

T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI



GENEL ANESTEZİ VE SPİNAL ANESTEZİ ALTINDAKİ SEZERYAN
DOĞUMLARI İLE NORMAL DOĞUMLARDAKİ NLO, PLO VE MPV
ORANLARININ RETROSPEKTİF KARŞILATIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Egemen Ümit Hazar

TEZ DANIŞMANI

Yrd. Doç. Dr. Hatice Betül Altınışik

Çanakkale/2017

T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

GENEL ANESTEZİ VE SPİNAL ANESTEZİ ALTINDAKİ SEZERYAN
DOĞUMLARI İLE NORMAL DOĞUMLARDAKİ NLO, PLO VE MPV
ORANLARININ RETROSPEKTİF KARŞILATIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Egemen Ümit Hazar

TEZ DANIŞMANI

Yrd. Doç. Dr. Hatice Betül Altınışık

Çanakkale/2017

TEZ KABUL TUTANAĞI

T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

Anesteziyoloji ve Reanimasyon Uzmanlık

çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından Dr. Egemen Ümit HAZAR' ın Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 19/09/2017

TEZ KONU BAŞLIĞI
GENEL ANESTEZİ VE SPİNAL ANESTEZİ ALTINDAKİ
SEZERYAN DOĞUMLARI İLE NORMAL DOĞUMLARDAKİ NLO,
PLO VE MPV ORANLARININ RETROSPEKTİF
KARŞILATIRILMASI

Tez Danışmanı: Yrd. Doç. Dr. Hatice Betül ALTINIŞIK

Tez Jürisi Üyeleri:

Adı Soyadı

Doç. Dr. Mesut ERBAŞ

Yrd. Doç. Dr. Hatice Betül ALTINIŞIK

Yrd. Doç. Dr. İksen DÖNMEZ

İmzası

ONAY:

Bu tez Anabilim/Bilim Dalı Akademik Kurulunca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Fakülte Yönetim Kurulunun 05/10/2017 tarih ve /.....4.8... sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Tamer DEMİR
Dekan V.

.....
Dekan

TEŞEKKÜR

Anesteziyoloji ve Reanimasyon uzmanlığı eğitimim süresince katkılarını esirgemeyen, her türlü derdimizi sabırla dinleyen Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Başkanı Doç. Dr. Mesut ERBAŞ ve tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. Hatice Betül Altınışık olmak üzere Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'ndaki tüm öğretim üyelerine,

Birlikte çalıŐmaktan keyif aldığım, eğitim hayatım boyunca her zaman yanımda olan başta Uzm. Dr. Emin Tunç Demir olmak üzere, kısa zamanda çok büyük işler başardığımız Dr. Serdar Aydın, Dr. Mehmet Arslan, Uzm. Dr. Emrah Demirci ve tüm asistan arkadaşlarıma,

Beni yetiŐtiren, her zaman sabır, sevgi ve fedakarlıkla destekleyen, hayatımın her aşamasında tüm kararlarıma destek olan sevgili babam, canım annem ve kardeşime,

Her zaman beni destekleyen, iyi günde kötü günde yanımda olan Dr. Nur Yazdalı'na,

En içten teşekkürlerimi sunarım...

Dr. Egemen Ümit Hazar

Eylül, 2017

ÖZET

Amaç: Cerrahi işlem sırasında anestezi tekniklerine bağlı lokal ve sistemik inflamatuvar yanıtlar önemlidir. Spinal anestezi'nin (SA) sempatik ve somatik blokajı, inflamatuvar stresini önleyebilir veya inhibe edebilir. Bununla birlikte, genel anestezi (GA) bu yanıtı genişletebilir veya genişletmeyebilir. Biz araştırmamızda Normal doğum (ND), SA altındaki sezeryan doğum ve GA anestezi altındaki sezeryan doğumlardaki ortalama trombosit hacimleri (MPV), Nötrofil lenfosit oranı (NLO) ve trombosit lenfosit oranı (PLO) düzeylerinin retrospektif olarak karşılaştırarak anestezi tekniğinin inflamatuvar düzeye etkisini araştırmayı amaçladık

