostvarena pretretmanom remifentanilom, na lokalnom nivou uz smanjenje lipidne peroksidacije i nivoa MDA (moguće i preko porasta Bcl 2 proteina, koji redukuje lipidnu peroksidaciju) i sistemski, smanjenjem inflamatornog odgovora (dokazano smanjenjem koncentracije IL-6 u serumu) [204]. U eksperimentu u kome su ispitivali efekte opioida na aktivaciju humanih neutrofila lipopolisaharidima, Hyejin i saradnici su pokazali da je remifentanil sprečio aktivaciju neutrofila; posredstvom aktivacije δ OR (najverovatnije) remifentanil je suprimirao aktivaciju intraćelijskih signalnih puteva (uključujući p38 i ERK1/2) i ekspresiju proinflamatornih TNF α , IL-6 i IL-8 [213]. Upoređujući efekte anestezije vođene remifentanilom i fentanilom, Inagi i saradnici su u grupi sa remifentanilom našli značajno niže postoperativne vrednosti leukocita i neutrofila, pretpostavlja se zbog uspešnijeg suprimiranja hirurškog stresa (utvrđen je niži nivo hohmona stresa), smanjene produkcije

proinflammatory citokina i transmigracije neutrofila [214]. Dozno-zavisno smanjenje adhezije i transmigracije neutrofila i ekspresije ICAM-1 pod dejstvom remifentanila dokazali su Hofbauer i saradnici [271]. Studija Seo-a na septičnim pacovima je pokazala da je remifentanil delovao protektivno preko inhibiranja aktivnosti NF- κ B i oslobađanja TNF α i IL-6 [207].

5.3.1.2. Uticaj trudnoće na oksidativni stres

Trudnoća predstavlja stanje podložno oksidativnom stresu, koji se može razviti u organizmu trudnice, organizmu fetusa ili u placenti. Na fiziološke i biohemijske promene u trudnoći, koje počinju već u prvom trimestru i dovode do pada sistemske vaskularne rezistencije, povećanja frekvence rada srca, minutnog volumena, metaboličkih potreba i potrošnje kiseonika i hormonskih promena u smislu porasta nivoa estrogena, progesterona, kortizola, nadovezuje se prisustvo placente, bogato vaskularizovanog tkiva koje obiluje mitohondrijama, što sve predstavlja pogodan supstrat za intenziviranje oksidativnog stresa [272-276]. Ipak, u normalnoj trudnoći nivo prooksidanasa je izbalansiran nivoom enzimskih i neenzimskih antioksidanasa (katalaza, glutation peroksidaza, superoksid dismutaza, vitamin C, vitamin E, β karoten, haptoglobin, ceruloplazmin, albumin) [273,277]. Pomeranje ravnoteže u pravcu prooksidantnog stanja se sreće u poremećajima udruženim sa trudnoćom (preeklampsija, trombofilije, peripartalna kardiomiopatija, habitualni pobačaji), a kod neonatusa se mogu razviti bronhopulmonalna displazija, sindrom respiratornog distresa, nekrotizujući enterokolitis, periventrikularna leukomalacija, hipoksično-ishemijska encefalopatija [189,278,279].

Jedno od pitanja kojim se bavio veliki broj autora je odnos intenziteta oksidativnog stresa i gestacione starosti. I dok se autori slažu u tome da je prooksidantna aktivnost (najčešće ocenjivana prema nivou MDA, izoprostana, totalnog oksidantnog statusa- TOS) veća u trudnoći no van nje, a da je aktivnost antioksidantnih enzima (katalaza, SOD, GSH, totalni antioksidantni kapacitet- TAC) nešto niža [273,274,275,280], podaci o vremenu dostizanja pika prooksidantnog dejstva se razlikuju. Rezultati Basu-a i saradnika [272] pokazuju najviši nivo MDA i najniži TAC u placentnom tkivu u prvom trimestru. Hipoksični uslovi u periodu placentacije favorizuju

stvaranje ROS kao signalnih molekula koji stimulišu remodeling spiralnih arterija (što je neophodno za postizanje adekvatne perfuzije fetoplacentne jedinice), proliferaciju ćelija citotrofoblasta, zaštitu od intrauterinih infekcija. U daljem toku trudnoće nivo MDA opada, a raste antioksidantna zaštita [272]. Yuksel i saradnici [277] beleže najviši nivo MDA i ujedno najnižu aktivnost katalaze i SOD u drugom trimestru, moguće zbog toga što su u tom periodu trudnoće intenzitet metabolizma i hemodinamske promene najintenzivniji. Za razliku od toga, idući prema kraju trudnoće beležen je kontinuirani rast NO, a i aktivnost glutacion peroksidaze je takođe bila najviša u trećem trimestru. Visokom aktivnošću ovog enzima autori objašnjavaju pad nivoa MDA u istom periodu [277]. Najveći broj radova ipak pokazuje porast nivoa MDA, praćen porastom aktivnosti glutacion peroksidaze, a padom aktivnosti katalaze, SOD i TAC, idući od prvog ka trećem trimestru [275,280-282].

Drugi problem koji je zaokupljao istraživače je uticaj načina dovršenja porođaja na nivo oksidativnog stresa. U intrapartalnim dešavanjima možemo prepoznati pokretače prooksidantnog stanja: porast sekrecije proinflamatornih citokina (IL-6, TNF α), što indukuje kaskadu arahidonske kiseline, porast nivoa PGE₂ i aktiviranje uterusa; pad nivoa NO u terminu porođaja, što takođe povećava kontraktilnost uterusa; smenjivanje perioda kontrahovanja (sa smanjenim arterijskim prilivom do placente) i relaksacije uterusa, kao klasičan primer rekurentne ishemije-reperfuzije; bol, neuroendokrini stres, hipertenzija, smenjivanje hiper- i hipoventilacije, hiperoksija (u slučaju upotrebe mehaničke ventilacije), tkivna trauma (bilo u operativnom ili vaginalnom putu dovršenja porođaja) sa aktivacijom neutrofila i intenzivnom inflamatornom reakcijom [185,188,274,277]. Višestruki porast PaO₂ u krvi novorođenčeta pri prelasku iz relativno hipoksične (intrauterine) u hiperoksičnu (spoljnu) sredinu u trenutku rađanja izlaže neonatus (a vulnerabilniji prematurus još i više) dodatnom oksidativnom stresu [168,189,283,284].

Rodgers i saradnici su, upoređujući nivo MDA i organskih hidroperoksida u umbilikalnoj krvi nakon vaginalnog porođaja i carskog reza, dokazali viši nivo lipidnih peroksida nakon vaginalnog porođaja i pripisali to rekurentnoj ishemiji-reperfuziji izazvanoj smenjivanjem kontrakcija i relaksacija uterusa.[188]. Uticaj kontrahovanja uterusa na nivo lipidne peroksidacije su pokazali i Calderon i saradnici[186], upoređujući nivo MDA u umbilikalnoj arteriji nakon porođaja vođenog bez stimulacije i porođaja

stimulisanog uterotonikom oksitocinom; u grupi u kojoj je porođaj stimulisan vrednosti MDA su bile značajno više. Niži nivo MDA i povećanu aktivnost katalaze i SOD u umbilikalnoj krvi nakon porođaja dovršenog carskim rezom u odnosu na vaginalni su našli i Inanc i saradnici [285]. Gulbayzari i saradnici [189] su utvrdili značajno viši nivo MDA u umbilikalnoj krvi nakon vaginalnog porođaja i urgentnog carskog reza u odnosu na elektivni carski rez. Lurie i saradnici su takođe pronašli povišen nivo MDA i aktivnost glutacione peroksidaze nakon urgentnog carskog reza [286]. U placentnom tkivu i umbilikalnoj krvi novorođenčeta sa lošim kardiokografskim zapisom tokom porođaja Dede i saradnici su, kao dokaz intraportalne hipoksije, izmerili viši nivo MDA i aktivnost SOD u odnosu na kontrolu [287]. Schmidt i saradnici su u umbilikalnoj krvi terminske novorođenčadi nakon perinatalne hipoksije utvrdili dva puta viši nivo MDA u odnosu na normalan porođaj, dok je kod acidotočnih pretermijskih neonatusa nivo bio pet puta viši nego kod zdravih paturusa [190]. Postoje i istraživanja koja su utvrdila niži nivo lipidnih peroksida i TOC, a viši nivo TAC i glutaciona u maternalnoj, umbilikalnoj i krvi novorođenčeta nakon vaginalnog porođaja u odnosu na porođaj dovršen carskim rezom [284,288]. Pretpostavlja se da su tome razlog hirurška trauma tkiva i povećan katabolizam tokom i posle operacije, koji smanjuju rezerve glutaciona u mišićnom tkivu [168,284].

Paamoni-Keren i saradnici [168] su upoređivali koncentracije glutaciona iz krvi umbilikalne vene neonatusa rođenih vaginalnim putem i elektivnim carskim rezom (u spinalnoj ili opštoj anesteziji - u oba slučaja uz udisanje inspiratorne smeše sa povećanim procentom kiseonika). Koncentracija glutaciona je bila manja nakon carskog reza, što se, pored povećanom katabolizmu, pripisalo i hiperoksidaciji porodilja, s obzirom da je utvrđena negativna korelacija koncentracije glutaciona i PO_2 . Pokazalo se da udisanje smeše sa povećanim procentom kiseonika zanemarljivo popravlja fetalnu oksigenaciju (PO_2 i SpO_2), ali povećava oksidativni stres [168]. Do istog su zaključka došli i Khaw i saradnici [41]; isključivši hipoksiju kao mogući uzrok povećane lipidne peroksidacije u krvi porodilje i umbilikalnoj krvi nakon carskog reza vođenog u spinalnoj anesteziji uz udisanje 60% O_2 u inspiratornoj smeši (purinski i pirimidinski metaboliti, kao markeri hipoksije, se nisu razlikovali od grupe koja je udisala atmosferski vazduh), povišene vrednosti MDA, izoprostana i organskih hidroperoksida su pripisali hiperoksiji, utoliko

pre što je utvrđena pozitivna korelacija PaO₂ kod porodilje i koncentracije lipidnih peroksida u umbilikalnoj krvi.

Karabayirli i saradnici [278] su upoređivali efekte raznih tehnika anestezije (opšta, spinalna i epiduralna) tokom elektivnog carskog reza na TAS i TOS u krvi umbilikalne arterije i utvrdili najniži oksidantni status i indeks oksidativnog stresa (TOS/TAS) nakon opšte anestezije, dok razlika u Apgar skoru i umbilikalnom acido-baznom statusu među grupama nije bilo. Porodilje koje su bile u regionalnoj anesteziji udisale su atmosferski vazduh, a porodilje u opštoj anesteziji su, nakon uvoda propofolom i remifentanilom primale sevofluran u smeši sa 50% O₂. Uprkos povećanoj inspiratornoj koncentraciji kiseonika, oksidativni stres je nakon opšte anestezije bio najmanji. [278]. Moguće je da su tome doprineli primenjeni anestetici; antioksidantno dejstvo propofola su dokazale mnoge studije, slično važi i za sevofluran a i za remifentanil, o čemu je u ovom poglavlju već pisano.

5.3.1.3. Analiza dobijenih rezultata

Uvođenje remifentanila u redovnu kliničku praksu u akušerskoj anesteziji bi, pored ubedljivog poboljšanja kliničkih pokazatelja, moralo biti potkrepljeno dokazima o odsustvu štetnih efekata na ćelijskom nivou. U ovom radu je bilo važno dokazati (upoređivanjem vrednosti određenih markera oksidativnog stresa i metabolizma purina) da primenjeni metod upotrebe remifentanila ne dovodi do pogoršanja merenih parametara u odnosu na vrednosti dobijene pri ustaljenom načinu vođenja anestezije (kontrolna grupa). Sledeći korak je bio utvrditi da li remifentanil može dovesti, paralelno sa smanjenjem kardiovaskularnog, i do smanjenja oksidativnog stresa. Grupe ispitanica u ovom istraživanju nisu se razlikovale po intenzitetu hirurške traume, primenjenim anestheticima i procentu kiseonika u inspiratornoj smeši, tako da bi se razlike, kako u vrednosti kliničkih parametara tako i nivou markera oksidativnog stresa, mogle pripisati delovanju remifentanila. Definišući intrapartalnu hipoksiju kao neželjeni ishod primenjene tehnike anestezije, izabrali smo da pratimo sledeće parametre kao markere hipoksičnog oštećenja tkiva: MDA, AOPP, XO, katalazu i ADA.

5.3.1.3.1. Malondialdehid (MDA)

Produkti lipidne peroksidacije predstavljaju najčešće korišćene markere za ocenu oksidativnog statusa organizma. Glavni supstrat ovog procesa su lipidi ćelijskih membrana – fosfolipidi, glikolipidi i holesterol. Narušavanje strukture i integriteta membrane remeti njihove biološke funkcije – fluidnost, promet elektrona i materija, selektivnu permeabilnost, prijem i prenos signala [167]. Jednom pokrenut proces ima progredijentan tok, pri čemu se dobija puno međuprodukata čija se koncentracija može meriti [173]. MDA, sekundarni produkt lipidne peroksidacije, koji i sam doprinosi oštećenju ćelijskih membrana, amino i nukleinskih kiselina, predstavlja najčešće korišćeni biomarker za procenu intenziteta oksidativnog stresa i omogućava direktnu procenu hipoksičnog oštećenja na ćelijskom nivou [187,188,190].

Proces stvaranja slobodnih radikala, pa i lipidnih peroksida, se odvija kontinuirano u svim humanim ćelijama. Kada je niskog intenziteta i uz dobar antioksidantni kapacitet, ovaj proces je čak i neophodan. Zahvaljujući svojoj signalnoj funkciji slobodni radikali su uključeni u homeostazu ćelija, transkripciju gena, prekondicioniranje [184,279,283,289], a u trudnoći su neophodni za normalan rast fetusa [283]. Nekontrolisana lipidna peroksidacija dovodi do funkcionalnih i patoloških promena u maternalnim i fetalnim tkivima [290]. Porast koncentracije MDA se zapaža već u prvom trimestru trudnoće. Već je bilo reči o tome da se odnos nivoa MDA i gestacione starosti razlikuje u zavisnosti od studije (poglavlje 5.3.1.2.), ali u normalnoj trudnoći je porast koncentracije MDA srazmeran porastu ukupnih serumskih lipida (što je neophodno zbog povećanih metaboličkih potreba, rasta i razvoja fetusa), tako da se njihov međusobni odnos ne menja [290]. Dodatni, zapravo se može reći i glavni izvor lipidnih peroksida u trudnoći je placenta, organ sa visokim krvnim protokom i intenzitetom metaboličkih procesa, što neminovno dovodi do povećanog stvaranja ROS-a. Progesteron, koga luči placenta, doprinosi povećanju serumskih lipida i koncentracije MDA [277,291]. Placentni lipidni peroksidi se sekretuju skoro potpuno u maternalnu cirkulaciju [276]. Ovo potvrđuju i rezultati istraživanja Diaz-Kastro i saradnika, koji su izmerili nižu koncentraciju lipidnih peroksida u krvi umbilikalne arterije u odnosu na umbilikalnu venu i krv majke [274]. Porodajni stres, hirurška trauma, intrapartalna

hipoksija su stanja koja dovode do porasta koncentracije MDA [186,188,190,274,284,288,291,292].

U ovom istraživanju počelo se od upoređivanja preoperativne koncentracije MDA (što je zapravo nivo MDA u trećem trimestru trudnoće) sa koncentracijom MDA u krvi zdravih negravidnih žena istog starosnog doba. Naši rezultati pokazuju značajno povišenu koncentraciju MDA na kraju trudnoće u odnosu na kontrolne vrednosti ($p < 0,001$) (tabela 23). Ovo je u skladu sa podacima iz literature, koji govore o povišenom obimu lipidne peroksidacije u trudnoći. I dok je koncentracija MDA u našoj kontrolnoj grupi ($0,63 \pm 0,31 \mu\text{mol/l}$) nešto niža no u podacima iz literature ($1,19-1,31 \mu\text{mol/l}$), preoperativna vrednost ($1,79 \pm 0,78 \mu\text{mol/l}$) je u rang u onih dobijenih merenjem koncentracije MDA u trećem trimestru u citiranim radovima ($1,77-2,45 \mu\text{mol/l}$) [274,275,280,292,293]. Preoperativne vrednosti nisu korelirale sa starošću trudnica, gestacionom starošću i paritetom.

Sledeće merenje, izvršeno na uzorcima uzetim u trenutku porođaja (uzorak 2), daje nam posebno važne podatke o uticaju remifentanila na dešavanja na ćelijskom nivou (tabela 24). U grupi B (koja je primila samo bolus remifentanila) i grupi C (koja nije primila remifentanil) koncentracija MDA je porasla u odnosu na preoperativne vrednosti. U grupi A, gde je nakon bolusa nastavljeno sa infuzijom remifentanila i koja je, dakle, lek primala duže i u većoj dozi, došlo je do smanjenja koncentracije MDA, što je napravilo statistički značajnu razliku između grupe A i grupa B i C ($p = 0,026$). Ovaj rezultat možemo smatrati potvrdom protektivnog efekta remifentanila u odnosu na oštećenje ćelijskih membrana pod dejstvom lipidnih peroksida. Rezultati merenja koncentracije MDA u krvi umbilikalne vene (uzorak 4) navode na isti zaključak, pošto su takođe pokazali niže vrednosti u grupi A u odnosu na grupe B i C ($p = 0,05$). Između nivoa MDA u krvi porodilje na porođaju (uzorak 2) i u krvi umbilikalne vene je nađena značajna pozitivna korelacija ($p = 0,015$). Nije bilo značajne razlike među ovim vrednostima, što bi mogla biti potvrda već iznete pretpostavke o sekretovanju placentalnih lipidnih peroksida u cirkulaciju majke (a ne prema fetusu), druga je mogućnost da se slobodni radikali, generisani u organizmu majke, prenose do placentalne cirkulacije i da se time njihov nivo izjednačava [274,276]. Koncentracije MDA izmerene nakon operacije (uzorak 3) su opet postale ujednačene među grupama, što se može objasniti time da je nakon porođaja, u

preostalom toku operacije, režim doziranja remifentanila u svim grupama bio isti. Pri tome su se postoperativne vrednosti približile preoperativnim (tabela 24).

