



T.C.

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi

Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

Tıpta Uzmanlık Tezi

**SEZARYEN OPERASYONLARINDA UYGULANAN ANESTEZİ
TEKNİKLERİNİN ANNE VE BEBEKLERDE OKSİDATİF STRES
ÜZERİNE ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. İdris EKİNCİ

Danışman

Doç Dr. Adnan TÜFEK

Diyarbakır

2014

TAAHHÜTNAME

DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dicle Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğine göre hazırlamış olduğum “*Sezaryen operasyonlarında uygulanan anestezi tekniklerinin anne ve bebeklerde oksidatif stres üzerine etkilerinin araştırılması*” adlı tezin tamamen kendi çalışmam olduğunu ve her alıntıya kaynak gösterdiğimi taahhüt ederim. Tezimin kâğıt ve elektronik kopyalarının Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi arşivlerinde aşağıda belirttiğim koşullarda saklanmasına izin verdiğimi onaylarım. Lisansüstü Eğitim-Öğretim yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca gereğinin yapılmasını arz ederim.

☐ Tezimin/Raporumun tamamı her yerden erişime açılabilir.

☐ Tezim/Raporum sadece Dicle Üniversitesi yerleşkelerinden erişime açılabilir.

☒ Tezimin/Raporumun 2 yıl süreyle erişime açılmasını istemiyorum. Bu sürenin sonunda uzatma için başvuruda bulunmadığım takdirde, tezimin/raporumun tamamı her yerden erişime açılabilir.

05.06.2014

Dr. İdris EKİNCİ

YÖNERGEYE UYGUNLUK SAYFASI

“Sezaryen operasyonlarında uygulanan anestezi tekniklerinin anne ve bebeklerde oksidatif stres üzerine etkilerinin araştırılması” adlı Tıpta Uzmanlık tezi, Dicle Üniversitesi Lisansüstü Tez Önerisi ve Tez Yazma Yönergesi’ne uygun olarak hazırlanmıştır.

Tezi Hazırlayan

Dr. İdris EKİNCİ

Danışman

Doç. Dr. Adnan TÜFEK

ÖNSÖZ

Eğitim ve öğretim dönemi boyunca özellikle yoğun bakım eğitimi sırasında bilgi, deneyim, tecrübesi ve sağladığı katkıları ile yetişmemizde çok büyük emekleri olan, karşılaştığımız her türlü sorunda bizlere destek olup sergilediği dayanışma ve anlayıştan dolayı Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Gönül Ölmez KAVAK'a, tez çalışmamın her aşamasında ve asistanlık eğitimim süresince bilgi, beceri ve bilimsel desteğini esirgemeyen tez hocam sayın Doç. Dr. Adnan TÜFEK'e, asistanlık eğitimi boyunca her zaman güler yüzlü olan, bilimsel desteğini, sevgisini ve hoşgörüsünü hiçbir zaman esirgemeyen, en zor zamanlarda bile yanımda olan sayın Doç. Dr. Zeynep Baysal YILDIRIM' a, ağırlı hastaya yaklaşım konusunda bizlere sağladığı katkılardan dolayı Doç. Dr. Haktan KARAMAN'a, asistanlık eğitim ve öğretimim süresince verdikleri emeklerinden dolayı Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda çalışan öğretim görevlisi hocalarım sayın Doç. Dr. Orhan TOKGÖZ, Yrd. Doç. Dr. Erdal Doğan, Yrd. Doç. Dr. Feyzi Çelik, Yrd. Doç. Dr. Abdulmenap GÜZEL, Yrd. Doç. Dr. Uğur YÜKSEL'e, benden önce mezun olan fakat yetişmemde büyük katkıları olan şeflerime, ameliyathanede ve yoğun bakımda beraber çalıştığım, ailemden daha çok zaman geçirdiğim çok değerli anestezi asistan tekniker ve hemşire arkadaşlarıma, bu çalışmam sırasında kordon kanı toplamamda katkıları olan tüm ebe ve hemşire arkadaşlara, büyük zorluklara katlanarak beni okutan anne ve babama, eğitim ve öğretim hayatımın her aşamasında sonsuz sevgi ve anlayışını esirgemeyen eşim Dilber'e, varlıklarıyla bana enerji veren oğlum Neçirvan ile kızlarım Raperin ve Viyan'a teşekkür ederim.

Dr. İdris EKİNCİ

Diyarbakır 2014

ÖZET

SEZARYEN OPERASYONLARINDA UYGULANAN ANESTEZİ TEKNİKLERİNİN ANNE VE BEBEKLERDE OKSİDATİF STRES ÜZERİNE ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

AMAÇ: Bu çalışmanın amacı sezaryen operasyonlarında uygulanan farklı anestezi tekniklerin anne ve bebeklerinde oksidatif stres üzerine etkisinin araştırılmasıdır.

MATERYAL VE METOD: Çalışmaya dahil edilen ve elektif sezaryen operasyonu planlanan hastalar tercih ettikleri anestezi tipine göre spinal anestezi (SA) grubu ve genel anestezi (GA) grubu olmak üzere 60 olgu 2 gruba ayrıldı. Ayrıca normal vajinal doğum (NVD) yapan 30 hasta kontrol grubu olarak alındı. Her üç grupta da doğumun hemen sonrasında annelerden venöz kan örneği ve bebeklerden de umbilikal kord kanı alınarak oksidatif durumun değerlendirilmesi amacıyla TAS ve TOS parametreleri çalışıldı.

BULGULAR: Oksidatif stres parametrelerinin gruplar arası değerlendirilmesinde anne ve bebeklerde ölçülen TOS değerleri her üç grupta da benzer bulundu ($p>0.05$). Anne ve bebeklerde ölçülen TAS değerleri ise GA ve SA gruplarında benzer ($p>0.05$) iken NVD grubunda hem annelerde hem de bebeklerde ölçülen TAS değerleri ise her iki gruba göre (GA, SA) anlamlı olarak yüksek bulundu ($p\leq 0.001$). OSİ değerlerinin gruplar arası karşılaştırılmasında ise sadece annelerde NVD grubu ile SA grubu arasında anlamlı farklılık olduğu görüldü ($p=0.015$).

SONUÇ: Sonuç olarak; oksidan ve antioksidan parametreler açısından sezaryen ile doğumda anne ve bebeklerde genel ve spinal anestezi arasında bir fark olmadığı, normal doğumda ise anne ve bebeklerde antioksidan parametre düzeyinin sezaryen ile doğuma göre daha yüksek olduğu tespit edildi.

Anahtar Sözcükler

Spinal Anestezi, Genel anestezi, Normal doğum, Sezaryen, Oksidatif Stres, TAS (Total Antioksidan Seviye), TOS (Total Oksidan Seviye)

ABSTRACT

INVESTIGATION OF THE EFFECT OF ANESTHESIA TECHNIQUES PERFORMED IN CESAREAN SECTION ON MOTHER AND BABIES OXIDATIVE STRESS

OBJECTIVE: The aim of this study was to investigate the effects of different anesthesia techniques performed in cesarean section on mothers and their babies oxidative stress

MATERIALS AND METHODS: 60 patients undergoing elective cesarean section included this study divided 2 groups as spinal anesthesia (SA) group and general anesthesia (GA) group, according to their preferred type of anesthesia.. In addition, 30 normal vaginal delivery (NVD) patients were enrolled as a control group. In all three groups, venous blood samples from mothers and the umbilical cord blood samples from infants taken immediately after birth. To assess oxidative status, TAS and TOS parameters were studied from this samples.

RESULTS: The evaluation of the oxidative stress parameters among groups, measured TOS values in maternal and infant were similar in all three groups ($p > 0.05$). while measured TAS values of mother and baby were similar in GA and SA groups ($p > 0.05$), measured TAS values in the NVD group found significantly higher than both (GA) and (SA) groups In both mother and their babies. ($p \leq 0.001$). When OSI values compared among groups, only in mothers, between NVD and SA group significant difference was observed ($p = 0.015$).

CONCLUSION: In conclusion, it was found that there is no difference between general and spinal anesthesia in terms of oxidant and antioxidant parameters in mothers and babies in cesarian delivery. In normal birth antioxidant levels in the mother and babies were found to be higher than cesarean delivery.

Key Words

Spinal anesthesia, General anesthesia, Normal delivery, Cesarean section, Oxidative Stress, TAS (Total Antioxidant Status), TOS (Total Oxidant Status)

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TAAHÜTNAME.....	I
YÖNERGEYE UYGUNLUK SAYFASI.....	II
ÖNSÖZ.....	III
ÖZET.....	IV
ABSTRACT.....	V
İÇİNDEKİLER.....	VI
TABLO LİSTESİ.....	IX
REAKSİYON LİSTESİ.....	X
ŞEKİL LİSTESİ.....	XI
GRAFİK LİSTESİ.....	XII
KISALTMALAR.....	XIII
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. GEBELİK SIRASINDAKİ FİZYOLOJİK EĞİŞİKLİKLER.....	3
2.1.1. Vücut Ağırlığı ve Bileşenleri.....	3
2.1.2. Santral Sinir Sistemi Etkileri.....	3
2.1.3. Solunum Sistemi Etkileri.....	4
2.1.4. Kardiyovasküler Etkiler.....	5
2.1.5. Gastrointestinal Sistem Değişiklikleri.....	8
2.1.6. Renal Sistem Değişiklikleri.....	9
2.1.7. Hematolojik Sistem Değişiklikleri.....	9
2.1.8. Endokrin Sistem Değişiklikleri.....	9
2.1.9. Kas İskelet Sistemi Etkileri.....	10
2.2. FÖTAL FİZYOLOJİ.....	10
2.2.1. Fötal Dolaşım.....	10
2.2.2. Doğumda Fetüsün Fizyolojik Değişimi	11
2.2.3. Uteroplasental Dolaşım.....	13
2.2.4. Uterin kan akımı	13
2.2.5. Plasentanın fizyolojik anatomisi ve fonksiyonu.....	14

2.2.6. Plasental Değişim.....	14
2.2.7. Solunumsal Gaz Değişimi.....	14
2.3. SEZARYEN ANESTEZİSİ.....	16
2.3.1. Spinal anestezi.....	19
2.3.1.1 Spinal anatomi.....	19
2.3.1.2 Nöroaksiyel Anestezi Endikasyonları	26
2.3.1.3 Nöroaksiyel Anestezi Kontrendikasyonları.....	26
2.3.1.4 Nöroaksiyel blok mekanizması.....	26
2.3.1.5 Teknik.....	27
2.3.1.6 Lokal Anestezinin Seviyesini ve Süresini Etkileyen Faktörler.....	30
2.3.1.7 Spinal ve Epidural Anestezinin Komplikasyonları ve Yan Etkileri.....	31
2.3.2 Genel Anestezi.....	33
2.3.2.1 Hazırlık.....	33
2.3.2.2 İndüksiyon.....	34
2.3.2.3 İdame.....	35
2.3.2.4 Farkında Olma ve Hatırlama.....	36
2.3.2.5 Ekstübasyon ve Derlenme.....	36
2.3.3 Anestezi Yönteminin Fetüse etkisi.....	38
2.3.4 İlaçların etkisi.....	38
2.3.5 Anestezik Ajanların Plasental Transferi	38
2.3.6 Anestezik Ajanların Uteroplasental Kan Akımına Etkileri	39
2.3.7 Yenidoğanın Değerlendirilmesi.....	40
2.3.7.1 Apgar Skorlaması.....	40
2.4 OKSİDATİF STRES	41
2.4.1 Serbest Radikaller.....	41
2.4.2 Serbest Oksijen Radikalleri (SOR).....	43
2.4.2.1 Süperoksit anyonu.....	44
2.4.2.2 Hidroksil radikali (•OH).....	46
2.4.2.3 Singlet Oksijen.....	47
2.4.3 Serbest Radikallerin Yol Açtığı Hasarlar.....	48

2.4.3.1 Lipitler Üzerine Etkileri.....	48
2.4.3.2 Proteinler Üzerine Etkileri.....	48
2.4.3.3 Karbonhidratlar Üzerine Etkileri.....	49
2.4.3.4 DNA Üzerine Etkileri.....	49
2.4.4 Antioksidan Savunma Sistemleri.....	50
2.4.4.1 Enzimatik Antioksidanlar.....	51
2.4.4.2 Enzimatik Olmayan Antioksidanlar.....	54
3. MATERYAL VE METOD.....	58
4. BULGULAR.....	63
5. TARTIŞMA.....	72
6. SONUÇ.....	80
7. KAYNAKLAR.....	81

TABLO LİSTESİ

	Sayfa No.
Tablo 1 : Gebelikle görülen ortalama maksimum fizyolojik değişiklikler.....	7
Tablo 2 : Maternal ve fetal oksijen değerleri	15
Tablo 3 : Önemli sezaryen endikasyonları	18
Tablo 4 : Nöroaksiyel blokaj kontrendikasyonları	27
Tablo 5 : Sezaryen için genel anestezi algoritması.....	37
Tablo 6 : Apgar skorlaması	40
Tablo 7 : Biyolojik önemi olan bazı serbest radikaller.....	42
Tablo 8 : Demografik veriler.....	63
Tablo 9 : Gruplar arası kalp tepe atımı değerlerinin karşılaştırılması.....	64
Tablo 10: Gruplar arası sistolik arter basıncı değerlerinin karşılaştırılması	66
Tablo 11: Gruplar arası diyastolik arter basıncı değerlerinin karşılaştırılması	68
Tablo 12 : Gruplar arası ortalama arter basıncı değerlerinin karşılaştırılması.....	69
Tablo 13 : Gruplar arası TAS ve TOS değerleri ile OSİ karşılaştırılması.....	70
Tablo 14 : Bebeklerin göbek kordu klemp süresi, 1. Ve 5. dk APGAR skorları ile cinsiyeti ve doğum ağırlıklarının karşılaştırılması.....	71

REAKSİYON LİSTESİ

	Sayfa No.
Reaksiyon 1 : Süperoksit anyonunun süperoksit dismutaz enzimi ile eliminasyonu	44
Reaksiyon 2 : Süperoksit anyonunun oksidasyon ve redüksiyondaki rolü.....	45
Reaksiyon 3 : Hem oksidasyonu.....	45
Reaksiyon 4: Methemoglobin oluşumu.....	45
Reaksiyon 5 : Haber-Weiss reaksiyonu.....	46
Reaksiyon 6 : Fenton Reaksiyonu.....	46
Reaksiyon 7: Cu/Zn-SOD enziminin katalizlediği dismutasyon reaksiyonu.....	52
Reaksiyon 8 : Cu/Zn-SOD enziminin katalizlediği dismutasyon reaksiyonu.....	52
Reaksiyon 9 : Hidrojen peroksitin GSH-Px in katalizlediği reaksiyon ile yıkılması	53
Reaksiyon 10: Okside GSH nın GSH-Rd enzimi ile redükte GSH ya dönüşümü....	54
Reaksiyon 11: Serbest radikallerin α -tokoferol aracılığı ile eliminasyonu.....	56

ŞEKİL LİSTESİ

	Sayfa No.
Şekil 1 : Fötal dolaşım.....	12
Şekil 2 : Spinöz proses ve sırtın nirengi noktaları	20
Şekil 3 : Vertebral kolon.....	21
Şekil 4 : Tipik lumbar vertebra (L ₄)	22
Şekil 5 : Spinal kord ve onun meninks katmanları	23
Şekil 6 : Spinal dermatomlar ve karşılık gelen spinal segmentler	24
Şekil 7 : Spinal anestezi tekniği.....	28
Şekil 8 : Serbest oksijen radikallerinin(SOR) formasyonu ve eliminasyonu.....	43

GRAFİK LİSTESİ

Grafik 1 : Sezaryen doğumların tüm doğumlar içindeki oranının uluslararası karşılaştırması, (%), 2011	17
Grafik 2 : Gruplar arası kalp tepe atımı değerlerinin değişimi.....	65
Grafik 3 : Gruplar arası sistolik arter basıncı değerlerinin değişimi.....	66
Grafik 4 : Gruplar arası diyastolik arter basıncı değerlerinin değişimi.....	67
Grafik 5 : Gruplar arası ortalama arter basıncı değerlerinin değişimi.....	69

KISALTMALAR

ASA	Amerikan Anestezi Derneği
ATP	Adenozin-5-trifosfat
BOS	Beyin Omurilik Sıvısı
BUN	Kan Üre Azotu
CAT	Katalaz
CO₂	Karbondioksit
CoQ10	Koenzim Q10
DAB	Diyastolik Arter Basıncı
DDSB	Dural Delinme Sonrası Baş ağrısı
DNA	Deoksiribonükleik Asit
DÜBAB	Dicle Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Projeleri Koordinatörlüğü
EKG	Elektrokardiyogram
ER	Endoplazmik Retikulum
ETZ	Elektron Transport Zinciri
FEV₁	1. Saniyedeki Zorlu Ekspiratuar Hacim
FRC	Fonksiyonel Rezidüel Kapasite
FRK	Fonksiyonel Rezidüel Kapasite
FVC	Fonksiyonel Vital Kapasite
G-6-PDH	Glukoz-6-fosfat Dehidrogenaz
GA	Genel Anestezi
GFR	Glomerüler Filtrat Hızı
GSH	Glutasyon
GSH-Px	Glutasyon Peroksidaz
GSH-Rd	Glutasyon Redüktaz
GST	Glutasyon-S-Transferaz
H	Hidrojen
H₂O₂	Hidrojen Peroksit
Hb	Hemoglobin
HCO₃	Bikarbonat

HO₂	Hidroperoksit
KAH	Kalp atım hızı
KOAH	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
LMA	Laringeal Mask Airway
LP	Lipit Peroksidasyon
MAK	Minimum Alveolar Konsantrasyon
MDA	Malondialdehit
N	Newton
NO	Nitrik Oksit
NVD	Normal Vajinal Doğum
O₂	Oksijen
O₂^{•-}	Süperoksit Radikali
OAB	Ortalama Arter Basıncı
•OH	Hidroksil Radikali
PaCO₂	Parsiyel Arteriyel Karbondioksit Basıncı
PaO₂	Parsiyel Arteriyel Oksijen Basıncı
PON 1	Paraoksanaz 1
RA	Rejyonel Anestezi
RNA	Ribonükleik Asit
RNP	Reaktif Nitrojen Partikülleri
ROO[•]	Peroksil Radikali
SAB	Sistolik Arter Basıncı
SOD	Süperoksit Dismutaz
SOR	Serbest Oksijen Radikalleri
SPO₂	Periferik Oksijen Satürasyonu

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Günümüzde sezaryen uygulanacak olgulara anestezi yaklaşım olarak hem genel hem de rejyonel anestezi teknikleri uygulanmaktadır. Sezaryen olgularında kullanılan her iki anestezi tekniğinin de kendine ait avantajları ve dezavantajları bulunmaktadır. Sezaryende genel anestezinin avantajları; hızlı indüksiyon sağlaması, daha az hipotansiyon ve daha az kardiyovasküler depresyona neden olması, daha iyi hava yolu ve solunum kontrolüne olanak sağlamasıdır.

Sezaryen operasyonlarında genel anestezi uygulamalarına bağlı en önemli riskler ise, gastrik içeriğin pulmoner aspirasyonu ve entübasyon güçlüğüdür. Genel anestezi altında obstetrik girişim uygulanan hastalarda, diğer cerrahi hastalara oranla daha yüksek oranda entübasyon güçlüğü ile karşılaşılır ve zor entübasyon, anesteziye bağlı maternal mortalitenin en önde gelen sebebidir.

Son yıllarda sezaryen operasyonlarında daha sıklıkla tercih edilen rejyonel anestezi uygulamalarının hastanın bilincinin açık olması, aspirasyon riski taşımaması, yenidoğanda solunum depresyonu yapmaması ve uterus atonisine daha az yol açması gibi avantajları bulunmaktadır.

Bununla birlikte, sezaryende uygulanan spinal anestezide, sempatik blokaja bağlı olarak oluşan hipotansiyon, uteroplental kan akımını olumsuz yönde etkileyip fetal distrese neden olabilir. Aslında fetal distres de birçok farklı mekanizma ile artmış olan oksidatif strese neden olmaktadır.

Oksijen (O_2) hayat için gerekli enerjinin üretilmesinde vazgeçilmez bir elementtir. Mitokondride oksidatif fosforilasyon yoluyla yüksek miktarda adenosin-5-trifosfat (ATP) üretilirken, serbest kalan bazı elektronlar oksijen tarafından tutulur. Bu tutulma sebebiyle oksijen, serbest radikal veya oksidan özelliği kazanır. Kompleks çok hücreli canlıların gelişimi için gerekli olan bu reaksiyonlar, serbest oksijen radikallerin (SOR) biyolojik moleküllere zarar vermesine de yol açar. Sonuç olarak vücudumuz SOR nedeniyle sürekli oksidatif saldırı altındadır ve bu durum “oksidatif stres” olarak ifade edilmektedir (1).

Serbest oksijen radikalleri (SOR), organizmada sürekli olarak oluşturulan ve antioksidan savunma sistemler tarafından düzenli olarak ortadan kaldırılan moleküllerdir. Serbest radikallerin üretimi ile bunların antioksidan sistem tarafından ortadan kaldırılması arasında bir denge söz konusudur. Bu dengeye oksidatif denge adı verilir. Oksidatif denge sağlandığı sürece serbest radikallerin olumsuz etkilerinden organizma zarar görmez. Antioksidan savunma mekanizmasının yetersiz kalması veya serbest radikal oluşumunun artması sonucu bu denge oksidan yönüne kayar ve oksidatif stres meydana gelir (2, 3). Oksidatif stres artışında vücudun doğal antioksidan savunma sistemini yetersiz kalır ve normal fizyolojik reaksiyonlar için uygunsuz bir ortam oluşur (4).

Gebelik sırasında oksidatif stresin arttığını gösteren birçok çalışma yapılmıştır(5, 6). Bu çalışmalarda enzimatik antioksidan savunma sistemlerinin yetersizliğinin yenidoğan ve annenin oksidatif strese karşı savunmasız kalmasına yol açtığı ifade edilmiştir.

Oksidatif stres artışı yenidoğanı özellikle de prematüre infantları olumsuz etkileyebilir. Çünkü infantlarda hem doğum anında antioksidanların konsantrasyonu yeterli değildir hem de antioksidan sentezi yetersizdir. Bu da yenidoğanda bronkopulmoner displazi, prematüre retinopatisi, nekrotizan enterokolit ve periventriküler lökomalazi gibi patolojilerin gelişiminde artmış bir risk oluşturur (7, 8).

Bu konuda birçok araştırma yapılmasına karşın, cerrahi girişim sırasında fetüsün bu farklı iki anestezi tekniğinden nasıl etkilendiği şu ana kadar tam olarak ortaya konamamıştır.

Çalışmamızda, elektif sezaryen operasyonu geçirecek olgularda, genel ve spinal anestezi tekniklerinin anne ve fetüste meydana gelen oksidatif stres üzerine etkilerini araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. GEBELİK SIRASINDAKİ FİZYOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER

Gebelik organ sistemlerinin çoğunu etkiler (Tablo-1). Bu fizyolojik değişikliklerin çoğu, annenin gebelik ve doğum stresini tolere etmesinde ve adaptasyonunda yararlıdır (9). Gebelik ve doğum sürecinde anestezi uygulamaları için organ sistemlerinde oluşan bu fizyolojik değişikliklerin iyi bilinmesi gerekir (10).

2.1.1. Vücut Ağırlığı ve Bileşenleri

Gebelik sırasında yaklaşık olarak 9-12 kg ağırlık artışı olur. Ağırlık artışı ilk trimesterde yavaş olmakla beraber ikinci ve üçüncü trimesterlerde hızlanma olur. Fetüsün kendisi, uterus, kan hacmi artışı ve plasenta ağırlık artışının temel sebepleridir. Obezitenin yaygın olduğu ülkelerde obeziteden gebe nüfus da etkilenir. Obezite, gebelerde normal doğumun zorlaştırır ve doğumun sezaryen ile olma ihtimali artar (11).

2.1.2. Santral Sinir Sistemi Etkileri

Minimum alveolar konsantrasyon (MAK) gebelikte giderek düşer. Term de tüm anestezi ajanları gibi % 40 oranında azalır (12). Doğumdan sonraki üçüncü günde MAK değeri normale döner. Maternal hormonal ve endojen opioid seviyeleri tartışmalıdır (9).

Gebelerde, rejyonel anestezi ve analjezi sırasında kullanılan lokal anestezi ihtiyacı azalır. Nöral blokaj daha düşük lokal anestezi konsantrasyonlarında oluşur.(12)Epidural anestezi için gerekli lokal anestezi dozu yaklaşık %30 oranında azalabilir. Hormonal değişikliklere bağlı gibi görünen bu durum epidural venöz pleksusların artışı ile ilişkili de olabilir. Uterus büyümesine bağlı olarak vena kava inferiora bası oluşması epidural venöz pleksusun şişmesine ve epidural kan volümünün artmasına neden olur. Bunun da üç büyük etkisi olur. 1- Azalmış beyin omurilik sıvısı (BOS) hacmi, 2-Azalmış potansiyel epidural boşluk hacmi, 3-Artmış epidural boşluk basıncı. İlk iki etken lokal anestezi solusyonunun sefafe doğru yayılmasını artırır (9).

2.1.3. Solunum Sistemi Etkileri

Uterusun büyümesiyle beraber diyafram yukarı doğru itilir. Diyafram yükselmesi ile göğüs kafesinde kısılma, ön-arka ve sağ-sol düzlemlerde artış olur. Kostaların genişlemesi ile bu anatomik değişikliklere uyum kolaylaşır. Bu mekanik değişiklikler sonucunda gebedeki solunum işlerinin çoğu diyafram hareketleri sayesinde yapılır (13).

Gebelikte, fetüs ve plasentada üretilen CO₂ toplam CO₂ üretimini yaklaşık 1/3 oranında artırır. CO₂artışı ve direkt solunum stimülanı olan progesteronun etkisi sonucu tidal volüm ve solunum sayısı artar. Böylece dakika ventilasyonu ilk trimesterden itibaren %50 oranında artar. Tidal volümünartması sonucu istirahat dakika ventilasyonu da artar. Bu fizyolojik değişiklikler sonucunda maternal CO₂ ilk trimesterden itibaren 30 mm/Hg'ye kadar düşer ve gebelik boyunca sabit kalır (14).

Respiratuar alkolozabağlı olarak renal bikarbonat atılımı gerçekleşir. Serum bikarbonat düzeyleri 20 mEq civarında seyreder. Oksijenin dokuya geçişini kolaylaştırmak için maternal hemoglobin disosiyasyon eğrisi sağa kayar. Gebeliğin daha başlarında meydana gelen bu değişiklikler gebeliğin sonuna kadar sabit kalır (14, 15).

Diyafragmanın yukarı doğru yükselmesi akciğer statik volümlerinde değişikliğe neden olur. Vital kapasitede gebelik boyunca anlamlı bir değişiklik olmazken fonksiyonel rezidüel kapasite (FRK) azalır. Bu azalma ikinci trimesterde daha belirgindir ve termde %20'yi bulabilir. Rezerv volümlerde de azalma olur. En fazla ekspiratuar rezerv volümde azalma olur. Tidal volümün artmasıyla inspiratuar kapasite de artar. Fonksiyonel rezidüel kapasitedeki azalma, küçük havayollarının kapanma kapasitesinden daha düşük hale gelebilir. Bu nedenle supin pozisyonda atelektaziye eğilim artar. Skolyoz, obezite gibi nedenlerle kapanma kapasitesi zaten azalmış gebelerde supin pozisyonda desatürasyona eğilim artar. Büyük ve küçük havayollarındaki değişiklikler minimaldir. Vital kapasite, birinci saniyedeki zorlu ekspiratuar hacim (FEV₁) ve (FEV₁/FVC) oranında herhangi bir değişiklik meydana gelmez. Gebede dakika ventilasyonunun artması alveoler ventilasyonu da artırır. O₂ üretimi ve CO₂ tüketimi, gebelik öncesine göreortalama %60 oranında artmıştır.

Gebelik ilerledikçe fetüs, plasenta ve uterustaki büyümeye bağlı olarak O₂ tüketimi daha çok artar (14, 16-18).

Azalmış FRC ile beraber artmış oksijen tüketimi, apne periyodu sırasında hızlı desatürasyona neden olur. Bu nedenle gebe hastalarda hipoksemiden kaçınmak için genel anestezi öncesinde preoksijenasyon şarttır (9).

Gebelik sırasında respiratuvar mukozanın kapiller kanlanmasının artışı ödem ve hiperemi oluşturarak üst solunum yollarını travma, kanama ve obstruksiyona yatkın hale getirir. Havayolundaki bu değişiklikler anestezi alan bir gebede maske ile ventilasyonda, kord vokalleri görüntülemeye ve endotrakeal entübasyonda güçlüklerle yol açabilir. Bu yüzden genel anestezi sırasında daha dikkatli laringoskopi yapılmalı ve daha küçük ebatlarda endotrakeal tüpler (6.0-6.5mm) kullanılmalıdır. Gebede kilo alma sonucu yüzde anatomik işaretlerin silikleşmesi ve göğüslerin büyümesi de entübasyon güçlüğüne artıran nedenlerdendir (9, 13, 17).

Doğumun başlamasıyla birlikte metabolik hız ve uterin aktivite giderek artar, böylece dakika ventilasyonu ve O₂ tüketiminde artış olurken CO₂ seviyeleri daha da düşer. Bu durum renal bikarbonat atılımı ile kompanse edilmeye çalışılır ve arteriyel pH normal sınırlarda kalır. Doğumdan yaklaşık iki hafta sonra FRK normal seviyesine döner. Diğer solunum parametreleri ise 6-12 hafta sonra normale dönmeye başlar (14, 17-19).

2.1.4. Kardiyovasküler Etkiler

Artmış maternal ve fetal metabolik ihtiyaçlarını karşılamak için gebelikte kardiyak output ve kan volümü artar. Plazma volümündeki artış (% 55) kırmızı hücre kitlesinden (% 45) fazla olduğu için dilüsyonel anemi oluşur ve kan viskozitesi azalır (9).

Gebenin bu değişimlere uyum sağlamasıyla kardiyak hipertrofi meydana gelir. Gebeliğin ilk haftalarından itibaren hem kalp hızı ve hem atım hacmi artmaya başlar. Termdeki bir gebede kalp hızında yaklaşık 10-15 atım/dk. kadar bir artış olur. Kardiyak output ikinci trimesterde başlangıca göre %50 kadar artar. Pulmoner kapiller kama basıncı ve santral venöz basınçlar değişmez. Sistemik vasküler rezistans, östrojen ve

progesteronun etkisiyle giderek azalır. İkinci trimesterde sistemik vasküler dirençteki azalma hem sistolik hem de diastolik kan basıncını düşürür. Diyastolik basınçlardaki azalma sistolik basınca oranla daha belirgindir. Adrenerjik ajanlara ve vazokonstriktörlere yanıt körelir. Doğumun başlaması ile birlikte kardiyak output daha da artar. Doğumun ikinci evresinde uterin kontraksiyonlar sonucu yaklaşık 500 mL civarında ek hacim daha dolaşım sistemine pompalanır. Bu durum kardiyak outputtaki artışı %40'a kadar çıkarır. Doğumdan hemen sonra, uterusun venöz sisteme olan basısı ortadan kalktığı için alt ekstremiteden venöz dönüş artar. Böylece atım hacmindeki artış %80'e kadar çıkar. Valvüler stenoz gibi kardiyak patolojisi olan hastalar için bu durum büyük bir risk oluşturur. Kardiyak output doğumdan sonra giderek azalır ve iki hafta sonra gebelik öncesi değerlere döner (20) (Tablo 1).