Gereç ve Yöntem: Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Etik Kurul Başkanlığı'nın onayı (Tarih: 06.09.2017, Sayı:18920478-050.01.04/E.103300, Karar No:2017/14, H. E. AKSULU) alındıktan sonra, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Ameliyathanesi arşivinde 2013-2017 yılları arasında GA ile doğum, SA ile doğum ve ND yapmış hastalar çalışmaya uygunluk açısından retrospektif olarak tarandı. Hipertansiyon, diyabet, kardiyovasküler hastalık, korioamniyonit öyküsü, preeklampsi, ateş, kortikosteroid kullanımı, bağışıklık sistemini etkileyen ilaçların kullanımı ve alkol kullanım öyküsü, eşlik eden enfeksiyon, hematolojik hastalığı, böbrek hastalığı, romatolojik ve onkolojik hastalığı olmayan hastalar çalışmaya dahil edildi. Verilerine tam olarak ulaşılamayan hastalar çalışma dışında bırakıldı. Hastane arşivinden ASA I-II GA ile sezeryan olmuş 75 hasta, SA ile sezeryan olmuş 75 hasta ve ND gerçekleşen 75 hasta, toplamda 225 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar üç gruba ayrıldı. SA ile doğum yapan hastalar Grup SA, GA ile doğum yapan hastalar Grup GA ve ND yapan hastalar Grup ND olarak belirlendi. Retrospektif olarak hasta dosyaları taranarak tüm hastaların yaş, kilo, boy, ameliyat süresi, preoperatif, postoperatif nötrofil sayısı, lenfosit sayısı, trombosit sayısı, MPV, hemoglobin, hemotokrit değerleri tespit edildi. NLO ve PLO sırayla tam kan sayımındaki nötrofil değerinin lenfosit değerine bölümünden ve trombosit değerinin lenfosit değerine bölümünden hesaplandı.

Bulgular: Postoperatif 24. saatte ki NLO değerleri karşılaştırıldığında ND ve SA grupları arasında, SA ve GA grupları arasında, ND ve GA grupları arasında istatiksels olarak anlamlı fark saptandı. Postoperatif NLO ortancası GA grubunda en yüksekti.

Postoperatif 24. saatte ki PLO değerleri karşılaştırıldığında ND ve SA grupları arasında, SA ve GA grupları arasında istatiksels olarak anlamlı fark yoktu, ND ve GA grupları arasında ise istatiksels olarak anlamlı fark bulundu. Postoperatif PLO ortancası GA grubunda en yüksekti.

Postoperatif 24. saatte ki MPV değerleri karşılaştırıldığında ND ve SA grupları arasında, SA ve GA grupları arasında istatiksels olarak anlamlı fark bulunmadı, ND ve GA grupları arasında ise istatiksels olarak anlamlı fark saptandı. Postoperatif MPV ortancası GA grubunda en yüksekti.

Sonuç: Elektif sezeryan için seçilen SA'da postoperatif dönemde NLO değerleri GA'dan daha düşüktür, yara iyileşmesi daha hızlı olabilir, mecbur kalınmadıkça gebelerde GA uygulanmamalıdır. Bu konu, daha geniş bir yelpazede ve uzun bir ölçüm periyodu ile daha ileri araştırmalar gerektirir

Anahtar Kelimeler: NLO, PLO, MPV, spinal anestezi, genel anestezi, normal doğum

ABSTRACT

Objective and Background: Local and systemic inflammatory responses due to anesthesia techniques are important during the surgical procedure. Sympathetic and somatic blockade of spinal anesthesia (SA) may prevent or inhibit inflammatory stress. General anesthesia may or may not aggravate this response. We aimed to investigate the effect of anesthesia technique on inflammatory level and retrospectively compared the levels of neutrophil to lymphocytes ratio (NLR) and platelet to lymphocyte ratio (PLR) levels in spontaneous vaginal birth, cesarian section birth under spinal aneesthesia and cesarian section birth under general aneesthesia.

Materials and Methods: Çanakkale Onsekiz Mart University Medical Faculty Hospital Operation Archive between 2013-2017 scanned for birth cases after all the permission and ethic commite aprovel taken. The study exclusion criteria was hypertension, diabetes, cardiovascular disease, chorioamnionitis, preeclampsia, accompanying infection, hematologic disease, kidney disease, rheumatologic disease and oncologic disease, use of alcohol, corticosteroid or medications that affecthe immun system and incomplete registry. Total 225 patients were divided into three groups; patients delivered by cesarian section under spinal aneesthesia (SA, n=75), patients delivered by cesarian section under general aneesthesia (GA, n=75), and patients delivered by spontan vaginal birth (NVB, n=75). Age, weight, height, operation time, preoperative, postoperative neutrophil count, lymphocyte count, thrombocyte count, MPV, hemoglobin, hematocrit values were determined retrospectively. NLR and PLR were calculated by dividing the neutrophil value of the whole blood count by the lymphocyte value and the platelet count by the lymphocyte count.

Results: A statistically significant difference was found on NLR at postoperative 24thhour between SA-GA groups and SVB-GA groups. The highest postoperative median NLR had by GA group.

When the postoperative 24thhour PLO values were compared, there was no significant difference between the NVB and SA groups or SA and GA groups. A statistically significant difference was found between NVB and GA groups. The highest postoperative median PLR had by GA group.

There was no significant difference between the NVB and SA groups or SA and GA groups in postoperative 24thhour MPV. A statistically significant difference was found between NVB and GA groups. The highest postoperative median MPV had by GA group.