Koreliranje koncentracije MDA sa vrednostima hemodinamskih parametara (SAP, DAP, MAP, SF), merenim u trenutku uzimanja odgovarajućeg uzorka (uzorak 1 prema bazalnim merenjima - T0, uzorci 2 i 4 prema merenjima u vreme porođaja - T6, uzorci 3 prema merenjima 15 min po završetku operacije - T12) nije pokazalo statističku značajnost, možda stoga što nije bilo drastičnih odstupanja od normalnih vrednosti arterijskog pritiska i frakvence rada srca. Nije utvrđena ni značajna korelacija između koncentracije MDA u krvi majke na porođaju i umbilikalne krvi sa Apgar skorom, acido-baznim statusom umbilikalne krvi, neonatalnom saturacijom i frekvencom rada srca. Slično govore i podaci iz literature, gde je utvrđena negativna korelacija nivoa MDA i Apgar skora tek kada je on bio manji od 7 [189]. U našoj studiji Apgar skorovi su bili viši, a i u gasnim analizama nije bilo odstupanja od normalnih vrednosti. Kako su pH i BD odraz metaboličkih promena, oni samo u slučaju ekstremnih odstupanja odražavaju fetalno oštećenje [188]. Stoga se smatra da bi određivanje koncentracije MDA u umbilikalnoj krvi moglo da bude prikladnije merilo perinatalnog ishoda i adekvatniji pokazatelj težine oštećenja ćelijskih membrana tokom porođaja.

5.3.1.3.2. Produkti uznapredovale oksigenacije proteina (AOPP)

Kao glavna komponenta svih ćelijskih sistema proteini su i najzastupljeniji supstrat oksidativne modifikacije, pri čemu dolazi do gubitka njihove strukture i funkcije, poremećaja ćelijskog metabolizma i ekspresije gena, indukcije apoptoze i nekroze, sinteze proinflamatornih medijatora, akumulacije toksičnih produkata i velikih agregata [167,192]. Mogu je pokrenuti različiti agensi, na primer hipohlorna kiselina (nastala reakcijom H_2O_2 i jona hlora pod dejstvom MPO u aktiviranim neutrofilima), razni enzimski sistemi, kao XO i lipidni peroksidi, npr. MDA (s obzirom na lipoproteinski sastav ćelijske membrane) [179,195]. AOPP izazivaju propagaciju i ekspanziju produkcije radikala i inflamatornog odgovora (preko stimulacije NF- κ B, oslobađanja citokina i aktivacije neutrofila) [179]. Porast koncentracije AOPP se javlja u metaboličkom sindromu, koronarnoj bolesti, dijabetu, hroničnoj bubrežnoj insuficijenciji

[168,177,193,195]. Koncentracija AOPPa iznad 89 $\mu\text{mol/l}$, sa senzitivnošću od 64% i specifičnošću od 71% otkriva postojanje akutnog koronarnog sindroma [191]

Kalousova i saradnici su utvrdili da u trudnoći postoje povišene vrednosti AOPP-a u odnosu na vrednosti kod žena van trudnoće, a slične onima izmerenim kod muškaraca [296]. U našem istraživanju nema razlike u nivou AOPP-a u trudnoći (uzorak 1) u odnosu na vrednosti izmerene kod negravidne kontrole (tabela 23). Obzirom da su Kalousova i saradnici određivali vrednosti AOPP-a u drugom trimestru, a da je u ovom radu merenje vršeno na kraju trudnoće, ostaje pitanje da li izjednačavanje koncentracija AOPP-a može biti odraz smanjenja intenziteta oksidativne modifikacije proteina u trećem trimestru. Za validan zaključak bi naravno bilo neophodno pratiti kretanje nivoa AOPP-a po trimestrima, što nije bilo predmet našeg rada.

Interesantno je da je u grupama A i B u trenutku porođaja došlo do smanjenja koncentracije AOPP-a, dok se u grupi C beleži skok, ali statistički značajne razlike među grupama nema (tabela 25). Dobijenim vrednostima iz drugog uzorka (porođaj) odgovaraju koncentracije u umbilikalnoj krvi (uzorak 4), kao da je došlo do izjednačavanja koncentracija AOPP-a u maternalnoj i placentalnoj cirkulaciji, mada značajna korelacija nije utvrđena. Iako su koncentracije AOPP-a u u umbilikalnoj krvi grupa A i B nešto niže no u grupi C, značajne razlike nije bilo. Isto važi i za rezultate merenja na uzorku 3, uzetom 15 min po završetku operacije – neznatno niže vrednosti AOPP-a u grupama A i B u odnosu na C, ali bez statističke značajnosti, što se i moglo očekivati, s obzirom da se način vođenja anestezije nakon porođaja po grupama nije razlikovao i da su sve porodilje primale remifentanil. Postoperativne vrednosti u sve tri grupe su u rangu preoperativnih, čak i neznatno niže, što se videlo i kod merenja MDA; čini se da operacija u krajnjem ishodu nije uvećala oksidativni stres. Ako se setimo rezultata Karabayirli-a i saradnika [278], koji su nakon opšte anestezije tokom carskog reza utvrdili smanjenje oksidativnog stresa, i to pripisali primenjenim anestetikima (propofol/remifentanil/ sevofluran), verujemo da bi to moglo biti objašnjenje i u našem slučaju, gde se protektivni efekat može pripisati u prvom redu remifentanilu. Doprinos anestezika je manje verovatan, pošto se pokazalo da koncentracija AOPP-a pozitivno korelira sa potrošnjom tiopentona i sevoflurana. Kao i u slučaju MDA, i koncentracije AOPP-a nisu korelirale sa hemodinamskim varijablama merenim u trenutku uzimanja

određenog uzorka, niti sa Apgar skorom, umbilikalnim acido-baznim statusom, neonatalnom saturacijom hemoglobina kiseonikom i frekvencom rada srca.

5.3.1.3.3. Ksantin oksidaza (XO)

U situacijama kada protok krvi i oksigenacija ne prate metaboličke potrebe tkiva dolazi do ubrzane degradacije purinskih nukleotida bogatih energijom – od ATP-a do adenzina i dalje preko hipoksantina i ksantina do mokraćne kiseline. Poslednje dve reakcije u ovom lancu katalizuje enzim ksantin oksidoreduktaza. U uslovima endotelne disfunkcije, hipoksije, ishemije, oksidativnog stresa, povećane koncentracije kalcijuma u citozolu, dolazi do aktivacije ćelijskih proteaza, koje prevode ksantin dehidrogenazu (oblik dominantan u fiziološkim uslovima) u ksantin oksidazu (XO). XO, katalizujući pomenute reakcije, redukuje molekul kiseonika, pri čemu dolazi do nastanka superoksidnog radikala i H_2O_2 [177,185,186]. $IFN\gamma$, oslobođen iz aktiviranih imunih ćelija, i citokini primarnog imunskog odgovora ($TNF\alpha$, IL-1 i IL-3) takođe stimulišu aktivnost XO. Posledica aktivnosti XO je nastanak H_2O_2 , koji u interakciji sa superoksidnim anjonom daje visoko toksični hidroksilni radikal; aktivirajući NADPH oksidazu, eNOS i XO, vodonik peroksid utiče na propagaciju oksidativnog stresa, oštećenje ćelijskih membrana uz aktivaciju kalcijum-zavisnih proteaza i remećenje funkcije DNA; povećava ekspresiju adhezivnih molekula i NF- κ B, reguliše aktivaciju protein kinaza, indukuje apoptozu [182]. Njegovim delovanjem povećava se tonus simpatikusa, nastaje vazokonstrikcija, aktivira sistem renin-angiotenzin-aldosteron, smanjuje diureza i natriureza [173]. U trudnoći, prolaskom u placentno tkivo, preko različitih signalnih puteva može uzrokovati disfunkciju placentnih ćelija i menjati tonus placentne vaskulature, delujući i vazodilatatorno i vazokomstriktorno, čime može uzrokovati oksidativno oštećenje po tipu ishemije/reperfuzije [297]. H_2O_2 neutralizuju enzimi katalaza i glutation peroksidaza, razlažući ga do kiseonika i vode.

Nivo XO u krvi je u normalnim uslovima izuzetno nizak, ona je najzastupljenija u ćelijama jetre i creva. Aktivnost XO je registrovana i u humanoj placenti, s tim da je u ćelijama trofoblasta ona niža no u ćelijama jetre [298]. Povećanje vaskularne permeabilnosti u toku ishemije omogućava prelazak XO u cirkulaciju, kada se može

određivati njena aktivnost i služiti kao marker oksidativnog stresa [299]. Tu ona izaziva povećanu produkciju slobodnih radikala, dalje oštećenje vaskularnog endotela, aktivaciju inflamatornih ćelija i propagaciju oksidativnog oštećenja [167]. Tako je u preeklampsiji, stanju generalizovane endotelne disfunkcije uzrokovanom insuficijentnom placentacijom, aktivnost XO povećana pet puta u odnosu na normalnu trudnoću [185].

Aktivnost XO u krvi zdravih odraslih osoba se kreće od 0 do 395 U/l, u proseku $31,2 \pm 128,9$ U/l.[300]. U vaginalnom porođaju je veća no kod trudnica porođenih carskim rezom, što se povezuje sa aktiviranjem metabolizma purina i nakupljanjem hipoksantina, ksantina i mokraćne kiseline tokom uterinih kontrakcija i relaksacija u aktivnoj fazi porođaja [299,300]. Calderon i saradnici, iako su pronašli nešto viši nivo MDA u umbilikalnoj arterijskoj krvi nakon carskog reza u odnosu na vaginalni porođaj ($3,7$ prema $3,1 \mu\text{mol/l}$), nisu našli značajnu korelaciju između koncentracija MDA i purinskih metabolita. Zaključuju da porast MDA nakon carskog reza (za razliku od vaginalnog porođaja) možda i nije povezan sa metabolizmom purina, već sa intraoperativnom hiperoksigenacijom porodilje [186].

Naši rezultati pokazuju značajno povišenu aktivnost XO kod porodilja u odnosu na negravidnu kontrolu ($p < 0,001$) (tabela 23). Kada su u pitanju pre, intra i postoperativna merenja (uzorci 1,2 i 3), kao i merenja iz uzorka umbilikalne vene, ni u jednom slučaju nema značajnih razlika među grupama (tabela 26). U trenutku porođaja (uzorak 2) beleži se blag porast aktivnosti u odnosu na preoperativne vrednosti, da bi zatim došlo do pada i izjednačavanja pre- i postoperativnih vrednosti (uzorci 1 i 3). I aktivnosti XO u uzorcima maternalne venske krvi i krvi umbilikalne vene (uzorci 2 i 4) su ujednačeni. Nisu pronađene značajne korelacije aktivnosti XO i hemodinamskih parametara, Apgar skora, umbilikalnog acido-baznog statusa, potrošnje anestezika.

5.3.1.3.4. Katalaza

Katalaza predstavlja jednu od najvažnijih komponenti antioksidantnog sistema i kontrole ROS u ćelijama. Podaci o aktivnosti katalaze u trudnoći variraju - od tvrdnje da se njena aktivnost ne menja, preko toga da ona raste paralelno sa gestacijskom starošću, do toga da je njena aktivnost niža u trudnoći no van nje i da opada idući ka terminu

porođaja (što je praćeno porastom lipidne peroksidacije) [275,277,280,281,301]. Yusrawati i saradnici su uočili porast aktivnosti katalaze već na samom početku trudnoće i to objašnjavaju njenom ulogom u implantaciji, razvoju embriona i održavanju rane trudnoće; pokazali su i da je niža aktivnost katalaze udružena sa nastankom spontanijh pobaćaja [279]. Kod dijabetiĉnih i preeklamptiĉnih trudnica je, u poređenju sa zdravim trudnicama, takođe dokazana niža aktivnost ovog enzima [280,301]. Sam porođaj, sudeći prema vrednostima dobijenim pre i neposredno posle porođaja, ne modifikuje znaćajno aktivnost katalaze [281,302].

Aktivnost katalaze kod porodilja se u ovom radu nije razlikovala od aktivnosti kod negravidne kontrole (tabela 23). Takođe, meću grupama nije bilo razlika ni u jednom od merenja (tabela 27). Aktivnost katalaze nije bila modifikovana operacijom, nije se promenila ni u trenutku porođaja (uzorak 2) ni na kraju operacije (uzorak 3), a ni aktivnost u umbilikalnoj veni (uzorak 4) se nije razlikovala od aktivnosti u krvi porodilje. Diaz-Castro i saradnici [274] takođe pokazuju da carski rez nije imao uticaja na aktivnost katalaze. Pretpostavljamo da je niska aktivnost katalaze kod naših ispitanica posledica aktivnosti drugog enzima koji je zadužen za redukovanje nivoa MDA – glutathion peroksidaze. Kako u ovom istraživanju nije merena aktivnost ovog enzima, ovu pretpostavku baziramo na podacima iz literature, koji ukazuju na porast nivoa glutathion peroksidaze u trećem trimestru, kada ona ima važnu ulogu u snižavanju nivoa MDA i uspostavljanju balansa između oksidativnog i antioksidantnog sistema [277].

5.3.1.3.5. Adenozin deaminaza (ADA)

Kao enzim koji reguliše ekstracelularni nivo adenozina, ADA ima važnu ulogu u održavanju i pravilnom razvoju trudnoće. Normalna trudnoća predstavlja stanje balansa u organizmu trudnice između imunokompetentnosti potrebne za odbranu od mikroorganizama i imunotolerancije prema fetusu kao alograftu (nosiocu očevih HLA). Placenta predstavlja mehaniĉku barijeru između fetalnih tkiva i limfocita trudnice. Adenozin, sa svojim vazodilatatornim, proangiogenim, antioksidantnim i antiinflamatornim dejstvom, predstavlja važan ĉinilac u hemodinamskim promenama u organizmu trudnice, adekvatnoj placentaciji i razvoju fetusa. Placenta aktivno uĉestvuje u

metabolizmu purina; ćelije trofoblasta sadrže sve purinregične receptore, kao i CD39, CD73, alkalnu fosfatazu [217]. U imunom odgovoru u trudnoći važan je odnos Th1 ćelija, koje učestvuju u ćelijskom imunitetu (i proizvode IL-12, IL-2, TNF α , IFN γ) i Th2 ćelija, zaduženih za humoralni imunitet (koje proizvode IL-4,5,6,10). Pomeranje ovog odnosa prema Th2 (pod dejstvom adenozina), iako povećava podložnost infekciji, limitira fetomaternalne aloimunske reakcije i ekscesivnu inflamaciju, štiteći time fetus od odbacivanja [219,225,303]. Prevalencija Th1 ćelija je udružena sa spontanim pobačajima ili zaostajanjem fetusa u rastu (*small for date baby*). U normalnoj trudnoći je, dakle, deprimiran ćelijski imunitet, a povišena je koncentracija adenozina (posebno u trećem trimestru). Kako se uvidelo da porast adenozina negativno korelira sa brojem trombocita, zaključilo se da bi adenzin mogao poticati iz aktiviranih trombocita [304-306]. Održavanje visoke koncentracije adenozina u plazmi postiže se povećanjem aktivnosti alkalne fosfataze i 5'NT, a smanjenjem aktivnosti ADA. Sličan profil je pronađen i u krvi neonatusa – veća produkcija citokina poreklom od Th2 ćelija, sniženje TNF α i IFN γ , porast ATP-azne i ADP-azne aktivnosti, aktivnosti 5'NT i alkalne fosfataze, a smanjenje aktivnosti ADA, što dovodi do intenzivnijeg stvaranja a manjeg metabolisanja adenozina i time porasta njegovog nivoa [225,302,306].

U literaturi postoji slaganje u pogledu činjenice da je aktivnost ADA-e smanjena u trudnoći, moguće pod uticajem estrogena i kortizola, inhibitora ADA-e [219,220,223,302,307]. Yokeyama i saradnici su utvrdili da je smanjenje ADA aktivnosti u 3. trimestru rezultat smanjenja ADA2 aktivnosti (aktivnost ADA1 se ne menja), što se poklapa sa pikom koncentracije ekstracelularnog adenozina [223,304]. Ista grupa autora je pokazala i značajnu pozitivnu korelaciju između ADA aktivnosti i porasta sekrecije IFN γ [302], kao i između ADA aktivnosti i nivoa MDA kod preeklampsičnih trudnica [307]. Oladipo i saradnici, iako registruju smanjenje ADA aktivnosti u trudnoći u odnosu na negravidnu kontrolu (kao i u odnosu na grupu preeklampsičnih trudnica), ne zapažaju razlike po trimestrima trudnoće [220]. Bahadir i saradnici su pokazali značajno nižu aktivnost ADA i ADA2 u odnosu na kontrolu u prvom trimestru, značajno nižu ADA1 i ADA2 aktivnost u drugom, dok u trećem trimestru nije bilo razlike; zapažena je značajna korelacija aktivnosti ADA i ADA2 i gestacione starosti – aktivnost enzima je bila najmanja u prvom trimestru trudnoće [219]. Lee i saradnici [221] takođe dokazuju

najmanju aktivnost ADA u prvom trimestru. Između 24. i 30. gestacione nedelje aktivnost enzima je bila najveća, što su autori tumačili kao reakciju na porast minutnog i krvnog volumena i verovatni porast nivoa adenzina u tom periodu [221].