Gebelik süresince sistolik ve diastolik değerler, preeklampsi gibi bir patoloji yoksa gebelik öncesi değerlerin altında kalır (14, 21). Maternal pozisyon ve uterustaki büyüme gebedeki ejeksiyon fraksiyonunda değişikliklere yol açabilir. Üçüncü trimesterde uterus iyice büyüdüğü için, özellikle supin pozisyonda abdominal aort, femoral venler ve inferior vena kavaya bası ile kompresyona yol açar. Bu kompresyon kardiyak output ve uterin kan akımında %20, alt ekstremita kan akımında ise %50 azalmaya yol açabilir. Bu azalma refleks sistemik vasküler direnç artışı ile dengelenmeye çalışılır. Ayrıca bası ile artan alt ekstremita venöz basıncı paravertebral venöz plexus aracılığıyla azigos venlerine ile epidural venlere yönelir. Bu kompanzasyon mekanizmalarının çalışmaması hipotansiyonla sonuçlanır ve supin hipotansif sendrom meydana gelir (21, 22).

Supin hipotansif sendromda taşikardi, terleme, bulantı kusma ve bayılma gibi semptomlar görülebilir. Supin hipotansif sendrom, supin pozisyonda görülür ve termdeki gebelerin yaklaşık %10 unda ortaya çıkabilir. Uterusun abdominal aortaya basısı nedeniyle uterus ve alt ekstremita perfüzyonunda azalma meydana gelir. Alt ekstremitaya kıyasla uterin perfüzyon basıdan daha az etkilenir. Perfüzyondaki azalma uzun sürerse fetüste asfiksi görülebilir. Bu etkilerden korunmak için supin pozisyonundan kaçınılmalıdır.

Tablo-1. Gebelikle görülen ortalama maximum fizyolojik değişiklikler (9).

Parametre	Değişiklik	Sonuç
Nörolojik		
MAK (Minimum Alveolar Konsantrasyon)	% 40	Azalır
Respiratuvar		
Oksijen tüketimi	% 20-50	Artar
Havayolu direnci	% 35	Azalır
FRK (Fonksiyonel Rezidüel Kapasite)	% 20	Azalır
Dakika ventilasyonu	% 50	Artar
Tidal volüm	% 40	Artar
Solunum sayısı	% 15	Artar
PaO ₂	% 10	Artar
PaCO ₂	% 15	Azalır
HCO ₃	% 15	Azalır
Kardiyovasküler		
Kan volümü	% 35	Artar
Plazma volümü	% 55	Artar
Kardiyak output	%40	Artar
Strok volüm	%30	Artar
Kalp hızı	% 20	Artar
Sistolik kan basıncı	% 5	Azalır
Diyastolik kan basıncı	% 15	Azalır
Periferik direnç	% 15	Azalır
Pulmoner direnç	% 30	Azalır
Hematolojik		
Hemoglobin	% 20	Azalır
Platelet	% 10	Azalır
Pıhtılaşma faktörleri (Faktörden faktöre değişir)	% 30-250	Artar
Renal		
GFR	% 50	Artar

Sezaryen operasyonu gibi supin pozisyon verilmesi zorunlu olduğu durumlarda sağ kal-
ça altına yastık yerleştirme, masaya sola doğru eğim verme ile bu etkiler en aza
indirilmeye çalışılmalıdır (14, 21, 23, 24).

2.1.5 Gastrointestinal Sistem Değişiklikleri

Gebelikte uterusun büyümesi sonucu mide ve özofagusun intraabdominal
parçası sola doğru yer değiştirir. Bu anatomik değişiklik ile birlikte progesteron ve
Östrojen zofagus alt sfinkter basıncında azalmaya neden olur. Progesteronun ve motilin
hormonlarının gebelikte azalması sonucu tüm gastrointestinal sistemde sfinkter
basıncıları azalır, düz kaslarda gevşeme ve motilitede azalma grlr. İntestinal geçiş
süresi uzar, özofageal peristaltizm ise azalır. Gebelerin çoğunda kabızlık grlr.
Uterusun büyümesi sonucu mide içi basınç artar. Gastrointestinal reflü, mide yanması ve
zofajit gebelikte sık görülen semptomlardır. Meydana gelen tüm bu değişiklikler genel
anestezi sırasında gastrik aspirasyon ve aspirasyon pnömonisi için büyük bir risk
oluşturur (12, 14).

Özofagus alt sfinkter basıncında azalmaya bağlı olarak artan aspirasyon
pnömonisi riski dikkatleri asiditeye çekmiştir. Plasentadan salgılanan gastrin hormonu
mideden asit sekresyonunu artırır ve asiditenin artmasına katkıda bulunur. Mide asit
sekresyonu gebeliğin ortalarına kadar azalır ve pH 2.5 seviyelerine kadar düşer. Yapılan
Çalışmalarda mide boşalması ve asit içeriği gebeliğin ortalarında azalmış kabul edilse
de, diğer dönemler için görüş birliği yoktur. Doğumun başlamasıyla beraber mide
boşalma zamanı uzar, bu da açlık süresi kısa ise gebede bulantı ve kusmaya yol açar.
Mide boşalma zamanındaki uzama doğumdan sonraki 1-2 gün içinde normale döner
(12, 14, 25).

Psdokolinesteraz aktivitesi %25 kadar azalma gösterebilir. Postpartum
dönemde yaklaşık 6 hafta kadar psdokolinesterazın normal seviyelerde olmadığı akılda
tutulmalıdır. Safra kesesi de gastrointestinal motilite azalmasından de etkilenir. Azalan
kas aktivitesine bağlı olarak bilier staz görülebilir. Bilirubin sekresyonu artışı ve staz
gebede safra kesesi hastalıklarına eğilim oluşturur. Bu nedenle gebelikte kolesistektomi
operasyonu geçirme oranı artmıştır (12, 26).

2.1.6 Renal Sistem Değişiklikleri

Gebelerde hormonal etkiyle meydana gelen sistemik vasküler rezistans azalmasına bağlı olarak renal vasküler rezistans azalır; buna bağlı olarak renal kan akımı artar ve daha ilk trimesterden itibaren glomerüler filtrasyon hızında (GFR) %50'lik artış gerçekleşir. İntravasküler volüm artışı da ayrıca GFR'nin artışına katkıda bulunur. Hormonal etkilere sekonder üreterde motilite azalması sonucu pelvikalisijel sistemde genişleme ve hidronefroz meydana gelir. Gebelerde GFR artışına bağlı olarak kan üre azotu (BUN), kreatinin, üre, ürik asit seviyeleri azalmıştır. Gebenin kreatinin klirensi ilk trimesterden itibaren artar. Gebelerde glikoz, protein ve albümin ekskresyonu artmıştır. Bu nedenle idrar tetkiklerinde proteinüri ve glikozüri görülebilir. Meydana gelen bu fizyolojik değişiklikler nedeniyle böbrekten atılan ilaçlar ile proteine bağlı ilaçların iyonize olmayan formlarının atılımı artar. Fizyoloji doğumdan sonra yavaşça normale döner (12, 14, 27).

2.1.7 Hematolojik Sistem Değişiklikleri

Gebelikte östrojen ve progesterona bağlı hematopoetik uyarı sonucu tüm kan hücrelerinde artış meydana gelir. Fakat aynı zamanda intravasküler volüm artışı da olduğu için göreceli olarak eritrosit hacminde azalma görülür ve dilüsyonel anemi meydana gelir. Gebelerde dilüsyonel antikor azlığı enfeksiyonlara yatkınlığı artırabilir. Pıhtılaşma faktörlerinden VII, VIII, IX, X, XII ve fibrinojen üretimi artmıştır. Gebede trombositoz ve pıhtılaşma faktörlerinin sentezindeki artış, beraberinde pulmoner emboliyi de içeren tromboembolik olaylarda artışa neden olur (14).

2.1.8 Endokrin Sistem Değişiklikleri

Gebelerde plasentadan salgılanan plasental laktojen hormonu insülin direnci meydana getirdiği için diyabet benzeri bir tablo vardır. Bu durum gestasyonel diyabet olarak adlandırılır. Karbonhidrat alımı sonrası daha yüksek glikoz seviyeleri görülür. Buna karşın fetüsün glikoz kullanımının etkisiyle hipoglisemiye eğilim de vardır. Bu nedenle uzayan açlıkla keton cisimcikleri üretilme eğilimi artmıştır. Serum glikoz seviyeleri genel olarak normal seviyelerdedir. Doğumdan sonra gestasyonel diyabet tablosu normale döner. Gebelikte hipofiz hiperplazisi ve prolaktin salgılanmasında artış

görülür. Tiroidde foliküler hiperplazi görülür ve tiroid bezi gebelerde %50 oranında büyüyebilir. Total T₃ ve T₄ yapımı artmasına rağmen serbest T₃ ve T₄ konsantrasyonları değişmez. Gebede dilüsyonel kalsiyum düşüklüğü nedeniyle paratiroid hormon salgılanması artar. Fetüsün büyük oranda kalsiyum kullanımı nedeni ile annenin kan kalsiyum konsantrasyonları düşer. İyonize kalsiyum normal seviyelerde seyretmesine rağmen kemik depoları azalır. Gebenin kan kortizol seviyeleri de yine östrojenik etkilere dolaylı olarak yüksek seyreder. Progesteron etkisi ile duktuslarda proliferasyon meydana gelir, daha ilk trimesterden itibaren göğüslerde büyüme olur (28, 29).

2.1.9 Kas İskelet Sistemi Etkileri

Gebelik boyunca artan relaksin düzeyi; serviksi yumuşatarak, uterusun kontraksiyonları inhibe ederek, simfizis pubis ve pelvik eklemleri gevşeterek doğum hazırlığına yardım eder. Omurganın ligamentlerinin gevşemesi bel hasarı riskini artırır. Bu durum gebelikte sık görülen sırt ağrısı ile ilişkilidir. Gebelerde büyüyen uterus ağırlık merkezini değiştirir ve lomber lordoz artar. Sırt ve bacak ağrıları, lomber disk hernisine eğilim artar (9).

2.2. FÖTAL FİZYOLOJİ

Fötal kardiyak outputun yaklaşık yarısını alan plasenta, respiratuvar gaz değişiminden sorumludur.

2.2.1 Fötal Dolaşım

Yenidoğanın dolaşımında üç dönem vardır.

1. Doğum öncesi dönem; fetüsün dolaşımını plasenta yolu ile olur.
2. Yenidoğan dönemi; doğumdan hemen sonra ilk solunumla başlar.
3. Erişkin dönem; doğumdan birkaç ay sonra tanımlanır.

Doğum öncesi dönemde;

1. Plasentadan iyi oksijenlenen kan (yaklaşık % 80 oksijen saturasyonu) vücudun alt kısmından dönen venöz kanla (% 25 oksijen saturasyonu) karışır ve inferior vena kava ile sağ atriya girer.

2. Sağ atrial anatomi inferior vena kavadan gelen kanı (% 67 oksijen saturasyonu) foramen ovale aracılığı ile sol atriya verir.
3. Daha sonra sol atrial kan sol ventrikülle vücudun üst kısmına (başlıca beyin ve kalp) pompalanır.
4. Vücudun üst kısmında oksijeni azalan kan, superior vena kava ile sağ atriya döner.
5. Sağ atrial anatomi, akımı superior vena kavadan sağ ventriküle yönlendirir.
6. Sağ ventrikül kanı pulmoner artere pompalar.
7. Pulmoner vasküler rezistans yüksek olduğu için, sağ ventrikülden atılan kanın % 95'i (% 60 saturasyon) duktus arteriosusta şantlaşarak desenden aorta, tekrar plasentaya ve vücudun alt kısmına gider (9).

Umbilikal vendeki iyi oksijenize kanın %50 kadarı karaciğerden geçmeyerek duktus venosusla direkt olarak kalbe gider. Plasentadan gelen kan akımının geri kalanı portal vendeki kanla karışır ve kalbe ulaşmadan önce karaciğerden geçer (Şekil-1). Bu, maternal dolaşımdan absorbe edilen ilaçların veya toksinlerin hızla hepatik yıkıma uğramasına izin vermesi nedeniyle önemlidir (30).

30. haftadan itibaren pulmoner surfaktan oluşmaya başlar. Surfactan alveolar stabiliteyi sağlar ve doğumdan sonra normal akciğer ekspansiyonu için gereklidir.

Pulmoner surfaktan genellikle gestasyonun 34. haftasından sonra yeterli miktarda mevcuttur. Anneye glukokortikoid uygulaması fetal surfaktan yapımını hızlandırır (31).

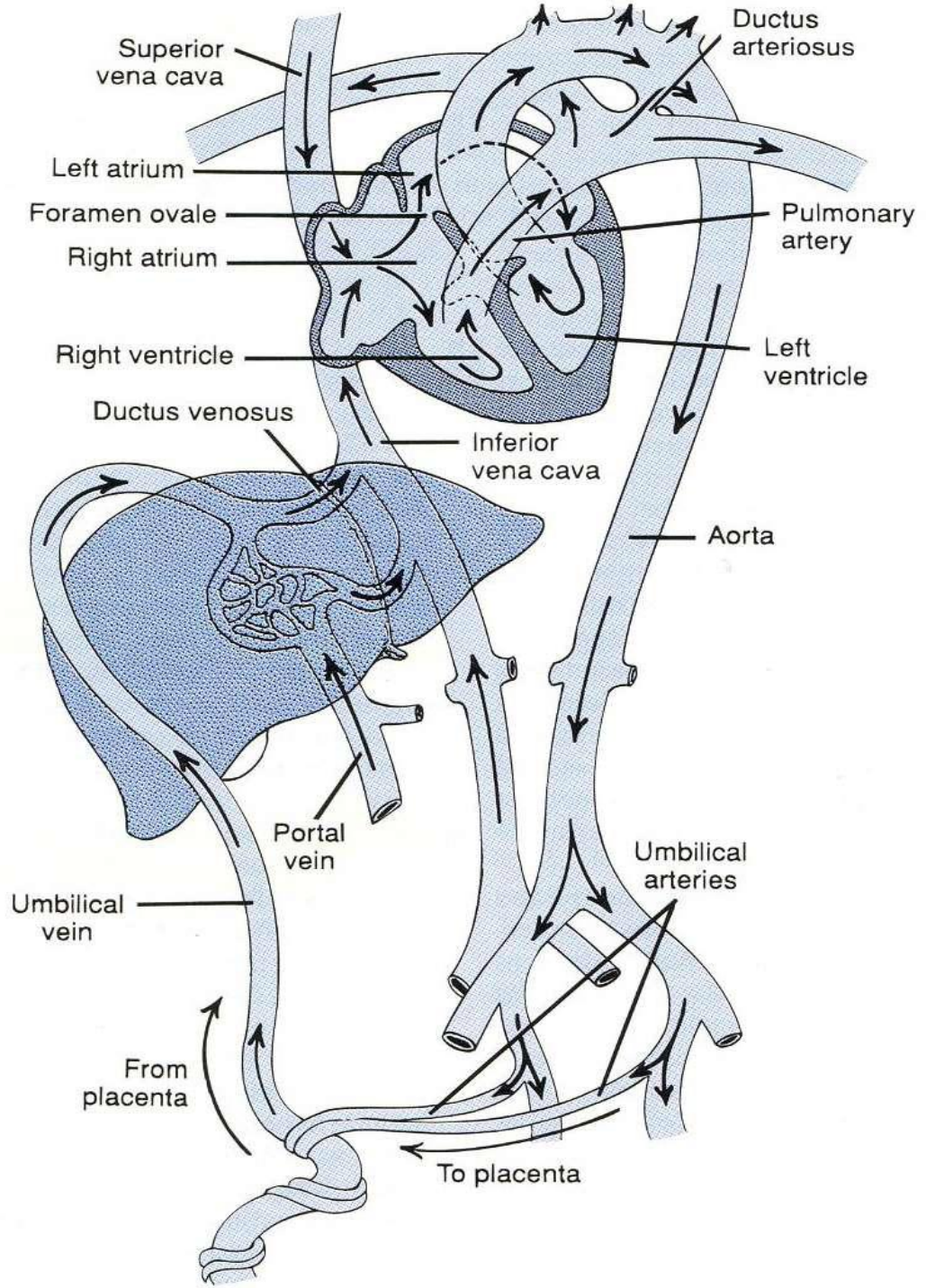
2.2.2 Doğumda Fetüsün Fizyolojik Değişimi

Intrauterin hayattan ekstrauterin hayata geçişte, yenidoğanda dolaşımla ilgili bazı adaptasyonlar oluşur. Akciğerlere doğru kan akımı başlar, duktus arteriozus, foramen ovale, duktus venozus ve umbilikal damarlar kapanır

Akciğer ekspansiyonu alveolar ve arteriyel oksijen basınçlarını artırır ve pulmoner vasküler rezistansı azaltır. Oksijen basıncının artması pulmoner arteriyel vazodilatasyon için güçlü bir uyarandır. Pulmoner kan akımı ve sol kalbe kan akımının artması sol atriyal basıncı yükseltir, foramen ovaleyi fonksiyonel olarak kapatır. Arteriyel oksijen basıncının artması duktus arteriozusun da kasılmasına ve fonksiyonel olarak kapanmasına neden olur. Sonuçta sağdan sola şant elimine olur ve erişkin

dolaşım yapılır. Duktus arteriozusun kapanması genellikle 2-3 haftaya kadar olmaz, foramen ovalenin kapanması ise aylar sürebilir (9).

şekil-1. Doğumdan Önce ve Sonra Fötal Dolaşım (9)



2.2.3. Uteroplental Dolaşım

Üçüncü trimesterin sonunda, uterin kan akımı kardiyak outputun %12'si kadardır. Uterus perfüzyonu, düşük uterin arterial basınç (hipovolemi, aort kompresyonu), artmış uterin venöz basınç (vena kava kompresyonu) ve artmış uterin vasküler dirençten (uterus kontraksiyonu, şiddetli preeklampsi) olumsuz olarak etkilenir. Bu değışiklikler fetal oksijen sunumunu da olumsuz olarak etkileyebilirler.

Ekzojen vazokonstriktörler de uterin perfüzyonu olumsuz etkileyebilirler. Ancak düşük doz alfa agonistler güvenle kullanılabilir ve birçok uygulayıcı, maternal hipotansiyon tedavisi için efedrin veya fenilefrin kullanmaktadır (32).

Normal uteroplental dolaşım sağlıklı fetüsün gelişimi ve için gereklidir. Uteroplental yetmezlik fetal gelişme geriliğinin önemli bir nedenidir ve ileri ise fetal ölümle sonuçlanabilir. Bu dolaşımın bütünlüğü yeterli uterus kan akımına ve normal plasental fonksiyona bağımlıdır (9).

2.2.4. Uterin kan akımı

Gebelik sonunda uterus kan akımı kalp debisinin %10'u veya 600-700 ml/dk'dır. Normalde uterus kan akımının %80'i plasentaya, %20'si miyometriuma gider. Gebelik uterus damarlarını maksimal dilate eder, yani otoregülasyonu yoktur fakat alfa adrenerjik agonistlere duyarlıdır. Uterus kan akımı genellikle solunumsal kan gaz basınçlarından çok etkilenmez fakat annede meydana gelen aşırı hipokapni ($\text{PaCO}_2 < 20$ mmHg) uterus kan akımını azaltarak fetal hipoksemi ve asidoza neden olabilir

Gebelikte başlıca üç faktör uterus kan akımını azaltır:

1. Sistemik hipotansiyon
2. Uterin vazokonstrüksiyon
3. Uterus kontraksiyonları

Gebelik hipotansiyonunun sık nedenleri aortakaval kompresyon, hipovolemi ve rejyonal anestezi sonrasında gelişen sempatik blokajdır.

Alfa adrenerjik aktivitesi olan ilaçlar da uterus kan akımını azaltırlar. Beta adrenerjik aktivitesi olan efedrin gebelikte oluşan hipotansiyonda tercih edilen vazopressördür (9).

2.2.5 Plasentanın Fizyolojik Anatomisi ve Fonksiyonu

Fetüs, solunumsal gaz değişimi, beslenme ve atık eliminasyonu için plasentaya bağımlıdır. Placenta maternal ve fetal dokulardan oluşur ve her ikisinden kan alır. Bu oluşum sonucunda fetal doku içindeki kapillerlerle, onları kaplayan maternal kan akımı arasında madde değişimi kolaylıkla oluşur. Intervillöz boşluklardaki maternal kan uterin spiral dallarından kaynaklanır ve uterin venlere direne olur. Fetal doku içindeki fetal kan göbek kordonundan iki umbilikal arterle gelir ve fetüse tek umbilikal venle döner (9).

2.2.6 Placental Değişim

Placental değişim difüzyon, kütle akımı, aktif transport, pinostoz, membran bozuklukları mekanizmalarından biri aracılığıyla olur. Solunum gazları ve küçük iyonlar difüzyonla taşınırlar. Anesteziye kullanılan ilaçların çoğunun moleküler ağırlığı 1000 daltonun altındadır ve plasentayı diffüzyonla geçerler (9).

2.2.7 Solunumsal Gaz Değişimi

Intrauterin hayatta fetus için gerekli O_2 ve CO_2 alışverişi placenta aracılığı ile olur. Placentalardan gazların geçişi, o gazın parsiyel basıncıyla ve geçiş alanının genişliği ile doğru orantılı, membran kalınlığı ile ters orantılıdır. Bir anlamda placenta intrauterin hayatta fetusün akciğerleri gibi çalışır. O_2 transferi maternal uterin kan akımının fetal umbilikal kan akımına olan oranına, karbondioksit transferi ise difüzyona bağımlıdır. Placenta fetüse 8 ml/kg kadar oksijen sağlar. Ancak fetal kanda oksijen depoları sınırlı olduğu için bu destek sürekli olmalıdır (9). Gebelik bitiminde fetal oksijen depoları sadece 42 ml, fetal oksijen tüketimi ise 21 ml/dakika'dır. Birçok adaptasyon mekanizması sayesinde total oksijen yokluğunda bile fetus 10 dakika veya daha uzun süre yaşayabilmektedir. Fetal oksijen seviyesi düştüğünde fetal kalp hızında ve fetal kan akımında adaptasyon mekanizmaları oluşur. Belirgin asidemi yoksa kardiyak output değişmez, sadece kalp hızında değişiklik olur. Doğumda sempatik sinir sistemi tam

gelişmemiştir, parasempatik sistem baskındır. Böylece vagal uyarılar ve uzamış hipoksi bradikardiye yol açar (30).

Parsiyel veya tam oksijen yetersizliği umbilikal kordon basısı, kordon sarkması, plasenta dekolmanı, ileri maternal hipoksemi veya hipotansiyondan kaynaklanabilir. Fötal kandaki parsiyel oksijen basıncı maternal kandakinden daha düşüktür. Umbilikal ven kanında PO_2 25-35 mmHg kadardır. Maternal ve fötal ortalama oksijen değerleri Tablo-2’de gösterilmiştir (9, 30).

Tablo-2. Maternal ve Fötal Oksijen değerleri

MATERNAL			FÖTAL	
Kan Gazları	Uterin arter	Uterin ven	Uterin arter	Uterin ven
PaO ₂ (mmHg)	95	40	27	15
HbO ₂ Satürasyonu (%)	98	76	68	30
O ₂ İçeriği (ml/dl)	15,8	12,2	14,5	6,4
Hemoglobin (g/dl)	12	12	16	16

Umbilikal ven PaO_2 seviyesi ekstrauterin yaşamla bağdaşmayacak kadar düşüktür. Fetüs bu hipoksemiye çeşitli mekanizmalarla kompanse eder. Bunlar arasında; yüksek plasental kan akımı, yüksek hemoglobin konsantrasyonu, doku düzeyinde oksijeni daha kolay bırakan HbF bulunması, düşük 2-3 difosfogliserat düzeyi nedeniyle fötal kanın oksijen afinitesinin yüksekliği, kardiyak outputun yüksekliği ve kanın vital organlara yönlendirilmesi sayılabilir. Fetüsün hipokside kalmadığına dair bir kanıtta fötal kanda anneden daha yüksek olan laktik asit miktarıdır. Düşük fötal PaO_2 aynı zamanda yüksek pulmoner damar direncini sürdürmek ve duktus arteriyozusu açık tutmak için gereklidir (9, 30).

Plasenta karbondioksite ileri derecede geçirgendir. Terme yakın umbilikal arterdeki PCO_2 anne kanından daha yüksek değerdedir. Fötal kanın karbondioksite afinitesi daha az olduğundan karbondioksitin fetüstan anneye transferi daha fazla olur. Doğumda ağlamayı takiben negatif intratorasik basınçta yükselme sonucu akciğerler

genişleyerek normal fizyolojik solunum başlar. Göbek kordonunun klempe edilmesi ile kan basıncında yükselme ve sempatik sinir sisteminde belirgin stimülasyon gözlenir. Doğumdan hemen sonra, ilk soluk alışla birlikte PaO₂ 50-70 mmHg'ya yükselir (33).

2.3. SEZARYEN ANESTEZİSİ

Sezaryen seksiyon terimi latince “caedere” ve “sectio” kelimelerinin birlikte kullanılmasından türetilmiş olup her iki kelime de kesi anlamına gelir. Bebeğin abdomen (laparotomi) ve uterustaki (histerotomi) kesilerden geçerek doğurtulması “sezaryen ile doğum” olarak tarif edilmektedir(34). Sezaryen ile doğum, laparotomi gerektirmesi nedeniyle, normal vaginal doğuma göre daha yüksek morbidite ve mortaliteye sahiptir. Doğum yöntemi ile morbidite arasındaki ilişkiyi araştırmak için Pallasma ve ark. tarafından Finlandiyada yapılan bir çalışmada vaginal doğumda %5.2, elektif sezaryende %12.1, elektif olmayan (acil) sezaryende ise %27.2 oranında şiddetli morbidite geliştiği bildirilmiştir (35). Sezaryan operasyonu için günümüzde en önemli endikasyonlar Tablo-4’ te belirtilmiştir.

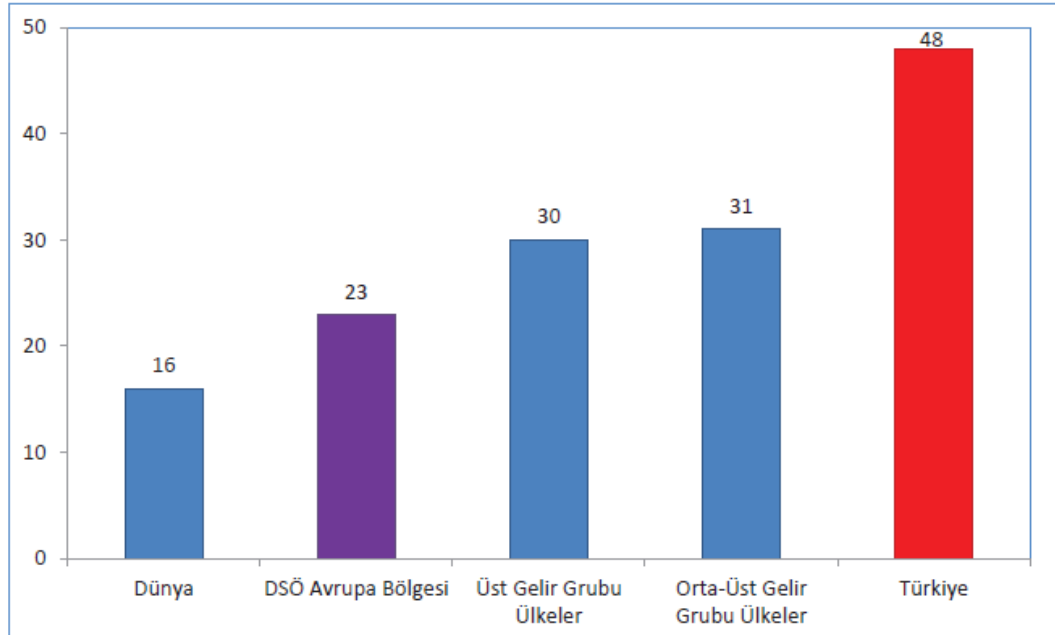
Sezaryan için anestezi tekniği seçimini, operasyonla doğum endikasyonu, aciliyeti, hasta ve doğum uzmanının tercihleri ve anestezistin yetenekleri gibi birçok faktör belirler. ABD’de Sezaryan oranları kuruluşlara göre genellikle %15-35 arasında değişir. Birleşik Devletlerde sezaryen seksiyonların çoğunluğu spinal anestezi ile yapılır. Genel anesteziye bağlı yüksek maternal mortalite ve morbidite nedeni ile rejyonel anestezi daha çok tercih edilen teknik olmuştur.

Genel anesteziye bağlı ölümler genellikle entübe edememe, ventile edememe veya aspirasyon pnömonisi ile ilişkiliyken, rejyonel anesteziye bağlı ölümler aşırı yüksek nöral blokaj veya lokal anestetik toksisitesiyle ilişkilidir (36).

Ülkemizdeki sezaryenle doğum oranı dünya ortalaması olan %16’nın çok üzerindedir (Şekil-3). Orta ve üst gelir grubu ülkelerinde 2011 yılında sezaryen oranları %31 olarak tespit edilirken Türkiye ortalaması %48 olarak bunlarında çok üzerinde tespit edilmiştir. Türkiye, sezaryen oranları bakımından 2009 yılında dünya genelinde Çin ve Brezilyadan sonra üçüncü sırada iken, 2013 yılının ilk altı ayında %58’lik

sezaryen oranıyla OECD ülkeleri arasında ilk sıraya yerleşmiştir (37, 38). SGK'nın 2011 Medula Sistemi verilerine göre, Türkiye'de gerçekleşen doğumların %45,5'i normal doğum, %54,5'i sezaryen doğum olarak gerçekleşmiştir. 2012 yılındaki doğumların ise %47,4'ü normal doğum, %52,5'i sezaryen doğum, 2013 yılının ilk 6 ayında doğumların %41,4'ü normal doğum ile, %58,6'sı ise sezaryenle doğmuştur (38). SGK verilerine göre, 2012 yılında sezaryen doğumun %72 ile en çok üniversite hastanelerinde yapıldığı, bu oranın özel hastanelerde %69 ve Sağlık Bakanlığı hastanelerinde %39 olduğu tespit edilmiştir (38). Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde de sezaryen ile doğum oranları Türkiye ortalamasına benzerdir. 2013 verilerine göre kurumumuzda sezaryenle doğum oranı %73 (1627 kişi) iken normal doğum oranı %27 (602 kişi) olarak tespit edilmiştir. Hastanemizde sezaryen ile doğumların çok büyük bir kısmında (%79) spinal anestezi tercih edilmektedir.

Grafik-1. Sezaryen Doğumların Tüm Doğumlar İçindeki Oranının Uluslararası Karşılaştırması, (%), 2011



Kaynak: Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, DSÖ World Health Statistics 2013

Not: Türkiye verisi 2012 yılına aittir.