Conclusion: CS under SA group has lower NLR and faster wound healing than CS under GA group so GA should not be used unless mandatory. This issue requires further research in a bigger sampling population and with a long measurement period

Keywords: NLR, PLR, MPV, Spinal anesthesia, General anesthesia, Normal delivery

İÇİNDEKİLER

<u>DİZİN</u>	<u>SAYFA NUMARASI</u>
İÇ KAPAK	
KABUL - ONAY SAYFASI	
TEŞEKKÜR	
ÖZET VE ANAHTAR SÖZCÜKLER	iv
İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT AND KEY WORDS)	vi
İÇİNDEKİLER	viii
KISALTMALAR VE SİMGELER	x
TABLolar DİZİNİ	xii
ŞEKİLLER DİZİNİ	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Maternal Fizyoloji ve Gebelikte Meydana Gelen Hematolojik Değişiklikler	3
2.2. Normal Doğum	4
2.3. Obstetrik Anestezi	5
2.3.1. Sezeryan Nedir	5
2.3.2. Anestezi yönetimi	6
2.3.2.1. Genel Anestezi	7
2.3.2.2. Spinal Anestezi	8
2.3.2.2.1. Spinal Anestezi Uygulanması	8
2.3.2.2.2. Spinal Anestezinin Avantajları ve Dezavantajları	8
2.3.2.2.3. Gebelerde Spinal Anestezi	9
2.4. Stres yanıtı	10
2.4.1. Perioperatif İmmüsupresyon	14
2.4.2. Genel Anestezinin İnflamasyon Üzerine Etkisi	17
2.4.2.1. Ketamin	17
2.4.2.2. Midozalam	18
2.4.2.3. Propofol	18
2.4.2.4. Tiyopental	18

2.4.2.5. Volatil Anestezikler	19
2.4.3. Spinal Anestezinin İnflamasyon Üzerine Etkisi	20
2.4.4. Nötrofil Lenfosit Oranı	20
2.4.5. Trombosit Lenfosit Oranı	20
2.5.6. Trombositler ve Ortalama Trombosit Hacmi Fizyolojisi	21
2.4.6.1. Gebelik haftası MPV ilişkisi	22
2.5.7. MPV NLO PLO'nin klinik kullanımı	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM	24
3.1. İstatistiksel Analiz	26
4. BULGULAR	27
5. TARTIŞMA	35
6. SONUÇ	41
7. KAYNAKLAR	42
8. Ekler	62
Ek 1 Etik Kurul onayı	62

KISALTMALAR VE SİMGELER

MPV	Ortalama trombosit hacmi
NLO	Nötrofil lenfosit oranı
PLO	Trombosit lenfosit oranı
HPA	Hipotalamik-pitüiter-aks
PMN	Polimorfonükleer lökositler
GA	Genel Anestezi
ND	Normal doğum
SA	Spinal Anestezi
Hb	Hemoglobin
Htc	Hematokrit
CRP	C reaktif protein
NMDA	N-metil-d-aspartat
eNOS	Endoltelyal nitrik asit sentaz
iNOS	İndüklenebilir nitrik oksit sentaz.
NF-Kb	Nükleer faktör-kappa-B
GABA	Gamma-aminobutirik asit
BOS	Beyin omurilik sıvısı
MODS	Çoklu organ disfonksiyonu sendromu
SIRS	Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu
ARDS	Akut respiratuvar distres sendromu
IL	İnterlökin
TNF	Tümör nekroz faktör
KABG	Koroner arter bypass grefti
CPB	Kardiyopulmoner bypass
İTP	İdiyopatik trombositopenik purpura
O ₂	Oksijen
İUGR	İntrauterin gelişme geriliği

TABLORAR DİZİNİ

<u>TABLO</u>		<u>SAYFA NUMARASI</u>
Tablo 2.4.1.	Cerrahi uyarıya sistemik cevap	10
Tablo 2.4.2.	Akut faz cevabı	12
Tablo 4.1.	Normal doğum, Spinal anestezi ile doğum, genel Anestezi ile doğumda yaş ortalaması	27
Tablo 4.2.	Normal doğumda nötrofil/lenfosit, platelet/lenfosit ve ortalama trombosit hacimlerinin pre-op ve post-op karşılaştırılması	27
Tablo 4.3.	Spinal anestezi ile doğumda nötrofil/lenfosit, platelet/lenfosit ve ortalama trombosit hacimlerinin pre-op ve post-op karşılaştırılması	28
Tablo 4.4.	Genel anestezi ile doğumda nötrofil/lenfosit, platelet/lenfosit ve ortalama trombosit hacimlerinin pre-op ve post-op karşılaştırılması	28
Tablo 4.5.	Normal doğum, spinal anestezi ile doğum ve genel anestezi ile doğumda pre-op nötrofil/lenfosit, platelet/lenfosit ve ortalama trombosit hacimlerinin karşılaştırılması	29
Tablo 4.6.	Normal doğum, spinal anestezi ile doğum ve genel anestezi ile doğumda post-op nötrofil/lenfosit, platelet/lenfosit ve ortalama trombosit hacimlerinin karşılaştırılması	30