Naši rezultati takođe pokazuju značajno nižu aktivnost ADA u trudnoći (na osnovu preoperativnog - uzorka 1) u odnosu na negravidnu kontrolu ($p < 0.001$) (tabela 23). Ostala merenja (na porođaju, postoperativno i iz umbilikalne vene nisu pokazala značajne razlike među grupama (tabela 28). U grupi A je ipak na porođaju (uzorak 2) izmeren blagi pad aktivnosti ADA u odnosu na preoperativnu vrednost (uzorak 1), dok se u grupama B i C beleži porast. Da primenjena tehnika anestezije nije dovela do porasta aktivnosti ovog enzima, vidi se i po izjednačenim pre i postoperativnim vrednostima (uzorci 1 i 3). Izjednačene postoperativne vrednosti među grupama bi mogle biti odraz primene istog modela anestezije nakon porođaja u sve tri grupe. Aktivnost ADA u umbilikalnoj krvi (uzorak 4) bila je najniža u grupi A. U svim umbilikalnim uzorcima ADA aktivnost je bila nešto niža u odnosu na vrednosti u krvi porodilje u vremenu porođaja, što se slaže sa nalazima povišene vrednosti adenzina u fetalnoj/neonatalnoj cirkulaciji [225,302,306]. Ipak, značajnu korelaciju između ADA aktivnosti u maternalnoj krvi na porođaju i u krvi umbilikalne vene nismo dobili. Nije utvrđena ni korelacija preoperativne ADA aktivnosti i starosti i pariteta porodilje i gestacione starosti, što se slaže sa zapažanjima Lee-a i saradnika [221]. Ono što povezuje povišenu aktivnost ADA sa nastankom hipertenzije, je nađena pozitivna korelacija aktivnosti ovog enzima u trenutku porođaja (uzorak 2) sa vrednostima SAP ($p = 0,023$), DAP ($p = 0,005$) i MAP ($p = 0,032$) izmerenim u istom trenutku. (merenje T6). Vrednosti iz uzorka 2 pozitivno koreliraju i sa koncentracijom laktata u arterijskoj krvi pupčanika ($p = 0,006$).

5.3.2. Analiza rezultata standardnih laboratorijskih analiza

Standardne laboratorijske pretrage (serumski nivo glukoze, uree, kreatinina, elektrolita, krvna slika i skrining faktora koagulacije) su pokazale rezultate u referentnim granicama i bez razlika među grupama. Izdvojili smo parametre inflamacije i proteine akutne faze, želeći da utvrdimo mogući efekat remifentanila na njih, imajući na umu pozitivne (antiinflamatorne) efekte navedene u literaturi [204,207,213,214,271]. Kod

svakog od ispitivanih parametara došlo je do značajne promene postoperativnih u odnosu na preoperativne vrednosti (što je zapravo redovan nalaz nakon operacije), ali razlike među grupama nije bilo (tabele 29-36). Izuzetak je broj leukocita, gde je najveći porast zabeležen u kontrolnoj grupi; neutrofilu su imali najmanji porast u grupi A (tabele 34, 35), ali bez statističke značajnosti. Moguće je da praćeni parametri nisu dovoljno osetljivi, ili pak da su sve tri grupe u najvećem delu operacije primale remifentanil po istom doznom režimu i da je I-D period (u kome je bilo razlike u doziranju remifentanila) previše kratak da bi se ovakve razlike ispoljile.

5.4. Neonatalni ishod

Efekat remifentanila na stanje novorođenčadi ispitivanih porodilja procenjivan je na osnovu Apgar skora (određivanog u prvom i petom minutu po rođenju), frekvence rada srca i saturacije hemoglobina kiseonikom (merenih 10 minuta po rođenju), acido-baznog statusa arterijske i venske krvi pupčanika i koncentracije parametara oksidativnog stresa i adenozin deaminaze u venskoj krvi pupčanika. Nivoi parametara oksidativnog stresa i adenozin deaminaze u umbilikalnoj venskoj krvi analizirani su u poglavlju 5.3.1.

5.4.1. Analiza vrednosti Apgar skora, frekvence rada srca i saturacije hemoglobina kiseonikom kod ispitivanih neonatusa

Odmah po rođenju neonatusa, već u porođajnoj sali, vrši se procena njegovog stanja u cilju otkrivanja i tretiranja problema koji bi mogli dovesti do perinatalnog morbiditeta / mortaliteta. Jednostavan, univerzalno prihvaćen sistem procene je Apgar skor, koga je načinila anesteziolog Virđžinija Apgar 1953. godine. Njime se brzo i jasno izdvaja novorođenčad kojoj je potreban neki vid reanimacije i prati njihov progres u minutima koji slede [308,309]. Procena se vrši u prvom i petom, a po potrebi i u desetom i dvadesetom minutu. Ocenama od 0 do 2 ocenjuju se:

- frekvenca rada srca (bez srčane akcije/ispod 100/min/ iznad 100/min),
- respiracije (nema disajnih pokreta/ sporo, iregularno disanje/normalno disanje),
- tonus muskulature (nema tonusa / slab tonus / normalan tonus),

- refleksna aktivnost na nadražaj (nema/ grimase / plač),
- boja kože (cijanotična-bleda / akrocijanoza / ružičasta).

Vrednosti skora 8-10 označavaju vitalne neonatuse, 5-7 blago deprimirane, 3-4 srednje deprimirane i 0-2 teško (kritično) deprimirane neonatuse [308]. Na bazi Apgar skora u prvom minutu (Ap 1') određuje se potreba i obim reanimacionih mera, počev od taktilne stimulacije, administriranja kiseonika preko maske, ventilacije pozitivnim pritiskom, do endotrahealne intubacije, masaže srca i medikamentozne terapije. U petom i, ako do poboljšanja ne dođe, na svakih sledećih pet minuta se procenjuju efekti reanimacionih mera i odlučuje o daljem postupanju.

Gestaciona starost i porođajna težina, kongenitalne anomalije, infekcije i trauma neonatusa, medikamenti aplikovani porodilji i intrapartalna dešavanja mogu uticati na visinu skora. Ap 1' negativno korelira sa kratkoročnim neonatalnim mortalitetom i ukazuje na neposredne perinatalne i intrapartalne probleme, nastale zbog hipotenzije i neadekvatne oksigenacije porodilje (apnea, plućni edem, plućna embolija) i insuficijentnog protoka kroz uterine i umbilikalne krvne sudove (maternalna hipotenzija, abrupcija placente, pravi čvor pupčanika, prolaps pupčanika). Pouzdaniju prognozu kada je u pitanju dugoročni morbiditet daje Ap 5', a verovatnoća lošeg neurološkog ishoda se povećava ako se kritično nizak skor održava i posle 10, 15, ili 20 minuta [309,310]. Iako je incidenca neuroloških oštećenja, mentalne retardacije ili manjih hendikepa generalno veća kod dece koja su na rođenju imala niži Apgar skor, jasna korelacija se ne može utvrditi i prognostička vrednost je slaba, budući da na pojavu ovih komplikacija utiče više različitih pre i postnatalnih faktora. I sama Virdžinija Apgar je tvrdila da sistem skorovanja koji je načinila ne može biti zamena za detaljan i pažljiv pregled i kontinuirano praćenje neonatusa tokom prvih nekoliko sati života [308]. Mnogi ozbiljni neonatalni problemi se ne ispoljavaju odmah; sa druge strane, suptilnije promene mogu biti propuštene, pa se na primarnu procenu uvek nadovezuju i neurološki i bihevioralni testovi [308].

Medikamenti/anestetici koje porodilja primi neposredno pred porođaj direktno (depresivnim delovanjem na fetus) i indirektno (utičući na hemodinamiku porodilje i fetoplacentnu perfuziju) utiču na stanje neonatusa i na Apgar skor, posebno u prvom minutu [10,308,310-312]. Studije koje su poredile efekte opšte i regionalne anestezije

tokom carskog reza ukazuju na niži Ap 1' nakon opšte anestezije, što se pripisuje dejstvu primenjenih volatilnih anestetika i povećanoj osetljivosti neonatusa na njih (eksperiment na fetusima ovce je pokazao nižu MAC u trenutku rađanja u odnosu na 24 sata nakon porođaja) [312]. Naglašava se i važnost dužine I-D intervala - interval kraći od 5 i duži od 15 minuta je bio udružen sa povećanjem potrebe za reanimacionim merama [10,311,313]. Utvrđeno je, ipak, da su efekti opšte anestezije prolazni, što se ogleda u povećanju Apgar skora u 5. minutu i nestajanju razlike u odnosu na regionalnu anesteziju [5,312,313].

Iskustva autora koji su koristili remifentanil tokom I-D perioda su slična – u slučajevima kada je Ap 1' bio niži u grupama gde je korišćen remifentanil, dolazilo je do brzog oporavka (uz kratkotrajne reanimacione mere) i izjednačavanja vrednosti Apgar skora sa kontrolom. U studiji Ngan-Kee-a i saradnika [117], koji su koristili 1µg/kg bolus remifentanila na uvodu u anesteziju, iako nije bilo značajne razlike u distribuciji Apgar skorova u prvom minutu u odnosu na kontrolnu grupu, ipak se uočava veći procenat neonatusa sa skorom 5-6 (40% prema 25% u kontrolnoj grupi). Neonatalna depresija je popravljena taktilnom stimulacijom ili ventilacijom preko maske, ali je u 2 slučaja (10%) primenjen nalokson. Već u petom minutu 100% neonatusa je imalo Apgar skor 8-10. I-D period je u ovoj studiji bio nešto duži (12,9 min), tako da se ne može isključiti ni mogući uticaj volatilnog anestetika primenjenog za održavanje anestezije (izofluran 0,5%) na vrednost Ap 1' [117]. Noskova i saradnici [239], koristeći takođe 1µg/kg bolus remifentanila na uvodu, prijavljuju veću incidencu Ap1'skorova ≤ 7 (25% prema 9,3% u kontrolnoj grupi), ali uz dužinu I-D intervala od samo 4 min, što bi moglo biti nedovoljno za razgradnju i eliminaciju remifentanila iz fetalne cirkulacije. Nakon kratkotrajne reanimacije taktilnom stimulacijom ili ventilacijom preko maske, u 5. minutu značajne razlike u Apgar skorovima nije bilo [239]. Draisci i saradnici [52], koji su nakon bolusa od 0,5 µg/kg nastavili infuziju remifentanila 0,15 µg/kg/min do incizije peritoneuma, registruju značajno niži Ap1' (6,84 prema 8,4 u kontrolnoj grupi). I ovde je vreme od zaustavljanja infuzije do porođaja (<3 min) bilo nedovoljno za eliminaciju remifentanila, ali su, kao i u drugim studijama, svi skorovi u 5. minutu bili ≥ 8 , bez potrebe za daljom reanimacijom. Bolus doza remifentanila od 0,5 µg/kg, koju su na uvodu koristili Behdad i saradnici,

nije dovela do neonatalne depresije, ali ni do potpunog smanjenja stresnog odgovora porodilje na intubaciju i hirurški stres [142].

Naši rezultati kada je u pitanju uticaj primene remifentanila na Apgar skor neonatusa su zadovoljavajući. Primenjeni modusi doziranja remifentanila nisu doveli do smanjenja Apgar skorova u ispitivanim grupama u odnosu na kontrolnu ni u prvom (8,81 prema 8,81 prema 8,63) ni u petom (9,03 prema 8,93 prema 8,89) minutu.(tabela 38). 79,9% neonatusa je prodisalo odmah po rođenju, a potreba za reaimacionim merama (taktilna stimulacija ili ventilacija preko maske) nije se razlikovala po grupama (tabela 38). Saturacija hemoglobina kiseonikom i frekvencija rada srca neonatusa, merene 10 min po rođenju, su takođe bile u fiziološkim granicama i bez klinički značajne razlike među grupama, čime smo isključili rezidualne efekte remifentanila (tabela 38). Grupa B, kojoj je aplikovan samo bolus remifentanila (1 μ g/kg), na uvodu u anesteziju, primila je u proseku 82,59 μ g remifentanila 9,22 min pre porođaja (tabela 14), tako da je bilo dovoljno vremena da se primljeni remifentanil izmetaboliše u fetalnoj cirkulaciji i ne dovede do neonatalne respiratorne depresije, bradikardije, rigiditeta muskulature ili sedacije.. Podsetimo se, ipak, da takav način doziranja remifentanila nije obezbedio potpuno suprimiranje stresnog odgovora porodilje na hirurški stres tokom celog I-D perioda. Grupa A je nakon bolusa (1 μ g/kg), primala i infuziju remifentanila (0,15 μ g/kg/min) do završetka incizije kože, što je u proseku iznosilo 129,3 μ g; interval od prekidanja infuzije do porođaja iznosio je 4,06 min. I ova dužina intervala je, sudeći po visokom Apgar skor, dobroj saturaciji i srčanoj frekvenciji neonatusa iz ove grupe, bila dovoljna za eliminaciju remifentanila i izostanak neželjenih efekata, dok je istovremeno bio u potpunosti ostvaren željeni efekat suprimiranja stresnog odgovora porodilje. Moguće je da je izostanak depresije neonatusa u ovoj grupi bio i posledica smanjene potrošnje sevoflurana, uslovljene sinergizmom sa remifentanilom.

5.4.2. Analiza acido-baznog statusa ispitivanih neonatusa

Umbilikalni acido-bazni status, takozvani „odgovor fetusa na porođaj“ predstavlja objektivnu meru oksigenacije fetusa i stanja neonatusa na rođenju [10,314,315]. Oksigenacija fetusa zavisi od uteroplacentnog krvnog protoka i sadržaja kiseonika u

venskoj krvi pupčanika [316]. Hipotenzija, vazokonstrikcija i neadekvatna oksigenacija porodilje, abrupcija placente ili kompresija pupčanika mogu ozbiljno ugroziti snabdevanje fetusa kiseonikom. Fetalna oksigenacija se odvija u specifičnim uslovima niskog PO_2 i fetoplacentne gasne razmene nazvanim i „Mont Everest in utero“ [317]. Fetalnu fiziologiju karakteriše niz adaptivnih mehanizama koji olakšavaju transfer gasova preko placentne membrane: viši PO_2 u venskoj krvi majke stvara difuzioni gradijent koji usmerava transfer kiseonika ka fetusu; tome pomažu i veći afinitet fetalne krvi prema kiseoniku (prisustvo HbF i skretanje krive disocijacije oksihemoglobina u levo), kao i veća koncentracija Hb u fetalnoj krvi (15-16 g/dl); suprotno važi za CO_2 - progesteronom uslovljena hiperventilacija u trudnoći redukuje maternalni PCO_2 i stvara negativni gradijent preko placentne membrane, što olakšava odstranjivanje CO_2 iz fetalne krvi [316-318]

Fetalna kiseonička rezerva iznosi 42 ml, dok je potrošnja kiseonika 20 ml/min [316]. Potpuno redukovani dotok krvi fetus može da preživi 10 min, zahvaljujući centralizaciji krvotoka i smanjenju potrošnje kiseonika. Prvi stepen nedovoljnog snabdevanja tkiva kiseonikom je *hipoksemija*, u kojoj je povećana ekstrakcija O_2 iz krvi i smanjen PO_2 u umbilikalnoj arteriji (Ua), smanjena fetalna aktivnost, ali je funkcija organa još uvek očuvana. Proces se nastavlja stadijumom *hipoksije*, kada se aktiviraju kompenzatorni mehanizmi, rastu hormoni stresa i redukuje periferna cirkulacija. U trećem, finalnom stadijumu, *asfiksiji*, zahvaćeni su i centralni organi, mozak, srce, nadbubreg; gubi se sposobnost oksidativne fosforilacije, ćelije prelaze na anaerobni metabolizam i piruvati se redukuju do laktata; razvija se metabolička acidoza i energetski deficit, što vodi ćelijskoj disfunkciji i smrti [309,317,319].

Američki i britanski kraljevski koledži ginekologije i akušerstva (ACOG, RCOG) preporučuju određivanje umbilikalnog acido-baznog statusa kod svih visoko rizičnih porođaja [315,316,318,320,321]. Iako je uzorak krvi umbilikalne arterije (Ua) važniji, pošto odražava stanje fetusa, treba uzeti i uzorak krvi umbilikalne vene (Uv), koja je odraz funkcije placente. Uporedna analiza ovih uzoraka će dati pravu predstavu o uzroku, težini i trajanju poremećaja [315,320]. .

Ua pH je određen prisustvom respiratorne i metaboličke komponente [310,320,322,323]. Normalne vrednosti se nalaze u rasponu 7,26-7,30 [323]. Pad Ua pH

uz porast UaPCO₂ predstavlja izolovanu respiratornu acidozu, koja je najčešće posledica kratkotrajnog pogoršanja uterpolacentne ili fetalne cirkulacije i retko biva udružena sa komplikacijama [316,320,322]. Postojanje samo respiratorne acidoze je znak da se poremećaj nije mogao razviti pre više od 20-30 min [315]. Kada se zna da porast PCO₂ od 10 mmHg daje pad pH od 0,08, izračunaće se koliki je pH bio pre nastanka patoloških dešavanja, što nekada može poslužiti kao sudsko-medicinski podatak [315]. Ako se perfuzija fetusa ne popravi, dolazi do anaerobne glikolize i akumulacije metaboličkih kiselina koje, za razliku od CO₂, sporo prolaze placentu i teško se odstranjuju iz fetalne cirkulacije [317,320]. Nizak Ua pH korelira sa neonatalnim morbiditetom/mortalitetom [323]. Što je pad pH veći i dugotrajniji, veći je rizik od razvoja encefalopatije i neonatalna prognoza je gora [320]. Pri tumačenju rezultata treba imati na umu da je pH logaritamska vrednost, a ne linearni odraz akumulacije kiselina; tako, na primer, razlika pH od 0,1 nema uvek istu težinu: pad pH od 7,3 na 7,2 povećava koncentraciju vodonikovih jona za 13 nmol/l, dok pad sa 7,0 na 6,9 povećava koncentraciju jona vodonika za 26 nmol/l [320,324].