Tablo-3. Önemli sezaryan endikasyonları

Anne ve fetus için güvenli olmayan doğum süreci
Artmış uterus rüptürü riski Daha geçirilmiş klasik sezaryen seksiyon Daha önce geçirilmiş geniş myomektomi veya uterus rekonstrüksiyonu
Yüksek maternal kanama riski Santral veya periyel plasenta previa Plasenta dekolmanı Daha önce geçirilmiş vajinal rekonstrüksiyon
Distoksi
Anormal fetopelvik ilişkiler Fetopelvik uyumsuzluk Anormal fetal gelişim Transvers veya oblik duruş Makat gelişim Disfonksiyonel uterus aktivitesi
Derhal veya acil doğum gereksinimi
Fetal distres Fetal bradikardi ile birlikte kordon sarkması Maternal kanama Rüptüre membranlarla birlikte genital herpes Maternal ölümün yakın olması

Rejyonel anestezinin diğer avantajları; bebeğin potansiyel olarak depresan etkileri olan genel anesteziklere maruz kalmaması, düşük maternal pulmoner aspirasyon riski, çocuğunun doğumunda annenin uyanık olması ve postoperatif analjezi için spinal opioidleri kullanma seçeneğidir. Devamlı epidural anestezi diğer single-shot tekniklere göre duyuusal seviyenin kontrolünü daha iyi sağlar. Spinal anestezi ise daha kolay uygulanır, daha hızlı ve öngörülebilir başlangıç süresi vardır, daha güçlü blok oluşturabilir ve düşük dozda lokal anestezi uygulanması nedeniyle ciddi sistemik ilaç

toksitesi düşüktür. Seçilen rejyonel tekniğinden bağımsız olarak, işlem sırasında herhangi bir anda genel anestezi uygulama imkanlarının hazır bulunması zorunludur.

Genel anestezi, çok hızlı ve güvenilir bir başlangıç, daha iyi hava yolu ve ventilasyon kontrolü, aşırı iğne veya cerrahi korkusu olan gebeler için daha fazla konfor ve rejyonel anesteziye göre daha az hipotansiyon avantajları sağlar. Genel anestezi ayrıca plasenta akreata gibi şiddetli kanama görülebilen komplikasyonların tedavisini kolaylaştırır. Başlıca dezavantajları ise pulmoner aspirasyon, hastanın entübe veya ventile edilememesi ve ilaçlara bağlı fötal depresyondur. Doğum, genel anestezi indüksiyonundan sonraki ilk 10 dk içinde olursa, fötal depresyon klinik olarak genellikle belirgin değildir. Anestezi tipinden bağımsız olarak, uterus insizyonundan sonra, 3 dk'dan daha uzun sürede çıkarılan bebeklerin Apgar skorları daha düşüktür ve kan gazları asidotiktir (36).

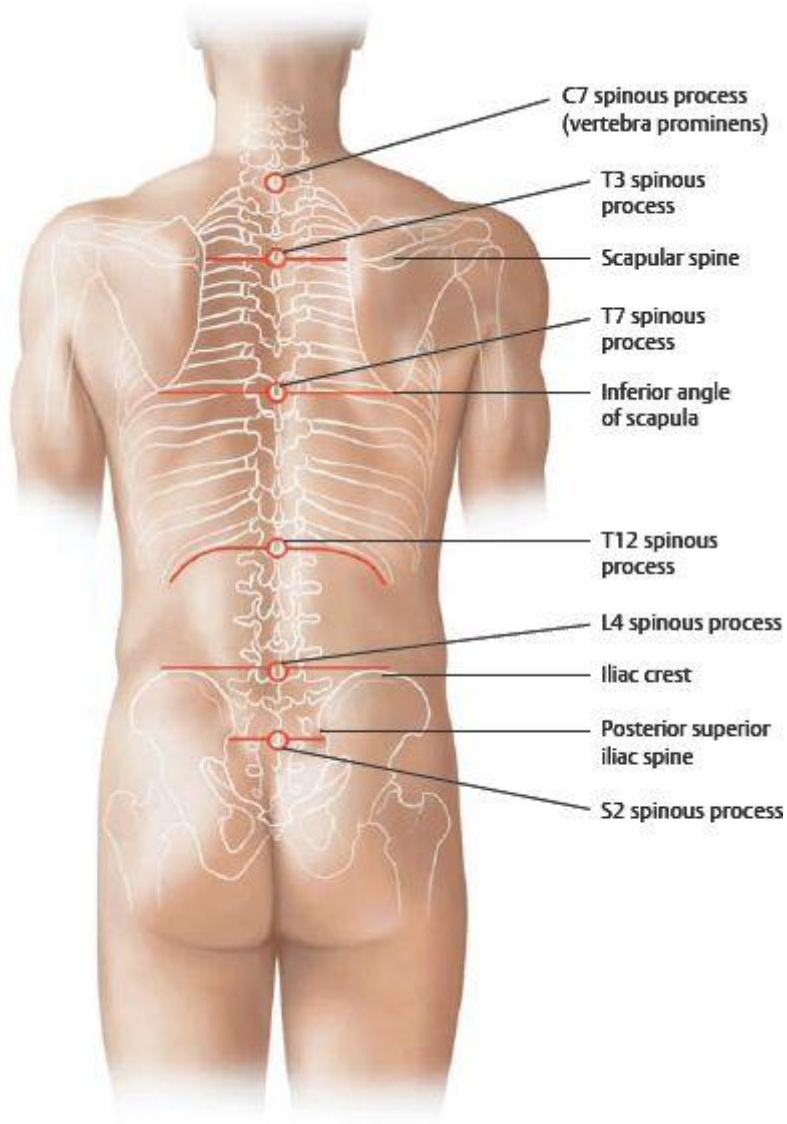
2.3.1. SPİNAL ANESTEZİ

2.3.1.1. Spinal Anatomi

Santral blokların emniyetli bir şekilde uygulanabilmesi için vertebral kolondaki segmental farklılıkların bilinmesi gerekir. Anatomik yüzeyel işaretler bu bakımdan bize çok yararlı olurlar. En çok kullanılanlardan birisi olan Tuffier hattı, her iki iliak çıkıntının tepesini birleştiren çizgidir (Şekil-3). Bu çizgi vertebral kolonun L₄ spinoz çıkıntısı hizasındadır. Spinal kord yetişkinde genellikle L₁, bazen de L₂ düzeyinde sonlandığı için, santral bloklar kord travmasından kaçınmak amacıyla Tuffier hattının en fazla iki aralık üzerinden yapılır (39).

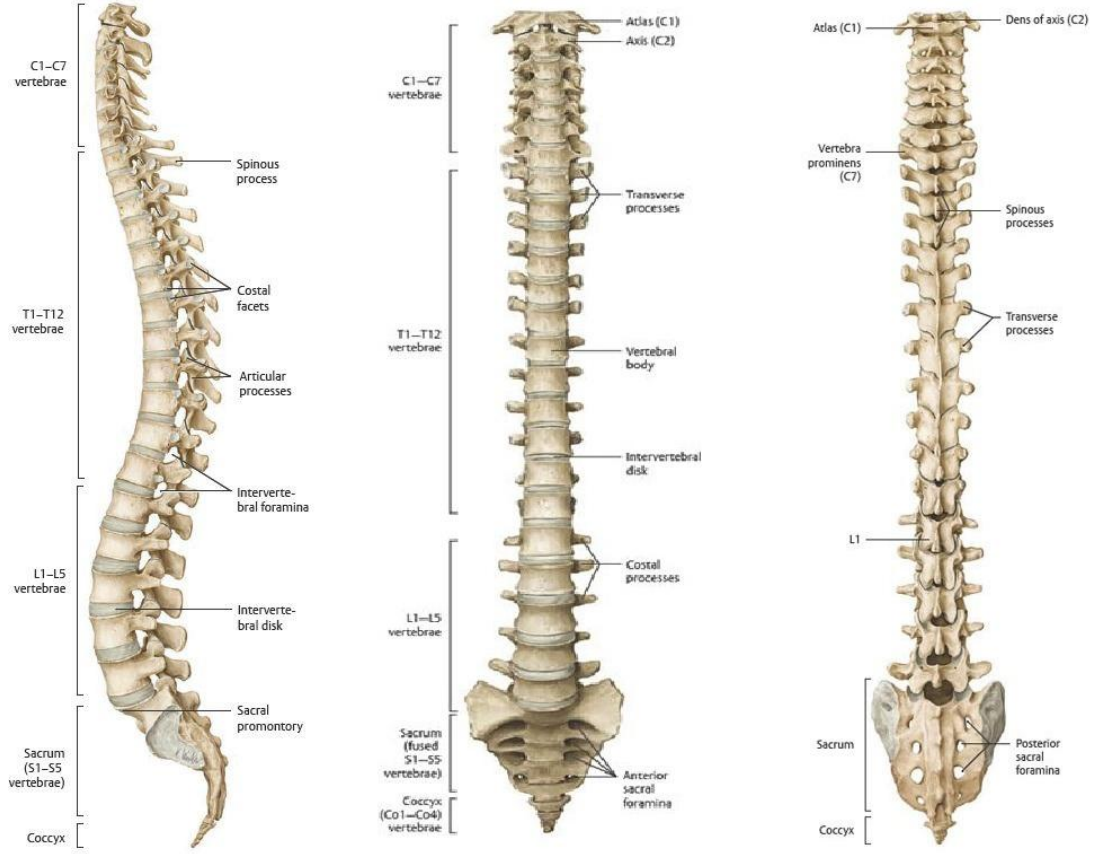
Şekil-2. Spinös proçes ve sırtın nirengi noktaları (40).

Arkadan Görünüm



Vertebral kolon, 7 servikal, 12 torasik, 5 lomber, 5 sakral ve 4 koksigeal olmak üzere 33 vertebradan oluşur. Supin pozisyonda yatan bir hastada, enjekte edilen ilaçların özellikle subaraknoid bölgede dağılımı bakımından önemli dört kavis vardır. Bunlar servikal lordoz, lomber lordoz, torasik ve sakrokoksigeal elementlerin anterior konkavitesidir (39) (Şekil-4).

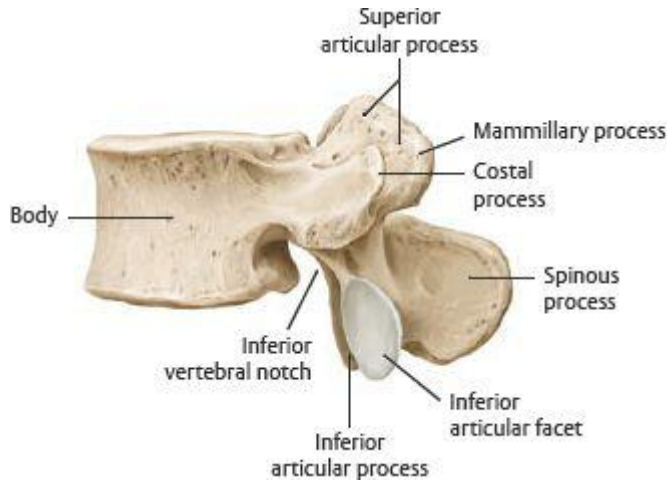
Şekil-3. Vertebral kolon , Sırasıyla yandan, önden ve arkadan görünüm (40).



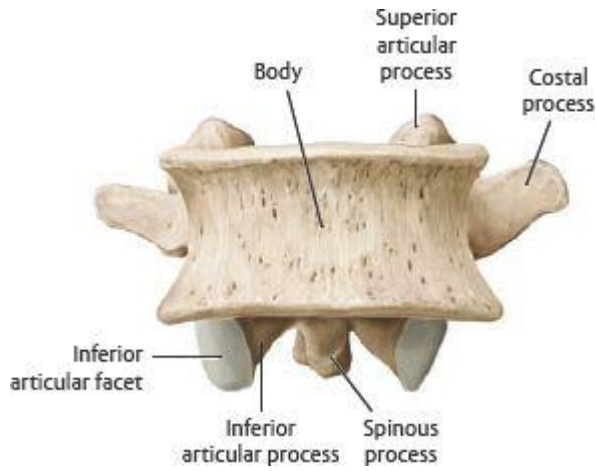
Her bir vertebra, transvers lateral proçes ve posterior spinöz proçesten oluşur. Transvers proçesler vertebral kolona pediküller ile bağlanırken, spinöz ve transvers proçesler de bilateral laminalar aracılığıyla ile birleşirler (41) (Şekil-5).

Spinal kord spinal kanalın içinde yer alır ve meninks denen üç tabaka tarafından sarılmıştır. Piamater spinal korda yakın olarak yapışıktır. Araknoid mater ise daha dıştaki dura matere yakın olarak yapışıktır. Subaraknoid boşluk olarak bilinen, pia mater ile araknoid mater arasındaki boşluk ise beyin omurilik sıvısı (BOS) ile doludur. Bu bölge spinal anestezi yapılırken enjeksiyonun yapıldığı yerdir(41) (Şekil-6).

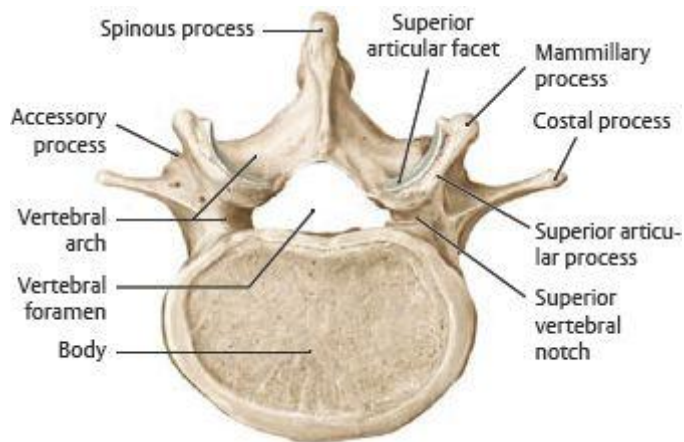
Şekil-4. Tipik lumbar vertebra (L4)(40).



A. Sol Lateral görünüm



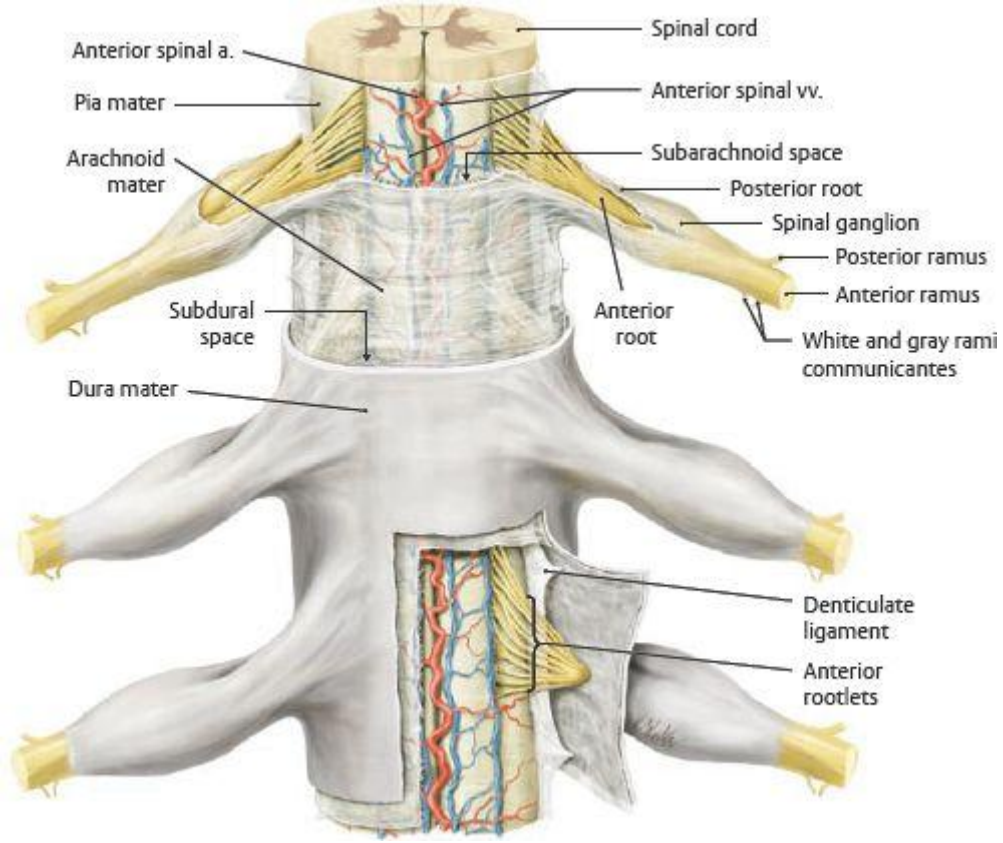
B. Önden görünüm.



C. Üstten görünüm

Şekil-5. Spinal kord ve onun meninks katmanları(40).

Arkadan görünüm. Dura mater açılmış ve araknoid mater bölünmüş



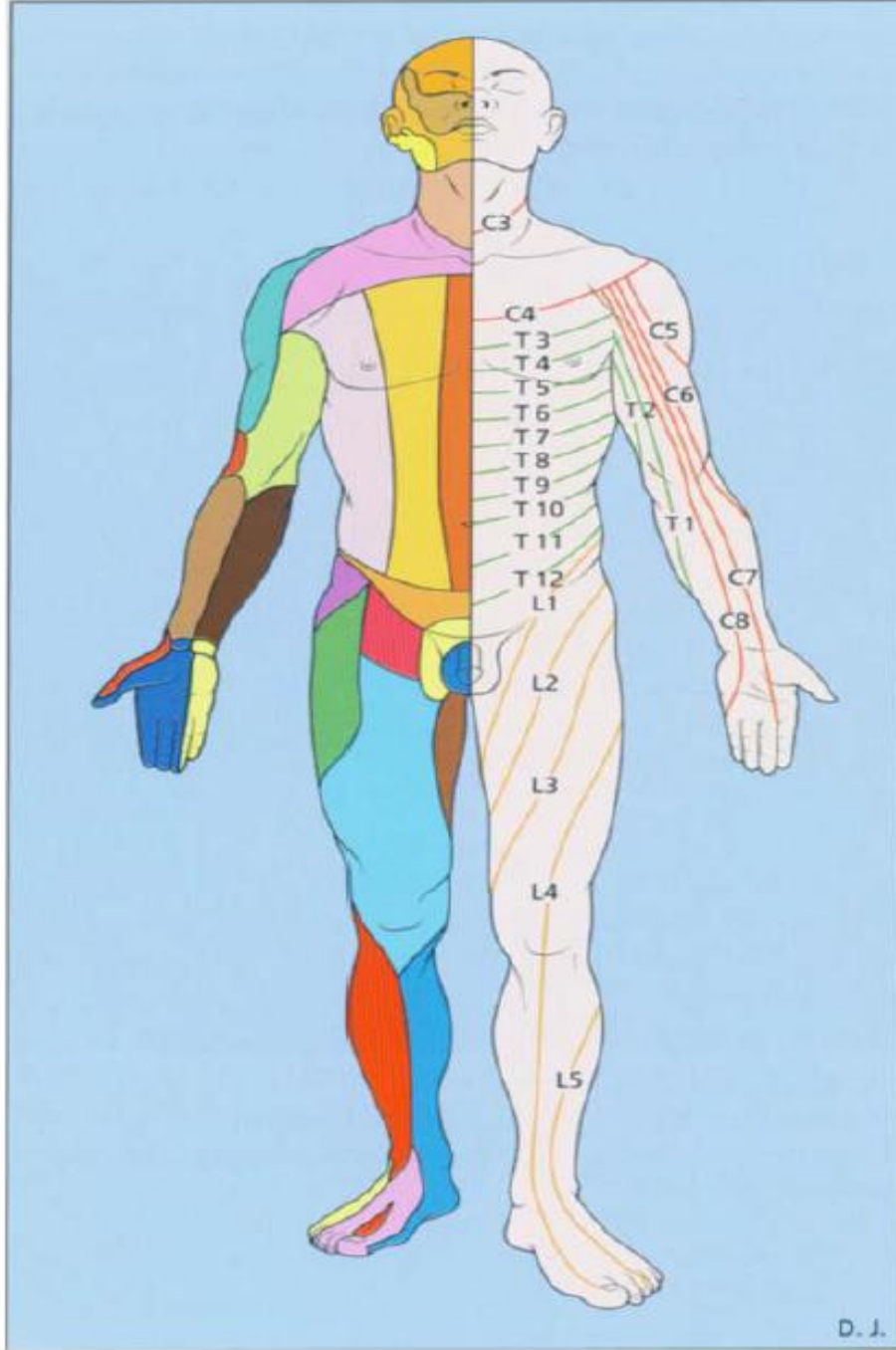
Spinal kord normalde yetişkinlerde foramen magnumdan L₁ seviyesine kadar, çocuklarda ise L₃ seviyesine kadar uzanır. Sonuç olarak spinalblokların (Subaraknoid blok) L₃ seviyesinin altında yapılması, potansiyel bir spinal kord travmasını önler.

Spinal kord, önden tek bir anterior spinal arter, arkadan da bir çift posterior spinal arterden beslenir. Anterior spinal arter spinal kordun yaklaşık 2/3 sinin beslenmesini sağlarken, çift olan posterior spinal arter spinal kordun geri kalan 1/3 inin beslenmesini sağlar. Ana besleyici arter olan Adamkiewicz arteri ya da diğer adıyla Arteria Radikularis Magna spinal kordun alt 2/3 sinin beslenmesini sağlar. Travma veya bu arterin iskemisi anterior spinal arter sendromuna yol açar. Bu sendromda alt ekstremitelerde proprioseptif ve vibrasyon duyusunun korunduğu paralizi görülür (41).

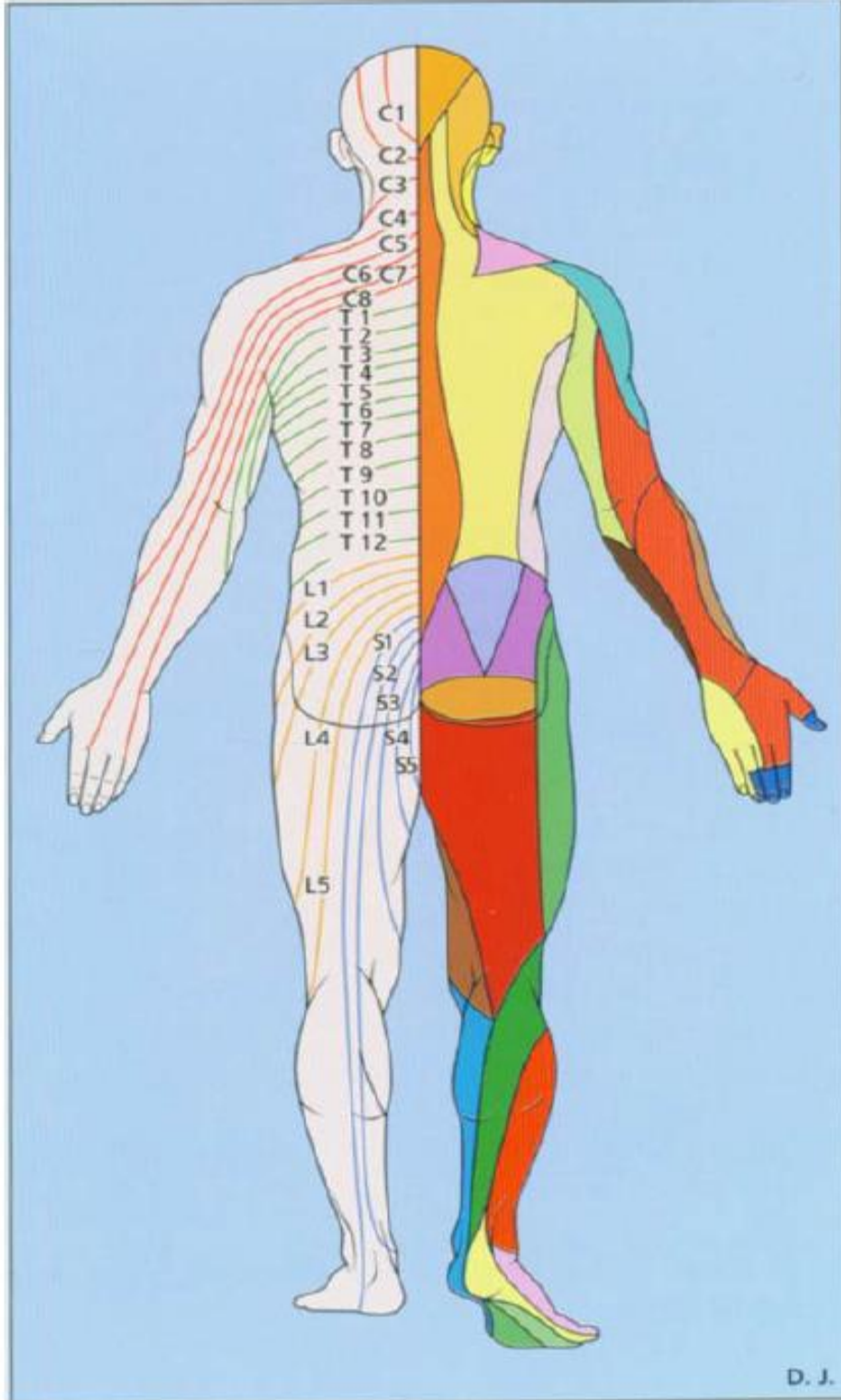
Spinal sinir kökleri, intervertebral foramenlerden geçerek spinal kanaldan çıkarlar. Her bir sinirin innerve ettiği deri bölgesi dermatom olarak adlandırılır (Şekil-7).

Şekil-6. Spinal dermatomlar ve karşılık gelen spinal segmentler (42).

a- Önden görünüm



b- Arkadan görünüm



2.3.1.2. Nöroaksiyel anestezi endikasyonları

Spinal anestezi öncelikle sezaryen ile doğumda, alt abdominal cerrahisinde, inguinal, ürogenital, rektal ve alt ekstremitte cerrahisinde endikedir. Epidural anestezi öncelikle alt abdominal cerrahi, göğüs cerrahisi, alt ekstremitte cerrahisi ve doğumda endikedir (41, 43).

2.3.1.3 Nöroaksiyel Anestezi Kontrendikasyonları

Nöroaksiyel anestezinin mayor kontrendikasyonları, hastanın redetmesi, kanama diyatezi, şiddetli hipovolemi, artmış kafa içi basınç (özellikle intrakranial kitle) ve enjeksiyon yerinde enfeksiyonun olmasıdır. Diğer rölatif kontrendikasyonlar ise şiddetli aortik veya mitral stenoz varlığı ve hipertrofik obstruktif kardiyomyopatiyi içermektedir; ancak yakın monitorizasyon ve anestezi seviyesinin kontrolüyle kalp kapak hastalığı olan hastalarda da nöroaksiyel anestezi güvenle kullanılabilir (43) (Tablo-3).

2.3.1.4 Nöroaksiyel Blok Mekanizması

Rejyonel anestezi için en fazla kullanılan ilaçlar lokal anesteziklerdir. Lokal anestezikler spinal anestezide direk olarak subaraknoid aralığa enjekte edilirler. Epidural anestezide ise epidural aralığa enjekte edilen lokal anestezikler, subaraknoid aralıktan çıkan sinir köklerine difüzyonla ulaşır ve aksiyon potansiyelinin sinaptik transmisyonunu engeller. Lokal anestezinin sinir liflerine etkisi, sinir lifinin çapına, miyelinli olup olmadığına ve lokal anestezinin konsantrasyonuna göre değişir. Küçük çaplı sinirler kalın çaplı olanlara göre lokal anestezide daha da fazla duyarlılık göstermektedir. Diferansiyel blok sıklıkla ısı duyarlılığında değişikliklerle başlar, bunu duyusal blok(ağrı, yüzeysel dokunma) takip eder ve sonunda motor blok(paralizi) gelişir (41, 44).

Hem spinal hem de epidural anestezi için lokal anestezikler ile birlikte kullanılabilecek bir dizi farklı ilaç vardır. Opioidler, alfa-2 reseptör blokörleri (klonidin) ve vazokonstriktörler (epinefrin, fenilefrin) bloğun kalitesini ve süresini arttırmak için lokal anestezik ile birlikte verilirler. Epinefrin lokal anestezinin emilimini azaltarak spinal anestezi süresini uzatabilir (41).

Tablo-4. Nöroaksiyal blokaj kontrendikasyonları

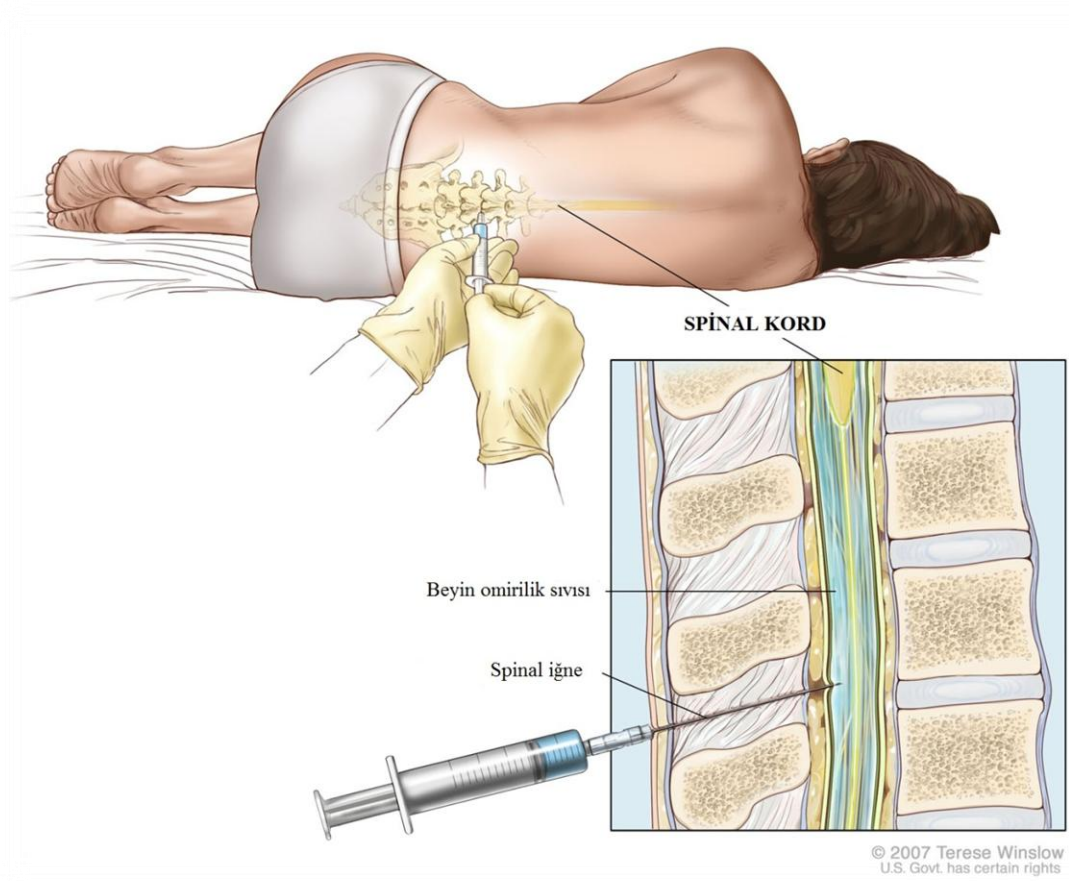
Kesin kontrendikasyonlar
Enjeksiyon bölgesinde enfeksiyon
Hastanın redetmesi
Koagulopati veya diğer kanama diyatezleri
Şiddetli hipovolemi
Artmış kafa içi basınç
Şiddetli aort stenozu
Şiddetli mitral stenoz
Rölatif kontrendikasyonlar
Sepsis
Kooperasyonu bozuk hasta
Nörolojik defisit varlığı
Demiyelinizan lezyonlar
Stenotik kalp kapak hastalıkları
Hipertrofik obstruktif kardiyomyopati
Şiddetli spinal deformite
Tartışmalı kontrendikasyonlar
Enjeksiyon bölgesinde daha önce geçirilmiş sırt operasyonu
Komlike cerrahi
Uzun operasyon
Mayor kan kaybı
Solunumu bozacak manevralar

2.3.1.5 Teknik

Spinal anesteziye başlamadan önce EKG, kan basıncı ve pulse oksimetre monitorizasyonu mutlaka yapılmalıdır. Hastaya nazal kanül veya yüz maskesi ile oksijen verilir. Hastaya genellikle lateral dekübit veya oturur şekilde pozisyon verilir. Daha önce de bahsedildiği üzere spinal kord yetişkinlerde L₁ seviyesinde, çocuklarda

da L₃ seviyesinde biter. Spinal kord travmasından kaçınmak için spinal anestezi bu seviyenin altından yapılmalıdır. Crista iliactalardan çekilen bir çizgi anatomik bir nirengi işareti(Tuffier hattı) olarak kullanılır ve genellikle L₄-L₅ hizasına denk gelir. Spinal anestezi için iki midline ve paramedian olmak üzere iki temel teknik vardır. Her iki teknikte de hastaya uygun pozisyon verilir. Spinal anestezi yapılacak aralık belirlendikten sonra cilt antiseptik solusyonla temizlenir ve örtülür. Hasta konforunu arttırmak için cilt ve ciltaltına lokal anestezi yapılır. Midline yaklaşımda belirlenen aralığın üstündeki ve altındaki spinöz proçesler arasından spinal iğne ile cilt geçilir. Daha sonra sırasıyla ciltaltı, supraspinöz ligament, interspinöz ligament, ligamentum flavum ve en son olarak ta epidural boşluktan geçilerek subaraknoid boşluğa ulaşılır (Şekil-7) .