Tablo 4.7.	Spinal anestezi ile doğum ve genel anestezi ile doğumda ameliyat sürelerinin karşılaştırılması	31
Tablo 4.8.	Spinal anestezi ile doğum ve genel anestezi ile doğumda preoperatif vücut kitle indeksleri karşılaştırılması	31
Tablo 4.9.	Preoperatif ve postoperatif hemoglobin ortalamalarının normal doğum, spinal anestezi ile doğum, genel anestezi ile doğum arasında karşılaştırılması	32
Tablo 5.	Preoperatif ve postoperatif trombosit ortalamalarının normal doğum, spinal Anestezi ile doğum, genel anestezi ile doğum arasında karşılaştırılması	33

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>ŞEKİL</u>	<u>SAYFA NUMARASI</u>
Şekil 2.4.1. Cerrahiye normal immünolojik yanıt	13
Şekil 2.4.1.1. Ameliyat ve anestezi sırasında bağışıklık cevabını modüle edebilen faktörler	15
Şekil 2.4.1.2. Anestezi ve cerrahi sırasında olası bağışık düzenleyicilerin şematik dağılımı	16
Şekil 4.1. Preoperatif ve postoperatif hemoglobin ve trombosit ortalamalarının normal doğum, spinal anestezi ile doğum, genel anestezi ile doğum arasında karşılaştırması	34

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İmmün sistem mediatörlerin üretimini cerrahi travma derecesi ile ilişkili olduğu iyi bilinmektedir (1–3). Bu bağışıklık tepkisinin anestezi tekniğinden de etkilendiği bilinmektedir (4). Nötrofil-lenfosit oranı (NLO), platelet-lenfosit oranı (PLO), ve ortalama trombosit hacmi (MPV), birçok bozuklukta basit bir inflamasyon işareti olarak kullanılmıştır ve çeşitli hastalıklarda prognostik faktörler olarak kullanılan yeni inflamatuvar biyolojik belirteçlerdir (5–8). Sezeryan ile doğum dünyada en sık uygulanan obstetrik operasyondur. Gelişmiş ülkelerde 1965'de %5 civarında olan sezeryan oranı 1990'lı yıllarda 5 kat artmış ve günümüzde çeşitli önlemlerle % 20 düzeylerine indirilebilmiştir (9). 2011 yılında ABD'de her 3 kadından 1'i sezeryan doğum yapıyordu. Sezeryan doğum, bazı vakalarda fetüs, anne ya da her ikisi için can kurtarıcı olabilir. Bununla birlikte, 1996'dan 2011'e kadar sezeryan doğum oranlarında maternal veya neonatal morbidite veya mortalitedeki eşlik eden azalmalara ilişkin net bir kanıt olmadan hızlı bir artış, sezeryan doğumun fazla tercih edilmesi konusunda kaygıları artırmaktadır (10).

Genel anestezide (GA) ameliyat bölgesine yeterli cerrahi erişimi sağlamak için intravenöz (İV) ve inhaler ajanlar kullanılır. Dikkat edilecek bir nokta, GA'nin her zaman en iyi seçim olmayabileceğidir; hastanın klinik durumuna bağlı olarak, lokal veya bölgesel anestezi daha uygun olabilir (11–13). İlaçlardaki ilerlemeler, monitorizasyon teknolojisi ve güvenlik sistemleri ile anestezinin rutin bir hastaya riski çok azdır. GA'de mortalitenin 1:100.000'den daha düşük oranlarda gerçekleştiği söylenir (14).

Anestezi ve cerrahi sırasında immün sistemin her aşamasında değişiklikler olur. Bunlar vücudun beklenen fizyolojik cevabı olup, cerrahinin yaygınlığına, hastanın yaşına, sağlık durumuna, kullandığı ilaçlara ve yapılan kan transfüzyonlarına bağlı olarak değişir (15). Nöroendokrin sistemin aktivasyonu ile; operasyon sırasında ve sonrasında özellikle IL-6 ve Tümör nekroz faktör (TNF- α) sitokinleri salınır (16). Doğal immünitenin bir parçası olan natural killer (NK) hücreleri de bu stres cevaptan etkilenir (17). Anestezi

teknikler; sitokinlerin ve NK hücrelerin cevabını etkileyebilirler (17,18). Örneğin; bazı çalışmalarda, SA yönteminin GA yöntemine göre; cerrahiye nöroendokrin yanıtı azaltmada avantajlı olduğu gösterilmiştir (19).