Bazni deficit (BD) predstavlja linearnu meru akumulacije metaboličkih kiselina; ova vrednost ne zavisi od promena PCO₂ i bolji je indeks metaboličke komponente pH i pokazatelj perinatalnih događanja [10,224,316,317,320,322]. Tokom nekomplikovanog porođaja BD poraste za 3 mmol/l, dok se u slučaju najteže ugroženosti fetusa, kao što je to ruptura uterusa, povećava za 1 mmol/l na 2-3 min [316,320]. Jedan minut teške okluzije pupčanika povećava BD za 0,5 mmol/l, a do normalizacije dolazi brzinom 0,1 mmol/l/min, tako da je za oporavak potrebno 5 minuta [315].

Ne postoji internacionalni konsenzus kada je u pitanju definicija intraportalne acidoze, ali se kao vrednosti udružene sa teškim sekvelama uzimaju Ua pH < 7,0 i Ua BD ≥ 12 mmol/l [317,320,321,324,325]. Sa ovim vrednostima koreliraju i povišene vrednosti koncentracije laktata [316,320]. Laktati su, pošto slabo prolaze placentu, skoro u potpunosti fetalnog porekla i njihov porast (> 7,5 mmol/l) ima istu prediktivnu vrednost za razvoj perinatalnih komplikacija kao i pH i BD, a veću senzitivnost i specifičnost [318,326].

Razlike između umbilikalnih arterijskih i venskih vrednosti pH i BD daju informaciju o vremenu nastanka i trajanju acidoze, što pouzdano identifikuje neonatuse

sa povećanim rizikom od razvoja komplikacija [315]. Velika a-v razlika BD-a ukazuje na akutni početak fetalne metaboličke acidoze, kada zbog (na primer) kompresije pupčanika nije bilo dovoljno vremena da se do porođaja preko placente odstrane kiseline nagomilane u fetalnoj cirkulaciji [314,315,322,324,327,328]. Jasno je da normalan venski pH ne isključuje mogućnost prisustva fetalne acidoze [314,324]. Ako je i u arteriji i u veni povišen BD, a međusobna razlika mala, znači da proces dovoljno dugo traje i da je došlo do prelaska kiselina iz fetalne u placentnu cirkulaciju; ova hronična metabolička acidoza ima goru prognozu [315,322,324,328]. Utvrđeno je da ne postoji korelacija između umbilikalnog acido-baznog statusa i Apgar skora [324], ali teška acidoza ($\text{pH} < 7,0$ i $\text{BD} > 12 \text{ mmol/l}$) udružena sa niskim Apgar skorom u petom minutu (≤ 3) i drugim kliničkim znacima (potreba za intubacijom), ima visoku pozitivnu prediktivnu vrednost (80%) za razvoj konvulzija, kome ili multiorganskih oštećenja [309,316].

U slučajevima dovršavanja trudnoće elektivnim carskim rezom kod zdravih trudnica, gde nije ugrožena fetoplacentna perfuzija i razvoj fetusa, kao što je to slučaj u ovom radu, možemo očekivati da umbilikalni acido-bazni status bude odraz primenjenog metoda vođenja anestezije. Pretpostavilo se da preveniranje kardiovaskularnog stresnog odgovora na hirurški stres porodilje a time i preveniranje posledične vazokonstrikcije uteroplacentne cirkulacije, putem poboljšanja perfuzije fetoplacentne jedinice može poboljšati acido-bazni status umbilikalne krvi neonatusa. Naši rezultati su, međutim, pokazali odsustvo bilo kakve razlike među grupama (tabele 39, 40). Sa druge strane, svi parametri acido-baznog statusa su u svim grupama bili u referentnim granicama, tako da se može zaključiti da upotreba remifentanila nije imala štetne efekte na neonatuse, što je od presudne važnosti. I rezultati drugih autora koji su koristili remifentanil na uvodu u anesteziju za carski rez, potvrđuju naše nalaze: ni u njihovim radovima nije bilo razlike u acido-baznom statusu umbilikalne krvi neonatusa čije su majke primile remifentanil u odnosu na kontrolne grupe i svi nalazi su bili u referentnim granicama [52,79,117,239] Hessen i saradnici u svojoj meta-analizi nisu mogli da utvrde značajan efekat remifentanila na neonatalni acido-bazni status i zaključuju da je važnije tragati za bebama čiji je $\text{pH} < 7,2$ nego upoređivati apsolutne pH vrednosti, s obzirom da $\text{pH} < 7,2$ povećava rizik mortaliteta četiri, a morbiditeta dva puta [67]. U citiranim radovima je upadljivo odsustvo korelacije između acido-baznog statusa (koji je uvek normalan) i Apgar skora u

prvom minutu (koji je varirao). Naši rezultati ipak pokazuju pozitivnu korelaciju Apgar skora u prvom i petom minutu sa Ua pH, a negativnu sa Ua i Uv koncentracijom laktata..Logičan je i nalaz negativne korelacije neonatalne frekvence rada srca i saturacije sa Ua BD, kao i pozitivne korelacije saturacije sa Ua pH, Uv PO₂ i HCO₃. Negativna korelacija potrošnje sevoflurana sa Ua pH, a pozitivna sa Ua laktatima sugeriše potencijalni depresorni efekat volatilnog anestetika na neonatuse. Nepovoljni uticaj povišenog krvnog pritiska se ogleda u pozitivnoj korelaciji visine dijastolnog pritiska porodilje u trenutku porođaja (DAP6) i laktata Ua i Uv.

6. Zaključak

1. Režim doziranja remifentanila primenjen tokom I-D perioda carskog reza u OA u grupi A (bolus remifentanila od 1 µg/kg neposredno pred uvod u anesteziju, nastavljen infuzijom od 0,15 µg/kg/min, koja sa prekidala po načinjenom hirurškom rezu kože):

- doveo je do značajnog smanjenja porasta AP i SF porodilje u odgovoru na endotrahealnu intubaciju u odnosu na kontrolnu grupu;

- doveo je do značajnog smanjenja porasta AP i SF u odgovoru na hirurški rez kože, peritoneuma i uterusu u odnosu na grupu B i na kontrolnu grupu i obezbedio stabilnu hemodinamiku tokom celog I-D perioda;

- obezbedio je odlične uslove za endotrahealnu intubaciju, značajno bolje od uslova u grupama B i C;

- doveo je do značajnog smanjenja doze tiopentona potrebne za uvod u anesteziju u poređenju sa kontrolnom grupom;

- doveo je do značajnog smanjenja koncentracije sevoflurana potrebne za održavanje adekvatnog nivoa anestezije u odnosu na grupe B i C i tokom I-D perioda i tokom perioda od porođaja do kraja operacije;

- doveo je do značajnog smanjenja doze remifentanila potrebne da obezbedi adekvatnu analgeziju u periodu od porođaja do kraja operacije u poređenju sa grupama B i C;

- doveo je do značajnog smanjenja intenziteta bola prema VRS u prvim minutima nakon buđenja iz anestezije u odnosu na grupe B i C;

- nije uticao na neonatalni ishod – u poređenju sa uobičajenim načinom vođenja anestezije tokom I-D perioda nije doveo do smanjenja Apgar skorova, povećane potrebe za reanimacionim merama kod neonatusa, niti pogoršanja acido-baznog statusa umbilikalne krvi; svi Apgar skorovi su bili ≥ 8 , a umbilikalne gasne analize u referentnim vrednostima.

2. Režim doziranja remifentanila primenjen tokom I-D perioda carskog reza u OA u grupi B (samo bolus remifentanila 1 µg/kg neposredno pred uvod u anesteziju):

- doveo je do značajnog smanjenja porasta AP i SF porodilje u odgovoru na endotrahealnu intubaciju u odnosu na kontrolnu grupu;

- za razliku od režima primenjenog u grupi A, nije bio dovoljan da suprimira kardoivaskularni odgovor na hirurški stres (incizija kože, peritoneuma i uterusu);

- obezbedio je značajno bolje uslove za endotrahealnu intubaciju u odnosu na kontrolnu grupu, ali gore u odnosu na grupu A;

- doveo je do značajnog smanjenja doze tiopentona potrebne za uvod u anesteziju u poređenju sa kontrolnom grupom;

- za razliku od režima primenjenog u grupi A, nije doveo do smanjenja koncentracije sevoflurana potrebne za održavanje adekvatnog nivoa anestezije tokom I-D perioda i perioda od porođaja do kraja operacije, niti je smanjio potrošnju remifentanila u periodu od porođaja do kraja operacije;

- nije uticao na neonatalni ishod (svi Apgar skorovi ≥ 8 , acido-bazni status umbilikalne krvi u referentnim granicama).

3. Intraoperativna primena remifentanila kao analgetika u periodu od porođaja do kraja operacije u svim grupama obezbedila je adekvatnu analgeziju i hemodinamsku stabilnost bez epizoda hipotenzije i bradikardije.

4. Održavanje infuzije niskih doza remifentanila do trenutka ekstubacije nije produžilo period buđenja iz anestezije, niti dovelo do respiratorne depresije i prekomerne sedacije, već je obezbedilo mirnu ekstubaciju, bez skoka AP i SF i pojave kašlja, laringo i bronhospazma.

5. Remifentanil nije ispoljio direktno dejstvo na vrednosti BIS-a, koje su bile približno jednake u svim grupama; ni kod jedne ispitanice nije utvrđeno intraoperativno prosustvo budnosti.

6. U neposrednom postoperativnom toku ispitanice su prijavile bol niskog do srednjeg intenziteta. Kombinacija morfina u ukupnoj dozi do 0,2 mg/kg (intra i neposredno postoperativno) i NSAIL (datog u prvih 20 minuta nakon operacije) obezbedila je zadovoljavajuću analgeziju ($NRS \leq 4$) počev od 30-og minuta po operaciji.

7. Kada su u pitanju parametri oksidativnog stresa i metabolizma adenoza, istraživanje je pokazalo

- značajni porast koncentracije MDA u trudnoći u odnosu na negravidnu kontrolu;

- režim doziranja remifentanila primenjen u grupi A doveo je do značajnog smanjenja koncentracije MDA u krvi porodilja u trenutku porođaja, kao i u krvi umbilikalne vene u odnosu na grupe B i C;
- približno isti nivo AOPP u krvi porodilja u odnosu na negravidnu kontrolu;
- niži nivo AOPP u uzorcima krvi porodilja i umbilikalne vene u grupama A i B u odnosu na grupu C, ali bez statističke značajnosti;
- značajni porast aktivnosti XO u trudnoći u odnosu na negravidnu kontrolu
- izostanak značajne razlike u aktivnosti XO u merenim vremenima po grupama;
- odsustvo razlike u aktivnosti katalaze u trudnoći i van nje;
- izostanak značajne razlike u aktivnosti katalaze u merenim vremenima po grupama;
- značajno smanjenu aktivnost ADA u trudnoći u odnosu na negravidnu kontrolu;
- nižu aktivnost ADA u uzorcima grupe A, ali bez statističke značajnosti u odnosu na aktivnost u uzorcima grupa B i C.

Režim doziranja remifentanila na uvodu u OA za carski rez koji je ispitivan u ovom radu (iv bolus od 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ neposredno pred uvod u anesteziju nastavljen infuzijom od 0,15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) se pokazao najdelotvornijim i sigurnim i za porodilju i za fetus/neonatus. Doveo je do najefikasnijeg suprimiranja kardiovaskularnog stresnog odgovora na intubaciju i hiruršku inciziju i obezbeđivanja hemodinamske stabilnosti tokom celog I-D perioda, do obezbeđivanja najboljih uslova za endotrahealnu intubaciju, do smanjenja intraoperativne potrošnje anestetika i analgetika, dok je na ćelijskom nivou jedini redukovao obim oksidativnog stresa smanjivši nivo lipidne peroksidacije. Pri tome nije ugrozio stanje neonatusa, njegovu funkciju i vitalnost na rođenju, procenjeno prema odličnim Apgar skorovima i acido-baznom statusu umbilikalne krvi, koji je bio u referentnim granicama. Dobijeni rezultati u potpunosti opravdavaju upotrebu remifentanila u svakodnevnoj anesteziološkoj praksi u cilju suprimiranja kardiovaskularnog stresnog odgovora porodilje na edotrahealnu intubaciju i hiruršku inciziju tokom I-D perioda carskog reza.

7. Literatura

1. Lyons G, Akerman N. Problems with general anaesthesia for Caesarean section. *Minerva Anesthesiologica*. 2005;71:27-38.
2. Rollins M, Lucero J. Overview of anesthetic considerations for Caesarean delivery. *British Med Bull*. 2012;101:105-125.
3. Jadon A. Complications of regional and general anaesthesia in obstetrics practice. *Indian J Anesth*. 2010;54(5):415-20.
4. Wong CA (proposer). General anesthesia is unacceptable for elective cesarean section. *Int J Obstet Anesth*. 2010;19:209-212
5. Reynolds F (opposer). General anesthesia is unacceptable for elective cesarean section. *Int J Obstet Anesth*. 2010;19: 212-217.
6. Schmidt AP, Auler JOC. Evidence-based obstetrics anesthesia. An update on anesthesia for Caesarean delivery. *Caesarean delivery*, Dr. Raed Salim (Ed), ISBN 978-953-51-0638 In Tech; 2012. Available from: <http://www.intechopen.com/books/cesarean-delivery/evidence-based-obstetric-anesthesia-an-upate-on-anesthesia-for-cesarean-delivery>
7. Sumikura H. When was the last time you induced general anesthesia for cesarean section? Editorial. *J Anesth*. 2015;29:819-820.
8. Robins K, Lyons G. Intraoperative awareness during general anesthesia for Caesarean delivery. *Anesth Analg*. 2009;109:886-90.
9. Rucklidge MR. Up-to date or out to date: does thiopental have a future in obstetrics general anaesthesia? *Int J Obstet Anesth*. 2013;22:175-8.

10. Littleford J. Effects on the fetus and newborn of maternal analgesia and anesthesia : a review. *Can J Anesth.* 2004;51(6):586-609.
11. Mc Glennan A, Mustafa A. General anaesthesia for Caesarean section. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain.* 2009;9(5):148-151.
12. Murdoch H, Scrutton M, Laxton CH. Choice of anaesthetic agents for caesarean section: a UK survey of current practice. *Int J Obstet Anesth.* 2013;22:31-35.
- 13 Van de Velde M. Remifentanyl for obstetric analgesia and anesthesia: a review of the literature. *Acta Anesthesiol Belg.* 2005;56:45-49.
14. Paech MJ, Scott KL, Clavisi O, Chua S, McDonnell N. A prospective study of awareness and recall associated with general anaesthesia for caesarean section. *Int J Obstet Anesth.* 2009;17:298-303.
15. Chin KJ, Yeo SW. A BIS-guided study of sevoflurane requirements for adequate depth of anaesthesia in Caesarean section. *Anaesthesia.* 2004;59:1064-68.
16. Jirasiritham S, Tantivitayatan K, Sirivararom P. Over half MAC sevoflurane in cesarean section. *J Med Assoc Thai.* 2005;88(7):914-20.
17. Khan MF, Samad K, Shamim F, Ullah H. Awareness during anesthesia – an update. *M E J Anesth* 2008;19(4):723-735.
18. Health Quality Ontario. Bispectral index monitor. *Ont Health Technol Assess Ser.* 2004;4(9):1-70.
19. Bichoff P, Rundshagen I. Awareness under general anesthesia. *Dtsch Arztebl Int.* 2011;108(1-2):1-7.

20. Czarko K, Kwiatozs-Muc M, Fijalkowska A, Kowalczyk M, Rutyna R. Intraoperative awareness- comparison of its incidence in women undergoing general anaesthesia for caesarean section and for gynaecological procedures. *Anesth Int Ther.* 2013;45(4):200-204.
21. Aceto P, Perilli V, Lai C, Sacco T, Ancona P, Gasperin E, Sollazzi L. Update on post-traumatic stress syndrome after anesthesia. *Eur Rev Med Pharm Sci.* 2013;17:1730-7.
22. Practice advisory for intraoperative awareness and brain function monitoring; a report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Intraoperative Awareness. *Anesthesiology.* 2006;104(4):847-864.
23. Landolt HP. Sleep homeostasis: a role for adenosine in humans? *Biochem Pharmacol.* 2008; 75:2070-79.
24. Musizza B, Ribaric S. Monitoring the dept of anaesthesia. *Sensors (Basel).* 2010;10(12):10896-10935.
25. Franks NP, Zecharia A. Sleep and general anesthesia. *Can J Anesth.* 2011;58:139-48.
26. Kortelainen J, Vayrynen E, Seppanen T. Dept of anesthesia during multidrug infusión: separating the effects of propofol and remifentanil using the spectral features of EEG. *IEEE Transactions on biomedical engineering.* 2011;58(5):1216-1223.
27. Dahaba AA. Different conditions that could result in the bispectral index indicating an incorrect hypnotic state. *Anesth Analg.* 2005 Sep;101(3):765-73.
28. Kortelainen J, Koskinen M, Mustafa S, Seppanen T. Effects of remifentanil on the spectrum and quantitative parameters of electroencephalogram in propofol anesthesia. *Anesthesiology.* 2009;111:474-83.