Şekil-7. Spinal anestezi tekniği



Çoğu zaman iğne ligamentum flavumu geçince bir direnç kaybı hissi oluşur. Spinal iğnenin arkasından BOS akışının görülmesi ile subaraknoid boşluğa ulaşıldığı

doğrulanır. İğneden kan gelmiyorsa ve hastada parestezi yoksa spinal iğneden lokal anestezi yapılabilir. Sıklıkla kullanılan lokal anestezikler lidokain, klorprokain ve bupivakaindir. Lokal anesteziğin çekili olduğu enjektör spinal iğnenin arkasına takıldığında iğnenin hareket etmemesine dikkat edilmelidir. Anestezist spinal iğneyi sabit tutarken genellikle eli hastanın sırtına dayanır. Lokal anestezi enjekte edilmeden önce aspirasyon yapılmalı ve çok az miktarda BOS un enjektöre gelmesine izin verilmelidir. Enjektörde lokal anestezi içerisine BOS akışının görülmesi ile bu doğrulanabilir. Lokal anestezi yavaşça 3-5 saniye içinde enjekte edilmelidir. Enjeksiyon sırasında spinal iğnenin yerinden oynayıp oynamadığını anlamak için enjeksiyon sonrası tekrar BOS aspire edilebilir (41).

Sezaryen seksiyon T4'e kadar olan dermatomların duyuşal bloğunu gerektirir. Sempatik blokajla birlikte olduğundan hipotansiyondan korunmak için tüm hastalara nöral blokaj sırasında 1000-1500 ml laktatlı ringer gibi kristaloidler veya 250-500 ml kolloid solüsyonlar intravenöz olarak verilmelidir. Lokal anestezi enjeksiyonundan sonra kan basıncını düşmemesi için fenilefrin dozu titre edilmelidir. Kan basıncında yaklaşık %10 luk bir düşüş beklenir. Kalp hızının da düştüğü hipotansif hastalarda 5-10 mg efedrin gerekebilir. Yapılan bazı çalışmalar da fenilefrinin efedrine göre daha az neonatal asidoz yaptığı gösterilmiştir (36, 45).

Anestezi enjeksiyonundan sonra uterus sola çevrilir ve hasta supin pozisyona alınır; ilave oksijen (%40-50) verilir; kan basıncı stabilize olana kadar her 1-2 dk'da bir ölçülür. Hafif trendelenburg pozisyonu T4 duyuşal seviyeye ulaşmayı kolaylaştırır ve şiddetli hipotansiyonu önlemeye yardım edebilir (45).

Spinal anestezi için 22 gauge veya daha ince pencil-point (Whitacre, Sporette veya Gertie Marx) spinal iğne kullanımı spinal sonrası başağrısı insidansını düşürür. Lokal anestezi olarak sıklıkla lidokain 40-60 mg veya bupivakain 10-15 mg tercih edilir. Cerrahinin 45 dakikadan fazla süreceği durumlarda bupivakain tercih edilmelidir. Lokal anestezi solüsyona 10-25 mcg fentanil veya 5-10 mcg sufentanil eklenmesi, bebeği etkilemeksizin bloğun kalitesini arttır ve blok süresini uzatır. 0.1-0.3 mg morfin eklenmesi, postoperatif analjezi süresini 24 saate kadar uzatabilir, fakat gecikmiş postoperatif solunum depresyonu için yakın takip edilmelidir. Obez hastalarda 90 mm

spinal iğne subaraknoid aralığa yetişmek için yeterince uzun olmayabilir. Bu gibi hastalarda daha uzun iğneler gerekebilir (41).

Özellikle obez hastalarda, sezaryen operasyonu için epidural katater takılırken katater istemeden lomber subaraknoid aralığa geçebilir. Bu durumda kontinü spinal anestezi kabul edilebilir bir seçenektir. Katater 2-2.5 cm lomber subaraknoid aralığa ilerletildikten ve tespit edildikten sonra anestezi ajanların enjeksiyonu için kullanılabilir, hatta daha sonra gerekirse ek anestezi yapılabilir (36) .

2.3.1.6 Lokal Anestezinin Seviyesini ve Süresini Etkileyen Faktörler

Lokal anestezinin subaraknoid aralıkta dağılımını belirleyen iki temel faktör solusyonun barisitesi (BOS a göre yoğunluk) ve solusyonun enjeksiyonundan hemen sonraki hasta pozisyonudur. Seçilen lokal anestezi tipi veya lokal anestezige vazokonstriktör (örn. epinefrin) eklenmesi de spinal bloğun süresini etkiler. Lokal anestezi solusyonlar, yoğunluklarına göre hipobarik, izobarik ve hiperbarik olarak sınıflandırılır.

Hiperbarik solusyonlar sıklıkla glukoz/dekstroz içerirler. Lokal anestezinin daha fazla sefale yayılabilmesine izin verirler. Daha yüksek bir dermatomal seviye lazımsa, hasta baş-aşağı (Tredelenburg) pozisyonuna getirilerek hiperbarik solusyonun sefale doğru gitmesine izin verilir. Aynı şekilde perirektal bir cerrahi için anestezi lazımsa, hasta spinal anesteziden sonra birkaç dakika oturur pozisyonda tutulur.

Hipobarik solusyonlar klinik pratikte daha az sıklıkla kullanılır. Diz artroplastisi yapılacak bir hasta, cerrahi alana doğru yönelen hipobarik solusyondan daha fazla fayda görürler. Hipobarik solusyonlar lokal anestezinin steril su veya normal salin ile karıştırılmasıyla elde edilir.

İzobarik solusyonlar subaraknoid aralıkta daha az yayılma eğilimindedirler. İzobarik lokal anestezi daha derin motor blok ve daha uzun etki süresine sahip oldukları düşünülmektedir. İzobarik solusyonlar lokal anestezi türlerinin normal salin ile veya hastanın BOS u ile hazırlanabilir.

Lokal anesteziğe epinefrin veya fenilefrin eklenmesi spinal blok süresini uzatır. Sonuçta spinal kord kan akımının ve lokal anesteziğin emiliminin azalması sinir köklerinin daha uzun süre lokal anesteziğe maruz kalmasını sağlar (41).

2.3.1.7 Spinal Anestezinin Komplikasyonları ve Yan Etkileri

Kauda Equina Sendromu

Spinal anestezi için lidokain kullanıldığında kalıcı sinir hasarı bildirilen bazı vakalar vardır. İlk defa kontinü spinal kataterden yüksek doz ilaç verilmesi ile ilişkilendirilmiş, ama tek doz enjeksiyonla da bildirilmiştir. Hastada alt ekstremitelerde paralizi ile beraber mesane ve barsak disfonksiyonu gelişir (41).

Geçici Nörolojik Semptomlar

Bu olay da lidokaine bağlanmıştır. Sırtta, kalçada ve alt ekstremitelerde motor veya duysal blok olmadan ağrı ile karakterizedir. Çoğunlukla kendi kendini sınırlar ve birkaç gün içerisinde iyileşir. Litotomi pozisyonunda opere olan hastalarda daha sık görülür (41).

Kardiyovasküler Değişiklikler

Spinal anestezi ve epidural anestezi sempatik sinir blokajına bağlı olarak hipotansiyona yol açabilirler. Tedavinin temelinde yeterli venöz dönüş ve kardiyak output sağlamak için volum replasmanı vardır. Anestezist kan basıncını arttırmak için vazopressör ilaçlara (örn. Efedrin, fenilefrin) ihtiyaç duyabilir.

Blokaj seviyesi arttıkça bradikardi riski de artar. Kalbin sempatik lifleri T₁-T₄ seviyesindedir ve nöroaksiyel anestezi bu seviyeye ulaşınca bloke olabilir. Yine tedavinin merkezinde volüm replasmanı vardır, fakat bazen atropin veya efedrin gerekebilir (41).

Dural Delinme Sonrası Baş ağrısı (DDSB)

Epidural anestezi sırasında istemeden veya spinal anestezi sırasında duramater delindiğinde, buradan olan BOS kaçağı üretiminden fazla olabilir. Bu durum beynin

hassas yapılarının aşağı doğru yerdeğiştirmesine yol açar ve başağrısı meydana gelebilir. Durada daha büyük bir delik olması daha fazla DDSB görölmesine yol açar. Bu nedenle daha büyük iğnelerle epidural katater takılması sonrasında oluşan dural delinmelerde DDSB insidansı artar. DDSB nın patognomonik özelliğİ oturduğunda veya ayakta durduğunda başağrısı şiddetinin artması, düz olarak uzandığında ise başağrısının rahatlamasıdır. Hastalarda ayrıca bulantı, kusma ve görme değışiklikleri de göröllebilir. Çocuklar ve yaşlılarda daha az görölür. İlk tedavi yatak istirahati ve sıvı replasmanıdır. Opioid gibi anakjezikler yardımcı olabilir. Oral veya intravenöz kafein verilebilir. Yine de en etkili tedavilerden biri *epidural kan yaması*dır. Yaklaşık 15-20 ml hastanın kendi kanı steril olarak enjektöre çekilir ve daha önce rejyonel anestezinin yapıldığı aralıktan veya bir üst seviyeden epidural boşluğā enjekte edilir. Hastada hemen bir rahatlama görölür. Bu rahatlama kanın kitle etkisiyle veya koagulasyonu sonucu deliğın kapanmasıyla meydana gelir (41, 43).

Yüksek / Total Spinal Anestezi

Total spinal anestezi, bilinç kaybının eşlik ettiğİ aşırı duyusal ve motor blok olarak ifade edilir. Bilinç kaybının derin hipotansiyona bağılı olarak medullar solunum merkezinin iskemisi sonucu geliştiğİ düşünölmektedir (41).

Üriner Retansiyon

S2-S4 sinir kökü blokajı mesane tonusunu düşürür ve idrar retansiyonuna neden olur. Mesane distansiyonundan kaçınmak için nöroaksiyel anestezi alan hastalara mesane sondası takılması gerekebilir (41).

İntravasküler Enjeksiyon

Spinal anestezi için verilen ilaç dozu epidural anesteziye göre çok düşük olduğundan, intravasküler enjeksiyona bağılı komplikasyonlar tipik olarak epidural anesteziden kaynaklanır. Lokal anestetik yanlışıklıkla damar içine giden bir iğne veya katater yoluyla enjekte edilir. Sık aspirasyon, *test dozu* yapılması, lokal anestezinin yavaş ve aralıklı verilmesi intravasküler enjeksiyon ihtimalini en aza indirir (41).

Spinal Epidural Hematom

Epidural sonrası hematoma insidansı yaklaşık 1/150,000, spinal sonrası ise yaklaşık 1/200,000 dir. Vakaların çoğu anormal koagülasyon profili olan hastalarda meydana gelir. Meydana gelen hematomun kitle etkisi, direkt basınç ve iskemiye yol açarak hasara neden olur. Kalıcı nörolojik hasarlardan kaçınmak için hızlı tanı çok önemlidir. Genellikle duysal ve motor defisitler ilerleyen keskin sırt ağrısı mevcuttur. Mümkün olduğunca kısa sürede MRG (manyetik rezonans görüntüleme) gibi bir görüntüleme ve acil beyin cerrahi konsültasyonu yapılmalıdır. Hematomun olduğu bölgede acil cerrahi dekompresyon erken yapılırsa kalıcı nörolojik hasar önenebilir (41).

Epidural Abse

Abse formasyonu epidural anestezinin potansiyel olarak en yıkıcı komplikasyonudur. Kateter takılması sonrası yaklaşık 5-14 gün sonra semptomlar ortaya çıkar. Epidural giriş yerinde vurunca artan bir sırt ağrısı ile başlar, bunu radiküler ağrı gelişimi takip eder, daha sonra motor veya duysal defisit ve en sonunda parapleji meydana gelir. Spinal hematomda olduğu gibi acil görüntüleme ve beyin cerrahi konsültasyonu yapılmalıdır (41).

2.3.2. GENEL ANESTEZİ

Sezaryen için anestezide nöroaksiyal bloklar daha sık tercih edilmesine rağmen bazı durumlarda genel anestezi tercih edilmektedir. Zor entübasyon, zor ventilasyon, oksijenasyon problemleri ve gastrik içeriğin pulmoner aspirasyonu anestezide bağlı maternal ölümlerin en önde gelen nedenleridir (46).

2.3.2.1. Hazırlık

Cerrahi anestezi verilen tüm gebelerde gastrik içeriğin pulmoner aspirasyonu riski dikkate alınmalıdır. Gastrik volüm ve asit sekresyonunu azaltmak için genel anestezi indüksiyonundan 30-60 dk önce 10 mg metoklopramid ve 50 mg ranitidin iv olarak uygulanabilir. Gastrik asidi nötralize etmek için berrak, partikül içermeyen

antiasit (sodyum sitrat 30 ml) özellikle acil sezaryenlerde verilmelidir. Hastanın havayolu zor entübasyon ve ventilasyonu özelliklerini gösteriyor ise gerekli hazırlıklar yapılmalıdır. Operasyon odasına alınan tüm olgular supine pozisyonunda ve uterus sola deviye olmalıdır. Bunun için masaya sola eğim verilebilir veya hastanın sağ kalçasının altına yükseklik bırakılabilir (23, 46).

Baş, boyun ve omuzlar havayolu kontrolü için en uygun (koklama pozisyonunda) pozisyonunda olmalıdır. EKG, puls oksimetre, kan basıncı ve kapnografiyi içeren rutin monitorizasyonu yapıldıktan sonra tüm anne adaylarına entübasyon sırasındaki apne nedeniyle gelişecek olan hipoksemiye kompanse etmek için %100 oksijen ile preoksijenasyon (denitrojenasyon) uygulanmalıdır. Gebelerde fonksiyonel rezidüel kapasitedeki azalma ve oksijen tüketimindeki artış nedeniyle hipoksi daha hızlı meydana gelir. İdeal olarak preoksijenasyon sıkı bir yüz maskesi ile 3 dakika süresince tidal volümde solunum yapılarak gerçekleştirilir. Zamanın kısıtlı olduğu durumlarda ise 1 dakikada 4-8 derin soluk yaptırılarak preoksijenasyon sağlanabilir (36, 46).

Fetüsün genel anesteziye maruz kalma süresini kısaltmak için indüksiyon öncesinde anne adaylarının cerrahi bölgesi hazırlanır ve örtülür. Anestezistin entübasyon sonrası endotrakeal tüpün yerinin doğrulanması sonrası cerrahiye başlanır (46).

2.3.2.2 İndüksiyon

Hızlı indüksiyon denitrojenasyon/preoksijenasyon sonrası başlar. İndüksiyon ajanı uygulanması ve paraliziyi takiben midenin hava ile şişmesinden korunmak için maske ventilasyonu dikkatlice yapılır. Pulmoner aspirasyonu önlemek için hasta uyumadan önce bir yardımcı krikoid kartilaj üzerine yaklaşık 10 newtonluk (Yaklaşık 10 newton=1 kg) bir basınç uygular (Sellick manevrası) ve bilincin kaybolması ile birlikte basınç 30 Newtona çıkarılır. Güçlü basıya endotrakeal tüpün yeri doğrulanana ve endotrakeal tüpün kafi şişirilinceye kadar devam edilmelidir (46).

Sezaryenlerde indüksiyon için tiyopental (4-5 mg/kg) veya propofol (2-2,8 mg/kg) kullanılabilir. Süksinilkolin (1-1,5 mg/kg) kullanılarak yaklaşık 30-40 sn içerisinde paralizisi elde edilir (46).

Rokuronyum (0,6-1 mg/kg) dozunda kullanıldığında sezaryenlerde süksinilkolin ile sağlanan entübasyon şartlarına benzer oranda gevşeme sağlar ve süksinilkolinden kaçınılması gereken durumlarda (malign hipertermi, miyotonik distrofi, spastik paraparezi) veya zor havayolu durumlarında yeni bir kas gevşetici antagonisti olan sugammadeks güvencesinde tercih edilebilir bir alternatiftir (47).

Küçük çapta kaflı endotrakeal tüp (örn 6,5-7 mm) tercih edilerek içerisine fleksibl bir stile yerleştirilmesi entübasyonun daha ilk girişimde başarılmasını kolaylaştırır. Endobronşial veya özefagial yerleşim olasılığına karşı doğru endotrakeal tüp yerleşimi stetoskopi ile aksilla hem de midenin dinlenmesi ile doğrulanmalıdır. Anestezist bilateral toraks hareketleri ve solunum seslerinin yanı sıra yeterli maternal oksihemoglobin saturasyonunu ve kapnografik traseyi gözlemlemelidir. Başarısız endotrakeal entübasyon zor havayolu algoritmini akla getirmeli ve yardım çağrılmalıdır. Böyle bir durumda seçenekler; 1) Hastayı uyandırmak, 2) Endotrakeal tüpü yerleştirmek için alternatif teknikler kullanmak ve 3) Alternatif havayolu aletlerini kullanmaktır(46). Laringeal maske (LMA) gastrik içeriğin akciğerlere geçmesini endotrakeal tüp kadar etkin önleyemez, ancak başarısız entübasyonda hayatı kurtaran bir ekipmandır. Acil hava yolu ekipmanı tüm obstetrik operasyon odalarında her zaman hazır bulunmalıdır (48).

2.3.2.3 İdame

Sezaryende anestezi idamesinde; uygulanacak ventilasyonun yeterli maternal ve fetal oksijenasyon ile birlikte normokapni sağlaması, uygulanacak anestezi derinliğinin veya konsantrasyonunun ise annede uyanıklık ve hatırlamayı önleyen, cerrahi için uygun bir ortam sağlayan, uterus tonusu üzerine minimal depresif etki sağlarken yenidoğanda minimal yan etkilere neden olan düzeylerde olması amaçlanır (48).

İdamede sıklıkla ek nöromusküler bloker gerekebilir. Gerekirse küçük dozda kısa etkili bir nondepolarizan nöromusküler (rokuronyum 0.1-0.2 mg/kg, vekuronyum 0.01-0.02 mg/kg veya atraküryum 0.2-0.3 mg/kg) uygulanabilir (48, 49). Klinik pratikte entübasyon ile doğum arasında volatil halojenli ajanın yaklaşık 1.0 MAK değerindeki konsantrasyonu kullanılır, doğumdan sonra 0,5-0,75 MAK konsantrasyonlarına düşürülür (46).

Doğum sonrası oksitosin değişen doz ve zaman aralığında (plasentanın doğumu öncesi veya sonrası) uygulanabilir. İzotonik çözelti içerisinde 20 Ü/L olacak şekilde hazırlanır ve dakikada iv 10 mL (200 mÜ/dk) gidecek şekilde uterus kontraksiyonları kanamayı kontrol altına alıncaya kadar uygulanabilir. Kanama veya uterus atonisi durumunda oksitosin dozu arttırılabilir.(49) Oksitosin kullanımının zamanlaması kişisel tecrübelerle göre değişmektedir. Doğum sırasında bebeğin omuzu veya tüm vücudu çıktıktan hemen sonra fakat plasenta çıkmadan hemen önce kullanıldığında kan kaybını azalttığı bildirilmiştir (46). Oksitosinin hızlı intravenöz uygulanması vasküler kaslarda relaksasyona neden olarak derin hipotansiyon ve kardiyovasküler kollapsta neden olabilir. Nadiren myokard enfarktüsü şüphesi yaratan göğüs ağrısı ve anaflaksiye neden olabilir (48).

Oksitosinin yetersiz kaldığı durumlarda bir ergo alkaloid derivasyonu olan metilergonovin 0,2 mg intramuskuler uygulanabilir. Etkisi 10 dakikada başlar ve 3-6 saat kadar sürer (48).

2.3.2.4 Farkında Olma ve Hatırlama

Her ne kadar gebelikte anestetik ihtiyacında %25-40 arasında azalmaya neden olsa da 0,5 MAK konsantrasyonlardaki volatil halojenli ajanların uygulanması maternal farkında olmayı önleyecek anestezi derinliğini güvenle sağlayamayabilir. Tekrarlayan tiyopental veya ketamin kullanımı ya da her ikisinin kombinasyonundan oluşan uygulamalar maternal farkında olma riskini azaltan tekniklerdir (46).

2.3.2.5 Ekstübasyon ve Derlenme

Cerrahi girişimin sonuna doğru mide içeriği orogastrik bir tüple aspire edilmelidir. Kas gevşetici, neostigmin (0.25 mg/kg) ve atropin, ya da glikopirolat (0.4 mg) kombinasyonu ile geri döndürülür. Volatil anestezi ajan ve azot protoksit kapatılır. Hasta uyanıncaya kadar 8-10 lt/dk oksijen verilir. Ekstübasyondan önce bir periferik sinir stimülatörü ile nöromusküler fonksiyon değerlendirilmelidir. Hasta uyanıp emirlere uymaya başlayınca ağız ve posterior farinks aspire edilir ve ekstübe edilir. Derlenme odasında maske ile oksijen ve gerekiyorsa iv narkotik verilir (49).

Tablo-5. Sezaryen için genel anestezi algoritması [42].

1.	Multidisipliner ekip ile operasyon planının tartışılması
2.	Preanestezik değerlendirme yapılması ve bilgilendirmiş hasta onamı alınması
3.	Gerekli ilaç ve ekipmanların hazırlanması
4.	Uterusun sola deviasyonu ile birlikte hastaya supin pozisyonu verilmesi,
5.	16-18 G iv damar yolunun sağlanması. Peripartum hemoraji mevcut ya da risk taşıyor ise kan grubu ve cross-match için kan örneği gönderilmesi
6.	Mümkünse indüksiyondan en az 30 dk önce 10 mg metoklopramid ve/veya ranitidin 30 mg iv. Verilmesi
7.	İndüksiyondan en fazla 30 dk süre önce partikülsüz oral antiasit (sodyum sitrat 30 ml) verilmesi
8.	Antibiyotik profilaksisi (insizyondan 60 dk önce önce) yapılması
9.	Monitorizasyon
10.	Hastanın kimliği, pozisyonu, operasyon yeri ve yapılan işlemin doğrulanması
11.	Denitrojenizasyon/oksijenizasyon için 3 dk veya daha uzun süre maske ile %100 oksijen verilmesi. Zaman yok ise anestezi indüksiyonundan hemen önce 4-8 vital kapasiteli solunum yaptırılması
12.	Batın hazırlanıp örtüler yerleştirildikten sonra cerrahinin hazır olup olmadığının kontrol edilmesi
13.	Hızlı seri indüksiyonun başlatılması: a) Krikoid bası (uyanık iken 10 Newton (N), bilinç kaybolduktan sonra 30 N'a artırılması) b) 4-5 mg/kg tiopental veya 2-2.8 mg/kg propofol ve 1-1,5 mg/kg süksinilkolin, 30-40 sn bekle
14.	Endotrakeal entübasyon ve tüpün yerinin doğrulanması
15.	Anestezinin idamesinin sağlanması: a) %100 oksijen ya da oksijen/nitroz oksid (%50'ye kadar) içinde isofluran, sevofluran veya desfluran (1MAK), b) Hipotansiyonun düzeltilmesi (efedrin veya fenilefrin), c) Ek nondepolarizan kas gevşetici kullanımı gerekiyorsa periferik sinir stimülatör yanıtına göre dozu titre et
16.	Bebğin doğumunu izle
17.	Oksitosin bolus ve/veya infüzyonuna başla; uterin tonus yeterli değil ise diğer uterotonik

	ilaçları (metil ergonovin, 15 metil prostaglandin F2-alfa, misoprostol) düşün. Gereklikçe kan kaybı ve yanıtın izlenmesi
18.	Bebeğin çıkımından sonra idame tekniğin sürdürülmesi: a) Azaltılmış konsantrasyonda volatil ajan (0,5-0,75 MAK) b) Nitrozoksit ve iv opiyoid ile ilave anestezi, c) Uyanıklık ve farkında olma riskine dikkat (benzodiazepin midazolamı düşün)
19.	Nöromüsküler blok tamamen geri dönünce, hasta uyanık ve komutlara yanıt veriyor ise ekstübasyon yapılması
20.	Postoperatif ağrı ve bulantı gibi durumları değerlendir.

2.3.3 Anestezi Yönteminin Fetüse Etkisi

Anestezi; ilaçların etkisi ile veya uteroplental kan akımını etkileyerek yaptığı asfiktik değişiklikler yolu ile neonatal depresyona yol açar (50).

2.3.4 İlaçların Etkisi

Direkt veya annede yaptığı değişikliğin fetüs ve yenidoğana yansması şeklinde olabilir. Opioidler, iv anestezikler, inhalasyon anestezikleri, lokal anestezikler ve betamimetik ilaçlar neonatal depresyona neden olabilir (50).

2.3.5 Anestezik ajanların plasental transferi

İlaçların plasental geçişinde primer yol pasif transferdir. Bu yüzden maternal-fötal konsantrasyon gradyenti, uterus ve umbilikal kan akımı ve ilacın difüzyon katsayısını etkileyen birçok değişken anneye uygulanan ilaçların fötal dolaşıma geçmesi açısından önemlidir. Düşük molekül ağırlığı (<500 dalton), düşük protein bağlanma yeteneği, yüksek lipid çözünürlüğü ve düşük iyonizasyon derecesi yüksek difüzyon katsayısını etkileyen faktörlerdir. Anestezi, analjezi veya sedasyon için kullanılan ajanların çoğu 500 daltondan düşük molekül ağırlıklı, fizyolojik pH'da iyonizasyonu iyi olmayan, rölatif olarak yağda yüksek oranda çözünen, anne kanında proteinlere tam olarak bağlanmayan ve plasentayı kolayca geçebilen ilaçlardır. İlaçlar plasentayı geçer ve fötal dolaşıma umbilikal ven yoluyla ulaşırlar. Plasentadan dönen umbilikal venöz kan ya karaciğeri perfüze eder ya da duktus venozus ile karaciğeri bypass eder. Hepatik ilaç tutulumu, fötal kalp ve santral sinir sistemini ilaçların yüksek dozlarına maruz

kalmaktan korur. Umblikal venöz kanın sağ atriumda dilüsyonu ve foramen ovale ve duktus arteriozus yolu ile şant oluşturması fetal ilaç dağılımını etkiler (50).

İnhalasyon ajanları düşük dozlarda uygulandığında (<1 MAC) ve doğum indüksiyondan sonra 10 dk içinde gerçekleştiğinde çok az fetal depresyona neden olurlar. Anestezi tipiyle ilişkisiz olarak uterus insizyonundan sonra 3 dakikadan uzun sürede çıkarılan bebeklerin APGAR skorları daha düşüktür ve kan gazları asidotiktir (50).

Yenidoğanlar diğer opioidlere göre morfinin respiratuar depresan etkilerine daha duyarlıdır. Meperidinde respiratuar depresyon morfinden daha azdır ve uygulamadan 1-3 saat sonra belirgin olur,. Fentanil plasentayı kolaylıkla geçebilmesine rağmen doğumdan hemen önce intravenöz yüksek dozlarda (> 1 µg/kg) verilmediği sürece minimal neonatal etkileri vardır. Epidural veya intratekal fentanil ve daha az oranda morfin genellikle minimal neonatal etkiler oluştururlar (50).

Kas gevşeticiler yüksek iyonizasyon özelliklerinden dolayı plasentayı geçemezler ve fetus üzerine minimal etkilere neden olurlar. Depolarizan kas gevşetici olan süksinilkolin, kolinesteraz tarafından hızlıca parçalanır ve böylece fetüse ulaşamaz. Roküronyum, panküronyum, atraküryum gibi nondepolarizan kas gevşeticilerin %7-22'si plasentayı geçebilmektedir (50).

Lokal anestezikler zayıf bazik ilaçlar olup plasental transferleri maternal ve fetal pH'ya, proteine bağlanma derecesine ve pKa'larına bağlıdır. Levobupivakain, bupivakain ve ropivakainin lidokaine göre daha fazla proteine bağlanması nedeni ile fetal kan düzeyleri oldukça düşüktür. Klorprokainin plasental transferi en düşüktür, çünkü maternal dolaşımda süratle plazma kolinesterazla yıkılır.

2.3.6 Anestezik Ajanların Uteroplasental Kan Akımına Etkileri

Uterin kan akımını azalttığından ve fetal asidoza yol açtığından dolayı aşırı hiperventilasyondan ($\text{PaCO}_2 < 25$ mmHg) kaçınılmalıdır (36).

Barbitürat ve propofol doza bağımlı olarak maternal kan basıncını düşürerek uterus kan akımında hafif-orta şiddette azalmaya neden olur. Düşük indüksiyon dozu ise, yüzeysel anestezie bağlı uterus vazokonstriksiyon oluşturarak kan akımında

daha da fazla azalmaya neden olur. Ketamin<1,5 mg/kg dozlarda uteroplasental kan akımını değiştirmez (51).

İnhalasyon anesteziikleri kan basıncını ve dolayısı ile uteroplasental kan akımını düşürürler. Fakat 1 MAC'dan düşük konsantrasyonlarda etkileri çok azdır. Halotan ve izofluran uterin arterleri dilate edebilir. Nitröz oksitin etkisi minimaldir. Halotan potent uterin relaksan özelliği nedeni ile obstetrik anestezide nadiren kullanılır (51).

Lokal anesteziiklerin yüksek kan düzeyleri özellikle de lidokain uterus arterlerinde vazokonstriksiyona neden olabilir. Yüksek kan düzeyleri sadece istenmeyen intravasküler enjeksiyonlarda görülür. Spinal ve epidural anestezi arterial hipotansiyondan kaçınılırsa uterus kan akımını azaltmaz (51).