Ameliyat sırasında ve sonrasında, farklı anestezi yöntemleri ve cerrahi travma seviyeleri, doku hasarının derecesi ile korelasyon gösteren metabolik ve inflamatuvar değişikliklere neden olur (18). GA sırasında biyolojik strese bağlı lokal ve sistemik inflamatuvar yanıtlar önemlidir ve zararlı olabilmektedir (20). SA'nın sempatik ve somatik blokajı, inflamatuvar stresini önleyebilir veya inhibe edebilir (21). Bununla birlikte, GA bu yanıtı genişletebilir veya genişletmeyebilir (22).

Biz araştırmamızda ND, SA altındaki sezeryan doğum ve GA altındaki sezeryan doğumlardaki MPV, NLO, PLO düzeylerini retrospektif olarak karşılaştırarak anestezi tekniğinin inflamatuvar düzeye etkisini araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Maternal Fizyoloji ve Gebelikte Meydana Gelen

Hematolojik Değişiklikler

Hamilelik boyunca gözlenen fizyolojik değişiklikler anne ve bebek sağlığı için en uygun ortamın sağlanması ve doğumda meydana gelebilecek kanamalar gibi olası gelişmelere karşı bir tedbir olarak algılanabilir. Bu sebeple gebelerin kan plazmalarında %32–38 oranında ve eritrosit kısmında, özellikle demir içeriğine bağlı olmak üzere %18–25 oranında artış olmaktadır (23).

Gebelikte meydana gelen kan hacmi değişikliklerini ortaya çıkarmak için çok sayıda çalışma yapılmıştır. Yapılan bu çalışmalarda gebeliğin 2. ve 3. trimesterinden 34. haftaya kadar kan hacminin giderek arttığı, 34. haftadan sonra ise başka bir artış olmadığı, anne kan hacmindeki bu artışın %45 gibi çok yüksek seviyelere ulaştığı bildirilmektedir (24,25). Gebeliğin 2.trimesterinin sonuna doğru eritrosit sayısında meydana gelen azalmanın ise kan hacmindeki artışla ilişkili olduğu belirtilmektedir. Gebeliğin altıncı haftasından itibaren plazma volümü eritrosit hücresi kitlesine göre oransız bir şekilde artmakta, maksimum düzeye erişmektedir. Bu nedenle dilüsyonel anemi oluşmakta ancak dilüsyonel anemide hemoglobin (Hb) değeri %10'un altına düşmemektedir. Her ne kadar gebelikte dilüsyonel anemi söz konusu ise de bu plazma hacminin kırmızı kan hücresi hacmine oranla daha çok artmasının bir sonucudur. Bu süreçte vücuttaki toplam sıvı miktarında ve intrasellüler sıvı miktarında az bir artış söz konusudur (26). Annenin kan hacminin artması sonucu kanın dilüe olması nedeniyle ilk başta hematokrit (Htc) değeri düşmektedir. Dilüsyon nedeniyle kan hacmindeki artışın başlıca nedeni, aldesteron ve östrojenlerin artmasıdır. Çünkü gebelikte artan bu hormonlar böbreklerde su tutulmasına yol açarlar. Bunun yanında gebeliğin sonuna doğru kemik iliğinin ileri derecede aktivite göstermeye başlaması eritrosit yapımının artmasına neden olur. Böylelikle çocuğun doğumu sırasında annenin dolaşım sisteminde 1-2 lt kadar fazla kan mevcut demektir. Normal bir doğum sırasında bu miktarın yaklaşık

dörtte biri kaybedilir. Bu nedenle annenin güvenlik sınırı bu konuda oldukça geniştir (23).

Normal gebelik boyunca artan eritropoiteine rağmen Hb ve eritrositlerde tıpkı Htc gibi az miktarda da olsa azalma olur. Hb değişimi 12,5 ile 11.0 g/dl aralığında olmaktadır (27). Eritropoetin yüksekliği anne plazmasında ve idrarda hamilelik boyunca tespit edilebilir (28). Genellikle gebelikte lökosit sayısı normaldir ancak nötrofil sayısı artabilir. Doğum sırasında ve puerperiumda ise belirgin lökositoz olur hatta 25.000/mm³'e kadar artabilir. Bu artışın nedeni bilinmemekle birlikte doğum sırasındaki stresle ilişkili görülmektedir. İnflamasyon ile ilişkili olarak lökosit alkalen fosfataz da artabilir (29,30). Bu değişim genelde 5000-12000/mm³ arasında olmaktadır. Yapılan çalışmalarda normal hamilelik boyunca lökositlerin sayısının değiştiğini lökosit sayısında meydana gelen bu artışın ilk trimesterde yavaş olduğunu ve 30. haftada en yüksek düzeye ulaştığını belirtmektedir (31). Lökosit sayısı doğum sırasında ve doğumdan hemen sonra belirgin bir şekilde 25.000/mm³ ve daha üzerine de çıkabilmektedir. Fakat bu değişim ortalama 14.000-16000/mm³ arasında olmaktadır (32).