29. Bouillon TW, Bruhn J, Radulescu L, Andersen C, Shafer TJ, Cohane C, Shafer SL. Pharmacodynamic interaction between propofol and remifentanyl regarding hypnosis, tolerance of laryngoscopy, bispectral index and electroencephalographic approximate entropy. *Anesthesiology*. 2004;100(6):153-72.
30. Punjasawadwong Y, Boonjengmonkoi N, Phongchiewboon A. Bispectral index for improving anesthetic delivery and preoperative recovery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;17(4):CD003843
31. Chan MTV, Gin T. What does bispectral index monitor? *Eur J Anaesth*. 2000;17:146-8.
32. Chan MTV, Cheng BCP, Lee TMC, Gin T. BIS-guided anesthesia decreases postoperative delirium and cognitive decline. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2013;25(1):33-42.
33. Kertai MD, Whitlock EL, Avidan MS. Brain Monitoring with Electroencephalography and the Electroencephalogram-Derived Bispectral Index During Cardiac Surgery. *Anesth Analg*. 2012; 114(3):533-546.
34. Orser BA. Depth of anesthesia monitor and the frequency of intraoperative awareness. *N Engl J Med*. 2008;358(11):1189-91.
35. Barr G, Jakobson JG, Owall A, Anderson RE. Nitrous oxide does not alter bispectral index: study with nitrous oxide as sole agent and as an adjunct to i.v. anaesthesia. *Br J Anaesth*. 1999;82:827-30.
36. Khodayari-Rostamabod A, Olsen SS, Graversen C, Malver LP, Kurita GP, Sjogren P, Christurp LL, Drewes AM. Disruption of cortical connectivity during remifentanyl administration is associated with cognitive impairment but not with analgesia. *Anesthesiology*. 2015; 122:140-9.

37. Liley DTJ, Sinclair NC, Lipping T, Vereecke HEM, Struys MMRF. Propofol and remifentanyl differentially modulate frontal electroencephalographic activity. *Anesthesiology*. 2010; 113:292-304.
38. Pandit JJ, Andrade J, Bogod DG, Hitchman JM, Jonker WR, Lucas N, Mackay HN, Nimmo AF, O'Connor K, O'Sullivan EP, Paul RG, Palmer JH, Plaat F, Radcliffe JJ, Sury MR, Torevell HE, Wang M, Hanisworth J, Cook TM. Royal College of Anaesthetists; Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland. 5th National Audit Project (NAP5) on accidental awareness during general anaesthesia: summary of main findings and risk factors. *Br J Anaesth*. 2014;113:549-59.
39. Bogod D. Plaat F. Be wary of awareness- lessons from NAP5 for obstetrics anaesthesia. Editorial. *Int J Obstet Anesth*. 2015;24(1):1-4.
40. Chin KJ, Yeo SW. Bispectral index values at sevoflurane concentrations of 1% and 1.5% in lower segment cesarean delivery. *Anesth Analg*. 2004;98:1140-4.
41. 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. *Br J Anaesth*. 2002;88:18-23.
42. Ivanovs I, Mihelsons M, Boka V. Stress response to surgery and possible ways of its correction. *Proceeding of the Latvian Academy of Sciences*. 2012;66:225-33.
43. Paola A, Carlo L, Cinzia DR, Valter P, Pierluigi N, Liliana S.. Stress response to surgery anesthetic role and impact on cognition. *JAnesth Clin Res*. 2015;6:539. doi:10.4172/2155-6148.1000539.
44. Singh M. Stress response and anaesthesia, altering the peri and postoperative management.. *Indian J Anaesth*. 2003;47(6):427-434.

45. Desborough JP. The stress response to trauma and surgery. *Br J Anaesth.* 2000;85:109-17.
46. Carraso GA, Van de Kar LD. Neuroendocrine pharmacology of stress. *Eur J Pharmacol.* 2003;463:235-272.
47. Croizier TA, Muller JE, Quittkat D, Sydow M, Wuttke W, Kettler D. Effect of anaesthesia on the cytokine responses to abdominal surgery. *Br J Anaesth.* 1994;72:280-85.
48. Dermitzaki E, Staikou C, Petropoulos G, Rizos D, Shafaka I, Fassoulaki A. A randomized study of maternal serum cytokine levels following cesarean section under general or neuraxial anesthesia. *Int J Obstet Anesth.* 2009;18(1):33-7.
49. Gruys E, Toussaint MJM, Niewold TA, Koopmans SJ. Acute phase reaction and acute phase proteins. *J Zhejiang Univ Sci B.* 2005;6(11):1045-56.
50. Kim TK, Yoon JR. Comparison of the neuroendocrine and inflammatory responses after laparoscopic and abdominal hysterectomy. *Korean J Anesthesiol.* 2009;59(4):265-269.
51. Smith EM. Neuropeptides as signal molecules in common with leukocytes and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Brain Behav Immun.* 2008;22(1):3-14.
52. Draisci G, Valente A, Suppa E, Frassanito L, Pinto R, Meo F, De Sole P, Bossu E, Zanfini BA. Remifentanyl for cesarean section under general anesthesia: effects on maternal stress hormone secretion and neonatal well-being: a randomized trial. *Int J Obstet Anesth.* 2008;17:130-6.

53. Seo KH, Choi JW, Jung HS, Yoo H, Joo DJ. The effects of remifentanil on expression of high mobility group box 1 in septic rats. *J Korean Med Sci.* 2017;32(3):542-551.
54. Kumar A, Sadhasivam S, Sethi AK. Anaesthesia-immune system interactions: implications for anaesthesiologists and current perspectives. *Indian J Anaesth.* 2002;46(1):8-20.
55. Safavi M, Honarman A. Attenuation of cardiovascular responses to laryngoscopy and tracheal intubation- intravenous sufentanil vs pethidine. *Middle East J Anaesthesiol.* 2008;19(6):1349-59.
56. Hagberg C, Georgi R, Krier C. Complications of managing the airway. *Best Practi Res Clin Anaesth.* 2005;19(4):641-659.
57. Dünge B, Heid F, Dauster M, Strecker U, Rohrig B, Brambring KAM. Revisited: Haemodynamic instability and endocrine response during endotracheal tube-placement. A prospective, randomized trial using topical lidocaine and a lightward. *Open Anesth J.* 2008;2:30-39.
58. Montazeri K, Kashefi P, Honarmand A, Safavi M, Hirmanpour A. Attenuation of the pressor response to direct laryngoscopy and tracheal intubation: oral clonidine vs. oral gabapentin premedication. *JRMS.* 2011;16:377-386.
59. Pournajafian A, Rokhtabnak F, Kholdbarin A, Ghodrati M, Ghavam S. Comparison of remifentanil and fentanyl regarding hemodynamic changes due to endotracheal intubation in preeclamptic parturient candidate for Caesarean delivery. *Anesth Pain.* 2012;2(2):90-93.

60. Safavi M, Honarmand A, Azari N. Attenuation of the pressor response to tracheal intubation in severe preeclampsia: relative efficacies of nitroglycerine infusion, sublingual nifedipine and intravenous hydralazine. *Anesth Pain*. 2011;1(2):81-89.
61. Khan ZH. Preeclampsia-eclampsia: an insight into the dilemma of treatment by the anesthesiologist. *Acta Med Iran*. 2011;49(9):564-574.
62. Hassani V, Movassaghi G, Goodarzi V, Safavi S. Comparison of fentanyl and fentanyl plus lidocaine on attenuation of hemodynamic responses to tracheal intubation in controlled hypertensive patients undergoing general anesthesia. *Anesth Pain Med*. 2013;2(3):115-118.
63. Kutlesic M, Kutlesic R, Koracevic G. Significance, aetiology and prevention of venous thromboembolism in pregnancy and puerperium. *Vojnosanit Pregl*. 2014;71(6):580-587.
64. Lin SY, Hu CJ, Lin HC. Increased risk of stroke in patients who undergo cesarean section delivery: a nationwide population-based study. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;98(4):391-7.
65. Tang CH, Hung ST, Chu PS. Preeclampsia-eclampsia and the risk for stroke among peripartum women in Taiwan. *Stroke* 2009;40:1162-1168.
66. Huang CJ, Fan YC, Tsai PS. Differential impacts of modes of anesthesia on the risk of stroke among preeclamptic women who undergo Caesarean delivery: a population-based study. *Br J Anaesth*. 2010;105(6):818-826.
67. Heesen M, Klohr S, Hofmann T, Rossaint R, Devroe S, Straube S, Van de Velde M. Maternal and foetal effects of remifentanyl for general anaesthesia in parturients undergoing caesarean section: a systematic review and meta-analysis. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2013;57:29-36.

68. Hill D. The use of remifentanil in obstetrics. *Anesthesiology Clin.* 2008;26:69-182.
69. Cipolla MJ, Sweet JG, Chan SL. Cerebral vascular adaptation to pregnancy and its role in the neurological complications of eclampsia. *J Appl Physiol* (1985). 2011 Feb;110(2):329-39. doi: 10.1152/jappphysiol.01159.2010.
70. Kutlešić M, Kutlešić R, Ilić D, Koraćević G. PRES as a complication of a moderate preeclampsia: case report and short review of literature. *Facta Universitatis Series: Medicine and Biology* 2014; 16(2): 96-99.
71. Kutlesic M, Kutlesic R, Koracevic G. Posterior reversible encephalopathy syndrome in eclamptic patients: neuroradiological manifestation, pathogenesis and management. *Med Pregl* .2015; LXVIII (1-2): 53-58.
72. Mostić-Ilić T, Petronijević B, Antonijević V, Ivanković Ž, Mostić D, Kendrišić M. General anesthesia and uteroplacental drug transfer. *Serbian Journal of Anesthesia and Intensive Therapy.* 2013; 35(7-8): 381-385
73. Brown JPR. Recent Developments in Anaesthesia for Caesarean Section in the UK. *Update Anaesth.* 2008; 23: 3-7
74. Gin T, Ngan-Kee WD, Siu YK, Stuart JC, Tan PE, Lam KK. Alfentanil given immediately before the induction of anesthesia for elective Cesarean delivery. *Anesth Analg.* 2000;90(5):1167-1172.
75. Hall AP, Thompson JP, Leslie NAP, Fox AJ, Kumar N, Rowbotham DJ. Comparison of different doses of remifentanil on the cardiovascular response to laryngoscopy and tracheal intubation. *Br J Anaesth.* 2000;84(1):100-102.

76. Fuentes JVR, Flores CEP, Ramirez MV. Anaesthetic management in emergency cesarean section: Systematic literature review of anaesthetic techniques for emergency C-section. *Rev Colomb Anesthesiol.* 2012;40(4):273-286.
77. Khan FA, Ullah H. Pharmacological agents for preventing morbidity associated with the haemodynamic response to tracheal intubation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Jul 3;7: CD004087. doi: 10.1002/14651858.CD004087.pub2.
78. Thompson JP, Hall A, Russel J, Cagney B, Rowbottam DJ. Effect of remifentanil on the haemodynamic response to orotracheal intubation. *Br J Anaesth.* 1998;80:467-469.
79. Yoo KY, Jeong CW, Park BY, Kim SJ, Jeong ST, Shin MH, Lee J. Effects of remifentanil on cardiovascular and bispectral index responses to endotracheal intubation in severe preeclamptic patient undergoing Caesarean delivery under general anaesthesia. *Br J Anaesth.* 2009;102(6):812-819.
80. Gebhardt R, Armstrong SL, de Leon-Casasola OA, Chai T, Sparlin JA, Rivers JM, Fernando R. Postoperative multimodal acute pain management: Caesarean and vaginal delivery. In: Suresh M, editor. *Shnider and Levinson's anesthesia for obstetrics.* 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2013. p.182-98.
81. Bajwa SJS, Kaur J, Singh A, Parmar SS, Singh G, Kulshrestha A, Gupta S, Sharma V, Pande A. Attenuation of pressor response and dose sparing of opioids and anaesthetics with pre-operative dexmedetomidine. *Indian J Anaesth.* 2012;56:123-128.
82. Ebnesahidi A, Mohseni M. Premedication with oral clonidine decreases intraoperative bleeding and provides hemodynamic stability in cesarean surgery section. *Anesth Pain.* 2011;1(1):30-33.

83. Hanoura SE, Saad RH, Singh R. Dexmedetomidine improves intraoperative conditions and quality of postoperative analgesia when added to epidural in elective cesarean section. *Egyp J Anaesth.* 2014;30:353-7.doi:10.1016/j.egja.2014.03.004.
84. Nair AS, Sriprakash K. Dexmedetomidine in pregnancy: review of literature and possible use. *J Obstet Anaesth Crit Care.*2013;3:3-6.
85. Yu M, Han C, Jiang X, Yu L, Ding Z. Effect and placental transfer of dexmedetomidine during caesarean section under general anaesthesia. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2015;117:204-8.
86. Palanisamy A, Klickovich RJ, Ramsay M, Ouang DW, Tsen LC. Intravenous dexmedetomidine as an adjunct for labor analgesia and cesarean delivery anesthesia in a parturient with a tethered spinal cord. *Int J Obstet Anesth.* 2009;18:258-61.
87. Weiner MM, Chow R, Salter BS. A case of fetal bradycardia following dexmedetomidine bolus. *J Obstet Anesth Crit Care.* 2014;4:75-7. doi:10.4103/2249-4472.143876.
88. Duan M, Lee J, Bittner EA. Dexmedetomidine for sedation in the parturient with respiratory failure requiring noninvasive ventilation. *Respir Care.* 2012;57:1967-9.
- 89..Ali AR,. El Gohary M, Salah El-din Ashmawi H, El-Kerdawy HM, Essa HH. Efficacy of preoperative oral gabapentin in attenuation of neuro-endocrine response to laryngoscopy and endotracheal intubation. *J Med Sci.* 2009; 9: 24-29. DOI: 10.3923/jms.2009.24.29
90. Moore A, Costello J, Wieczorek P, Shah V, Carvalho JC. Gabapentin improves post cesarean delivery pain management, a randomized, placebo controlled trial. *Anesth Analg.* 2011;112:167-73.

91. Nofal WH, Mahmoud MS, Al Alim AA. Does preoperative gabapentin affect the characteristics of post-dural puncture headache in parturients undergoing cesarean section with spinal anesthesia? *Saudi J Anaesth.*2014;8(3):359-63.
92. Yallapragada SV, Vidadhala KS, Vemuri NN, Shaik MS. Effect of esmolol on variation of rate-pressure product due to tracheal intubation – An evaluation using invasive arterial pressure monitoring. *IJBAR.* 2014; 05 (9): 443 – 5. DOI:10.7439/ijbar
Available from: <http://ssjournals.com/index.php/ijbar/article/download/562/56>
93. Singhal SK, Malhotra N, Kaur K, Dhaiya D. Efficacy of esmolol administration at different time intervals in attenuating hemodynamic response to tracheal intubation. *Indian J Med Sci.* 2010 Oct;64(10):468-75.
94. Kayhan GE, Gulhas N, Sahin T, Ozgul U, Sanli M, Durmus M, Ersoy MO. Anaesthesia for caesarean delivery in a pregnant with acute type B aortic dissection. *Turk J Anaesth Reanim.*2013;41:178-81.
95. Rothmensch HH, Elkayam U, Frishman W. Antiarrhythmic drug therapy during pregnancy. *Ann Intern Med.*1983;98:487-97.
96. Gill TE, Mani S, Dessables DR. Anesthetic management of cerebral aneurism clipping during pregnancy : a case report. *AANA J.* 1993;61:282-6.
97. Fairley CJ, Clalke JT. Use of esmolol in a parturient with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Br J Anaesth.* 1995;75:801-4.
98. Bansal S, Pawar M. Haemodynamic responses to laryngoscopy and intubation in patients with pregnancy-induced hypertension: effect of intravenous esmolol with or without lidocaine. *Int J Obstet Anesth.* 2002;11:4-8.

99. Bosco FAP, Braz JRC. Beta-blockers in anesthesiology: clinical and pharmacological aspects. *Rev Bras Anesthesiol.* 2001;51:431-47.
100. Malviya PS, Raw BK, Gupta BK. Evaluation of dexmedetomidine for attenuation of haemodynamic response to tracheal intubation in treated hypertensive patients: a comparison with esmolol. *Anaesthesia Update.* 2013;16(2):18-23.
101. Uysal HY, Tezer E, Turkoglu M, Aslanargun P, Basar H. The effects of dexmedetomidine on hemodynamic responses to tracheal intubation in hypertensive patients. A comparison with esmolol and sufentanyl. *J Res Med Sci.* 2012;17(1):22-31.
102. Hornamand A, Safavi M, Badiei S, Daftari-Fard N. Different doses of intravenous magnesium sulfate on cardiovascular changes following the laryngoscopy and tracheal intubation: a double blind randomized controlled trial. *J Res Pharm Pract.* 2015; 4:79-84.
103. Nooraei N, Dehkordi ME, Radpay B, Teimoorian H, Mohajerani A. Effects of intravenous magnesium sulfate and lidocaine on hemodynamic variables following direct laryngoscopy and intubation in elective surgery patients. *Tanaffos.* 2013; 12(1): 57–63.
104. James MF. Magnesium: an emerging drug in anaesthesia. *Br J Anaesth.* 2009 Oct;103(4):465-7. doi: 10.1093/bja/aep242.
105. Panda NB, Bharti N, Prasad S. Minimal effective dose of magnesium sulfate for attenuation of intubation response in hypertensive patients. *J Clin Anesth.* 2013;25(2):92-7. doi: 10.1016/j.jclinane.2012.06.016.
106. Do SH. Magnesium: a versatile drug for anesthesiologists. *Korean J Anesthesiol.* 2013;65(1):4-8. doi: 10.4097/kjae.2013.65.1.4.
107. Lee DH, Kwon IC. Magnesium sulphate has beneficial effects as an adjuvant during general anaesthesia for Caesarean section. *Br J Anaesth.* 2009;103(6):861-866.