2.3.7 Yenidoğanın Değerlendirilmesi

2.3.7.1 Apgar skorlaması

1953 yılında Virginia Apgar tarafından "Appearance", "Pulse", "Grimace", "Activity" ve "Respiration" kelimelerinin baş harflerinden tanımlanmıştır. Her bir parametre 0,1 veya 2 olarak skorlandırılır ve 10 üzerinden değerlendirilir (36, 52) (Tablo-6). Apgar skoru hem infantın klinik durumunu hem de infantın resustasyona yanıtını değerlendirmede bize yardımcı olur (53).

Tablo-6. APGAR skorlaması

Bulgu	Skor		
	0	1	2
Kalp atım sayısı	Yok	<100/dk	>100/dk
Solunum eforu	Yok	Yavaş, düzensiz	Düzenli, ağlıyor
Kas Tonusu	Gevşek	Hafif fleksiyon	Aktif hareketli
Refleks	Yok	Yüz buruşturma	Ağlama
Cilt Rengi	Tümüyle mavi veya mor	Gövde pembe, ekstremiteler mor	Tüm vücut pembe

Apgar skoru doğumdan sonra 1. ve 5. dakikalarda değerlendirilen beş parametreye dayanır. Bu parametreler kalp hızı, solunum eforu, kas tonusu, refleks ve renkten meydana gelmektedir. Bu beş parametrenin her biri için 0, 1 veya 2 skoru verilir. Total skorun 8-10 puan arası olması bebeğin iyi durumda olduğunu, 4-7 puan arası; bebeğin tehlikede olduğunu, 0-3 puan arası; bebeğin durumunun kötü olduğunu ve acil müdahale gerektiğini gösterir (54).

2.4 OKSİDATİF STRES

2.4.1 Serbest Radikaller

Serbest radikaller orbitalarında bir veya daha fazla eşlenmemiş elektron bulunduran moleküllerdir (55).

Az miktarda serbest radikal oluşumu, bakterilerin nötrofiller tarafından oksijen radikalleri ile öldürülmesi gibi bazı durumlarda organizmaya yararlı olabilir. Bunun yanında fazla miktarda serbest radikal oluşumu sonucu oluşan oksidatif stres ise hücrede DNA, proteinler, lipitler, karbonhidratlar ve enzimlerin zarar görmesine yol açabilir (56, 57).

Serbest oksijen radikalleri (SOR) başta aerobik solunumun zararlı bir ürünü olarak biyologların dikkatini çekmiş olsada, şuanda birçok hücre içi haberleşmede sekonder mesajcı olarak önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir (58).

Biyolojik sistemlerdeki serbest oksijen radikalleri (SOR); süperoksit anyonu ($O_2^{\bullet -}$), hidroksil radikali ($OH^{\bullet}$), peroksil radikali ($ROO^{\bullet}$) ve radikal olmayan hidrojen peroksit (H_2O_2) gibi serbest radikaller oksidatif stresin en önemli nedenlerini oluşturlar (59).

Halojen atomlar, oksijen metabolizması ara ürünleri olan oksijen türleri, Cl veya Br gibi tek atomlu yapılar, Na, K gibi alkali metal atomları, bir orbitalinde tek elektron bulunduran NO, NO_3 gibi atom kombinasyonları radikaller olarak sınıflandırılmaktadır (60).

Serbest radikaller başlıca 3 yolla oluşur

1. Kovalent bağların homolitik bölünmesiyle; Kovalent bağlı molekülün bölünmesi sonrası molekülün her bir parçasında bir ortak elektrondan kalır.
2. Normal bir molekülün elektron kaybetmesiyle; Radikal özelliği bulunmayan bir molekülden tek bir elektron kaybindan sonra dış orbitalde ortaklanmamış elektron kalarak radikal formu oluşur.
3. Normal bir moleküle elektron transferiyle; Radikal özelliği bulunmayan bir molekül tek elektron alarak dış orbitalinde ortaklanmamış elektron içeren radikal formuna dönüşür (61, 62).

Mitokondri, ER, sitozol ve nükleer membranların hepsi serbest oksijen radikalleri (SOR) kaynağı olarak gösterilmiştir. Hücrel metabolizmada üretilen serbest radikaller çoğunlukla mitokondride elektron transportu sırasında üretilirler (63, 64). Yaşlanma ve değişik stres durumlarında peroksizomlar da SOR kaynağı olabilirler (65).

Serbest radikaller, serbest oksijen radikalleri (SOR), reaktif nitrojen partikülleri (RNP) ve diğer reaktifler olmak üzere üç gruba ayrılır (56). Biyolojik sistemlerdeki en önemli serbest radikaller oksijenden oluşan radikallerdir (66).

Tablo-7. Biyolojik Önemi Olan Bazı Serbest Radikaller

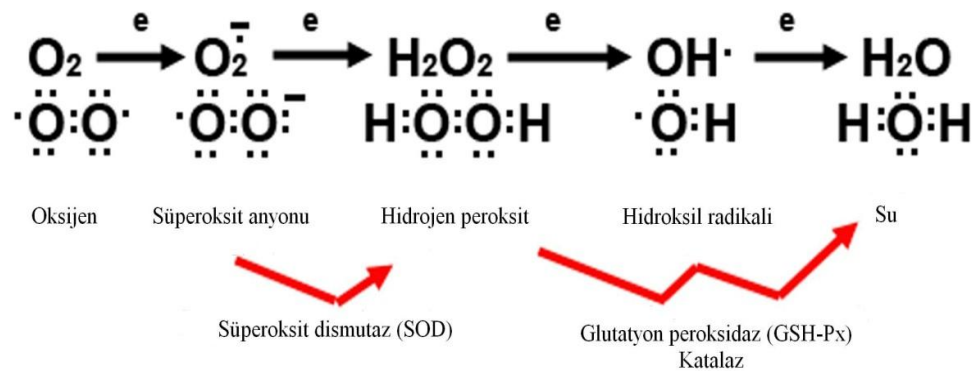
Radikaller	Radikal olmayanlar
Süperoksit, $O_2^{\cdot-}$	Hidrojen peroksit, H_2O_2
Hidroksil, $OH^{\cdot}$	Hipokloröz asit, $HOCl$
Peroksil, RO_2	Ozon, O_3
Alkoksil, RO	Singlet oksijen, $O^{\cdot}$
Hidroperoksit, HO_2	Peroksinitrit, $ONOO^{\cdot}$
Nitrik oksit, NO	Hidroperoksid, $L(R)OOH$

2.4.2 Serbest Oksijen Radikalleri (SOR)

Aerobik canlılar yaşamak için oksijene ihtiyaç duyarlar. Normal metabolizma sırasında oksijen kullanımına bağlı olarak Serbest oksijen radikalleri (SOR) meydana gelir. Bunların bazıları da hücreler ve dokular üzerinde yıkıcı ve toksik etkilere sahiptir (63).

Serbest oksijen radikalleri (SOR) terimi hem serbest radikaller hem de onların radikal olmayan ara ürünleri için kullanılmaktadır. süperoksit anyonu ($O_2^{\cdot-}$), hidroksil radikali ($OH^{\cdot}$), peroksil radikali ($ROO^{\cdot}$) ve radikal olmayan hidrojen peroksit (H_2O_2) oksijenden oluşan önemli serbest radikallerdir(1).

Fizyolojik seviyelerdeki Serbest oksijen radikalleri (SOR) transkripsiyonu düzenlerler, sinyal molekülleri olarak görev yaparlar ve patojen enfeksiyonlara karşı savunmada yer alırlar.(67) Oksijen Serbest oksijen radikalleri (SOR) oluşumunda büyük rol oynar, çünkü oksijen çiftlenmemiş elektronlara sahiptir. Oksijen bir elektron alınca oldukça reaktif bir anyon olan süperoksite dönüşür. Süperoksit dismutaz enzimi süperoksit anyonunu hidrojen peroksite çeviren dismutasyon reaksiyonunu katalizler. Hidrojen peroksit glutatyon peroksidaz (GSH-Px) ve katalaz enzimleriyle çok daha radikal olan hidroksil radikaline ve en son olarak suya katalizlenir (68) (Şekil-9).



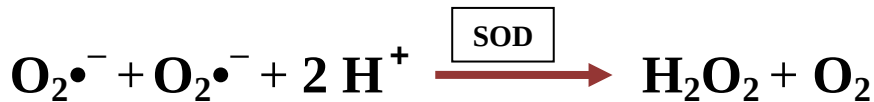
Şekil-8. Serbest oksijen radikallerinin (SOR) formasyonu ve eliminasyonu

Organizmada fagositer sistemin elemanları olan nötrofil, monosit, makrofaj ve eozinofillerin yaptıkları fagositoz sonucunda, bir takım kemoterapötiklerin ve antibiyotiklerin kullanımı, iyonize ve non-iyonize radyasyona maruz kalma, sıcak ve soğuğa maruziyet, travma, sigara kullanımı, fizyolojik yaşlanma, hava kirliliği, solventler, anestezi uygulamaları ve aromatik hidrokarbon içeren yiyeceklerin tüketilmesi sonucu serbest radikaller oluşur. Ayrıca hücre içinde gerçekleşen küçük moleküllerin (katekolamin, flavinler) oksidasyonunda ksantin oksidaz gibi çözünebilir enzim ve proteinlerle, peroksizomlarla, mitokondrial elektron transportu, endoplazmik retikulum ve nükleer membran elektron transport sistemi ile de serbest radikaller oluşur (69).

Bu oksijen metabolizması ürünleri enzimatik (süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz) ve enzimatik olmayan (glutatyon, vitamin A, C, E, melatonin, albumin, bilirubin, ürik asit vb.) hücrel savunma mekanizmaları ile uzaklaştırılır (70).

2.4.2.1 Süperoksit Anyonu($O_2^{\bullet-}$)

ETZ (Elektron transport zinciri) nin primer görevi oksidatif fosforilasyon yoluyla ATP sentezidir. Mitokondri nin iç membranında bulunan ETZ bir dizi elektron taşıyıcı enzimden meydana gelir.(71) Mitokondri ETZ deki kompleks I ve III'ten süperoksit üretir ve süperoksiti hem mitokondri matriksine hem de mitokondrinin iki zarı arasındaki boşluğa salar(72). Moleküler oksijene bir elektron bağlanmasıyla oluşan süperoksit anyonu bir serbest radikal olmasına rağmen çok reaktif değildir. Ancak H_2O_2 kaynağı olması ve geçiş metallerini indirgeyebilmesinden dolayı oldukça önemlidir. İki molekül süperoksit ($O_2^{\bullet-}$), proton alarak hidrojen peroksit (H_2O_2) ve moleküler oksijene dönüşür (57) (Reaksiyon-1).



Reaksiyon-1. Süperoksit anyonunun süperoksit dismutaz enzimi ile eliminasyonu

Süperoksit anyonu primer serbest oksijen radikali (SOR) olarak kabul edilir ve diğer moleküllerle reaksiyona girerek sekonder serbest oksijen radikalleri (SOR) meydana getirebilir. Süperoksit anyonu hem indirgeyici hem de okside edici faktör olarak rol oynayabilir; redüksiyonla moleküler oksijen üretilirken, oksidasyonla hidrojen peroksit (H₂O₂) üretilir (73) (Reaksiyon-2).



Reaksiyon-2. Süperoksit anyonunun oksidasyon ve redüksiyondaki rolü

Memeli hücrelerinde total oksijenin çok az bir kısmı süperoksit yapımı için kullanılır. En önemli süperoksit üretim yolu mitokondri solunum zinciri ve “hem” oksidasyonudur. Mitokondri aldığı O₂ nin % 95’ni sitokrom oksidazın yer aldığı bir süreç ile basamak basamak 4 adet elektron ekleyerek suya indirger. Süperoksit oluşumunun mümkün olduğu diğer bir önemli yol ise hem oksidasyonudur. Deoksihemoglobin içerisindeki hem demiri ferröz duruma (Fe II) indirgenir, fakat oksijen bağlandığında ferröz iyon ile oksijen arasında bir elektronun yeniden konumlandığı kararsız bir yapı oluşur (74) (Reaksiyon-3).



Reaksiyon-3. Hem oksidasyonu

Sonuçta oksijene bağlı Fe⁺² ve süperokside bağlı Fe⁺³ meydana gelir. Bazen oksihemoglobin ayrışmaya gider ve süperoksit anyonunu bırakır:



Reaksiyon-4. Methemoglobin oluşumu

Fe^{+3} içeren hemoglobin methemoglobin olarak adlandırılır ve oksijen bağlayamaz. Hergün eritrositlerdeki hemoglobinin yaklaşık %3'ü oksidasyona uğrar.

Ayrıca süperoksit anyonu üretebilen birkaç oksidatif enzim daha vardır: dihidrorotat dehidrogenaz, aldehit oksidaz, ksantin oksidaz. Özellikle ksantin oksidaz, hipoksantini ve ksantini ürik asite çevirerek bivalent ve nonovalen oksijen redüksiyonuna neden olur. Bu da hidrojen peroksit ve hiperoksit anyonu üretimine yol açar (74).

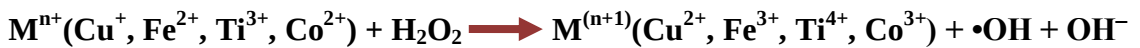
2.4.2.2 Hidroksil Radikali ($\bullet\text{OH}$)

Hidroksil radikali çok yüksek oksidan güce sahiptir ve bu da onu çok tehlikeli hatta muhtemelen en reaktif radikal haline getirir. İn-vivo yarı ömrü çok kısadır (10^{-9}sn) (75). Hidroksil radikali oluşur oluşmaz elimine edilir, yoksa karşılaştıkları ilk molekül ile reaksiyona girebilirler. Bu onların aşırı reaktivitesine bağlıdır. Hidroksil radikali, çoğunlukla Haber-Weiss reaksiyonu ile fazla miktarda süperoksit anyonu ve hidrojen peroksit üretimi olunca meydana gelir (74).



Reaksiyon-5. Haber-Weiss reaksiyonu

Ayrıca farklı mekanizmalarla da OH^- üretilebilir. İyonize radyasyonun suyu ayrıştırması sonucu $\bullet\text{OH}$ ve hidrojen atomları ile alkilhidroperoksitlerin fotofilik ayrışması meydana gelir (76). İn-vivo olarak metallerin katalizlediği Fenton reaksiyonu ile hidrojen peroksitten çok büyük miktarda $\bullet\text{OH}$ meydana gelir.



Reaksiyon-6. Fenton Reaksiyonu

Fenton Reaksiyondaki M^{n+} geçici bir metal iyonudur. Fenton reaksiyonu ile en fazla hidroksil radikali oluşumu M^{n+} demir olduğu zaman meydana gelir (76, 77). Hemokramatozis, B-talasemi, hemodiyaliz gibi vücut demir yükünün fazla olduğu

durumlarda yüksek miktarda “ulaşılabilir serbest demir” vardır ve bu yıkıcı etkilere sahiptir (74).

OH^- ’in sebep olduğu en temel biyolojik hasar lipid peroksidasyon olayıdır. OH^- membran fosfolipitlerinin doymamış yağ asit yan zincirlerine hücüm ederek yüzlerce yağ asitlerinin yan zincirlerini lipid hidroperoksitlere dönüştürür. Membranda lipid hidroperoksitlerinin birikimi sonucu membran fonksiyonunu bozulur. Peroksil radikaller ve sitotoksik aldehytler, membran proteinlerinde çok ciddi hasara neden olurlar ve membrana bağlı bazı enzimleri ve reseptörleri inaktive ederler (78-80).

OH^- DNA ve RNA’da bulunan pürin ve pirimidin bazlarına katılarak radikal oluşumuna neden olurlar. Bir dizi reaksiyona katılabilen OH^- radikalleri DNA’nın baz ve şekerlerinde ciddi hasarlar ve DNA iplik kırılmalarına neden olurlar. Hasar çok fazla olursa hücre sel koruyucu sistemler tarafından tamir edilemeyebilir ve bunun sonucunda mutasyonlar ve hücre ölümleri meydana gelir (81, 82).

2.4.2.3 Singlet Oksijen

Singlet oksijen ortaklanmamış elektronu olmadığından radikal olmayan bir reaktif oksijen türü olup oksijenin yüksek enerjili ve mutajenik bir formudur. Oksijenin eşleşmemiş elektronlarından birinin verilen enerji sonucu bulunduğu orbitalden başka bir orbitale veya kendi spin yönünün tersine yer değiştirmesi sonucunda meydana gelir (60, 83, 84).

Singlet oksijen in vivo olarak sitokrom P450, endoperoksit sentetaz ve myeloperoksidaz reaksiyonlarıyla oluştuğu gibi iyonize radyasyonla da oluşabilir. Serbest radikal reaksiyonları sonucunda meydana gelebildiği gibi serbest radikal reaksiyonlarına da yol açabilir (85). Hidrojen trioksitin su içerisinde spontan ayrışması veya hidrojen peroksitin hipoklorit ile reaksiyona girmesi gibi kimyasal süreçlerle de üretilabilir (74).

Singlet oksijenin delta ve sigma olmak üzere iki formu bulunmaktadır. Biyolojik olarak en önemli olan formu delta singlet oksijendir (61, 86, 87). Her iki singlet oksijen formunda da oksidasyon özelliği büyük ölçüde artar ve singlet oksijen direk olarak proteinleri, DNA ve lipitleri okside eder (74).

2.4.3 Serbest Radikallerin Yol Açtığı Hasarlar

Serbest radikaller, genelde iç ve dış etkenlere bağlı olarak üretimlerindeki artış ve antioksidan sistemin yetersizliğine bağlı olarak membran lipidleri, proteinler, karbonhidratlar ve DNA'ya önemli zararlar verebilirler. Bu zararlar hücrenin cinsine, maruz kalınan strese ve şiddetine bağlı olarak toksik, mutajenik veya karsinojenik olabilir (57, 88, 89).

2.4.3.1 Lipitler Üzerine Etkileri

Serbest radikallerin zararlı etkilerinden en fazla etkilenen yapı membran lipitleridir (61). Hücre membranında bulunan kolesterol ve yağ asitlerinin doymamış bağları serbest radikallerle kolayca reaksiyona girerek peroksidasyona neden olurlar. Böylece membran akışkanlığında bozulma ve permeabilite değişiklikleri meydana gelir (60, 89, 90).

Peroksidasyon, metilen grubundan bir hidrojen atomunu yerinden çıkaran herhangi bir radikal türü tarafından başlatılabilir. Oksijen peroksil radikalini oluşturmak için karbon radikaline eklenir ve sonuçta diğer lipit molekülünden bir H atomunu çıkararak lipit hidroksili oluşturur. Siklik peroksitler yeniden düzenleme sonucunda endoperoksitlere, daha ileri derecede oksidasyon sonucunda ise melandialdehit (MDA) dönüşebilir (91, 92). MDA hücre membranlarında iyon alışverişine etki ederek bileşiklerin çapraz bağlanmasına yol açar. Buna bağlı olarak iyon geçirgenliğinin ve enzim aktivitelerinin değişimi gibi olumsuz sonuçlar meydana gelir (93).

2.4.3.2 Proteinler Üzerine Etkileri

Proteinlerin serbest radikal hasarlarından ne kadar etkileneceği proteinin hangi aminoasitlerden oluştuğuna bağlıdır. Doymamış bağ ve sülfür içeren moleküllerin serbest radikallerle reaktivitesi daha fazla olduğundan triptofan, tirozin, fenilalanin, histidin, metionin ve sistein gibi aminoasitleri içeren proteinler serbest radikallerden kolaylıkla etkilenebilmektedirler (57, 94).

Serbest radikallerin meydana getirdiği hasarlardan *hem* proteinleri de büyük ölçüde etkilenirler. Özellikle oksihemoglobin süperoksit ve hidrojen peroksit ile reaksiyona girerek methemoglobini oluşturur (95).

Proteinlerin tiyol gruplarının oksidasyonu, enzim fonksiyonunda kayıplara, membran iyon ve metabolit transportunda aksamalara ve kontraktıl fonksiyonlarda bozulmalara neden olmaktadır (96).

Serbest radikaller proteinler üzerinde aminoasitlerin modifikasyonu, proteinlerin fragmentasyonu, proteinlerin agregasyonu ve çapraz bağlanmalar gibi başlıca değişikliklere neden olmaktadır (92).

2.4.3.3. Karbonhidratlar Üzerine Etkileri

Serbest radikallerin etkisiyle, monosakkaritlerin otooksidasyonu sonucu hidrojen peroksit, peroksit ve okzoaldehid yapısında ürünler meydana gelir. Okzoaldehidler, DNA, RNA ve proteinlere bağlanabilme ve aralarında çapraz bağ oluşturabilme özelliklerinden dolayı antimitotik etki gösterirler. Bu yüzden kanser ve yaşlanma gibi olaylarda etkili oldukları düşünülmektedir (97).

2.4.3.4. DNA Üzerine Etkileri

İyonize edici radyasyonla oluşan serbest radikallerin mutajenik etkileri nedeniyle DNA üzerinde önemli hasarlara yol açtığı bilinmektedir (98, 99). OH⁻ aromatik halkaya katılma özelliği gösterdikleri için DNA ve RNA'da bulunan pürin ve pirimidin bazlarına katılarak radikal oluşumuna neden olurlar. Bir dizi reaksiyona katılabilen OH⁻ radikalleri DNA'nın baz ve şekerlerinde ciddi hasarlar oluşturur ve DNA iplik kırılmalarına yol açarlar. Hasar çok fazla olursa hücre koruyucu sistemler tarafından tamir edilemeyebilir ve bunun sonucunda mutasyonlar ve hücre ölümleri meydana gelir (81, 82). Singlet oksijen nükleik asitlerle daha az tepkimeye girer. Süperoksit anyonu güçlü bir oksitleyici olduğu için guanin gibi yüksek elektron yoğunluklu bölgeler içeren moleküllerle daha kolay tepkimeye girerler (100). Ayrıca aktive olmuş nötrofillerden salınan hidrojen peroksit, membrandan geçerek hücre çekirdeğinde hasarlara yol açabilmektedir (61, 84, 98).

2.4.4 Antioksidan Savunma Sistemleri

Normal fizyolojik şartlarda, hücreler oluşan serbest radikallerin belirli bir düzeyin altında tutulması ve neden oldukları oksidatif hasarların önlenmesi için enzimatik ve nonenzimatik antioksidan savunma sistemlerine sahiptirler. Hücreler bu sayede serbest radikallerden ve lipid peroksidasyonundan korunurlar (101-103).

Enzimatik savunma sistemleri özellikle serbest oksijen radikalleri (SOR) ve bunların ara ürünlerini ortadan kaldırma, nötralize etme ya da süpürme yeteneğine sahip molekülleri içerirler (104).

Antioksidanlar etkilerini başlıca iki şekilde gösterirler;

- 1- Serbest radikal oluşumunun engellenmesi
 - a. Başlatıcı reaktif türevleri uzaklaştırarak
 - b. Oksijeni uzaklaştırarak yadakonsantrasyonunu azaltarak
 - c. Katalitik metal iyonlarını uzaklaştırarak
- 2- Oluşan serbest radikallerin etkisiz hale getirilmesi
 - a. Toplayıcı etki: Serbest oksijen radikalleri (SOR) etkileyerek onları tutmaya ve daha az reaktif başka moleküllere çevirmeye yönelik etki (enzimler).
 - b. Bastırıcı etki: Serbest oksijen radikalleri (SOR) ile etkileşip onlara bir proton ekleyerek aktivite kaybına neden olan etki (flavonoidler, vitaminler).
 - c. Onarıcı etki
 - d. Zincir kırıcı etki: Serbest oksijen radikalleri (SOR) ve zincirleme reaksiyon başlatacak olan diğer maddeleri kendilerine bağlayıp reaksiyon zincirini kırarak fonksiyonlarını önleyici etki (hemoglobin, seroplazmin, mineraller, vitaminler)(3, 105).

Çeşitli özellikteki serbest radikaller için hidrofilik ve lipofilik antioksidanlara ihtiyaç vardır. Hidrofilik özellikteki antioksidanlar sitozol ve ekstrasellüler sıvılarda, lipofilik özelliktekiler ise membranda ve lipoproteinlerde yer alırlar (106).

Antioksidanlar enzimatik ve nonenzimatik antioksidanlar olarak sınıflandırılırlar. Hücrese seviyede etkili olan enzimatik antioksidan sistemler arasında süperoksit dismutaz (SOD), katalaz, glutatyon proksidaz (GSH-Px) yer alır. Bu birincil savunma enzimlerinden başka dolaylı olarak antioksidan sistem içinde yer alan glutatyon redüktaz (GSH-Rd) ve glukoz-6-fosfat dehidrojenaz (G6PD) enzimleri de vardır. Bunlara da ikincil antioksidan enzimler denilmektedir. Non enzimatik antioksidan savunma sistemleri ise başlıca glutatyon (GSH), vitamin A, C, E, melatonin, albümin, bilirubin, ürik asit vb. den oluşmaktadır (60).

2.4.4.1 Enzimatik Antioksidanlar

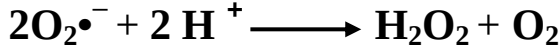
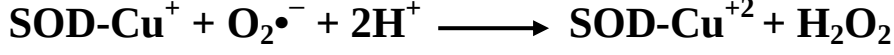
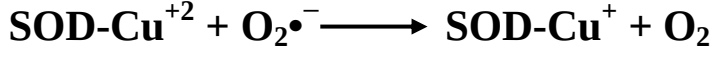
Süperoksit Dismutaz (SOD):

Endojen olarak üretilir ve organizmayı oluşturan her hücre için esansiyel bir enzimdir. SOD süperoksit radikallerinin katalitik olarak hidrojen peroksit ve moleküler oksijenedönüşümünü katalizleyen ve lipid peroksidasyonu inhibe eden bir metalloenzimdir (107).

Normal metabolizma sırasında hücreler tarafından yüksek oranda süperoksit radikali üretilmesine rağmen intrasellüler süperoksit miktarı süperoksit dismutaz (SOD) enzimi sayesinde düşük tutulmaktadır. Membrandan geçemeyen süperoksit radikali reaksiyon sonunda membrandan geçebilen hidrojen peroksit'e dönüşmektedir (Bkz. Reaksiyon-1). Hidrojen peroksit, geçiş metalleri iyonlarının varlığında Fenton ve Haber-Weiss reaksiyonları ile oldukça reaktif olan hidroksil radikallerine dönüşebilmektedir. Bu nedenle SOD aktivitesindeki artışın oluşturabileceği aşırı H_2O_2 birikmesinin ancak CAT ve GSH-Px enzimlerinin artan aktiviteleri ile kontrol edilebileceği ileri sürülmektedir. Süperoksit dismutazlar, merkezlerinde bulunan geçiş metallerine göre, Cu/Zn-SOD, Mn-SOD ve Fe-SOD olmak üzere üç sınıfa ayrılır (102, 108, 109).

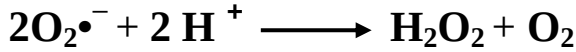
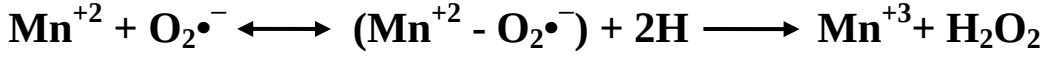
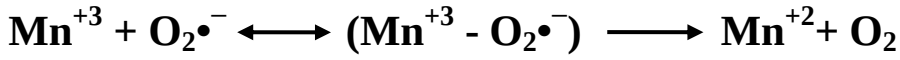
Cu/Zn-SOD Hayvan hücrelerinde daha çok sitosolde yerleşmekle beraber lizozomlarda, çekirdekte ve iç ve dış mitokondrial membran boşluklarında bulunmaktadır. Cu/Zn-SOD enziminde bulunan bakır iyonları oksidasyon ve

redüksiyona uğrayarak dismutasyon reaksiyonlarında görev alırken, çinko enzimin stabilizitesinde önemlidir (109).



Reaksiyon-7. Cu/Zn-SOD enziminin katalizlediği dismutasyon reaksiyonu

İlk kez *Echerichia coli*'den izole edilen Mn-SOD'un, Cu/Zn-SOD'dantamamen farklı olduğunu ortaya konmasına rağmen Cu/Zn-SOD'lar ile aynı reaksiyonu katalize ettiği bilinmektedir(102, 109) Mn-SOD esas olarak mitokondriyal bir proteindir (110).



Reaksiyon-8. Cu/Zn-SOD enziminin katalizlediği dismutasyon reaksiyonu

pH 7.0'da Mn-SOD ile Cu/Zn-SOD' ların süperoksiti dismutasyon oranı aynıdır, fakat yüksek pH'larda Mn-SOD'un süperoksiti dismutasyon oranı Cu/Zn-SOD'dan daha azdır. Ayrıca Mn-SOD'lar ısı ve kimyasallara karşı daha dayanıksızdır (109).

Katalaz (CAT)

Katalaz (CAT) atif kısmında dört tane ferrihem grubu (Fe^{3+} -protoforfilin) bulunduran bir hemoproteindir. Her alt ünite aynı zamanda enzimi kendi substratı H_2O_2 ye karşı koruyan ve etkinliğini artıran NADPH içerir (57, 102). Esas olarak peroksizom

denen hucre organellerinde bulunan katalaz, hidrojen peroksidin su ve molekuler oksijene dönüşümünü sağlar (111).

SOD aracılığıyla oluşan H_2O_2 bir radikal olmamasına karşın, Cu ve Feiyonlarının katalizörlüğünde Fenton reaksiyonu ile H_2O_2 den en reaktif oksijen türüolan hidroksil radikalini meydana getirdiği için önemlidir (112).

Katalaz, kataliz görevini iki farklı yolla gerçekleştirir

- 1- H_2O_2 in parçalanması (katalitik reaksiyon)
- 2- Alifatik alkollerin peroksidasyonu (peroksidik reaksiyon)

Katalaz, SOD a benzer bir dismutasyon mekanizması ile hidrojen peroksiti suve moleküler oksijene parçalayarak biyolojik sistemleri H_2O_2 'nin zararlarından korurlar (57, 60).

Glutasyon Peroksidaz (GSH-Px)

Glutasyon peroksidaz, elektron kaynağı olarak glutasyonu kullanarak hidrojenperoksit ve organik hiperoksitlerin indirgenmesinden sorumlu bir enzimdir. Mitokondri, sitozol ve hücre membranlarında bulunur (113).

Glutasyon peroksidazlar (GPx) selenyum bağımlı bir enzim grubudur. Sitozolik GPx, plazma GPx, fosfolipid hidroperoksit PHGPx ve gastrointestinal GPx-GI olmak üzere dört GPx izoformu gösterilmiştir. Tüm GPx lar çalışabilmek için kofaktör olarak GSH ya ve sekonder enzim olarak glutasyon redüktaz ve glukoz-6-fosfat dehidrogenaza(G-6-PDH) ihtiyaç duyarlar. G-6-PDH glutasyonun geri dönüşümü için NADPH üretir (114).

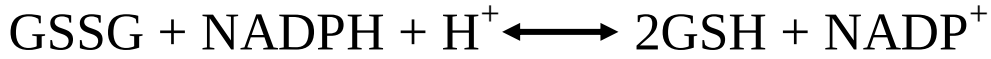


Reaksiyon-9. Hidrojen peroksitin GPx in katalizlediği reaksiyon ile yıkılması

Se-GSH-Px ler, H₂O₂'de dâhil çeşitli hidroperoksitlerin yıkımını, GSH'ın oksidasyonu yoluyla katalizler (Reaksiyon-8). Okside glutatyon (GSSG) ise GSH-Rd enzimi yardımıyla tekrar GSH'a indirgenir (60) (Reaksiyon-9).