Gebelikte trombosit sayısı gebelik dışı dönemlere göre biraz daha düşüktür (33). Gebelerde trombosit sayısının hamilelik öncesi dönemlere göre yaklaşık %10 daha düşük olduğu rapor edilmiştir (34). Koagülasyon faktörlerinde de gebelikte değişiklikler gözlenmektedir. Düşük dereceli intravasküler koagülasyon olabilir (35,36).

2.2 Normal Doğum

Genel olarak doğum denildiğinde ağırlığı 500 gr'ın üzerinde olan yada baş-topuk mesafesi 25 mm ve üzerinde olan fetusların doğumu anlaşılmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü 20. gebelik haftasından önce sonlanan gebeliklere abortus, 20. gebelik haftasından sonra sonlanan gebeliklere de doğum tanımlamasını getirmiştir (9).

2.3 Obstetrik Anestezi

Anestezistler sezeryan için anestezi uygulamasına annenin tıbbi, cerrahi ve obstetrik hikâyesi, travayda olup olmaması, vakanın aciliyeti ve eldeki imkânlarla göre karar vermelidir. Tüm gebelerde sezeryan için ideal denilebilecek tek bir anestezi yöntemi yoktur. Sezeryan için anestezi seçiminde en uygun anestezi teknik maternal, fetal ve obstetrik faktörlere bağlıdır (37).

Anestezi tekniklerinin yararları ve riskleri göz önünde bulundurulduğunda, sezeryan için farklı tip endikasyonlar için maternal ve neonatal sonuçlar açısından ne tür anestezinin daha etkili olduğunu açıklığa kavuşturmak önemlidir (38).

Kullanılan anestezinin tipi sezeryan sonuçlarının önemli bir belirleyicisidir (38,39). Sezeryan ameliyatları için sıklıkla bölgesel ve genel anestezi kullanılır ve her ikisinin de avantaj ve dezavantajları vardır (40).

2.3.1 Sezeryan Nedir

Sezeryan, bir bebeğin annenin karın duvarı ve uterusunun üzerinden bir kesi ile doğurtulduğu prosedürü ifade eder. Genellikle annenin ve bebeğinin sağlığını korumayı amaçlar. Yıllar içinde sezeryan ameliyatı çok daha güvenli hale gelmesine rağmen hala anne ölümleri ve morbidite ile yakından ilişkilidir (38,41).

Sezeryan Endikasyonları;

1-Sefalo-pelvik uyumsuzluk

2-Malpozisyon veya malprezentasyon

3-Fetal ve maternal anomaliler

4-Plasenta previa

5-Fetal malpozisyon veya postür

- 6-Ablatio plesenta
- 7-Geçirilmiş sezeryan öyküsü
- 8-Preeklampsi, eklampsi
- 9-Daha önce geçirilmiş vajinal cerrahi
- 10-Fetal distres
- 11-Antepartum, intrapartum kanama
- 12-Kordon sarkması
- 13-Doğum indüksiyonunda başarısızlık
- 14-Amnionit
- 15-Aktif herpes genitalis
- 16-Başarısız forseps
- 17-Servikal distosi
- 18-Başarısız vakum uygulaması
- 19-Koagulopati
- 20-Uterus rüptürü riskinde artış olarak sıralanabilir (42).

2.3.2 Anestezi yönetimi

Anestezist anne için en emniyetli ve rahat, yenidoğan için en az depresan olduğuna inandığı ve cerrahi için optimal çalışma koşullarını sağlayan bir yöntem seçmek zorundadır (43).

2.3.2.1 Genel Anestezi

GA sezeryan operasyonlarında Őu durumlarda tercih edilir;

1. Őiddetli fetal distres, kordon sarkması, plasenta previa
2. Maternal hemoraji
3. Koagulopati
4. Enfeksiyon
5. Hastanın GA'yi tercih etmesi (44).

GA aynı zamanda makat prezentasyonu, transvers geliŐ ve çoğul gebeliklerde, gerekli ve yeterli uterus gevŐekliĐini sağlaması nedeniyle de tercih edilmektedir (44).

GA'nın avantajları; rejyonal anesteziye gĐre hipotansiyon riskinin daha az olması, kardiyovasküler stabilitenin daha iyi korunması, havayolu ve ventilasyonun daha iyi kontrolĐdĐr. GA esnasında geliŐebilecek komplikasyonlar; gastrik iğeriğin akciğere aspirasyonu, zor entĐbasyon, maternal hiperventilasyon, neonatal depresyon, annenin farkında olma durumu ve uterus atonisidir (45). Zor endotrakeal entĐbasyonun Đnceden tahmin edilmesi başarısız entĐbasyon riskini azaltabilir. Havayolu Đzellikleri ve zor entĐbasyon kriterleri preoperatif muayene sırasında detaylı değerlendirilmelidir, ĐnkĐ başarısız entĐbasyon intraoperatif ĐlĐm nedenlerinin başta gelen nedenlerinden birisidir. Havayolu gĐvenliĐinin zor olmasından ŐĐpheleniliyorsa, rejyonal anestezi, uyanık entĐbasyon veya fiberoptik laringoskopi koŐulları hazırlanmalıdır (46). Anestezi indĐksiyonundan sonraki başarısız bir entĐbasyona karşı ağık bir plan belirlenmelidir. Hastanın herhangi bir anda ventile edilememesi durumu acil krikotirotonomi ve trakeostomiye zorunlu hale getirir (47). GA esnasında maternal morbidite ve mortalitenin en sık sebebi gastrik iğeriğin aspirasyonudur (48).