108. Dean C, Douglas J. Magnesium and the obstetric anaesthetist. *IJOA*. 2013;22:52-63.
109. Kim SH, Stoicea N, Soghomonyan S, Bergese SD. Intraoperative use of remifentanyl and opioid induced hyperalgesia/acute opioid tolerance: systematic review. *Front Pharmacol*. 2014;5:108. doi: 10.3389/fphar.2014.00108.
110. Song YK, Lee C, Seo DH, Park SN, Moon SY, Park CH. Interaction between postoperative shivering and hyperalgesia caused by high-dose remifentanyl. *Korean J Anesthesiol*. 2014; 66(1): 44–51. doi: 10.4097/kjae.2014.66.1.44
111. Ibrahim IT, Megalla SA, Khalifa OSM, El Deen HMS. Prophylactic vs. therapeutic magnesium sulfate for shivering during spinal anesthesia. *Egypt J Anaesth*. 2014; 30(1): 31-37.
112. Albrecht E, Kirkham KR, Liu SS, Brull R. Peri-operative intravenous administration of magnesium sulphate and postoperative pain: a meta-analysis. *Anaesthesia* 2013; 68(1): 79–90. doi:10.1111/j.1365-2044.2012.07335.x
113. Allen RW, James MFM, Uys PC. Attenuation of the pressor response to tracheal intubation in hypertensive proteinuric pregnant patients by lignocaine, alfentanil and magnesium sulphate. *Br J Anaesth*. 1991;66:216-23.
114. Héman, L, Linden, P. Does magnesium sulfate increase the incidence of postpartum hemorrhage? A systematic review. *Open J Obstet Gyn*. 2011;1:168-73. doi:10.4236/ojog.2011.14032.
115. Egan TD, Kern SE, Muir KT, White J. Remifentanyl by bolus injection: a safety, pharmacokinetic, pharmacodynamic and age effect investigation in human volunteers. *Br J Anaesth*. 2004;92:335-343.

116. O'Hare R, McAtamney D, Mirakhur RK, Hughes D, Carabine U. Bolus dose remifentanyl for control of haemodynamic response to tracheal intubation during rapid sequence induction of anaesthesia. *Br J Anaesth.* 1999;82:283-285.
117. Ngan Kee WD, Kaw KS, Ma KC, Wong ASY, Lee BB, Floria F. Maternal and neonatal effects of remifentanyl at induction of general anesthesia for cesarean delivery. *Anesthesiology.* 2006;104(1):14-20.
118. Bedard J, Richardson MG, Wissler RN. General anesthesia with remifentanyl for caesarean section in a parturient with an acoustic neuroma. *Can J Anesth.* 1999;46(6):576-80.
119. Glass PSA, Gan TJ, Howell S. A review of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl. *Anesth Analg.* 1999;89:S7-14.
120. Egan TD, Minto CF, Hermann DJ, Barr J, Muir KT, Shafer SL. Remifentanyl versus alfentanil. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics in healthy adult male volunteers. *Anesthesiology.* 1996;84:821-33.
121. Burkle H, Dunbar S, Van Aken H. Remifentanyl: A novel, short-acting, u-opioid. *Anesth Analg.* 1996;83:646-5.
- 122..Beers R, Camporesi E. Remifentanyl Update. Clinical science and utility. *CNS Drugs.* 2004;18(15):1-20
123. Minto CF, Schnider TW, Shafer SL. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl.II Model application. *Anesthesiology.* 1997;86:24-33.
124. Scott LJ, Perry CM. Remifentanyl. A review of its use during the induction and maintenance of general anaesthesia. *Drugs.* 2005;65(13):1793-23.

125. Kan RE, Hughes SC, Rosen MA, Preston PG, Loco EP. Intravenous remifentanil: placental transfer, maternal and neonatal effects. *Anesthesiology*. 1998; 88:1467-74.
126. Van de Velde M, Teunkens A, Kuypers M, Dewinter T, Vandremeersch E. General anaesthesia with target controlled infusion of propofol for planned caesarean section: maternal and neonatal effects of a remifentanil-based technique. *Int J Obstet Anesth*. 2004;13:153-158.
127. Park BY, Jeong CW, Jang EA, Kim SJ, Jeong ST, Shin MH, Lee J, Yoo KY. Dose-related attenuation of cardiovascular responses to tracheal intubation by intravenous remifentanil bolus in severe pre-eclamptic patients undergoing Caesarean delivery. *Br J Anaesth*. 2011;106(1):82-7.
128. Gheraldini C, Mannelli LC, Bianchi E. The pharmacological basis of opioids. *Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism*. 2015;12(3): 219-21
129. Watson CJ, Baghdoyan HA, Lydic R. Neuropharmacology of sleep and wakefulness: Update. *Sleep Med Clin*. 2012; 7(3):469-86.
130. Lydic R, Baghdoyan HA. Sleep, anesthesiology and the neurobiology of arousal state control. *Anesthesiology*. 2005;103:1268-95.
131. Wang Q, Yue XF, Qu WM, Tan R, Zheng P, Urade Y, Huang ZL. Morphine inhibits sleep-promoting neurons in the ventrolateral preoptic area via mu receptors and induces wakefulness in rats. *Neuropsychopharmacology*. 2013;38(5):791-801
132. Nelson AM, Battersby BS, Baghdoyan HA, Lydic R. Adenosine levels are reversed by inhibiting adenosine deaminase. *Anesthesiology*. 2009;111:1327-33.
133. Moore JT, Kelz MB. Opiates, sleep and pain: the adenosinergic link. *Anesthesiology*. 2009;111:1175-76.

134. Mortazavi S, Thompson J, Baghdovan HA, Lydic R. Fentanyl and morphine, but not remifentanyl, inhibit acetylcholine release in pontine regions modulating arousal. *Anesthesiology*.1999;4:1070-77.
135. Osman NI, Baghdovan HA, Lydic R. Morphine inhibits acetylcholine release in rat prefrontal cortex when delivered systematically or by microdialysis to basal forebrain. *Anesthesiology*. 2005;103:779-787.
136. Wenk M, Popping DM, Chapman G, Grenda H, Ledowski T. Long-term quality of sleep after remifentanyl based anaesthesia: a randomized controlled trial. *Br J Anesth*. 2013;110(2):250-257.
137. Guignard B, Menigaux C, Dupont X, Fletcher D, Calvin M. The effect of remifentanyl on the bispectral index change and hemodynamic responses after orotracheal intubation. *Anesth Analg*. 2000;90:161-7.
138. Komatsu R. Turan AM, Orhan-Sungur M, Mc Guire J, Radke OC, Apfel CC. Remifentanyl for general anaesthesia: a systematic review. *Anaesthesia*. 2007;62:1266-80.
139. Albertin A, Casati A, Federica L, Roberto V, Travaglini V, Bergonzi P, Torri G. The effect-site concentration of remifentanyl blunting cardiovascular responses to tracheal intubation and skin incision during bispectral index-guided propofol anesthesia. *Anesth Analg*. 2005; 101:125-30.
140. Goyagi T, Yoshimoto M. Comparison of hemodynamic responses associated with tracheal intubation under various induction doses of remifentanyl and propofol. *Open J Anesthesiol*. 2012;2:154-60.doi:10.4236/ojanes.2012.24035.

141. Bouattour L, Ben Amar H, Bouali Y, Gargouri A, Khemakheim K, Kallel N, Trabelsi K, Guermazi M, Rekik A, Karoui A. Maternal and neonatal effects of remifentanil for general anesthesia for Caesarean delivery. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2007;26(4):299-304.
142. Behdad S, Ayatollahi V, Harrazi H, Nazemian N, Heiranizadeh N, Baghianimoghadam B. Remifentanil at induction of general anesthesia for cesarean section: Double blind, randomized clinical trial. *Colomb Med (Cali).* 2013;44(2):87-91.
143. Yoo KY, Kang DH, Jeong H, Jeong CW, Choi YY, Lee J. A dose-response study of remifentanil for attenuation of the hypertensive response to laryngoscopy and tracheal intubation in severely preeclamptic women undergoing caesarean delivery under general anesthesia. *Int J Obstet Anesth.* 2013; 22:10-18.
144. Dumas EO, Pollack GM. Opioid tolerance development: A pharmacokinetic /pharmacodynamic perspective. *AAPS Journal.* 2008;10(4):537-48. doi:10.1208/s12248-008-9056-1
145. Lee M, Silverman S, Hansen H, Patel V, Manchinanti L. A comprehensive review of opioid-induced hyperalgesia. *Pain Phys.* 2011;14:145-61.
146. Du Pen A, Shen D, Ersek M. Mechanisms of opioid-induced tolerance and hyperalgesia. *Pain Manag Nurs.* 2007;8(3):113-121.
147. Kidd BL, Urban LA. Mechanisms of inflammatory pain. *Br J Anaesth.*2001;87:3-11.
148. Guignard B, Bossard AE, Coste C, Sessler DI, Lebrault C, Alfonsi P, Fletcher D, Chauvin M. Acute opioid tolerance. Intraoperative remifentanil increases postoperative pain and morphine requirement. *Anesthesiology.* 2000;93:409-71.

149. Wolf CJ. Central sensitization. Uncovering the relation between pain and plasticity. *Anesthesiology*. 2007;106:864-7.
150. Silverman SM. Opioid induced hyperalgesia. Clinical implications for the pain practitioner. *Pain Physician*. 2009;12:679-84.
151. Zhao M, Joo DT. Enhancement of spinal N-methyl-Daspartate Receptor function by remifentanil action at delta-opioid receptors as a mechanism for acute opioid-induced hyperalgesia or tolerance. *Anesthesiology*. 2008;109(2):308-17.
152. Wang C, Li Y, Wang H, Xie K, Shu R, Zhang L, Hu N, Yu Y, Wang G. Inhibition of DOR prevents remifentanil induced postoperative hyperalgesia through regulating the trafficking and function of spinal NMDA receptors in vivo and in vitro. *Brain Res Bull*. 2015;110:30-9.
153. Fletcher D, Martinez V. Opioid-induced hyperalgesia in patients after surgery: a systematic review and a meta-analysis. *Br J Anaesth*. 2014;112(6):991-1004.
154. Rivosecchi RM, Rice MJ, Smithburger PL, Buckley MS, Coons JC, Kane-Gill SL. An evidence based systematic review of remifentanil associated opioid- induced hyperalgesia. *Expert Opin Drug Saf*. 2014;13(5):587-603.
155. Troster A, Sittl R, Singler B, Schmelz M, Schuttler J, Koppert W. Modulation of remifentanil-induced analgesia and postinfusion hyperalgesia by parecoxib in humans. *Anesthesiology*. 2006;105:1016-23
156. Song JW, Lee YW, Yoon KB, Park SJ, Shim YH. Magnesium sulfate prevents remifentanil-induced postoperative hyperalgesia in patients undergoing thyroidectomy. *Anesth Analg*. 2011;113(2):390-7.

157. Chen L. What do we know about opioid-induced hyperalgesia? JCOM. 2014;21(3):169-75.
158. Joly V, Richebe P, Guignard B, Fletcher, Maurette P. Remifentanil-induced postoperative hyperalgesia and its prevention with small-dose ketamine. Anesthesiology.2005;103:147-55.
159. Shin SW, Cho AR, Lee HJ, Kim HJ, Byeon GJ, Yoon JW, Kim KH, Kwon JY. Maintenance anaesthetics during remifentanil-based anaesthesia might affect postoperative pain control after breast cancer surgery. Br J Anaesth. 2010;105(5):661-7.
160. Kelly DJ, Ahmad M, Brull S. Preemptive analgesia II: recent advances and current trends. Can J Anesth. 2001;48(11):1091-1101.
161. Dahl JB, Moninche S. The pre-emptive analgesia. British Med Bull. 2004;71:13-27.
162. Ong CKS, Lirk P, Seymour RA, Jenkins BJ. The efficacy of preemptive analgesia for acute postoperative pain management: a meta-analysis. Anesth Analg..2004;100:757-73.
163. Albrecht S, Fechner J, Geisslinger G, Maass AB, Upadhyaya B, Moecke HP, Haigh C, Schuttler J. Postoperative pain control following remifentanil-based anaesthesia for major abdominal surgery. Anaesthesia.2000;55(4):315-322.
164. Munoz HR, Guerrero ME, Brandes V, Cortiney LI. Effect of timing morphine administration during remifentanil-based anaesthesia on early recovery from anaesthesia and postoperative pain. Br J Anaesth. 2002;88:814-8.
165. Fletcher D, Pinaud M, Scherpereel P, Chauvin M. The efficacy of intravenous 0.15 versus 0.25 mg/kg intraoperative morphine for immediate postoperative analgesia after

remifentanil-based anesthesia for major surgery. *Anesthesia&Analgesia*.2000;90(3);666-671.

166. Kochs E, Cote D, Deruyck L, Rauhala V, Puig M, Polati E, Verbist J, Upadihyaya B, Haigh C, the remifentanil study group. Postoperative pain management and recovery after remifentanil-based anaesthesia with isoflurana or propofol for major abdominal surgery. *Br J Anaesth*. 2000;84:196-73.

167. Đorđević VB, Pavlović DD, Kocić GM. Biohemija slobodnih radikala. Medicinski fakultet u Nišu; 2000.

168. Paamoni-Keren O, Silberstein T, Burg A, Raz I, Mazor M, Saphier O. Oxidative stress 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.

169. Budić I. Uticaj različitih anestezioloških tehnika na ishemijsko-reperfuzione povrede tokom hirurgije ekstremiteta u dečijem uzrastu. Doktorska disertacija. Univerzitet u Nišu, Medicinski fakultet; 2010.

170. Alvarez P, tapia L, Mardones LA, Pedemonte LA, Farias JG, Castillo RL. Cellular mechanisms against ischemia reperfusion injury induced by the use of anesthetic pharmacological agents. *Chemico-Biological Interactions*.2014;218:89-98.

171. Burton GJ, Jauniaux E. Oxidative stress. *Best Pract Clin Obstet Gynaecol*. 2011;25(3):287-99.

172. Kalogeris T, Bao Y, Korthuis RJ. Mitochondrial reactive oxygen species : A double edged sward in ischemia/reperfusion versus preconditioning. *Redox Biology*. 2014;2:702-14.

173. Sousa T, Afonso J, Albino-Teixeira A, Carvalho F. (2012). Lipid Peroxidation and Antioxidants in Arterial Hypertension. In: Lipid Peroxidation, Angel Catala (Ed.), InTech, DOI: 10.5772/50346. Available from: <http://www.intechopen.com/books/lipid-peroxidation/lipid-peroxidation-and-antioxidants-in-arterial-hypertension>
174. La Monaca E, Fodale V. Effects of anesthetics on mitochondrial signaling and function. *Curr Drug Safet.* 2012;7:126-39.
175. Droge W. Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiological Reviews.*2002;82(1):47-95.
176. Valdez LB, Arnaiz SL, Bustamante J, Alvarez S, E Costa L, Boveris A. Free radical chemistry in biological Systems. *Biol Res.* 2000;33(2). doi:10.4067/S0716-97602000000200005
177. Milojković BD. Adenilatni energetska naboj i metabolizam mokraćne kiseline kod pacijenata sa esencijalnom hipertenzijom. Doktorska disertacija. Univerzitet u Nišu. Medicinski fakultet, 2015.
178. Štefan L, Tepšić T, Zavidović T, Urukalo M, Tota D, Domitrović R. Lipidna peroksidacija- uzroci i posljedice. *Medicina.* 2007;43:84-93.
179. Hopps E, Calmi G. Protein oxidation in metabolic syndrome. *Clin Invest Med.* 2013;36(1):E1-E8.
180. Martins D, English AM. Catalase activity is stimulated by H₂O₂ in rich culture medium and is required for H₂O₂ resistance and adaptation in yeasts. *Redox Biology.* 2014;2:308-14.
181. Veal AE, Day AM, Morgan BA. Hydrogen peroxide sensing and signaling. *Molecular Cell.* 2007;26(1):1-14.

182. Coyle CH, Martinez LJ, Coleman MC, Spitz DR, Weintraub NL, Kader KN. Mechanisms of H₂O₂-induced oxidative stress in endothelial cells. *Free Radic Biol Med.* 2006;40(12):2206-13.
183. Vlastis J, Jakopitsch C, Shwanninger M, Holuba P, Obinger C. Hydrogen peroxide oxidation by catalase-peroxidase follows a non-scrambling mechanism. *FEBS Letters.* 2007;581:320-324.
184. Juranek I, Beyek Š. Controversy of free radical hypothesis: Reactive oxygen species- cause or consequence of tissue injury? *Gen Physiol Biophys.* 2005;24:263-78.
185. Bambrana V, Daynanad CD, Kotur PP. Is xantine oxidase a marker in preeclampsia? A case controlled study. *J Clin Diagn Res.* 2015;9(10):BC01-BC03.
186. Calderon TC, Wu W, Rawson RA, Sakala EP, Sowers LC, Boskovic DS, Angels DM. Effect of mode of birth on purine and malondialdehyde in umbilical arterial plasma in normal term newborns. *J Perinatol.* 2008;28:475-81.
187. Repetto M, Semprine J, Boveris A. Lipid peroxidation: Chemical mechanism, biological implications and analytical determination. [dx.doi.org/10.5772/45943](https://doi.org/10.5772/45943). In: "Lipid Peroxidation". Angel Catala (ed), ISBN 978-953-51-0716-3, Published: August 29, 2012 under CC BY 3.0 license.
188. 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;105:739-744.
189. Gulbayzari S, Arica V, Hatipoglu S, Arica S, Karatekin G. Malonaldehyde level in the cord blood of newborn infants. *Iran J Pediatr.* 2011;21(3):313-319.