Glutatyon Redüktaz (GSH-Rd)

Hidrojen peroksitin detoksifikasyonu reaksiyonunda okside formuna dönüşen glutatyonun tekrar kullanılabilmesi için redükte GSH a dönüştürülmesi gerekmektedir. Glutatyon redüktaz NADPH varlığında glutatyon disülfiti tekrar redükte glutatyon (GSH) çevirir (58) (Reaksiyon-9).



Reaksiyon-10. Okside glutatyonun GSH-Rd enzimi ile redükte GSH a dönüşümü

Glutatyon-S-Transferaz (GST)

GST'ler iki protein alt biriminden oluşmaktadır. Genel olarak 3 sitozolik ve bir de mikrozomal olmak üzere 4 ana gruba ayrılırlar. Organizmaya giren xenobiotiklerin biyotransformasyonunda önemli rol oynamaktadırlar. GST'ler, başta araşidonik asit ve linoleat hidroksiperoksitleri olmak üzere lipid hidroperoksitlere karşı Se-bağımsız glutatyon peroksidaz aktivitesi gösterirler (115).

2.4.4.2 Enzimatik Olmayan Antioksidanlar

Glutatyon (GSH)

Çok önemli bir antioksidan olan glutatyon, glutamik asit, sistein ve glisinden meydana gelen düşük molekül ağırlıklı bir tripeptiddir (60). Hücrede en fazla sitozol, mitokondri ve nükleusta bulunur. Hücre içi glutatyonun büyük bir kısmı indirgenmiş olarak (tiyol), daha az bir kısmı da okside glutatyon (GSSG) formunda bulunur (60, 116, 117).

GSH ya antioksidan özelliğini tiyol grubu sağlar. Glutatyon hidroksil vesinglet oksijen gibi serbest oksijen radikallerinin (SOR) temizleyicisi olmakla beraber, diğer

serbest radikaller ve peroksitlerle reaksiyona girerek hücreyi oksidatif hasarlara karşıkorurlar. Bundan başka proteinlerdeki –SH gruplarını redükte halde tutarak proteinve enzimlerin inaktivasyonunu engellerler (58).

Potansiyel olarak bazı zehirli ksenobiyotikler GSH ile konjuge olmadıklarında hücre proteinleriyle kovalent bağ oluşturarak DNA, RNA ve proteinlere zarar verebilirler. Bu ksenobiyotiklerin GSH ile reaksiyonları tiyoeter(merkaptürik asit ve N-asetil sistein türevleri) oluşumu ile sonlanır ve bu ürünleridrarla dışarı atılırlar (60, 117).

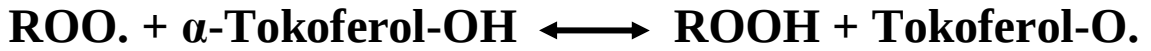
Ayrıca GSH, mebran geçirgenliğinin sağlanması, protein konformasyonu ve enzim aktivitesinin ayarlanması gibi görevlerde de rol almaktadır (118).

Vitamin E (Tokoferol)

İlk olarak 1922 yılında izole edilen e vitamini, α , β , γ , δ -tokoferol olarakadlandırılan bileşiklere verilen genel bir isimdir. Bu bileşikler arasında doğal dağılımolarak ve biyolojik aktivitesi en yüksek olan α -tokoferoldür. Yapısında bulunanfenolik hidroksil grubu içeren aromatik halka vitaminin aktif kısmını oluşturur. Membranca zengin olan mitokondri ve mikrozom gibi yapılarda yoğun olarakbulunmaktadır. Bitkisel yağlar ve tohumlar vitamin E bakımından oldukça zengindirler (60, 119).

α -Tokoferol, süperoksit, hidroksil, singlet oksijen, lipid peroksil radikalleri ve diğer bazı serbest radikallerin temizlenmesinde rol oynar. Lipit peroksidasyonunun erken safhalarında membranda serbest radikaltoplayıcı etkisiyle, hücre membranında bulunan doymamış yağ asitlerini (PUFA)serbest radikallerin zararlı etkilerinden koruyarak, lipit peroksidasyonuna karşı ilksavunma hattını oluşturur (106, 120).

α -Tokoferolün OH grubundaki H atomu kolayca uzaklaştırılabildiği için lipitperoksidasyonu sırasında oluşan peroksil ve alkoksil radikalleri komşu bir yağ asidiile birleşmeden doğrudan α -tokoferol ile birleşir. Bu olay zincir reaksiyonunusonlandırdığı için lipit peroksidasyonu da sonlanmış olur. α -Tokoferol bu etkisindendolayı zincir kırıcı bir antioksidan olarak adlandırılır (60, 106).



Reaksiyon-11. Serbest radikallerin α -tokoferol aracılığı ile eliminasyonu

Reaksiyon sonucunda α -tokoferol yine bir radikal olan tokoferol-O $\cdot$ (kromonoksil) radikalini oluşturur. Bu radikal zayıf bir reaktiviteye sahip olduğu için lipid peroksidasyonu devam edemez (60, 106).

GSH-Px ve α -tokoferol birbirlerini tamamlayıcı bir antioksidan etki gösterirler. α -Tokoferol peroksitlerin oluşumunu engellerken, GSH-Px oluşmuş olan peroksitleri ortadan kaldırır (60).

Vitamin C (Askorbik asit)

Vitamin C kapalı formülü $\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_6$ olan bir katekolaktondur. Organizmada birçok hidroksilasyon reaksiyonunda indirgeyici olarak görev yapar. Askorbik asit semihidroaskorbat radikal ara ürünü aracılığıyla kolaylıkla dehidroaskorbik aside okside olur. Süperoksit ve hidroksil radikalleri ile kolaylıkla reaksiyona girerek bu radikallerin temizlenmesinde görev yapar (60).

Askorbik asitin diğer bir özelliği de antioksidan özelliğinin yanı sıra oksidan olarak da görev yapmasıdır. Askorbik asit ferrik demiri ferröz demire indirger, böylece fenton reaksiyonunda H_2O_2 ile etkileşmeye uygun olan ferröz demir oluşur. Reaksiyon sonucunda ise süperoksit radikalinin oluşmasına yol açtığından dolayı bir prooksidan olarak değerlendirilir (73).

Vitamin A

A vitaminin metabolik ön maddesi olan β -karoten son derece güçlü bir singletoksijen temizleyicisidir. Ayrıca hidroksil, peroksil ve alkoksil radikalleri ile doğrudan reaksiyona girerek lipid peroksidasyon zincir reaksiyonunun önlenmesinde rol alır. β -Karoten düşük oksijen seviyelerinde etkili olduğundan daha yüksek oksijen seviyelerinde etkili olan Vitamin E'nin antioksidan etkisinin tamamlayıcısıdır (121).

Melatonin

Pineal bez hormonu olan melatonin (N-asetil-5 metoksitriptamin), vücuttaki birçok oksijen ve nitrojen kökenli reaktanları direk olarak temizler, antioksidan enzimleri stimüle eder, ETZ nin etkinliğini arttırır, böylece elektron kaçağını ve serbest radikal oluşumunu azaltır, ATP üretimini arttırır. Bu şekilde mitokondrinin bütünlüğünü korur ve hücrenin fonksiyonu ve yaşamını devam ettirir. Sonuçta melatonin son derece reaktif radikalleri direk temizler. Lipofilik olması nedeniyle hemen tüm hücre organellerine ve birçok dokuyakolaylıkla girip daha geniş bir alanda etki gösterebilir, hücre çekirdeğine girerek DNA'yı oksidatif hasarlara karşı koruyabilir (122).

Bilirubin

Hem proteinlerinin yıkım ürünü olan bilirubin aynı zamanda etkili bir lipitantioksidandır. Peroksil radikallerini etkileyerek zincir kırıcı bir etki gösterir (123).

Albumin

Plazmanın zincir kırıcı antioksidan etkisine yol açan plazma sülfhidrilgruplarının majör bileşenidir. Hipokloröz asidin güçlü bir temizleyicisidir (86).

3. MATERYAL VE METOD

Çalışmamıza Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik kurulundan Etik kurul onayı (44 nolu 26.04.2013 tarihli) alınarak Ocak – Haziran 2014 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğinde elektif sezaryen endikasyonu konulan, önceden çalışma ile ilgili bilgi verilip yazılı ve sözlü onamları alınan 60 olgu dâhil edilmistir. Ayrıca normal vajinal yolla doğum yapan 30 olgu yine onamları alınarak çalışmaya dâhil edilmiştir. Bu çalışma Dicle Üniversitesi Bilimsel Arştırmalar Projeleri Koordinatörlüğü (DÜBAP) tarafından desteklenmiştir.

Gönüllülerin araştırmaya dâhil edilme kriterleri

- Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde yatan elektif sezaryen endikasyonu konulan
- 18-40 yaş aralığında,
- 38-40 gebelik haftasında,
- ASA I-II grubu

Gönüllülerin araştırmaya dâhil edilmeme kriterleri

- Diabetes Mellitus,
- Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH),
- Lokal anestezi alerjisi,
- Koagülasyon anormalliği (rejyonel anestezi grubu),
- Karaciğer hastalığı,
- Böbrek yetmezliği (kreatinin düzeyi 2,5 mg ve üzeri),
- Preeklamsi, Eklamsi, HELLP sendromu
- Acil sezaryan operasyonu endikasyonu konulan hastalar
- Plesanta yapışma anomalisi olan
- Daha önce anomali çocuk sahibi olan hastalar,
- Fötal anomali ve gelişme geriliği tespit edilen hastalar
- Sigara, madde ve ilaç kullanımı öyküsü olan hastalar,
- Morbit obez olan hastalar

- Çalışmaya katılmayı kabul etmeyen hastalar çalışma dışı bırakıldı

Kliniğimizde rutin olarak yapılan uygulamalarımıza göre; sezaryen operasyonu endikasyonu ile anestezi uygulanacak olan hastalarda, eğer tıbbi bir endikasyon yoksa, anestezi tercihi hastalara bırakılmaktadır. Bu çalışmada da hastaların anestezi yöntemi konusundaki seçimleri (tıbbi zorunluluk olmamak kaydıyla) kendilerine bırakıldı.

Çalışmamızda anneden ve bebek kordonundan alınacak kan örneklerinde oksidatif stres parametreleri incelenerek her iki anestezi yöntemi arasında bir fark olup olmadığının araştırılması amaçlandı.

Operasyon odasına alındıktan sonra tüm olgulara; elektrokardiyografi (EKG), sistolik arter basıncı (SAB), diastolik arter basıncı (DAB), ortalama arter basıncı (OAB) ve periferik oksijen saturasyonu (SPO₂) monitörizasyonu uygulandı.

Tüm anestezi uygulamaları uzman bir anestezi uzmanı tarafından yapıldı. Hastaların yaşı, gebelik haftası, kilo, boy, gravite, parite, abortus ve yaşayan çocuk sayıları gibi demografik veriler kaydedildi. Hastalara uygulanan anestezi tekniği, anesteziye başlanma saati, operasyona başlanma saati ve cerrahi insizyon başlangıcından bebeğin umbilikal kordonunun klemplenmesine kadar geçen süre göbek kordu klemp süresi olarak not edildi.

Anestezi uygulamasının hemen öncesinde ve uygulandıktan sonra her 5 dk ara ile maternal hemodinamik parametreler; Sistolik arter basıncı (SAB), Diyastolik arter basıncı (DAB), ortalama arter basıncı (OAB), kalp atım hızı (KAH) ve periferik oksijen saturasyonu (SPO₂) değerleri kaydedildi.

Sezayenle doğum planlanan tüm hastalara premedikasyon odasında operasyondan 30 dakika önce 10 mg metoklopramid ve 30 mg ranitidin i.v olarak verildi. Antibiyotik profilaksisi yapıldı. Hastalar ameliyat masasına supin pozisyonunda alındı ve supin hipotansif sendromdan korunmak amacıyla sağ kalça altına bir yükseklik konarak uterus sol tarafa deviye edildi.

Çalışmaya alınan olgular tercih ettikleri anestezi türüne göre rejyonel anestezi (RA; n=30) ve genel anestezi (GA; n=30) olmak üzere 2 gruba ayrıldı.

Spinal Anestezi Grubu

Monitörizasyonu takiben hastalara yüz maskesi ile 6 lt/dk oksijen verilmeye başlandı. Hastalara 500 cc kolloid takıldı. Yaklaşık olarak 200-250 cc kolloid verildikten sonra hasta oturtuldu. Sırt ve bel kısmı batikon ile temizlendikten sonra steril delikli yeşil ile örtüldü. 2 dakika beklendikten sonra 26 Gauge kalem uçlu spinal iğne ile oturur pozisyonda spinal anestezi uygulandı. Spinal anestezi amacıyla 10 mg hiperbarik bupivakain verildi. Sonrasında hasta tekrar supin pozisyona alındı. Bu esnada kalan kolloid verilmeye devam edildi. Hastanın cerrahi bölge temizliği yapıp örtüldükten sonra pinprick testi ile anestezi düzeyi kontrolü yapıldı. T4 dermatom seviyesinde anestezi sağlandığından emin olunduktan sonra cerrahi başlatıldı.

Ortalama arter basıncı (OAB) 60 mm Hg altına düşen hastalara 5 mg efedrinle müdahale edildi ve Ortalama arter basıncı (OAB) 60 mm Hg üzerinde olacak şekilde yükseltildi.

Sezaryen ile doğum olduktan ve bebek göbek kordonu klemlendikten sonra hastaya 5 ünite oksitosin puşe yapıldı ve 1000 cc izotonik içerisinde 20 ünite 1 saatte gidecek şekilde infüzyona başlandı. Bebek çıktıktan hemen sonra umbilikal arterden ve anneden 5'er ml kan alındı.

Ameliyat sonrasında hastalara pinprick testi yapılarak blok seviyesi kontrol edildi ve postoperatif derlenme odasına alındı.

Genel Anestezi Grubu

Monitörizasyonu takiben hastalara 3 dakika boyunca preoksijenasyon yapıldı. Hasta cerrahi ekip tarafından hazırlanıp steril örtülene kadar preoksijenasyona devam edildi. Cerrahi ekip hazır olunca hastalara propofol 2-2.8 mg/kg damaryolundan yavaşça verildi. Bu esnada başka biri tarafından hastaya krikoid bası(Sellick manevrası) yapıldı. Propofol verildikten sonra hastaya 1 mg/kg dan süksinilkolin verildi. 30 saniye sonra hastalar 7.0 numara endotrakeal tüp ile entübe edildi ve mekanik ventilatöre bağlandı. Hastalar entübe edilip tüp kafi şiirilinceye kadar krikoid basıya devam edildi. Mekanik ventilatöre bağlanan hastalara oksijen %100, akış ise 3.5 lt/dakika olarak ayarlandı. İnhaler anestezik olarak sevofluran 1 MAK değerinden açıldı. Entübasyon sonrası

cerrahi ekibe sezaryen operasyonuna başlanabileceği bildirildi. Sezaryen ile doğum gerçekleşikten ve göbek kordonu klemplendikten sonra hastaya 5 ünite oksitosin puşe yapıldı ve 1000 cc izotonik içerisinde 20 ünite oksitosin bırakılarak 1 saatte gidecek infüzyona başlandı. Bebek çıktıktan sonra bebek kordon kanından ve anneden 5'er ml kan alındı. Sonrasında hastalara midazolam ve fentanyl yapıldı. Süksinilkolinin etkisinin geçtiği hastalarda rokuronyum 0.2 mg/kg dozunda yapıldı. Operasyon bittikten sonra hastalar uyandırıldı. Uyandırma esnasında rokuronyum kullanılan hastalara antidot olarak atropin 0.01-0.02 mg/kg neostigmin 0.03-0.05 mg/kg dozlarında kullanıldı. Aldrette skoru 9'un üzerinde olan hastalar derlenme odasına alındı. Derlenme odasında herhangi bir komplikasyon gelişmeyen hastalar servise çıkarıldı.

Yenidoğanın değerlendirilmesi bir pediatrist tarafından yapıldı. 1. ve 5. dk. APGAR skorları, bebek doğum ağırlığı ve bebeğin cinsiyeti kaydedildi.

Normal Vajinal Doğum Grubu

Normal vajinal yolla doğum planlanan hastalardan aydınlatılmış onam formu alındı. Hastalar normal doğum masasına alındıktan sonra hastalara elektrokardiyografi (EKG), sistolik arter basıncı (SAB), diastolik arter basıncı (DAB), ortalama arter basıncı (OAB) ve periferik oksijen saturasyonu (SPO₂) monitörizasyonu uygulandı. Hastalar uzman bir kadın hastalıkları ve doğum doktoru ile tecrübeli bir ebe eşliğinde doğurtuldu. Doğumu takiben 1000 cc izotonik içerisinde 20 U oksitosin 1 saatte verildi. Bebek çıktıktan sonra bebek kordon kanından ve anneden 5'er ml venöz kan alındı.

Yenidoğanın değerlendirilmesi bir pediatrist tarafından yapıldı. 1. ve 5. dk. APGAR skorları, bebek doğum ağırlığı ve bebeğin cinsiyeti kaydedildi.

Örneklerin Toplanması ve Saklanması

Anne ve umbilikal arterden alınan kan örnekleri 4000 devirde 5 dakika santrifüj edilerek plazmalar eppendorf tüplerine ayrıldı ve -80°C'de saklandı.

Çalışma öncesi oda ısısına getirilen örneklerde TAS ve TOS ölçümü Abbott Aeroset 2.0 (Abbott Laboratories, Illinois, USA) analizörü ile çalışıldı.

Total antioksidan status (TAS) düzeyi ölçüm yöntemi

TAS ölçümü Total Antioxidant Status (Rel Assay Diagnostic, Türkiye) kiti kullanılarak Aeroset 2.0 analizöründe yapıldı. Kullanılan bu kitte redükte ABTS (2,2'-azinobis (3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonate)) molekülü, asidik ortamda (asetat tamponu 30 mmol/l pH 3,6) hidrojen peroksit kullanılarak $ABTS^{++}$ haline okside edilir. Asetat tamponu içerisinde konsantre (koyu yeşil) $ABTS^+$ molekülü daha stabildir. Daha konsantre ve yüksek pH'a sahip asetat tamponu içinde (0.4 mol/l pH 5.8) dilüe edilme esnasında spontan şekilde koyu yeşil renk yavaşça kaybolur. Örnekte bulunan antioksidan konsantrasyonu oranında bu renk kaybı hızlanır. Bu reaksiyon spektrofotometrik olarak takip edilebilir ve ağarma hızı örnekteki TAC ile ters orantılıdır. Bu reaksiyon suda çözünen vitamin E analogu olan Trolox (6-hidroksi-2.5.7.8-tetramethylchroman-2-karboksilik asit) ile kalibre edilir. Ölçüm sonuçları mmol Trolox equivalent/L olarak ifade edilir (124).

Total oksidan status (TOS) düzeyi ölçüm yöntemi

TOS ölçümü Total Oxidant Status (Rel Assay Diagnostic, Türkiye) kiti kullanılarak Aeroset 2.0 analizöründe yapıldı. Kullanılan bu kitte; Örnekte bulunan oksidanlar ferro iyon (Fe^{+2})-o-dianisidine kompleksini ferrik iyon (Fe^{+3}) haline getirir. Oksidasyon reaksiyonu, reaksiyon ortamında bolca bulunan gliserol molekülleri ile güçlendirilir. Ferrik iyon xylenol orange ile asidik ortamda renkli bileşik oluşturur. Renk yoğunluğu örnekte bulunan oksidan moleküllerinin miktarı ile ilişkilidir. Ölçüm hidrojen peroksit (H_2O_2) ile kalibre edilir. Sonuçlar litre başına mikromolar hidrojen peroksit equivalent olarak ifade edilir. ($\mu\text{mol } H_2O_2 \text{ Equiv./L}$) (125).

İstatistiksel değerlendirme

Elde edilen verilerin istatistiksel analizi SPSS programı ile yapıldı. Elde edilen veriler ortalama $\pm$ standart sapma olarak sunuldu. Kategorik verilerin analizi ki-kare testi ile yapıldı. Ölçümle elde edilen verilerin analizi ise One Way Anova testi ile yapıldı. Gruplar arası istatistiksel fark bulunan veriler için grupların ikili karşılaştırılmasında Bonferonni testi kullanıldı. Hemodinamik verilerin karşılaştırılmasında ise Repeated Measure Anova testi kullanıldı. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamıza Ocak – Haziran 2014 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğinde elektif sezaryen endikasyonu konulan 60 ve normal vajinal doğum yapan toplam 30 hasta dâhil edildi. Hastaların demografik özellikleri Tablo-8’de sunulmuştur.

Tablo-8. Demografik veriler

	Grup GA (n:30)	Grup SA (n:30)	Grup NVD (n:30)	P*
Yaş (yıl)	32.5±4.9	32.3±6.2	26.6±5.8	0.891
Boy (cm)	164.8±3.6	167.7±4.6	163.3±3.9	0.950
Vücut ağırlığı (kg)	71.9±9.4	77.9±9.6	72.6±8.9	0.134
ASA I/II (n)	12/18	13/17	30/0	0.793
Gebelik haftası	36.9±1.9	39.6±2.1	38.8±1.1	0.202

ASA: Amerikan Anestezistler Derneği, GA: Genel anestezi, SA: Spinal anestezi, NVD: Normal vajinal doğum, *: One Way ANOVA testi ile GA ve SA gruplarının karşılaştırılması

GA ve SA gruplarının yaş, boy, vücut ağırlığı, gebelik haftası ve ASA grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p>0.05$). Hastanemizde NVD grubu hastalar genellikle nullipar olduğundan yaşları diğer iki gruba göre daha küçüktü ve hepsi ASA I grubu idi.

Hastaların hemodinamik parametreleri değerlendirildi. KTA değerleri grup içinde tekrarlayan ölçümlerin varyans analizi ile değerlendirildiğinde; GA grubunda KTA ölçüm zamanları arasında anlamlı bir farklılık görülmedi ($p>0.05$), SA grubunda ise KTA ölçüm zamanları arasında sadece bazal değer ile 5. dk da ölçülen değerler arasında anlamlı bir fark olduğu görüldü ($p=0.032$), NVD grubunda da benzer şekilde bazal değer ile 5. dk da ölçülen değerler arasında anlamlı bir artış görüldü ($p=0.012$). KTA değerlerinin gruplar arası karşılaştırılmasında ise GA ve SA grupları arasında tüm

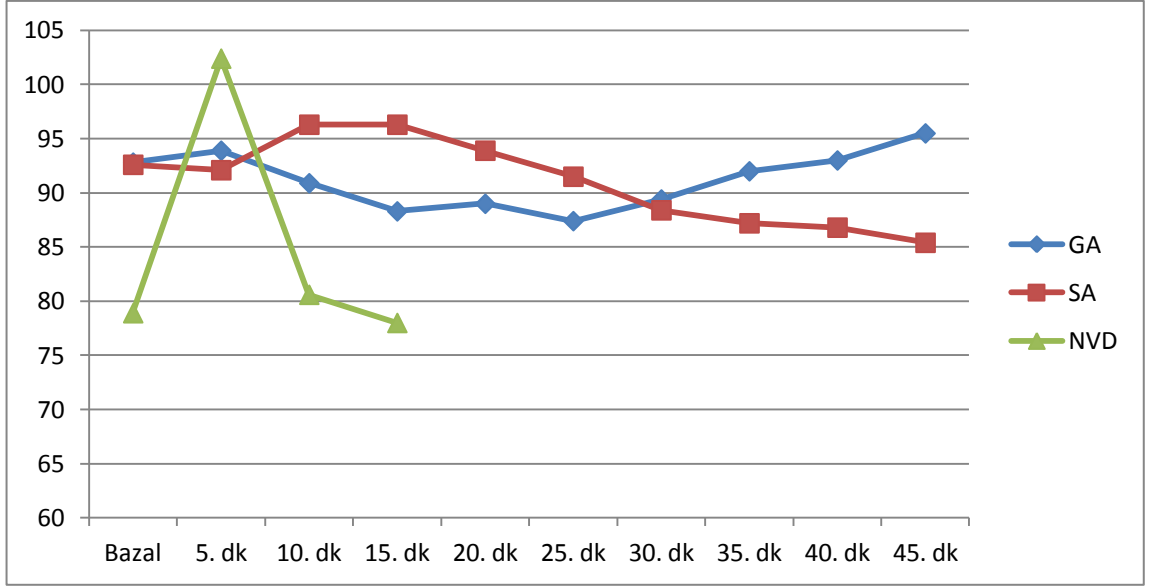
ölçüm zamanlarında anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$). Ancak NVD grubunda bazal, 10.dk ve 15. dk da ölçülen KTA değerleri anlamlı olarak her iki gruba (GA, SA) göre düşüktü (sırasıyla; $p=0.028$, $p=0.041$, $p=0.035$) (Tablo-9). KTA değerlerinin gruplar arasındaki değişimi Grafik-2’de görülmektedir.

Tablo-9. Gruplar arası kalp tepe atımı değerlerinin karşılaştırılması

	Grup GA (n:30)	Grup SA (n:30)	Grup NVD (n:30)
KTA bazal	92.8±14.5	92.6±18.3	78.9±15.2 ₺
KTA 5. dk	93.9±18.5	92.1±28.4 ¶	102.4±15.4 *₺
KTA 10. dk	90.9±17.5	96.3±22.2	80.6±18.0 ₺
KTA 15. dk	88.3±15.4	96.3±17.1	78±16.1 ₺
KTA 20. dk	89.0±16.4	93.9±12.1	
KTA 25. dk	87.4±15.6	91.5±12.5	
KTA 30. dk	89.4±17.1	88.4±14.8	
KTA 35. dk	92.0±15.1	87.2±13.7	
KTA 40. dk	93.0±14.0	86.8±14.3	
KTA 45. dk	95.5±12.2	85.4±12.6	

KTA: Kalp tepe atımı, GA: Genel anestezi, SA: Spinal anestezi, NVD: Normal vajinal doğum, ¶: Grup içi tekrarlayan ölçümlerin varyans analizi ile bazal değer karşılaştırıldığında ($p=0.032$), *: Grup içi tekrarlayan ölçümlerin varyans analizi ile bazal değer karşılaştırıldığında ($p=0.012$), ₺: One Way ANOVA testi ile diğer iki gruba göre anlamlı farklılık

Grafik-2. Gruplar arası kalp tepe atımı değerlerinin değişimi



KTA: Kalp tepe atımı, GA: Genel anestezi grubu, SA: Spinal anestezi grubu, NVD: Normal vajinal doğum grubu

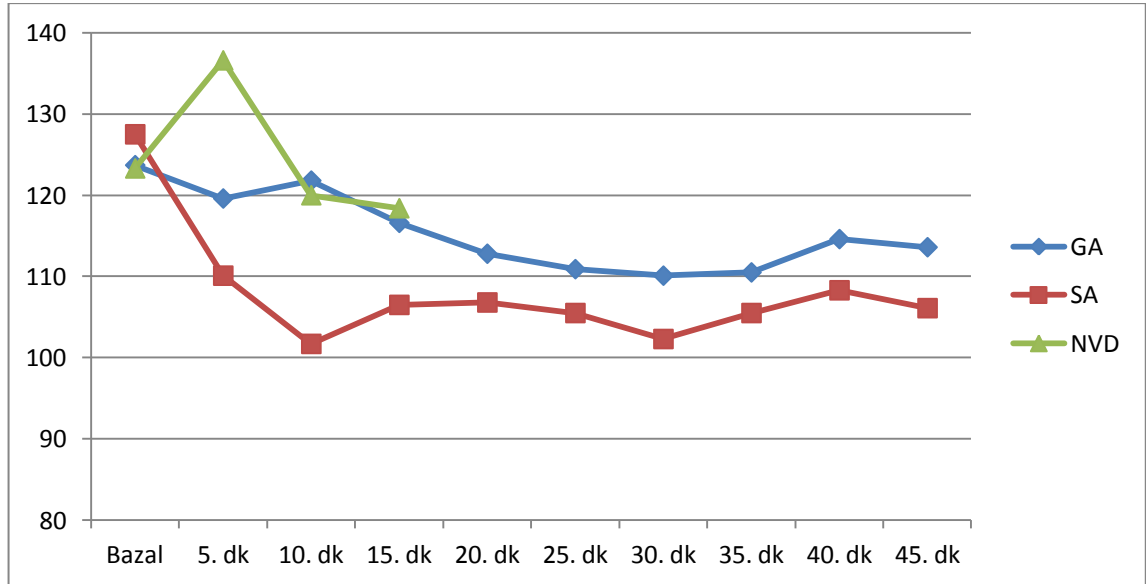
SAB değerleri grup içinde tekrarlayan ölçümlerin varyans analizi ile değerlendirildiğinde; GA grubunda SAB değerlerinde ölçüm zamanları arasında anlamlı bir farklılık görülmedi ($p>0.05$). SA grubu SAB değerlerinin tüm ölçüm zamanlarında bazal değere göre anlamlı olarak düşük olduğu görüldü ($p<0.01$). NVD grubu SAB değerlerinin ise sadece bazal değer ile 5. dk da ölçülen değerler arasında anlamlı bir artış görüldü ($p=0.042$). SAB değerlerinin gruplar arası karşılaştırılmasında; GA ve SA grupları arasında tüm ölçüm zamanlarındaki SAB değerlerinin istatistiksel olarak benzer olduğu görüldü ($p>0.05$). NVD grubunda 5. dk da ölçülen SAB değerleri anlamlı olarak her iki gruba (GA, SA) göre de yüksekti (sırasıyla; $p=0.038$, $p=0.021$). Ancak 10.dk ve 15. dk da ölçülen SAB değerleri Grup SA ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha yüksek (sırasıyla; $p=0.023$, $p=0.037$) iken Grup GA ile benzerdi ($p>0.05$) (Tablo-10). SAB değerlerinin gruplar arasındaki değişimi Grafik-3’de görülmektedir.