2.3.2.2 Spinal Anestezi

Spinal anestezi, lokal anesteziğin beyin omurilik sıvısı (BOS) içine enjeksiyonu ile sinir iletiminin geçici olarak durdurulması olarak tanımlanır. En eski ve en etkin rejyonel anestezi tekniklerinden biridir. BOS'a ulaşan lokal anestetik hem spinal kordu, hem de periferik sinir köklerini etkiler. Duyu ve motor blok oluşur. Böylece, ağrılı uyarıların afferent iletiminin kesilmesi ve iskelet kas tonusundan sorumlu olan efferent uyarıların da ortadan kalkması ile operasyon için ideal koşullar sağlanır. Duyusal blok hem somatik hem de visseral ağrılı uyarıyı ortadan kaldırır. Spinal sinir köklerindeki otonomik iletimin kesilmesi de sempatik bloğa neden olur (49).

2.3.2.2.1 Spinal Anestezi Uygulaması.

SA'nın temel amacı, duyu ve motor blok olup, oluşan sempatik denervasyon genellikle sistemik değişikliklere yol açan bir yan etki olarak ortaya çıkar. SA'da, anestezinin süresi ilacın sinirleri terk etme hızına bağlıdır. İlacın önemli bir kısmı BOS içinde yayılır ve venöz drenajla, az bir kısmı da lenfatiklerle uzaklaştırılır. İlacın eliminasyonunda damardan zengin olan piamater önemli bir rol oynar (50,51).

2.4.2.2.2 Spinal Anestezinin Avantajları Ve Dezavantajları

Sezeryan ile doğumlarda SA, giderek artan bir oranda kullanılmaktadır. Bu nedenle, uygulanan anestezi tipinin, yenidoğan üzerindeki etkileri de tartışılır olmaya başlamıştır. SA yöntemleri annenin uyanık kalmasını sağlarken, maternal aspirasyon riskini minimuma indirmektedir. Genel anestezide görülen neonatal depresyon, spinal anestezide nadiren görülmektedir (52).

SA ile ilgili en önemli endişe ise neden olduğu sempatik blokajdır (53). Sezeryan doğumlarda, SA bağlı en önemli ve %83'lere varan oranla en sık

görülen problem, doğum öncesi ortaya çıkan ve hem anne hem de yenidoğanı etkileyen maternal hipotansiyondur (54).

Spinal anestezi, sezeryan operasyonu için genel anesteziye kıyasla anne mortalitesinin düşük olması (55–57), genel anesteziye göre görülebilecek zor entübasyon, aspirasyon (58–60), uterus atonisi ve buna bağlı kan kaybını azaltması gibi nedenlerle daha çok tercih edilebilecek bir anestezi tekniği olarak kabul edilmektedir (61). Hatta bazı araştırmacılar bir kontrendikasyon olmadığı sürece elektif sezeryan ameliyatları için genel anestezi uygulanmasının “kabul edilemez” olduğunu savunmaktadır (62).

2.3.2.2.3 Gebelerde Spinal Anestezi

Gebelikte lomber lordozda artış sonucunda interspinöz mesafe azalır, rejyonel anestezi uygulaması zorlaşır. Pelvisteki genişleme sonucu lateral pozisyondaki hastalarda baş aşağı tilt oluşur. Bunun sonucunda lokal anestezikler, özellikle hiperbarik olanlar rostral subaraknoid yayılım gösterirler. Gebelikte ayrıca epidural venlerin genişlemesi ile lumbosakral BOS volümünde de azalma meydana gelir (63). Gebelerdeki azalmış ihtiyaç; spinal BOS volümündeki azalma, lokal anesteziklere artmış duyarlılık, lateral pozisyonda artmış rostral yayılım, torasik kifoz apeksinin yüksek seviyede bulunması (gebelerde T6-7, gebe olmayanlarda T8) ve lomber lordozda artış sonucu kranial yayılımın artmasına bağlanmaktadır (63,64) .

2.4 Stres yanıtı

Stres yanıtı; yaralanmaya karşı sistemik reaksiyonun bir parçasıdır ve endokrinolojik, immünolojik ve hematolojik etkilere neden olur (Tablo 2.4.1) (65).