190. Schmidt H, Grune T, Muller R, Siems WG, Wauer RR. Increased level of lipid peroxidation products malondialdehyde and 4-hydroxynonenal after perinatal hypoxia. *Pediatr Res.*1996;40:15-20.
191. Skvarilova M, Bulava A, Stejskal D, Adamovska S, Bartek J. Increased level of advanced oxygenation protein products as a marker of oxidative stress in patients with acute coronary syndrome. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2005;149(1):83-7.
192. Mirić D, Kisić B. Post-translacione modifikacije proteina u oksidativnom stresu. *Praxis Medica.* 2013.42;59-65.
193. Piwowar A. Advanced oxidation protein products. Part I. Mechanism of the formation, characteristics and property. [Article in Polich]. *Pol Merkur Lek.* 2010;28(164):166-9.
194. Wei XF, Zhou OG, Hou FF, Liu BY, Liang M. Advanced oxidation protein products induce mesangial cell perturbation through PKC-dependent activation of NADPH oxidase. *Am J Physiol- Renal Physiol.* 2009.296(2):F427-F437.
195. Marche G, Frank S, Hrzenjak A, Holzer M, Drinberger S, Wadsack C, Sharangal H, Stojakovic T, Heinemann A, Oetl K. Plasma-advanced oxidation protein products are potent high-density lipoprotein receptor antagonists in vivo. *Circ Res.* 2009;104:450-757.
196. Ozbay I, Kucur C, Kocak K, Savran B, Oghan F. Advanced oxygenation protein products as a marker of oxidative stress in pediatric patients with chronic tonsylitis. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2016;36(5):381-385.
197. Kato R, Foex P. Myocardial protection by anesthetic agents against ischemia-reperfusion injury:an update for anesthesiologists. *Can.J Anesth.* 2002;49(8):777-91.

198. Tanaka K, Kersten JR, Riess ML. Opioid-induced cardioprotection. *Curr Pharm Des.* 2014;20(36):5696-705.
199. Gidday JM. Pharmacologic preconditioning: Translating the promise. *Transl Stroke Res.* 2010;1(1):19-30.
200. Zhang Y, Irwin M, Li R, Chen ZW, Wong TM. Effects of remifentanyl on intracellular Ca(2+) and its transients induced by electrical stimulation and caffeine in rat ventricular myocytes. *Chin Med J.* 2009;122(12):1439-43.
201. Gwanyanya A, Kelly-laubscher R. Cellular targets of inhalational anesthetics and opioid receptor agonists-induced cardioprotection. *J Afr Ass Physiol.* 2015;3(1):1-8.
202. Fryer RM, Hsu AK, Ellis JT, Nagase H, Gross GJ. Opioid-induced second window of cardioprotection. Potential role of mitochondrial KATP channels. *Circ Res.* 1999;84(7):846-51.
203. Zhang Y, Irwin M, Wong TM. Remifentanyl preconditioning protects against ischemic injury in the intact rat heart. *Anesthesiology* 2004;101:918-23.
204. Cho SC, Rudolf I, Berger PJ, Irwin M, Nold MF, Cheng W, Nold-Petry CA. Remifentanyl ameliorates intestinal ischemia-reperfusion injury. *BMC Gastroenterology.* 2013;13:69.
205. Eroglu A. The effect of intravenous anesthetics on ischemia-reperfusion injury. *Biomed Res Int.* 2014;2014:821513
206. Wong TM, Shan J. Modulation of sympathetic actions on the heart by opioid receptor stimulation. *J Biomed Sci.* 2001;8(4):299-306.

207. Seo KS, Choi JW, Jung HS, Yoo H, Joo JD. The effects of remifentanil on expression of high mobility group box1 in septic rats. *J Korean Med Sci.* 2017;32(3):542-551.
208. Kim SH, Cho JE, Hong SW, Kim SO, Shim JK, Kwak YL. Remifentanil protects myocardium through activation of anti-apoptotic pathways of survival in ischemia-reperfused rat heart. *Physiol Res.* 2010;59:347-56.
209. Zhang Y, Irwin M, Wong TM, Chen M, Cao CM. Remifentanil preconditioning confers cardioprotection via cardiac k and d opioid receptors. *Anesthesiology.* 2005;102:371-8.
210. Zhao G, Shen X, Nan H, Yan L, Zhao H, Yu J, Lu Y. Remifentanil protects liver against ischemic-reperfusion injury through activation of anti-apoptotic pathways. *J Surg Res.* 2013;183:827-34.
211. Yang LQ, Tao KM, Liu YT ,Cheung CW, Irwin MG,Wong GTC Lv H, Song JG, Wu FX, Yu WF.. Remifentanil preconditioning reduces hepatic ischemia-reperfusion injury in rats via inducible nitricoxide synthase expression. *Anesthesiology.* 2011;114(5):1036-47.
212. Altalay YO, Aktas S, Sahin S, Kucukodaci Z, Ozakpinar OB. Remifentanil protects uterus against ischemia-reperfusion injury in rats. *Acta Cir Bras.* 2015;30(11):756-61.
- 213.Hyejin J, Mei Li, Seongheon L, Cheolwon J, Seokjai K, Hongbeom B, Minsun K, Sungsu C, Sanghyun K. Remifentanil attenuates human neutrophils activation induced by lipopolosaccharide. *Immunopharmacol Immunotoxicol.* 2013;35(2): 264-71.
214. Inagi T, Hoshina H, Suzuki M, Wada M, Bito H, Sakamoto A. Remifentanil-induced alterations in neutrophil numbers after surgery. *JA Clin Rep.* 2016;2:5.

215. Park J, Gupta RS. Adenosine metabolism Adenosine Kinase and Evolution. In: S. Masino and D. Boison (eds.), Adenosine: A Key Link between Metabolism and Brain Activity, DOI 10.1007/978-1-4614-3903-5_1 Springer Science+Business Media New York 2013. pp.23-54.
216. Manjunath S, Sakhare PM. Adenosine and adenosine receptors: new therapeutic perspective. *Indian J Pharmacol.* 2009;41(3):97-105.
217. Spaans F, de Vos P, Bakker WU, van Goor H, Faar MM. Danger signals from ATP and adenosine in pregnancy and preeclampsia. *Hypertension.* 2014;63:1154-60.
218. Skrabanja ATP, Bouman EAC, Dagnelle PC. Potential value of adenosine 5'-triphosphate (ATP) and adenosine in anesthesia and intensive care medicine. *Br J Anaesth.* 2005;94:556-62.
219. Bahadir G, Dovantas YE, Turkal R, Koldas M, Basinoglu F, Dane B, Altunkaynak E. Serum adenosine deaminase and its isoenzyme activity in pregnancy. *J Turk Ger Gynecol Assoc.* 2011;12(4):209-13.
220. Oladipo OO, Afolabi BB, Okorodru AO. Adenosine deaminase activity in subjects with normal pregnancy, pregnancy induced hypertension and preeclampsia. *WJMJ.* 2009;28(3):161-4.
221. Lee SJ, Huang HS, Kim BN, Kim MA, Lee JW, Park Y, Kim YH. Changes in serum adenosine deaminase activity during normal pregnancy. *J Korean Med Sci.* 2007;22(4):718-21.
222. Gakis C. Adenosine deaminase (ADA) isoenzymes ADA1 and ADA2: diagnostic and biological role. *Eur Respir J.* 1996;9:632-633.

223. Yokeyama Y, Suyuki S, Sawa R, Otsubo Y, Miura A, Kuwabara Y, Ishiko N, Kiyokawa Y, Doi D, Yoneyama K, Araki T. Serum adenosine deaminase activity and its isoenzyme pattern in women with normal pregnancies. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2003;267(4):205-7.
224. Eltzschig HK, Faigle M, Knapp S, Karhausen J, Ibla J, Rosenberger P, Odegard KC, Laussen PC, Thompson LF, Colgan SP. Endothelial catabolism of extracellular adenosine during hypoxia: the role of surface adenosine deaminase and CD26. *Blood*. 2006;108(5):1602-1610.
225. Pettengill M, Robson S, Tresenriter M, Millan JL, Usheva A, Bingham T, Belderbos M, Bergelson I, Burl S, Kampmann B, Gelinas L, Kollman T, Bont L, Levy O. Soluble ecto 5' nucleotidase, alkaline phosphatase and adenosine deaminase activities in neonatal blood favor elevated extracellular adenosine. *J Biol Chem*. 2013;288(38):27315-26.
226. Viby-Mogensen J, Engbaek J, Ericson LI, et al. Good Clinical Research Practice (GCRP) in pharmacodynamic studies of neuromuscular blocking agents. *Acta Anaesth Scand*. 1996;40:59-74.
227. Nho JS, Lee SY, Kang JM, et al. Effects of maintaining remifentanyl infusion on the recovery profiles during emergence from anaesthesia and tracheal extubation. *Br J Anaesth*. 2009;103:817-21.
228. Lee JH, Koo BN, Jeong JJ, Kim HS, Lee JR. Differential effects of lidocaine and remifentanyl on response to the tracheal tube during emergence from general anaesthesia. *Br J Anaesth*. 2011;106(3):410-15.
229. Janero DR. Malondialdehyde and thiobarbituric acid-reactivity as diagnostic indices of lipid peroxidation and peroxidative tissue injury. *Free Radic Biol Med*. 1990;9(6):515-40.

230. Drueke T, Beatrice DL, Sandrine C, Jean-Michel D, Khoa P, Miriam F. et al. Advanced oxidation protein products as novel mediators of inflammation and monocyte activation in chronic renal failure. *J Immunol.* 1998;161:2524-32.
231. Kizaki H, Sakurada T. Simple microassay methods for enzymes of purine metabolism. *J Lab Clin Med.* 1997;89(5):1135-44.
232. Goth L. Serum catalase: reversibly formed charge isoform of erythrocyte catalase. *Clin Chem.* 1991;37(2):2043-7.
233. Frieden C, Kurz LC, Gilbert HR. Adenosine deaminase and adenylylase: comparative kinetic studies with transition state and ground state analogue inhibitors. *Biochemistry.* 1980;19(23):5303-9.
234. Palacio FJ, Ortiz-Gómez JR, Fornet I, López MA, Morillas P. Remifentanyl bolus for cesarean section in high-risk patients: study of 12 cases. *Rev Esp Anestesiología Reanim.* 2008;55:86–9 (in Spanish with English abstract).
235. Frassanito L, Vagnoni S, Zanfini BA, Catarci S, Maggiore S, Draisci G. General anesthesia for Caesarean delivery in a pregnant woman affected by acute myocardial infarction. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2012;16(8):1123-6.
236. Miyawaki Y, Yumiba T, Asaga T, Taie S, Shirakami G. Remifentanyl is useful for cardiovascular stability during cesarean delivery in a parturient with Marfan's syndrome. *Masui.* 2010;59:1305–7 (in Japanese with English abstract).
237. Orme RMLE, Ainsworth QP, Grebenik CR. General anaesthesia using remifentanyl for caesarean section in patients with critical aortic stenosis: a series of four cases. *Int J Obstet Anesth.* 2004;13:183–7.

238. Hu L, Pan J, Zhang S, Yu J, He K, Shu S, Wang R. Propofol in combination with remifentanyl for cesarean section: Placental transfer and effect on mothers and newborns at different induction to delivery intervals. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2017;56:521-6.
239. Noskova P, Blaha J, Bakhouché H, Kubatova J, Ulrichova J, Marusicova P, Smisek J, Parizek A, Slanar O, Michalek P. Neonatal effect of remifentanyl in general anaesthesia for caesarean section: a randomized trial. *BMC Anesthesiol.* 2015;15:38. doi:10.1186/s12871-015-0020-1.
240. Moore J, Bill KM, Flynn RJ, McKeating KT, Howard PJ. A comparison between propofol and thiopentone as induction agents in obstetrics anaesthesia. *Anaesthesia.* 1989;44:753-757.
241. Valtonen M, Kanto J, Rosenberg P. Comparison of propofol and thiopentone for induction of anesthesia for elective Caesarean section. *Anaesthesia.* 1989;44:758-62.
242. Yau G, Gin T, Ewart MC, Kotur CF, Leung RKF, Oh TE. Propofol for induction and maintenance of anesthesia at Caesarean section. A comparison with thiopentone/enflurane. *Anaesthesia.* 1991;46:20-23.
243. Capogna G, Celleno D, Sebastiani M, Muratori F, Constantino P, Cipriani G, Passarelli F, Varrassi G. Propofol and thiopentone for caesarean section revisited: maternal effects and neonatal outcome. *Int J Obstet Anesth.* 1991;1(1):19-23.
244. Gin T, O'Meara ME, Kan AF, Leung RKW, Tan P, Yau G. Plasma catecholamines and neonatal condition after induction of anaesthesia with propofol or thiopentone at caesarean section. *Br J Anaesth.* 1993;70:311-316.
245. Gambling DR, Sharma SK, White PF, Beveren T, Bala AS, Gouldson R. Use of sevoflurane during elective cesarean birth: A comparison with isoflurane and spinal anesthesia. *Anesth Analg.* 1995;81:90-95.

246. Yeo ST, Holdcroft A, Yentis SM, Stewart A. Analgesia with sevoflurane during labour: I. Determination of the optimum concentration.. *Br J Anaesth*. 2007;98(1):105-9.
247. Fodale V, Schifilliti D, Pratico C, Santamaria LB. Remifentanil and the brain. *Acta Anesthesiol Scand*. 2008;52(3):319-26.
248. Tanase D, Baghodyan HA, Lydic R. Dialysis delivery of an adenosine A1 receptor agonist to the pontine reticular formation decreases acetylcholine release and increases anesthesia recovery time. *Anesthesiology*. 2003;98:912-20.
249. Manyam SC, Gupta DK, Johnson KB, White JL, Pace NL, Stat M, Westenskow D, Egan TD. When is a bispectral index of 60 to low? Rational processed electroencephalographic targets are dependent on the sedative-opioid ratio. *Anesthesiology*. 2007;106:472-83.
250. Manyam SC, Gupta DK, Johnson KB, White JL, Pace NL, Stat M, Westenskow D, Egan TD. Opioid-volatile anesthetic synergy. A response surface model with remifentanil and sevoflurane as prototypes. *Anesthesiology*. 2006;105:267-278.
251. Jeon YT, Oh AY, Park SH, Hwang JW, Park HP. Optimal remifentanil dose for lightwand intubation without muscle relaxants in healthy patients with thiopental coadministration: a prospective randomized study. *Eur J Anaesthesiol*. 2012;29(11):520-3.
252. Durmus M, Ender G, Kadir BA, Nurcin G, Erdogan O, Ersoy MO. Remifentanil with thiopental for tracheal intubation without muscle relaxants. *Anesth Analg*. 2003;96(5):1336-9.

253. Erhan E, Ugur G, Gunusen I, Alper I, Oyzar B. Propofol- not thiopental or etomidate – with remifentanil provides adequate intubating conditions in the absence of neuromuscular blockade. *Can J Anaesth.* 2003;50(2):108-15.
254. Imani F, Alebouyeh MR, Amvari ZT, Faiz SHR. Use of remifentanil and alfentanil in endotracheal intubation: a comparative study. *Anesth Pain Med.* 2011;1(2):61-65.
255. Heard A, Langley K. Remifentanil for tracheal intubation. Correspondance. *Anaesthesia.*2006;61:194.
256. Alexander R, Fardell S. Use of remifentanil for tracheal intubation for caesarean section in a patient with suxamethonium apnoea. *Anaesthesia.* 2005;60:1036–8.
257. Zhao G, Yin X, Li Y, Shab J. Continuous postoperative infusion of remifentanil inhibits the stress responses to tracheal extubation of patients under general anesthesia. *J Pain Res.* 2017;10:933-9.
258. Cho HB, Kim DH, Kim DW, Chae YJ. Comparison of the optimal effect-site concentrations of remifentanil for preventing cough during emergence from desflurane or sevoflurane anaesthesia. *J Intern Med Res.*2012;40:174-83.
259. Rocha RG, Almeida EG, Carneiro LMM, de Almeida NF, Wingester Vilas Boas W, Gomez RS. Anesthesia recovery comparison between remifentanil-propofol and remifentanil-desflurane guided by Bispectral index monitoring. *Rev Bras Anesthesiol.* 2017;67(5):500-507.
260. Choi SH, Min KT, Lee JR, Choi KW, Han KH, Kim EH, Oh HJ, Lee JH. Determination of EC95 of remifentanil for smooth emergence from propofol anesthesia in patients undergoing transsphenoidal surgery. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2015;25(2):160-66.

261. Bhaskar SB. Emergence from anaesthesia: Have we got it all smoothed out? *Indian J Anaesth.* 2013;57(1): 1-3.
262. Sadegi K, Kaveh M. Remifentanil vs. lidocaine on response to tracheal tube during emergence of general anesthesia. *J Cardiothorac Med.* 2014;2(3):198-202.
263. Jun HN, Lee JW, Song JW, Koh JC, Park WS, Shim YH. Optimal effect-site concentration for preventing cough during emergence from sevoflurane-remifentanil anaesthesia. *Anaesthesia.* 2010;65:930-35.
264. Ghodraty MR, Hasani V, Bagheri-Aghdam A, Zamani MM, Pournajafian A, Rokhtabnak F, Kholdebarin A, Nader ND. Remifentanil infusion during emergence moderates hemodynamic and cough responses to the tracheal tube: A randomized controlled trial. *J Clin Anesth.* 2016;33:514-20.
265. Soh S, Park WK, Kang SW, Lee BR, Lee JR. Sex differences in remifentanil requirements for preventing cough during anesthetic emergence. *Yonsei Med J.* 2014;55(3):807-14.
266. Ozkan D, Ergil J, Alptekin A, Akturk N, Gumus H. Target controlled remifentanil infusion for smooth laryngeal mask airway removal during emergence from desflurane-remifentanil anesthesia. *J Anesth.* 2012;26(3):369-74.
267. Aouad MT, Al-Alami AA, Nasr VG, Souki FG, Zbeidy RA, Siddik-Sayyid SM. The effect of low-dose remifentanil on responses to the endotracheal tube during emergence from general anesthesia. *Anesth Analg.* 2007;108(4):1157-60.
268. Mahoori A, Noroozinia H, Hasani E, Karami N, Pashaei N, Hatami S. The Effect of Low-Dose Remifentanil on the Hemodynamic Responses of Endotracheal Extubation. *Acta Medica Iranica.* 2014;52(11):844-47.