Tablo-10. Gruplar arası sistolik arter basıncı değerlerinin karşılaştırılması

	Grup GA (n:30)	Grup SA (n:30)	Grup NVD (n:30)
SAB bazal	123.7±13.4	127.5±18.9	123.3±10.9
SAB 5. dk	119.6±17.9	110.1±15.9 ¶	136.6±9.9 *¶
SAB 10. dk	121.8±15.5	101.7±16.1 ¶*	120±8.1
SAB 15. dk	116.6±13.7	106.5±12.8 ¶*	118.4±4.9
SAB 20. dk	112.8±15.4	106.8±12.2 ¶	
SAB 25. dk	110.0±12.0	105.5±13.2 ¶	
SAB 30. dk	110.1±13.2	101.3±12.5 ¶	
SAB 35. dk	110.0±12.8	105.5±13.3 ¶	
SAB 40. dk	114.6±11.3	108.3±12.3 ¶	
SAB 45. dk	113.6±13.2	106.1±11.7 ¶	

SAB: Sistolik arter basıncı, GA: Genel anestezi, SA: Spinal anestezi, NVD: Normal vajinal doğum, *: One Way ANOVA testi ile diğer iki gruba göre anlamlı farklılık, ¶: Grup içi tekrarlayan ölçümlerin varyans analizi ile bazal değer karşılaştırıldığında anlamlı farklılık

Grafik-3. Gruplar arası sistolik arter basıncı değerlerinin değişimi

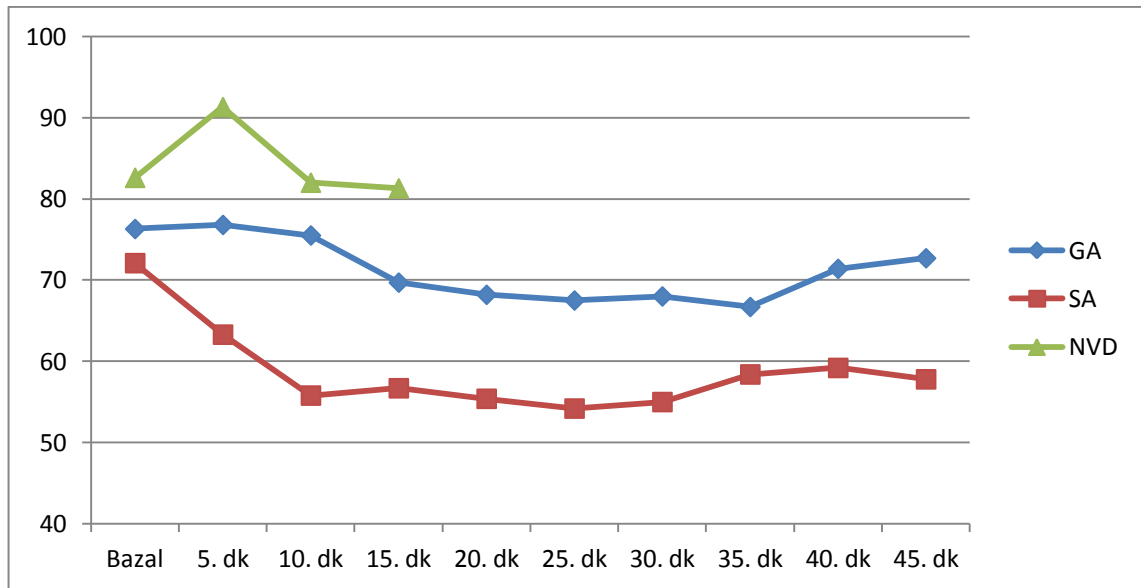


GA: Genel anestezi grubu, SA: Spinal anestezi grubu, NVD: Normal vajinal doğum grubu

DAB değerleri grup içinde tekrarlayan ölçümlerin varyans analizi ile değerlendirildiğinde; GA grubunda 25.,30.,35. dk ölçüm zamanlarındaki SAB değerlerinde bazal değer ile karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık görüldü (sırasıyla; $p=0.010$, $p=0,043$, $p=0,020$). SA grubunda ise bazal değer ile karşılaştırıldığında tüm ölçüm zamanlarındaki DAB değerlerinin anlamlı olarak daha düşük olduğu görüldü ($p<0.01$). NVD grubu DAB değerlerinin ise sadece bazal değer ile 5. dk da ölçülen değerler arasında anlamlı bir artış görüldü ($p=0.042$).

DAB değerlerinin gruplar arası karşılaştırılmasında; GA ve SA grupları arasında tüm ölçüm zamanlarındaki DAB değerlerinin istatistiksel olarak benzer olduğu görüldü ($p>0.05$). NVD grubunda 5. dk da ölçülen DAB değerleri anlamlı olarak her iki gruba (GA, SA) göre de yüksekti (sırasıyla; $p=0.041$, $p=0.018$) (Tablo-4). DAB değerlerinin gruplar arasındaki değişimi Grafik-4’de görülmektedir.

Grafik-4. Gruplar arası diyastolik arter basıncı değerlerinin değişimi



GA: Genel anestezi grubu, SA: Spinal anestezi grubu, NVD: Normal vajinal doğum grubu

Tablo-11. Gruplar arası diyastolik arter basıncı değerlerinin karşılaştırılması

	Grup GA (n:30)	Grup SA (n:30)	Grup NVD (n:30)
DAB bazal	76.3±12.2	72.1±13.1	82.6±4.4
DAB 5. dk	76.8±14.6	63.3±14.2 ¶	91.3±5.7 *¶
DAB 10. dk	75.5±15.2	55.8±11.6 ¶	82.0±4.0
DAB 15. dk	69.7±13.2	56.7±10.2 ¶	81.3±2.2
DAB 20. dk	68.2±12.7	55.4±9.9 ¶	
DAB 25. dk	67.5±13.4 ¶	54.2±12.5 ¶	
DAB 30. dk	68.0±13.7 ¶	55.0±12.6 ¶	
DAB 35. dk	66.7±12.1 ¶	58.4±12.6 ¶	
DAB 40. dk	71.4±11.8	59.2±11.5 ¶	
DAB 45. dk	72.7±13.8	57.8±11.1 ¶	

DAB: Diyastolik arter basıncı, GA: Genel anestezi, SA: Spinal anestezi, NVD: Normal vajinal doğum, *: One Way ANOVA testi ile diğer iki gruba göre anlamlı farklılık, ¶: Grup içi tekrarlayan ölçümlerin varyans analizi ile bazal değer karşılaştırıldığında anlamlı farklılık

OAB değerleri grup içinde tekrarlayan ölçümlerin varyans analizi ile değerlendirildiğinde; GA grubunda 25. dk dan sonraki ölçüm zamanlarındaki OAB değerleri bazal değer ile karşılaştırıldığında anlamlı bir azalma görüldü (sırasıyla; p=0.005, p=0,012, p=0,015, p=0.044, p=0.024). SA grubunda ise bazal değer ile karşılaştırıldığında tüm ölçüm zamanlarındaki OAB değerlerinin anlamlı olarak daha düşük olduğu görüldü (p<0.01). NVD grubu OAB değerlerinin ise sadece bazal değer ile 5. dk da ölçülen değerler arasında anlamlı bir artış görüldü (p=0.012).

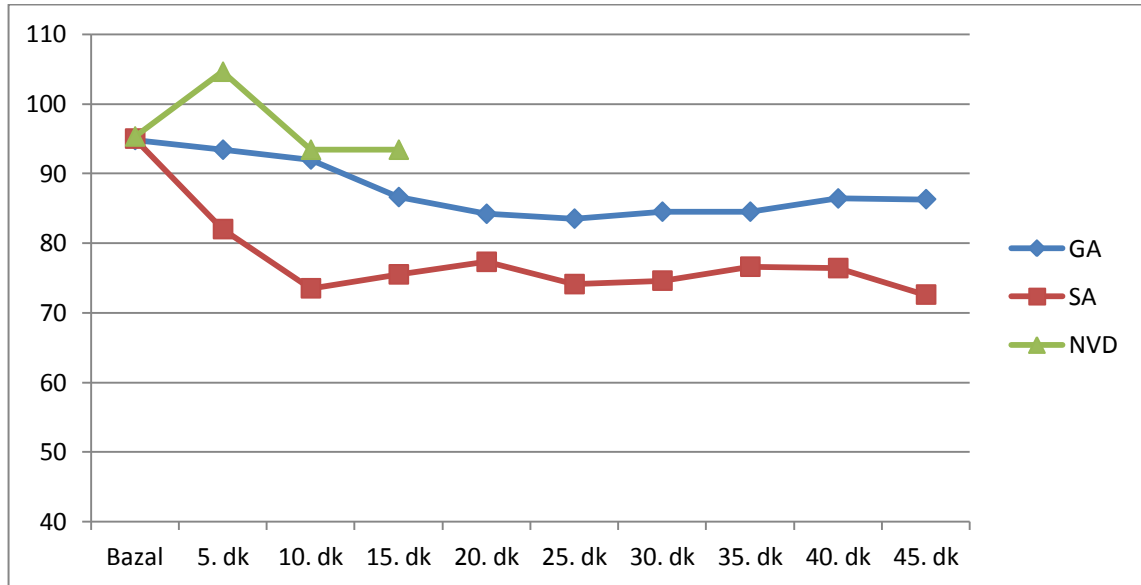
OAB değerlerinin gruplar arası karşılaştırılmasında; GA ve SA grupları arasında bazal ölçüm değeri hariç diğer tüm ölçüm zamanlarındaki OAB değerlerinin SA grubunda istatistiksel olarak daha düşük olduğu görüldü (p<0.01). NVD grubunda 5. dk da ölçülen OAB değerleri anlamlı olarak her iki gruba (GA, SA) göre de yüksekti (sırasıyla; p=0.021, p=0.013) (Tablo-12). OAB değerlerinin gruplar arasındaki değişimi Grafik-5’de görülmektedir.

Tablo-12. Gruplar arası ortalama arter basıncı değerlerinin karşılaştırılması

	Grup GA (n:30)	Grup SA (n:30)	Grup NVD (n:30)
OAB bazal	94.8±12.1	95.0±13.4	95.3±5.4
OAB 5. dk	93.4±13.0	82.0±12.3 ¶*	104.6±5.6 ¶*
OAB 10. dk	92.0±14.4	73.5±13.6 ¶*	93.4±2.4
OAB 15. dk	86.6±13.3	75.5±11.9 ¶*	93.4±2.4
OAB 20. dk	84.2±14.4	77.3±10.3 ¶*	
OAB 25. dk	83.5±15.6 ¶	74.1±12.5 ¶*	
OAB 30. dk	84.5±14.6 ¶	74.6±13.1 ¶*	
OAB 35. dk	84.5±13.4 ¶	76.6±12.7 ¶*	
OAB 40. dk	86.4±11.6 ¶	76.4±10.8 ¶*	
OAB 45. dk	86.3±12.6 ¶	72.6±10.3 ¶*	

OAB: Ortalama arter basıncı, GA: Genel anestezi, SA: Spinal anestezi, NVD: Normal vajinal doğum, *: One Way ANOVA testi ile diğer iki gruba göre anlamlı farklılık, ¶: Grup içi tekrarlayan ölçümlerin varyans analizi ile bazal değer karşılaştırıldığında anlamlı farklılık

Grafik-5. Gruplar arası ortalama arter basıncı değerlerinin değişimi



GA: Genel anestezi grubu, SA: Spinal anestezi grubu, NVD: Normal vajinal doğum grubu

Çalışmamızda farklı doğum yöntemlerinin anne ve bebeklerdeki oksidatif stres üzerine olan etkisi, anne ve bebekten alınan kan örneklerinde total antioksidan status (TAS) ve total oksidan status (TOS) parametreleri kullanılarak değerlendirildi. Ayrıca elde edilen sonuçlar kullanılarak oksidatif stres indeksi (OSİ) hesaplandı. OSİ hesaplamasında aşağıdaki formül kullanıldı.

$$OSİ = \frac{TOS}{TAS}$$

Oksidatif stres parametrelerinin gruplar arası değerlendirilmesinde anne ve bebeklerde ölçülen TOS değerleri her üç grupta da benzer bulundu ($p>0.05$). Anne ve bebeklerde ölçülen TAS değerleri ise GA ve SA gruplarında benzer olarak bulundu ($p>0.05$). NVD grubunda hem annelerde hem de bebeklerde ölçülen TAS değerleri ise her iki gruba göre (GA, SA) anlamlı olarak yüksek bulundu ($p\leq 0.001$). OSİ değerlerinin gruplar arası karşılaştırılmasında ise sadece annelerde NVD grubu ile SA grubu arasında anlamlı farklılık olduğu ($p=0.015$), diğer tüm OSİ değerlerinin her üç grupta da benzer olduğu görüldü ($p>0.05$) (Tablo-13).

Tablo-13. Gruplar arası TAS ve TOS değerleri ile OSİ karşılaştırılması

	Grup GA (n:30)	Grup SA (n:30)	Grup NVD (n:30)
TAS Anne	1.01±0.11	1.08±0.16	1.34±0.2*
TAS Bebek	1.18±0.19	1.21±0.17	1.4±0.22*
TOS Anne	31.64±6.78	35.38±10.31	35.04±10.64
TOS Bebek	32.23±20.51	31.62±15.75	27.82±12.2
OSİ Anne	31.7±6.4	33.7±11.1	27.2±8.2¶
OSİ Bebek	27.3±17.6	26.8±12.8	19.8±9.1

GA: Genel anestezi, SA: Spinal anestezi, NVD: Normal vajinal doğum, TAS: Total antioksidan status (μmol Trolox equivalent/g protein), TOS: Total oksidan status (μmol H_2O_2 equivalent/g protein), OSİ: Oksidatif stres indeksi ($\text{H}_2\text{O}_2/\text{Trolox}$), *: One Way ANOVA testi ile diğer iki gruba göre anlamlı farklılık ($p\leq 0.001$), ¶: One Way ANOVA testi ile diğer iki gruba göre anlamlı farklılık ($p\leq 0.001$)

Göbek kordu klemp süresi GA ve SA grubu arasında karşılaştırıldığında SA grubunda anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü ($p \leq 0.001$). Bunun sebebi olarak, genel anestezi alan hastalarda bebeğin çıkarılması için cerrahi ekibin daha hızlı hareket etmesi gösterilebilir. Gruplar arası APGAR skorları değerlendirildiğinde; 1.ve 5.dk APGAR skorlarının NVD grubunda her iki gruba göre de anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü. GA ve SA grupları karşılaştırıldığında; 1. APGAR skorlarının GA grubunda anlamlı olarak yüksek olduğu ($p=0.025$), ancak 5.dk APGAR skorlarının her iki grupta benzer olduğu görüldü ($p=0.099$). Bebeklerin doğum ağırlıklarının SA ve NVD gruplarında benzer olduğu, ancak GA grubunda her iki gruba göre daha düşük olduğu görüldü. Doğan bebeklerin cinsiyetleri karşılaştırıldığında her üç grup benzer idi ($p>0.05$) (Tablo-14).

Tablo-14. Bebeklerin göbek kordu klemp süresi, 1. ve 5. dk APGAR skorları ile cinsiyeti ve doğum ağırlıklarının karşılaştırılması

	Grup GA (n:30)	Grup SA (n:30)	Grup NVD (n:30)
Göbek kordu klemp süresi (dk)	3.1±0.7	6.2±1.8	
APGAR 1.dk	7.1±1.3 ^c	6.4±0.8	8.1±0.3 ^{a,b}
APGAR 5.dk	8.7±0.9	8.4±0.6	9.9±0.4 ^{a,b}
Doğum ağırlığı (g)	2825±526 ^{d,e}	3211±547	3194±503
Cinsiyet (n) (E/K)	18/12	15/15	17/13

GA: Genel anestezi, SA: Spinal anestezi, NVD: Normal vajinal doğum, a: Grup GA ile karşılaştırıldığında, $p \leq 0.001$, b: Grup SA ile karşılaştırıldığında, $p \leq 0.001$, c: Grup SA ile karşılaştırıldığında, $p=0.025$, d: Grup SA ile karşılaştırıldığında, $p \leq 0.017$, e: Grup NVD ile karşılaştırıldığında, $p \leq 0.021$

5. TARTIŞMA

Aerobik canlılar, aerobik solunum ve substrat oksidasyonu sonucunda $\text{OH}^\cdot$, $\text{O}_2^\cdot$ ve H_2O_2 üretirler. Canlılar SOR larla başedebilmek için antioksidan savunma sistemlerine sahiptirler. Uzun süre şiddetli oksidatif strese maruz kalan olgularda metabolik süreçlerde yetersiz antioksidanlara bağlı protein hasarı ve lipid peroksidasyonu durumu meydana gelebilir (126, 127).

Normal vajinal doğumda annede serbest radikal oluşumuna en fazla sebep olan etken ağrıdır. Korku ve anksiyete de ağrıya ve dolayısıyla serbest radikal oluşumunda önemli bir artışa neden olmaktadır (128). Doğum sırasında ağrı ve strese bağlı olarak lipid peroksidasyonu artmaktadır (129). Bazı araştırmacılar ağrı ve stresin adrenalin ve noradrenalin salınımına yol açarak uterin düz kaslarının kan akımını azalttıklarını rapor etmişlerdir. Doğum sırasında maternal ve fetal dokuların oksijenasyonu sık dalgalanmalar gösterir ve burada maternal oksijen tüketiminin arttığı belirgin bir periyod vardır. Bu lipid peroksidasyonunu arttırdığı bilinenbu iskemi-reperfüzyon periyodu sırasında SOR üretilir (126, 129, 130). SOR yenidoğanda bronkopulmoner displazi, intraventriküler hemoraji, prematüre retinopatisi, artmış hemoliz ve hipoksik iskemik ensefalopatisi gibi değişik patofizyolojik durumlara yol açabilir (131, 132).

Fötal dolaşımdaki oksidatif stres hücresel düzeyde çok yıkıcı etkilere yol açabilir. Lipid peroksidazlar membran akışkanlığını azaltarak, membran bağımlı reseptör ve enzimleri inaktive ederek ve membran geçirgenliğini arttırarak bu tip etkilere yol açabilir. Antioksidanlar lipid peroksidazlar ve serbest oksijen radikallerinin oluşumunu sınırlayarak onların toksik etkilerini azaltan savunma mekanizmalarıdır. Antioksidanlar endojen olarak sentezlenebileceği gibi (Süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz) diyetle dışarıdan da alınabilir (vitamin-E ve vitamin-C). Oksidatif stres prooksidanlar ile antioksidanlar arasındaki dengenin bozulması sonucu meydana gelir (133).

Fetüs ve yenidoğanda hassas bir oksidan ve antioksidan denge vardır. Preterm doğum durumunda bu denge oksidatif hasar yönünde bozulur. Antioksidan enzimler özellikle gebeliğin son döneminde artar. Bu nedenle preterm doğumlar artmış SOR üretimi ile ilişkilidir. SOR lar normal hücre fonksiyonunu sağlayan çeşitli hücre sinyal

yollarında önemli sekonder mesajcı oldukları için dikkat edilmelidir. Bu nedenle normal antioksidan dengeyi sağlayan stratejiler preterm yenidoğanın yararına olabilir (8).

Yenidoğanın intrauterin hayattan ekstrauterin hayata geçişi sırasında değişik maternal, fetal ve çevresel faktörler oksidatif stresi arttırabilir. Musküler kontraksiyonlar enerji ihtiyacını ve metabolik aktiviteyi ve enerji ihtiyacını arttırır. Artmış metabolik aktivite oksijen tüketimini de arttırarak SOR oluşumuna neden olur. Oksidatif strese bağlı olarak yenidoğanlar, yüksek serbest radikal hasarı riski ile karşı karşıyadır (134).

Genel anestezi ile sezaryen doğum sırasında annede lipid peroksidasyon artışının daha çok olmasının sebeplerinden biride genel anestezi sırasında anneye % 100 oksijen verilmesine bağlı olarak ortaya çıkan hiperoksijenasyondur. Ayrıca neonatal depresyonu önlemek için anestezinin derinleştirilmemesi annede ağrı ve strese yol açar, buna bağlı olarak katekolamin salınımı artar ve bunların sonucunda da lipid peroksidasyonunda artış olur (135). Bizler de bu çalışmada genel anestezi (GA) grubunda indüksiyon öncesin 3 dakika preoksijenasyon yaptık ve indüksiyondan bebek doğumuna kadar % 100 oksijen verdik. Ayrıca bebek çıkmayana kadar neonatal depeasyondan kaçınmak için benzodiazepin ve opioid analjezik yapmadık.

Genel anestezi sırasında kullanılan intravenöz ilaçların genel olarak fetal sistem üzerinde belirgin bir etkilerinin olmadığı bildirilmiştir. İndüksiyon ile doğum arasında geçen süre 10 dakikadan daha kısa ise fetal asidoz ve hipoksi gelişmez (136). Bizim çalışmamızda da indüksiyon ile göbek kordonu klemplenme süresi asında geçen süre GA grubunda 3.1 ± 0.7 olarak ölçüldü. Dolayısıyla verdiğimiz genel anestezin fetal strese yol açmadığını düşünüyoruz.

NVD grubunda bazal ile 5. Dakika arasındaki KTA görülen farkın nedeni hastaların doğum eylemi sırasında çok fazla ağrı hisetmeleri ve yaşadıkları stres olabilir. Çünkü doğum eylemi sırasında annelerin ölçülen KTA ve kan basıncı genellikle belirgin olarak yüksek ölçüldü. Doğum eylemi bittikten sonra hastaların değerleri tekrar bazal değerlerine ulaştığı görüldü. Yine aynı şekilde NVD grubunda 10. ve 15. dakikalarda ölçülen KTA değerlerinin SA ve GA gruplarına göre daha düşük

bulunmasının sebebi hastalar üzerindeki stresin büyük oranda ortadan kalkması ile ilişkili olabilir.

Genel anestezi alan hastalarda SAB değerlerinde ölçüm zamanları arasında fark görülmemesi hastaların hemodinamik olarak daha stabil seyrettiğini göstermektedir. Yine aynı şekilde SA grubunda SAB, DAB ve OAB değerlerinin tüm ölçüm zamanlarında bazal değere göre daha düşük bulunmasının sebebi spinal blok seviyesinin yükselmesine bağlı sempatik blokaj olabilir. NVD grubunda 5. dakikada ölçülen SAB DAB ve OAB değerlerindeki artışın sebebi, KTA daki artışa benzer olarak, doğum eylemi sırasındaki şiddetli ağrı ve stres olabilir. Yine SAB, DAB ve OAB değerlerinin gruplar arası karşılaştırılmasında, SA ve GA grupları arasında tüm ölçüm zamanlarında SAB, DAB ve OAB değerlerinin istatistiksel olarak benzer bulunması her iki grupta hemodinamik olarak strese aynı ölçüde maruz kaldığının göstergesi olabilir

Yaptığımız bu çalışmada oksidatif stres parametrelerinin gruplar arası değerlendirilmesinde anne ve bebeklerde ölçülen TOS değerlerini her üç grupta da benzer bulduk ($p>0.05$). Anne ve bebeklerde ölçülen TAS değerleri ise GA ve SA gruplarında benzer olarak bulundu ($p>0.05$). NVD grubunda hem annelerde hem de bebeklerde ölçülen TAS değerleri ise her iki gruba göre (GA, SA) anlamlı olarak yüksek bulundu ($p\leq 0.001$). OSI değerlerinin gruplar arası karşılaştırılmasında ise sadece annelerde NVD grubu ile SA grubu arasında anlamlı farklılık olduğu ($p=0.015$), diğer tüm OSI değerlerinin her üç grupta da benzer olduğu görüldü ($p>0.05$)

GA, SA ve NVD grubundaki hem anne hem de bebeklerinde TOS açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmaması her üç grubun da benzer oksidatif strese maruz kaldığını göstermektedir. NVD grubunda hem anne hem de bebeklerindeki TAS düzeyinin GA ve SA grubuna göre daha yüksek bulunmasının birkaç açıklaması olabilir. GA ve SA grubunda TAS düzeyinin NVD grubuna göre düşük bulunması, genel ve spinal anestezinin antioksidan sistem üzerindeki olumsuz etkilerine bağlı olabilir. Ya sezaryen ile doğumlarda antioksidan cevap yetersizdir yada artmış oksidatif stres nedeniyle antioksidanlar fazla tüketilerek yetersiz hale gelmiş olabilir. Normal vajinal doğumda şiddetli ağrı, anksiyete ve korkuya bağlı olarak artan oksidatif strese cevap olarak ta antioksidan seviye artmış olabilir. Bu nedenle her ne kadar total oksidan seviye açısından gruplar arasında bir fark olmasa bile antioksidan savunma

mekanizmalarının daha iyi korunması nedeniyle NVD, sezaryen ile doğuma tercih edilebilir. Ayrıca yenidoğan değerlendirildiğinde APGAR skorlarının NVD grubunda, SA ve GA gruplarına göre istatistiksel olarak daha yüksek bulunması, yenidoğan açısından normal vajinal doğumun daha avantajlı olduğunu gösterebilir.

APGAR skorlarının NVD grubunda GA ve SA gruplarına göre daha yüksek bulunmasının sebepleri arasında, sezaryen ile doğumlarda anne ve bebeklerin verilen anestezinin olumsuz etkilerine maruz kalmaları, sezaryen ile doğumları daha çok komplike gebeliklerden oluşması, NVD grubundaki gebelerin ise daha çok nullipar, sağlıklı kişilerden oluşması olabilir.

NVD grubundaki annelerin yaş ortalaması GA ve SA grubundakilere göre belirgin olarak daha düşüktü. Bunun sebebi de hastanemizde normal doğum yapan kişilerin daha çok nullipar, sağlıklı genç kişiler olmasıdır. Aynı şekilde normal vajinal doğum yapan anne ve bebeklerinde antioksidan savunma mekanizmalarının daha iyi olması bu gruptaki hastaların diğerlerine göre daha genç ve sağlıklı kişiler olmalarına bağlı olabilir. GA ve SA grubundaki hastaların büyük çoğunluğunun mükerer sezaryen olması, ek hastalıklarının olması, NVD grubuna göre daha yaşlı olması gibi sebepler bu kişilerin antioksidan savunma mekanizmalarının daha az çalışmasının sebepleri olabilir.

Bizim çalışmamızda da normal vajinal yolla doğumun antioksidan durumu koruma açısından sezaryen ile doğuma göre daha iyi bir doğum yöntemi olduğunu bulduk.

Şimdiye kadar yapılan çalışmalarda ağırlıklı olarak sezaryen ile doğum ve normal vajinal doğum karşılaştırılmış olmasına rağmen sezaryen ile doğumlarda kullanılan anestezi tipinin oksidatif stres üzerine olan etkisinin araştırıldığı çalışmalar çok azdır. Biz de çalışmamızda sezaryen operasyonu geçiren hastalarda spinal ve genel anestezinin anne ve bebekteki oksidatif stres üzerine olan etkisini araştırdık ve her iki anestezi yöntemi arasında bir fark olmadığını gördük.

Doğum şeklinin yenidoğandaki oksidatif stres üzerine olan etkisi ile ilgili yapılan çalışmalarda üç farklı sonuç bulunmuştur. Sezaryen ile normal vajinal doğumun karşılaştırıldığı bu çalışmaların bir kısmında normal vajinal doğumda daha

fazla neonatal oksidatif stres bulunurken bazılarında ise tam tersi olarak elektif sezaryenlerde daha yüksek neonatal oksidatif stres bulunmuştur (137). Bizim çalışmamızda ise sezaryen ile normal doğum arasında neonatal stres açısından bir fark bulunmazken, antioksidan seviyenin NVD grubundaki hem annelerde hem de bebeklerinde daha yüksek olduğu bulundu. Buda antioksidan savunma sistemlerinin NVD grubunda daha iyi korunduğunun göstergesi olabilir.

Hung ve ark. yaptıkları bir çalışmada spontan vajinal doğum ile elektif sezaryen operasyonlarında umbilikal venöz kan ile plental doku örneklerinden total antioksidan status (TAS), eritrosit glutatyon peroksidaz ve süreoksidit dismutaz karşılaştırmışlar ve normal vajinal doğumda oksidatif stresin daha fazla olduğunu bulmuşlardır (138). Bizim çalışmamızda ise normal vajinal doğum grubundakiler ile sezaryen grubundakiler arasında oksidatif stresin benzer bulunması, aslında yüksek oksidatif strese karşı artmış antioksidan savunma mekanizmaları olabilir. Diğer bir deyişle, şiddetli ağrı ve strese bağlı olarak NVD grubunda daha fazla oksidatif stres beklenirken TOS değerlerinin diğer gruplarla benzer çıkması, yine bizim yaptığımız bu çalışmada bulduğumuz gibi antioksidan savunma mekanizmalarının NVD grubunda daha iyi korunmuş olmasına bağlı olabilir.

Knapen ve ark. yaptıkları bir çalışmada, bizim çalışmamıza benzer şekilde sezaryen ile doğan bebeklerin kord kanında antioksidan seviyeyi vajinal doğuma göre belirgin olarak daha düşük bulmuşlardır. Bu araştırmacılar çalışmalarının sonucunda, gelecekte doğumdan hemen sonra neonatal durumu yansıtmaması ve yapılabilecek profilaksi için umbilikal kord kanında antioksidan seviyenin bakılmasının faydalı olabileceğini belirtmişlerdir (139).

Kart ve ark. normal vajinal doğum ile genel anestezi ve epidural anestezi altında sezaryen olmak üzere her biri 20 hastadan oluşan üç grupta oksidatif stresi karşılaştırmışlar ve sonuç olarak anne ve bebek üzerinde oksidan stresin epidural anestezili sezaryen grubunda en az olduğunu bildirmişlerdir (140).

Compagnoni ve ark. doğum şeklinin anne ve yenidoğanda Koenzim Q10 (CoQ10) seviyesi üzerine etkisini araştırmışlar. Sonuçta genel anestezi ile sezaryen doğumla karşılaştırıldığında vajinal doğum veya spinal anestezi ile sezaryen doğumda

anne ve bebeklerinde daha yüksek CoQ10 seviyeleri ölçülmüştür. Yapılan bu çalışmada doğum şeklinin anne ve yenidoğanda CoQ10 seviyelerini ve dolayısıyla yenidoğan oksidatif hasar riskini etkilediği ve genel anestezi altında sezaryen ile doğumun daha avantajlı olduğu sonucuna varmışlardır (141). Bizim çalışmamızda ise normal vajinal doğum anne ve bebeklerdeki oksidatif stres açısından daha avantajlı iken GA ve SA arasında belirgin bir fark görülmedi.

Mutlu ve ark. normal vajinal doğum ve elektif sezaryen ile doğumun oksidatif strese etkisini araştırmışlardır. Sonuç olarak normal vajinal doğumla karşılaştırıldığında, anneler ve bebeklerinin sezaryen sekiyo da daha fazla oksidatif strese maruz kaldığını ve normal vajinal doğumun anne ve bebekleri için daha sağlıklı olduğu sonucuna varılmıştır (142). Bu çalışmada oksidatif stresi değerlendirmede TAS, TOS, OSI ve lipit hidroperoksit parametreleri kullanılmıştır. Biz de çalışmamızda TAS, TOS ve OSI parametrelerini kullandık benzer bir sonuç elde ettik. Mutlu ve ark. yaptıkları bu çalışmada bizimkine benzer olarak TAS değerlerinin normal vajinal yolla doğum yapanlarda belirgin olarak daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. Georgeson GD. ve ark. yaptıkları bir çalışmada NVD ve elektif C/S ile doğan term ve prematür yenidoğanları karşılaştırmışlar. Yaptıkları bu çalışmada bizim çalışmamıza benzer şekilde NVD ile doğan term ve prematürelere, sezaryen ile doğan full-term ve prematürlere göre antioksidan seviyeyi daha yüksek bulmuşlardır (126).

Başka bir çalışmada da normal vajinal doğum ile genel anestezi altında elektif sezaryen sekiyo karşılaştırıldığında sezaryen sekiyo grubunda oksidan stresin daha fazla olduğu görülmüştür (136).

Hracsko ve ark. normal vajinal doğum ile sezaryen sekiyonun oksidatif stres üzerine etkisini araştırdıkları çalışmada ise bizim çalışmamıza benzer şekilde sezaryen sekiyo ile doğumun normal vajinal doğuma göre herhangi bir üstünlüğünün olmadığı sonucuna varmışlardır (143).