269. Aubrun F, Amour J, Rosenthal D, Coriat P, Riou B. Effects of a loading dose of morphine before i.v. morphine titration for postoperative pain relief: a randomised, double blind, placebo control study. *Br J Anaesth.* 2007;98:124-30.
270. Cortinez LI, Brandes V, Munoz HR, Guerrero ME, Mur M. No clinical evidence of acute opioide tolerance after remifentanil-based anaesthesia. *Br J Anaesth.* 2001;87:866-9
271. Hofbauer R, Frass M, Gmeiner B. Effects of remifentanil on neutrophil adhesion, transmigration and intracellular adhesion molecule expression. *Acta Anesthesiol Scand.* 2000;44:1232-7.
272. Basu J, Bendek B, Agamasu E, Salafia CM, Mishra A, Benfield N, Patel R, Mikhail M. Placental oxidative status throughout normal gestation in women with uncomplicated pregnancies. *Obstet Gynecol Int.* 2015; Article ID 276095, doi.org/10.1155/2015/276095.
273. Adiga U, Adiga MNS. Total antioxidant activity in normal pregnancy. *Online J Health Allied Sc.* 2009;8(2):8.
274. Diaz-Castro J, Florido J, Kajarabille N, Prados S, de Paco C, Ocon O, Pulido-Moran M, Ochoa JJ. A new approach to oxidative stress and inflammatory signaling during labour in healthy mothers and neonates. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity.* 2015, Article ID 178536, 8 pages, doi.org/10.1155/2015/178536
275. Lekharu R, Pradhan R, Sharma R, Sharma D. A study of lipid peroxidation and antioxidant enzymes in normal pregnancy. *GCSMC J Med Sci.* 2014;3(1): 55-56.
276. Swati S, Sarvesh K, Sourab S. Free radicals and antioxidant enzymes status in normal pregnant women. *Sch. J. App. Med. Sci.,* 2015; 3(4B):1703-1706.
277. Yuksel S, Yigit AA. Malondialdehyde and nitric oxide levels and catalase, superoxide dismutase, and glutathione peroxidase levels in maternal blood during

different trimesters of pregnancy and in the cord blood of newborns. Turk J Med Sci. 2015;45:454-9.

278. Karabayırlı S., Keskin EA, Kaya A, Koca C, Erel O, Demircioğlu RI, Muslu B. Assessment of fetal antioxidant and oxidant status during different anesthesia techniques for elective cesarean sections. J Res Med Sci. 2015;20:739-44.

279. Yusrawati A, Pebrina M, Herman RB. Differences in Malondialdehyde and Catalase Activity Levels Between Abortion and Normal Pregnancy. J Med Sci. 2017; 17: 22-25.

280. Patil SB, Kodilwadmth MV, Kodliwadmth SM. Study of oxidative stress and enzymatic antioxidants in normal pregnancy. Ind J Clin Biochem. 2007; 22 (1) 135-137.

281. Hassan IS, Abd-Al Sattar L, Layani S. Oxidative stress state during pregnancy period. Iraq J Sci. 2017;58(2C):984-987.

282. Atiba AS, Abbiyesuku FM, Adekanle DA, Oparinde DP, Ajose OA, Niran-Atiba TA. Malondialdehyde and antioxidant enzymes in second and third trimesters of pre-eclamptic Nigerian women. Nig Postgrad Med J. 2014;21(2):150-4.

283. Buonocore G, Perone S. Biomarkers of oxidative stress in the fetus and newborn. Hematologica Reports. 2006;2(10):103-7.

284. Siddiqui H, Noor N, Moin S, Parveen S. Evaluation of oxidative stress markers in maternal and cord blood: vaginal delivery versus elective caesarean section. International J Curr Med Res. 2014.3(2):24-7.

285. Inanc F, Kilinc M, Kiran G, Guven A, Kurutas EB, Cikim IG, Akyol O. Relationship between oxidative stress in cord blood and route of delivery. Fetal Diagn Ther. 2005;20(5):450-3.

286. 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.
287. Dede FS, Guney Y, Dede H, Koca C, Dilbaz B, Bilgihan A. Lipid peroxidation and antioxidant activity in patients in labor with nonreassuring fetal status. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2006 Jan 1;124(1):27-31
288. Mutlu B, Aksoy N, Cakir H, Celik H, Erel O. The effects of the mode of delivery on oxidative-antioxidative balance. *J Maternal-Fetal Neonatal Medicine*. 2011; 24(11):1–4.
289. Hubel CA, Roberts JM, Taylor RN, Musci TJ, Rogers GM, McLaughlin MK. Lipid peroxidation in pregnancy: New perspectives in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 1989. 161:1025-34.
290. Maceková D, Kováč G, Hinšt J, Illek B, Perečková J, Barošková Ž, Líška B. Lipid peroxidation and biochemical parameters in maternal pre-delivery and post-delivery plasma. *Biologia*. 2010; 65(1): 170—174.
291. 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.
292. Orhan H, Onderoglu L, Yucel A, Sahin G. Circulating biomarkers of oxidative stress in complicated pregnancies. *Arch Gynecol Obstet*. 2003;267:189–195.
293. Dave J, Vaidya M, Varma M. A Comparative Study of Degree of Oxidative Stress in Pre-Eclamptic & Healthy Pregnant Women in Madhya Pradesh. *IJAPBC*. 2012;1(3):397-401.

294. Longini M, Belvisi E, Proietti F, Bazzini F, Buonocore G, Perrone S. Oxidative Stress Biomarkers: Establishment of Reference Values for Isoprostanes, AOPP, and NPBI in Cord Blood. *Hindawi Mediators of Inflammation* Volume 2017, Article ID 1758432, 6 pages <https://doi.org/10.1155/2017/1758432>
295. Kalousová M, Zima T, Tesar V, Stípek S. [New markers of advanced damage caused by oxidative and carbonyl stress]. [Article in Czech]. *Sb Lek.* 2001;102(4):465-72.
296. Kalousova M, Fialova I, Zima T, Malbohan IM, Krofta L, Soukupova J, Mikulikova L, Stipek S. [Advanced oxidation protein products in pregnancy]. [Article in Czech]. *Ceska Gynekologie.* 2002, 67(4):194-197.
297. Bogdanović Pristov J, Spasojević I, Miković Ž, Mandić V, Cerović N, Spasić M. Antioxidative defense enzymes in placenta protect placenta and fetus in inherited thrombophilia from hydrogen peroxide. *Oxid Med Cell Longev.* 2009;2(1):14-18.
298. Many A, Westerhausen-Larson A, Kanbour-Shakir A, Roberts JM. Xanthine oxidase/dehydrogenase is present in human placenta. *Placenta.* 1996 Jul-Aug;17(5-6):361-5.
299. Patrick TC, Boskovic D, Sovers L, Angeled D. Use of Purines and Xanthine Oxidase as Markers of Neonatal Hypoxia-Ischemia.. 2008. DOI: 10.13140/RG.2.1.4042.9602 .In book: *Advancements in Neurological Research*, Chapter: 8, Publisher: Research Signpost, Editors: John H Zhang,.pp.209-227
300. Many A, Roberts JM. Increased xantine oxidase during labour implicates for oxidative stress. *Placenta* 1997;18(8):725-6.

301. Goth L, Toth Z, Tarnai I, Berces M, Torok P, Bigler WN. Blood catalase activity in gestational diabetes is decreased but not associated with pregnancy complications. *Clin Chem.* 2005;51(12):2401-4.
302. Kanwal A. Comparison of health biomarkers before and after cesarean section in women. *Int J Biol Med Res.* 2013;4(4):3707-13
303. Yoneyama Y, Sawa R, Suyuki S, Yoneyama K, Doi D, Araki T. Relationship between adenosine deaminase activity and cytokine-secreting T cells in normal pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2002;100(4):754-8.
304. Yoneyama Y, Suzuki S, Sawa R, Takeuchi T, Kobayashi H, Takei R, Kiyokawa Y, Otsubo Y, Hayashi Z, Araki T. Changes in plasma adenosine concentrations during normal pregnancy. *Gynecol Obstet Invest.* 2000;50(3):145-8.
305. Yoneyama Y, Suzuki S, Sawa R, Otsubo Y, Power GG, Araki T. Plasma adenosine levels increase in women with normal pregnancies. *Am J Obstet Gynecol.* 2000 May;182(5):1200-3.
306. Yoneyama Y, Sawa R, Suzuki S, Ishino H, Miura A., Kuwabara Y., Kuwajima T., Ito N, Kiyokawa Y, Otsubo Y, Araki T. Regulation of Plasma Adenosine Levels in Normal Pregnancy. *Gynecol Obstet Invest.* 2002;53:71-74
307. Yoneyama Y, Sawa R, Suzuki S, Doi D, Yoneyama K, Otsubo Y, Araki T. Relationship between plasma malondialdehyde levels and adenosine deaminase activities in preeclampsia. *Clin Chim Acta.* 2002;322(1-2):169-73.

308. Cohen SE. Evaluation of the neonate. In: Shnider SM, Levinson G. (editors). Anesthesia for obstetrics. Second edition. Baltimore: Williams&Wilkins; 1987. p. 489-507.
309. Nikolić T. Procena i reanimacija novorođenog deteta. U: Mostić T. Anestezija u akušerstvu. Medicinski Fakultet Berograd; 2016. 791-800.
310. 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.
311. Nayar R, Lagoo J, Kala C (2016) Does the Type of Anesthesia for Caesarean Section Affect the Neonate? A Non-Randomized Observational Study Comparing Spinal versus General Anesthesia. *J Anesth Clin Res*. 2016; 7:692:7-12.. doi: 10.4172/2155-6148.1000692
- 312..Ong BY, Cohen MM, Palahniuk RJ. Anesthesia for cesarean section- effects on neonates. *Anesth Analg*.1989;68:270-5.
313. Kosam D, Kosam A. Murthy M. Effects of various techniques of anesthesia in elective caesarean section on short term neonatal outcome. *Int J Med Res Rev*. 2014;2(5): 480-6.
314. Cantu J, Szychowski JM, Xuelin Li X, Biggio J, Edwards RK, Andrews W, Tita ATN. Predicting fetal acidemia using umbilical venous cord gas parameters. *Obstet Gynecol*. 2014;124:926–32.
315. Blickstein I, Green T. Umbilical cord blood gases. *Clin Perinatol*.2007; 34: 451–459.

316. Burke S. Fetal oxygen saturation and caesarean section. In: Shorten G, Dierdorf SF, Iohom G, O'Connor CJ, Hogue CW. Clinical learning guides. Case-based anesthesia.. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, a Wolters Kluver business;2009. pp 220-3.
317. Yli BM, Kjellmer I. Pathophysiology of foetal oxygenation and cell damage during labour. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynecology*.2016;30:9-21.
318. Omo-Aghoja L. Maternal and Fetal Acid-Base Chemistry: A Major Determinant of Perinatal Outcome. *Ann Med Health Sci Res*. 2014; 4(1): 8–17.
319. Malin GL, Morris RK, Khalid S Khan KS. Strength of association between umbilical cord pH and perinatal and long term outcomes: systematic review and meta-analysis. : *BMJ* 2010;340:c1471 doi:10.1136/bmj.c1471
320. 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): F430–F434. doi: 10.1136/adc.2006.099846
321. ACOG Committee on Obstetrics Practice. ACOG Committee Opinion No. 348, Umbilical cord blood gas and acid-base analysis. *Obstet Gynecol*. 2006;108(5):1319-22.
322. Reynolds F, Seed PT. Anaesthesia for caesarean section and neonatal acid-base status: a meta analysis. *Anaesthesia*. 2005;60:636-653.
323. Strouch ZY, Dakik CG, White WD, Habib AS. Anesthetic technique for cesarean delivery and neonatal acid-base status: a retrospective database analysis. *Int J Obstet Anesth*. 2015;24(1):22-29.
324. Westgate JA, Garibaldi JM, Greene KR Umbilical Cord Blood Gas Analysis at Delivery: A Time for Quality Data. *Br J Obstet Gynaecol*.1994; 101:1054-1063

325. Maghsoudloo M, Eftekhar N, Ashraf MAN, Khanl ZH, Sereshkeh HP.
Does intravenous fentanyl affect Apgar scores and umbilical vessel blood gas parameters in cesarean section under general anesthesia? *Acta Medica Iranica*. 2011; 49(8): 517-522.
326. Shah S, Tracy M, Smyth J. Postnatal lactate as an early predictor of short-term outcome after intrapartum asphyxia.. *Journal of Perinatology* .2004;24:16–20.
327. Mattingly JE, D'Alessio J, Ramanathan J. Effects of obstetric analgesics and anesthetics on the neonate: a review. *Paediatr Drugs*. 2003;5(9):615-27.
328. Nickelsen C, Weber T. Acid-base evaluation of umbilical cord blood: relation to delivery mode and Apgar scores. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1987;24:153-165.

Biografija

Dr Marija Kutlešić je rođena 1962. u Nišu, gde je i završila Medicinski fakultet sa prosekom 9.03.

Specijalistički ispit iz Anesteziologije sa reanimatologijom položila 1994. pred komisijom Vojnomedicinske akademije u Beogradu, sa odličnim uspehom. Od 1989. zaposlena na Klinici za ginekologiju i akušerstvo Kliničkog centra Niš, odeljenje anestezije, ima zvanje primarijusa.

Magistarsku tezu "Efekat antihipertenzivne terapije na krivu disocijacije oksihemoglobina majke i fetusa u trudnoćom izazvanoj hipertenziji" je odbranila 1998. na Medicinskom fakultetu u Nišu.

Autor naučnih radova objavljenih u časopisima sa recenzijom, kategorije M 23 (četiri), M 51 (dva) i M 52 (dva).

Predavač po pozivu na anesteziološkim i kardiološkim kongresima sa međunarodnim učešćem, međunarodnim kursevima prve kategorije iz oblasti akušerske anestezije, kao i na domaćim stručnim sastancima. Autor više radova prezentovanih na međunarodnim kongresima i domaćim stručnim sastancima iz oblasti akušerske anestezije.

Autor je poglavlja „Eklampsija“ u „Anestezija u akušerstvu“, urednik prof. dr Tatjana Ilić Mostić, izdavač Medicinski fakultet Beograd, 2016., zvanični udžbenik za posledipomsku i specijalističku nastavu Medicinskog fakulteta Beograd i koautor tri poglavlja u istom udžbeniku.

Član je Srpskog lekarskog društva - Sekcije za anesteziologiju sa reanimatologijom, Udruženja akušerskih anesteziologa - OAA (Obstetrics Anaesthetists Association), Evropskog udruženja za anesteziju (European Society for Anaesthesia - ESA) i Tima Kliničkog centra Niš za prevenciju, dijagnostiku i terapiju venskog tromboembolizma.

Изјава 1.

ИЗЈАВА О АУТОРСТВУ

Изјављујем да је докторска дисертација, под насловом

Ефекти ремифентанила на хемодинамику, метаболизам аденозина и оксидативни стрес током царског реза

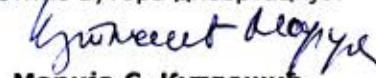
која је одбрањена на Медицинском факултету Универзитета у Нишу:

- резултат сопственог истраживачког рада;
- да ову дисертацију, ни у целини, нити у деловима, нисам пријављивао/ла на другим факултетима, нити универзитетима;
- да нисам повредио/ла ауторска права, нити злоупотребио/ла интелектуалну својину других лица.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци, који су у вези са ауторством и добијањем академског звања доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада, и то у каталогу Библиотеке, Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Нишу, као и у публикацијама Универзитета у Нишу.

У Нишу, _____

Потпис аутора дисертације:


Марија С. Кутлешић

(Име, средње слово и презиме)

Изјава 2.

**ИЗЈАВА О ИСТОВЕТНОСТИ ЕЛЕКТРОНСКОГ И ШТАМПАНОГ ОБЛИКА
ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

Наслов дисертације:

***Ефекти ремифентанила на хемодинамику, метаболизам аденозина и
оксидативни стрес током царског реза***

Изјављујем да је електронски облик моје докторске дисертације, коју сам предао/ла за уношење у **Дигитални репозиторијум Универзитета у Нишу**, истоветан штампаном облику.

У Нишу, _____

Потпис аутора дисертације:


Марија С. Кутлешић

(Име, средње слово и презиме)

Изјава 3:

ИЗЈАВА О КОРИШЋЕЊУ

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Никола Тесла“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Нишу унесе моју докторску дисертацију, под насловом:

Ефекти ремифентанила на хемодинамику, метаболизам аденозина и оксидативни стрес током царског реза

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

Моју докторску дисертацију, унету у Дигитални репозиторијум Универзитета у Нишу, могу користити сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons), за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство **(CC BY)**
2. Ауторство – некомерцијално **(CC BY-NC)**
3. Ауторство – некомерцијално – без прераде **(CC BY-NC-ND) ✓**
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима **(CC BY-NC-SA)**
5. Ауторство – без прераде **(CC BY-ND)**
6. Ауторство – делити под истим условима **(CC BY-SA)¹**

У Нишу, _____

Потпис аутора дисертације:


Марија С. Кутлешић

(Име, средње слово и презиме)