Nabhan ve ark. bizim yaptığımız çalışmaya benzer şekilde rastgele belirlenmiş normal vajinal doğum, spinal anestezi ile sezaryen ve genel anestezi ile sezaryen gruplarında uygulanan anestezi tipinin yenidoğan oksidatif stres üzerine etkisini araştırmışlardır (144). Bu çalışmada sezaryen ile doğumda normal vajinal doğuma göre

yenidoğanlarda belirgin olarak daha yüksek MDA seviyeleri ve daha düşük glutatyon seviyeleri ölçülmüştür. Spinal anestezi ile genel anestezi arasında MDA ve glutatyon seviyeleri açısından belirgin bir fark bulunmamıştır. Ancak gruplar arasında doğum ağırlığı ve gestasyonel yaş açısından belirgin farklılıklar görülmüştür. Bu nedenle gestasyonel yaş ve doğum ağırlığının oksidatif stres üzerine olan etkisini çok önemli bulmuşlar ve elektif sezaryen ile doğum planlanırken bunun göz önünde bulundurulması gerektiğini belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda gruplar arası karşılaştırmada doğum ağırlığı ve gestasyonel yaş açısından önemli bir fark bulunmamasına rağmen Nabhan ve ark. nın yaptığı bu çalışmaya paralel sonuçlar elde ettik.

Watanabe ve ark. normal vajinal doğum ve elektif sezaryen sekiyo doğum şekline bağlı olarak anne ve yenidoğanlarda serbest oksijen radikalleri üretiminde bir farklılık olup olmadığını araştırmışlardır. Bu çalışmada annelerde serbest radikal üretimindeki artış sezaryen sekiyo grubunda, yeni doğanlarda ise normal vajinal doğum grubunda daha fazla olduğu bulunmuştur (145).

Paamoni-Keren ve ark. yaptıkları bir çalışmada doğum sürecinin ve doğum şeklinin yenidoğandaki oksidatif stres üzerine olan etkisini elektif sezaryen doğum ile normal vajinal doğumu grupları arasında araştırmışlardır. Sonuç olarak elektif sezaryen grubunda antioksidan seviyenin bizimkine benzer olarak olarak daha düşük olduğunu bulmuşlardır (146).

Vlachos ve ark. yaptıkları bir çalışmada doğum şeklinin anne ve yenidoğanlarda TAS ve paroksanaz 1 düzeyleri üzerine etkisini araştırmışlardır. Çalışmaya alınan 106 hasta. A grubu normal vajinal doğum, B grubu elektif sezaryen ile doğum, C grubu acil sezaryen ile doğum ve D grubu uzamış travay + vajinal doğum olmak üzere dört gruba ayrılmış. Annelerden doğum öncesinde ve doğumun hemen sonrasında, yenidoğanlarda da doğumun hemen sonrasında umbilikal kordan kan alınmış. Tüm gruplarda doğum öncesi TAS seviyeleri aynı iken doğum sonrasında C ve D grubunda TAS seviyelerinin düştüğünü bulmuşlardır. Bunu uzun süren normal doğum ve acil sezaryende artan serbest radikal üretimine bağlamışlardır (134).

Vakilian ve ark. yaptıkları bir çalışmada bizim çalışmamızdan farklı olarak normal vajinal doğum grubundaki anne ve yenidoğanlarının elektif sezaryen grubundaki anne ve yenidoğanlarına göre daha fazla oksidatif strese maruz kaldıkları sonucuna varmışlardır (147).

Aynı şekilde Greco ve ark. yaptıkları bir çalışmada kord plazmasından oksidatif stres göstergesi olan 15-F2t-Isop parametresini çalışmışlardır ve bu çalışmanın sonucunda yenidoğanların normal vajinal yolla doğumda sezaryen ile doğuma göre daha fazla oksidatif strese maruz kaldıkları sonucuna ulaşmışlardır (148).

6. SONUÇ

Bu çalışmanın sonucunda anne ve bebeklerinde oksidan ve antioksidan parametreler açısından her iki anestezi türü arasında bir fark olmadığı, normal doğumda ise antioksidan parametre düzeyinin sezaryen ile doğuma göre daha yüksek olduğu tespit edildi.

7. KAYNAKLAR

1. Burton GJ, Jauniaux E. Oxidative stress. Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology. 2011;25(3):287-99.
2. Serafini M, Del Rio D. Understanding the association between dietary antioxidants, redox status and disease: is the Total Antioxidant Capacity the right tool? Redox report : communications in free radical research. 2004;9(3):145-52.
3. Hermes-Lima M, Zenteno-Savin T. Animal response to drastic changes in oxygen availability and physiological oxidative stress. Comparative biochemistry and physiology Toxicology & pharmacology : CBP. 2002;133(4):537-56.
4. Al-Gubory KH, Fowler PA, Garrel C. The roles of cellular reactive oxygen species, oxidative stress and antioxidants in pregnancy outcomes. The international journal of biochemistry & cell biology. 2010;42(10):1634-50.
5. Little RE, Gladen BC. Levels of lipid peroxides in uncomplicated pregnancy: a review of the literature. Reproductive toxicology. 1999;13(5):347-52.
6. Hung TH, Lo LM, Chiu TH, Li MJ, Yeh YL, Chen SF, et al. A longitudinal study of oxidative stress and antioxidant status in women with uncomplicated pregnancies throughout gestation. Reproductive sciences. 2010;17(4):401-9.
7. Davis JM, Auten RL. Maturation of the antioxidant system and the effects on preterm birth. Seminars in fetal & neonatal medicine. 2010;15(4):191-5.
8. Lee JW, Davis JM. Future applications of antioxidants in premature infants. Current opinion in pediatrics. 2011;23(2):161-6.
9. Michael A. Frölich M. Maternal & Fetal Physiology & Anesthesia. In: John F. Butterworth DCM, John D. Wasnick,, editor. Morgan & Mikhail's CLINICAL ANESTHESIOLOGY. 5 ed: The McGraw-Hill Companies; 2013. p. 825-42.
10. Redmond GP. Physiological changes during pregnancy and their implications for pharmacological treatment. Clinical and investigative medicine Medecine clinique et experimentale. 1985;8(4):317-22.
11. Chu SY, Kim SY, Schmid CH, Dietz PM, Callaghan WM, Lau J, et al. Maternal obesity and risk of cesarean delivery: a meta-analysis. Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity. 2007;8(5):385-94.
12. Chang J, Streitman D. Physiologic adaptations to pregnancy. Neurologic clinics. 2012;30(3):781-9.
13. Hegewald MJ, Crapo RO. Respiratory physiology in pregnancy. Clinics in chest medicine. 2011;32(1):1-13, vii.
14. Torgersen KL, Curran CA. A systematic approach to the physiologic adaptations of pregnancy. Critical care nursing quarterly. 2006;29(1):2-19.
15. Bayliss DA, Millhorn DE. Central neural mechanisms of progesterone action: application to the respiratory system. Journal of applied physiology. 1992;73(2):393-404.
16. Harirah HM, Donia SE, Nasrallah FK, Saade GR, Belfort MA. Effect of gestational age and position on peak expiratory flow rate: a longitudinal study. Obstetrics and gynecology. 2005;105(2):372-6.
17. Kodali BS, Chandrasekhar S, Bulich LN, Topulos GP, Datta S. Airway changes during labor and delivery. Anesthesiology. 2008;108(3):357-62.
18. Wise RA, Polito AJ, Krishnan V. Respiratory physiologic changes in pregnancy. Immunology and allergy clinics of North America. 2006;26(1):1-12.

19. Clark SL, Cotton DB, Pivarnik JM, Lee W, Hankins GD, Benedetti TJ, et al. Position change and central hemodynamic profile during normal third-trimester pregnancy and post partum. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1991;164(3):883-7.
20. Pakize KIRDEMİR AE. Gebelikte Anatomik ve Fizyolojik Değişiklikler. *Türkiye Klinikleri J Anest Reanim-Special Topics*. 2013;6(2):1-6.
21. Chesnutt AN. Physiology of normal pregnancy. *Critical care clinics*. 2004;20(4):609-15.
22. Ouzounian JG, Elkayam U. Physiologic changes during normal pregnancy and delivery. *Cardiology clinics*. 2012;30(3):317-29.
23. Holmes F. The supine hypotensive syndrome. 1960. *Anaesthesia*. 1995;50(11):972-7.
24. Palmer SK, Zamudio S, Coffin C, Parker S, Stamm E, Moore LG. Quantitative estimation of human uterine artery blood flow and pelvic blood flow redistribution in pregnancy. *Obstetrics and gynecology*. 1992;80(6):1000-6.
25. Wong CA, Loffredi M, Ganchiff JN, Zhao J, Wang Z, Avram MJ. Gastric emptying of water in term pregnancy. *Anesthesiology*. 2002;96(6):1395-400.
26. Mendez-Sanchez N, Chavez-Tapia NC, Uribe M. Pregnancy and gallbladder disease. *Annals of hepatology*. 2006;5(3):227-30.
27. Airolidi J, Weinstein L. Clinical significance of proteinuria in pregnancy. *Obstetrical & gynecological survey*. 2007;62(2):117-24.
28. Leung AM. Thyroid function in pregnancy. *Journal of trace elements in medicine and biology : organ of the Society for Minerals and Trace Elements*. 2012;26(2-3):137-40.
29. Yazbeck CF, Sullivan SD. Thyroid disorders during pregnancy. *The Medical clinics of North America*. 2012;96(2):235-56.
30. Martin CB, Jr. Normal fetal physiology and behavior, and adaptive responses with hypoxemia. *Seminars in perinatology*. 2008;32(4):239-42.
31. Orgeig S, Crittenden TA, Marchant C, McMillen IC, Morrison JL. Intrauterine growth restriction delays surfactant protein maturation in the sheep fetus. *American journal of physiology Lung cellular and molecular physiology*. 2010;298(4):L575-83.
32. Stephen M. Howell MS. Physiology and Anesthesia for Obstetrics. In: Jesse M. Ehrenfeld RDU, Scott Segal, editor. *Anesthesia Student Survival Guide*. London: Springer Science+Business Media; 2010. p. 303-23.
33. Knuppel RA FR. Maternal, Placental, Fetal Unite; Fetal ve Erken Neonatal Fizyoloji. In: Pernoll ML EH, Yuksel A, editor. *Obstetrik Jinekolojik Teşhis -Tedavi*. İstanbul: Sistem Yayıncılık; 1994. p. 176-210.
34. Todman D. A history of caesarean section: from ancient world to the modern era. *The Australian & New Zealand journal of obstetrics & gynaecology*. 2007;47(5):357-61.
35. Pallasmaa N, Ekblad U, Gissler M. Severe maternal morbidity and the mode of delivery. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2008;87(6):662-8.
36. Michael A. Frölich M. Obstetric Anesthesia. In: John F. Butterworth DCM, John D. Wasnick, editor. *Morgan & Mikhail's CLINICAL ANESTHESIOLOGY*. 5 ed: McGraw-Hill Companies; 2013. p. 843-76.
37. Sağlık istatistikleri yılı 2012. Ankara: T.C Sağlık Bakanlığı Sağlık Araştırmaları Genel Müdürlüğü.
38. Güder İ. Türkiye'deki doğumların yüzde 58'i sezaryen. 2013.
39. Şahin Ş. Gebelikte Santral Bloklarla İlgili Anatomi. In: Şükran Şahin MDO, editor. *Ağrısız Doğum ve Sezaryende Anestezi*. 1 ed. İstanbul: Nobel & Güneş Tıp Kitabevi; 2006. p. 29-39.
40. *Atlas of Anatomy*. 2 ed. Stuttgart - New York: Thieme; 2012.
41. McLean ARPABC. Anesthetic Techniques: Regional. In: Jesse M. Ehrenfeld RDU, Scott Segal, editor. *Anesthesia Student Survival Guide*. London: Springer Science+Business Media; 2010. p. 173-98.

42. Jankovic D. Regional Nerve Blocks and Infiltration Therapy Textbook and Color Atlas. 3 ed. Berlin: Blackwell Publishing; 2004. 268, 9 p.
43. Spinal , Epidural & Caudal Blocks. In: John F. Butterworth DCM, John D. Wasnick, editor. Morgan & Mikhail's Clinical Anesthesiology. 5 ed: McGraw-Hill Companies; 2013. p. 937-74.
44. Fink BR. Mechanisms of differential axial blockade in epidural and subarachnoid anesthesia. *Anesthesiology*. 1989;70(5):851-8.
45. Ngan Kee WD. Prevention of maternal hypotension after regional anaesthesia for caesarean section. *Current opinion in anaesthesiology*. 2010;23(3):304-9.
46. Lawrence C. Tsen M. Anesthesia for Cesarean Delivery. In: David H. Chestnut M, Cynthia A. Wong M, Yaakov Beilin M, Jill M. Mhyre M, Naveen Nathan M, Warwick D. Ngan Kee M, editors. CHESTNUT'S OBSTETRIC ANESTHESIA: PRINCIPLES AND PRACTICE. FIFTH ed: Elsevier Saunders; 2014. p. 545-603.
47. Abu-Halaweh SA, Massad IM, Abu-Ali HM, Badran IZ, Barazangi BA, Ramsay MA. Rapid sequence induction and intubation with 1 mg/kg rocuronium bromide in cesarean section, comparison with suxamethonium. *Saudi medical journal*. 2007;28(9):1393-6.
48. ÜNLÜGENÇ H. Sezaryen Anestezisi. *Türkiye Klinikleri J Anest Reanim-Special Topics* 2013. 2013;6(2):53-66.
49. Owen MD. Sezaryende Genel Anestezi. In: Şükran Şahin MDO, editor. Ağrısız Doğum ve Sezaryende Anestezi. İstanbul: Nobel & Güneş Tıp Kitabevi; 2006. p. 109-16.
50. Littleford J. Effects on the fetus and newborn of maternal analgesia and anesthesia: a review. *Can J Anaesth*. 2004;51(6):586-609.
51. Sanjay Datta BSK, Scott Segal. Uteroplacental Blood Flow. *OBSTETRIC ANESTHESIA HANDBOOK*. 5 ed. New York: Springer; 2010.
52. Apgar V. A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant. *Current researches in anesthesia & analgesia*. 1953;32(4):260-7.
53. Bashambu MT, Whitehead H, Hibbs AM, Martin RJ, Bhola M. Evaluation of interobserver agreement of apgar scoring in preterm infants. *Pediatrics*. 2012;130(4):e982-7.
54. Susan W. Aucott M. Neonatal Assessment and Resuscitation. In: David H. Chestnut CAW, Lawrence C. Tsen, Warwick D. Ngan Kee, Yaakov Beilin, Jill M. Mhyre, Naveen Nathan, editor. CHESTNUT'S OBSTETRIC ANESTHESIA: PRINCIPLES AND PRACTICE. 5 ed: Elsevier Saunders; 2014. p. 164-91.
55. Reiter RJ. Cytoprotective properties of melatonin: presumed association with oxidative damage and aging. *Nutrition*. 1998;14(9):691-6.
56. Sorg O. Oxidative stress: a theoretical model or a biological reality? *Comptes rendus biologies*. 2004;327(7):649-62.
57. Nordberg J, Arner ES. Reactive oxygen species, antioxidants, and the mammalian thioredoxin system. *Free radical biology & medicine*. 2001;31(11):1287-312.
58. Droge W. Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiological reviews*. 2002;82(1):47-95.
59. Babior BM. Phagocytes and oxidative stress. *The American journal of medicine*. 2000;109(1):33-44.
60. Barry Halliwell JMG. Free Radicals in Biology and Medicine. Third Edition ed. New York: Oxford University Pres. Inc; 1999. 936 p.
61. Cheeseman KH, Slater TF. An introduction to free radical biochemistry. *British medical bulletin*. 1993;49(3):481-93.
62. Wu D, Cederbaum AI. Alcohol, oxidative stress, and free radical damage. *Alcohol research & health : the journal of the National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism*. 2003;27(4):277-84.

63. Cadenas E. Mitochondrial free radical production and cell signaling. *Molecular aspects of medicine*. 2004;25(1-2):17-26.
64. Lenaz G. The mitochondrial production of reactive oxygen species: mechanisms and implications in human pathology. *IUBMB life*. 2001;52(3-5):159-64.
65. Bonekamp NA, Volkl A, Fahimi HD, Schrader M. Reactive oxygen species and peroxisomes: struggling for balance. *BioFactors*. 2009;35(4):346-55.
66. Mates JM. Effects of antioxidant enzymes in the molecular control of reactive oxygen species toxicology. *Toxicology*. 2000;153(1-3):83-104.
67. Zong WX, Thompson CB. Necrotic death as a cell fate. *Genes & development*. 2006;20(1):1-15.
68. Racila D, Bickenbach JR. Are epidermal stem cells unique with respect to aging? *Aging*. 2009;1(8):746-50.
69. Jacob RA, Burri BJ. Oxidative damage and defense. *The American journal of clinical nutrition*. 1996;63(6):985S-90S.
70. Wickens AP. Ageing and the free radical theory. *Respiration physiology*. 2001;128(3):379-91.
71. Leon J, Acuna-Castroviejo D, Sainz RM, Mayo JC, Tan DX, Reiter RJ. Melatonin and mitochondrial function. *Life sciences*. 2004;75(7):765-90.
72. Muller FL, Liu Y, Van Remmen H. Complex III releases superoxide to both sides of the inner mitochondrial membrane. *The Journal of biological chemistry*. 2004;279(47):49064-73.
73. Valko M, Morris H, Cronin MT. Metals, toxicity and oxidative stress. *Current medicinal chemistry*. 2005;12(10):1161-208.
74. Buonocore G, Perrone S, Tataranno ML. Oxygen toxicity: chemistry and biology of reactive oxygen species. *Seminars in fetal & neonatal medicine*. 2010;15(4):186-90.
75. Pastor N, Weinstein H, Jamison E, Brenowitz M. A detailed interpretation of OH radical footprints in a TBP-DNA complex reveals the role of dynamics in the mechanism of sequence-specific binding. *Journal of molecular biology*. 2000;304(1):55-68.
76. Platenik J, Stopka P, Vejrazka M, Stipek S. Quinolinic acid-iron(ii) complexes: slow autoxidation, but enhanced hydroxyl radical production in the Fenton reaction. *Free radical research*. 2001;34(5):445-59.
77. Stancek D, Hajnicka V, Blaskovicova H, Sudova J, Laktis K, Janota S, et al. Transient increase of HBsAg levels following human IFN alpha treatment signals the patient's response in chronic active hepatitis B. *Acta virologica*. 1990;34(5):457-66.
78. Southorn PA, Powis G. Free radicals in medicine. I. Chemical nature and biologic reactions. *Mayo Clinic proceedings*. 1988;63(4):381-9.
79. Slater TF. Free-radical mechanisms in tissue injury. *The Biochemical journal*. 1984;222(1):1-15.
80. Halliwell B. Tell me about free radicals, doctor: a review. *Journal of the Royal Society of Medicine*. 1989;82(12):747-52.
81. Dizdaroglu M. Chemical determination of free radical-induced damage to DNA. *Free radical biology & medicine*. 1991;10(3-4):225-42.
82. Brent JA, Rumack BH. Role of free radicals in toxic hepatic injury. I. Free radical biochemistry. *Journal of toxicology Clinical toxicology*. 1993;31(1):139-71.
83. Cross CE, Halliwell B, Borish ET, Pryor WA, Ames BN, Saul RL, et al. Oxygen radicals and human disease. *Annals of internal medicine*. 1987;107(4):526-45.
84. Ames BN, Shigenaga MK, Hagen TM. Oxidants, antioxidants, and the degenerative diseases of aging. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1993;90(17):7915-22.
85. Bast A, Haenen GR, Doelman CJ. Oxidants and antioxidants: state of the art. *The American journal of medicine*. 1991;91(3C):2S-13S.

86. Halliwell B, Gutteridge JM. Role of free radicals and catalytic metal ions in human disease: an overview. *Methods in enzymology*. 1990;186:1-85.
87. Sies H. Oxidative stress: from basic research to clinical application. *The American journal of medicine*. 1991;91(3C):31S-8S.
88. Vaca CE, Wilhelm J, Harms-Ringdahl M. Interaction of lipid peroxidation products with DNA. A review. *Mutation research*. 1988;195(2):137-49.
89. Freeman BA, Crapo JD. Biology of disease: free radicals and tissue injury. *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology*. 1982;47(5):412-26.
90. Weiss SJ, LoBuglio AF. Phagocyte-generated oxygen metabolites and cellular injury. *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology*. 1982;47(1):5-18.
91. Sinclair AJ, Barnett AH, Lunec J. Free radicals and antioxidant systems in health and disease. *British journal of hospital medicine*. 1990;43(5):334-44.
92. Günay Erenel DE, Aysel Arıcıoğlu. Serbest Radikaller ve Antioksidan Sistemler. *Gazi Tıp Dergisi*. 1992;3:243-50.
93. Moslen MT. Reactive oxygen species in normal physiology, cell injury and phagocytosis. *Advances in experimental medicine and biology*. 1994;366:17-27.
94. Netto LE, Kowaltowski AJ, Castilho RF, Vercesi AE. Thiol enzymes protecting mitochondria against oxidative damage. *Methods in enzymology*. 2002;348:260-70.
95. Brantley RE, Jr., Smerdon SJ, Wilkinson AJ, Singleton EW, Olson JS. The mechanism of autooxidation of myoglobin. *The Journal of biological chemistry*. 1993;268(10):6995-7010.
96. Shacter E. Protein oxidative damage. *Methods in enzymology*. 2000;319:428-36.
97. Thornalley PJ, Vasak M. Possible role for metallothionein in protection against radiation-induced oxidative stress. Kinetics and mechanism of its reaction with superoxide and hydroxyl radicals. *Biochimica et biophysica acta*. 1985;827(1):36-44.
98. Halliwell B. Free radicals and antioxidants: a personal view. *Nutrition reviews*. 1994;52(8 Pt 1):253-65.
99. Marnett LJ. Oxyradicals and DNA damage. *Carcinogenesis*. 2000;21(3):361-70.
100. Halliwell B, Gutteridge JM. Oxygen toxicity, oxygen radicals, transition metals and disease. *The Biochemical journal*. 1984;219(1):1-14.
101. Thomas MJ. The role of free radicals and antioxidants: how do we know that they are working? *Critical reviews in food science and nutrition*. 1995;35(1-2):21-39.
102. Gutteridge JM, Halliwell B. Free radicals and antioxidants in the year 2000. A historical look to the future. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2000;899:136-47.
103. Urso ML, Clarkson PM. Oxidative stress, exercise, and antioxidant supplementation. *Toxicology*. 2003;189(1-2):41-54.
104. Mruk DD, Silvestrini B, Mo MY, Cheng CY. Antioxidant superoxide dismutase - a review: its function, regulation in the testis, and role in male fertility. *Contraception*. 2002;65(4):305-11.
105. Winston GW. Oxidants and antioxidants in aquatic animals. *Comparative biochemistry and physiology C, Comparative pharmacology and toxicology*. 1991;100(1-2):173-6.
106. Blokhina O, Virolainen E, Fagerstedt KV. Antioxidants, oxidative damage and oxygen deprivation stress: a review. *Annals of botany*. 2003;91 Spec No:179-94.
107. McCord JM, Fridovich I. Superoxide dismutase. An enzymic function for erythrocuprein (hemocuprein). *The Journal of biological chemistry*. 1969;244(22):6049-55.
108. Rigo A, Stevanato R, Finazzi-Agro A, Rotilio G. An attempt to evaluate the rate of the Haber-Weiss reaction by using OH radical scavengers. *FEBS letters*. 1977;80(1):130-2.
109. Fridovich I. Superoxide radical and superoxide dismutases. *Annual review of biochemistry*. 1995;64:97-112.

110. Orbea A, Fahimi HD, Cajaraville MP. Immunolocalization of four antioxidant enzymes in digestive glands of mollusks and crustaceans and fish liver. *Histochemistry and cell biology*. 2000;114(5):393-404.
111. Nelson SK, Bose SK, Grunwald GK, Myhill P, McCord JM. The induction of human superoxide dismutase and catalase in vivo: a fundamentally new approach to antioxidant therapy. *Free radical biology & medicine*. 2006;40(2):341-7.
112. Cheung CC, Zheng GJ, Li AM, Richardson BJ, Lam PK. Relationships between tissue concentrations of polycyclic aromatic hydrocarbons and antioxidative responses of marine mussels, *Perna viridis*. *Aquatic toxicology*. 2001;52(3-4):189-203.
113. Deaton CMM, D.J. Exercise-associated oxidative stress. *Clinical Techniques in Equine Practice*. 2003;2(3):278-91.
114. Takebe G, Yarimizu J, Saito Y, Hayashi T, Nakamura H, Yodoi J, et al. A comparative study on the hydroperoxide and thiol specificity of the glutathione peroxidase family and selenoprotein P. *The Journal of biological chemistry*. 2002;277(43):41254-8.
115. Storey KB. Oxidative stress: animal adaptations in nature. *Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas / Sociedade Brasileira de Biofisica [et al]*. 1996;29(12):1715-33.
116. Dickinson DA, Forman HJ. Cellular glutathione and thiols metabolism. *Biochemical pharmacology*. 2002;64(5-6):1019-26.
117. Mytilineou C, Kramer BC, Yabut JA. Glutathione depletion and oxidative stress. *Parkinsonism & related disorders*. 2002;8(6):385-7.
118. CD Klaassen JW. Caserett and Doull's *Essentials of Toxicology*. 2 ed. New York: McGraw Hill; 2010.
119. Packer L, Weber SU, Rimbach G. Molecular aspects of alpha-tocotrienol antioxidant action and cell signalling. *The Journal of nutrition*. 2001;131(2):369S-73S.
120. Chow CK. Vitamin E and oxidative stress. *Free radical biology & medicine*. 1991;11(2):215-32.
121. Akkuş İ. *Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri*. Konya: Mimoza Yayınları; 1996.
122. Mukaddes EŞREFOĞLU M. Cell Injury and Death: Oxidative Stress and Antioxidant Defense System: Review. *Türkiye Klinikleri J Med Sci*. 2009;29(6):1660-76.
123. Gutteridge JM. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clinical chemistry*. 1995;41(12 Pt 2):1819-28.
124. Erel O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clinical biochemistry*. 2004;37(4):277-85.
125. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clinical biochemistry*. 2005;38(12):1103-11.
126. Georgeson GD, Szony BJ, Streitman K, Varga IS, Kovacs A, Kovacs L, et al. Antioxidant enzyme activities are decreased in preterm infants and in neonates born via caesarean section. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2002;103(2):136-9.
127. Yaacobi N, Ohel G, Hochman A. Reactive oxygen species in the process of labor. *Archives of gynecology and obstetrics*. 1999;263(1-2):23-4.
128. Gambling DR, Yu P, Cole C, McMorland GH, Palmer L. A comparative study of patient controlled epidural analgesia (PCEA) and continuous infusion epidural analgesia (CIEA) during labour. *Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthesie*. 1988;35(3 (Pt 1)):249-54.
129. Nakai A, Oya A, Kobe H, Asakura H, Yokota A, Koshino T, et al. Changes in maternal lipid peroxidation levels and antioxidant enzymatic activities before and after delivery. *Journal of Nippon Medical School = Nippon Ika Daigaku zasshi*. 2000;67(6):434-9.

130. Rogers MS, Mongelli M, Tsang KH, Wang CC. Fetal and maternal levels of lipid peroxides in term pregnancies. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 1999;78(2):120-4.
131. Lindeman JH, van Zoeren-Grobbe D, Schrijver J, Speek AJ, Poorthuis BJ, Berger HM. The total free radical trapping ability of cord blood plasma in preterm and term babies. *Pediatric research*. 1989;26(1):20-4.
132. Buonocore G, Zani S, Perrone S, Caciotti B, Bracci R. Intraerythrocyte nonprotein-bound iron and plasma malondialdehyde in the hypoxic newborn. *Free radical biology & medicine*. 1998;25(7):766-70.
133. Rogers MS, Mongelli JM, Tsang KH, Wang CC, Law KP. Lipid peroxidation in cord blood at birth: the effect of labour. *British journal of obstetrics and gynaecology*. 1998;105(7):739-44.
134. Vlachos GD, Bartzeliotou A, Schulpis KH, Partsinevelos GA, Lazaropoulou C, Papadima C, et al. Maternal-neonatal serum paraoxonase 1 activity in relation to the mode of delivery. *Clinical biochemistry*. 2006;39(9):923-8.
135. Huertas JR, Palomino N, Ochoa JJ, Quiles JL, Ramirez-Tortosa MC, Battino M, et al. Lipid peroxidation and antioxidants in erythrocyte membranes of full-term and preterm newborns. *BioFactors*. 1998;8(1-2):133-7.
136. Inanc F, Kilinc M, Kiran G, Guven A, Kurutas EB, Cikim IG, et al. Relationship between oxidative stress in cord blood and route of delivery. *Fetal diagnosis and therapy*. 2005;20(5):450-3.
137. Saphier O, Schneid-Kofman N, Silberstein E, Silberstein T. Does mode of delivery affect neonate oxidative stress in parturition? Review of literature. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2013;287(3):403-6.
138. Hung TH, Chen SF, Hsieh TT, Lo LM, Li MJ, Yeh YL. The associations between labor and delivery mode and maternal and placental oxidative stress. *Reproductive toxicology*. 2011;31(2):144-50.
139. Knapen MF, van der Wildt B, Sijtsma EG, Peters WH, Roelofs HM, Steegers EA. Glutathione S-transferase Alpha 1-1 and aminotransferases in umbilical cord blood. *Early human development*. 1999;54(2):129-35.
140. Ali KART ÇÇ, Sema TUNCER, Ali ACAR, Lütifiye PİRBUĞAK, Metin ÇAPAR, Cemalettin AKYÜREK. Farklı Doğum Tiplerinde Anne ve Yeni Doğan Bebeklerinde Oksidan Stres. *T Klin Jinekolo Obst*. 2001;11:136-41.
141. Compagnoni G, Lista G, Giuffre B, Mosca F, Marini A. Coenzyme Q10 levels in maternal plasma and cord blood: correlations with mode of delivery. *Biol Neonate*. 2004;86(2):104-7.
142. Mutlu B, Aksoy N, Cakir H, Celik H, Erel O. The effects of the mode of delivery on oxidative-antioxidative balance. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2011;24(11):1367-70.
143. Hracsko Z, Safar Z, Orvos H, Novak Z, Pal A, Varga IS. Evaluation of oxidative stress markers after vaginal delivery or Caesarean section. *In Vivo*. 2007;21(4):703-6.
144. Nabhan AF, El-Din LB, Rabie AH, Fahmy GM. Impact of intrapartum factors on oxidative stress in newborns. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2009;22(10):867-72.
145. Watanabe K, Iwasaki A, Mori T, Kimura C, Matsushita H, Shinohara K, et al. Differences in levels of oxidative stress in mothers and neonate: the impact of mode of delivery. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet*. 2013;26(16):1649-52.
146. Paamoni-Keren O, Silberstein T, Burg A, Raz I, Mazor M, Saphier O, et al. Oxidative stress as determined by glutathione (GSH) concentrations in venous cord blood in elective cesarean delivery versus uncomplicated vaginal delivery. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2007;276(1):43-6.

147. Vakilian K, Ranjbar A, Zarganjfard A, Mortazavi M, Vosough-Ghanbari S, Mashaiee S, et al. On the relation of oxidative stress in delivery mode in pregnant women; a toxicological concern. *Toxicology mechanisms and methods*. 2009;19(2):94-9.
148. Greco A, Minghetti L, Puopolo M, Pietrobon B, Franzoi M, Chiandetti L, et al. Plasma levels of 15-F(2t)-isoprostane in newborn infants are affected by mode of delivery. *Clinical biochemistry*. 2007;40(18):1420-2.