Tablo 2.4.1: Cerrahi uyarıya sistemik cevap (65)

Sempatik Sinir Sistemi Aktivasyonu
Endokrin stres cevabı <ul style="list-style-type: none">• Hipofiz hormon salgısı• İnsulin direnci
İmmünolojik ve hematolojik değişiklikler <ul style="list-style-type: none">• Sitokin üretimi• Akut faz reaksiyonu• Nötrofil lökositozisi• Lenfosit çoğalması

Hipotalamik-pituiter-adrenal (HPA) eksen ve sempatik sinir sistemi, travma veya yaralanma alanından gelen hem somatik hem de otonom sinir yoluyla harekete geçirilir. Bu dürtüler duyuşal sinir kökleri boyunca spinal kordun dorsal kökü yoluyla omurilikten medullaya doğru ilerleyerek hipotalamusu aktive eder (67). Hipofiz sekresyonundaki değişiklikler, hedef organlardan hormon salınımı üzerine ikincil etkilere sahiptir (66). Örneğin, kortikotropinlerin hipofizden salınması, adrenal korteksten kortizol sekresyonunu uyarır. Arjinin vazopressin, posterior hipofizden salgılanır ve böbrek üzerine etkileri vardır. Pankreasta glukagon salınır ve insülin sekresyonu azalabilir. Hormonal değişimlerin genel metabolik etkisi, substratları enerji kaynakları sağlamak için harekete geçiren katabolizmanın artması ve kardiyovasküler homeostaz için su ve tuz tutmaktır (65).

Nöroendokrin sistem ameliyat sırasında ve sonrasında aktive olur. Cerrahi strese bağı olarak nöroendokrin hormonlar ve sitokinler serbest bırakılır. Elektif cerrahide genel veya bölgesel anestezinin, proinflatuar ve antiinflatuar sitokinler üzerine olan etkileri daha önceki çalışmalarla tanımlanmıştır (68,69). Spinal anestezi, sempatik blok ile cerrahi prosedüre bağı nöroendokrin aktiviteyi baskılamaktadır. Sonuç olarak kortizol seviyeleri değışmezken sitokin üretimi azalır. Bu etki üst düzey blok (T4-S5) sırasında gözlenirken, alt düzey blok ile istenen seviyelerde gözlenmez (70).

Büyük yaralanma (ciddi travmatik yaralanma ve majör yanıklar) veya büyük cerrahi prosedürler sıklıkla ciddi immünsupresyona neden olur ve bu da yara iyileşmesinin gecikmesine, enfeksiyöz komplikasyonlara ve bazı vakalarda travmadan sonra ölümün en yaygın nedeni olan sepsise neden olur (71). Anestezinin endokrin fonksiyon üzerindeki etkisi, Cannon ve Selye'nin çalışmalarına dayanan gerçek stres kavramıyla yakından ilişkilendirilmiştir. Spinal ve epidural anestezi tek başına ve genel anestezi ile birlikte endokrin stres tepkisini gerekenden daha fazla azaltabilir. Bunun nedeni, sempatik blokajın yanı sıra, merkezi sinir liflerinin afferent blokajı ile birlikte, hipofiz-adrenokortikal sistemi modüle etmesidir (67).

Stresin immünolojik etkileri, interlökinleri ve interferonları içeren bir grup düşük moleküler ağırlıklı protein olan sitokinler tarafından sağlanır. Aktif lökositlerden, fibroblastlardan ve endotel hücrelerinden doku hasarına erken tepki olarak üretilen sitokinler; bağışıklık ve iltihaplanmaya aracılık etmede önemli bir role sahiptirler (72). Sitokinler, doku hasarına ve enflamasyona yol açan sistemik değışmelere aracılık eden ve iltihaplanma tepkisini sürdürecekt yerel etkilere sahiptirler. Büyük cerrahiden sonra salınan ana sitokinler, interlökin-1 (IL-1), TNF- α ve interlökin-6 (IL-6) dır (72–74). Başlangıç eylemi, IL-1 ve TNF- α 'nın hasar gören dokulardaki aktive makrofajlar ve monositlerden salınmasıdır. Bu, daha sonra sitokinlerin, özellikle de akut faz cevabı olarak bilinen sistemik değışikliklerin indüksiyonundan sorumlu ana sitokin olan IL-6'nın üretimini ve salınımını uyarır (65). Bağışıklık sistemi ve nöroendokrin sistemi arasında da etkileşimler vardır. Sitokinler IL-1 ve IL-6, ACTH salınımını

uyarabilir ve daha sonra kortizol salınımını artırabilir (66). Glukokortikoidlerin sitokin üretimini engellediği bir negatif geri bildirim sistemi bulunmaktadır. Cerrahiye kortizol cevabı, IL-6 konsantrasyonlarını azaltmak için yeterlidir (75).

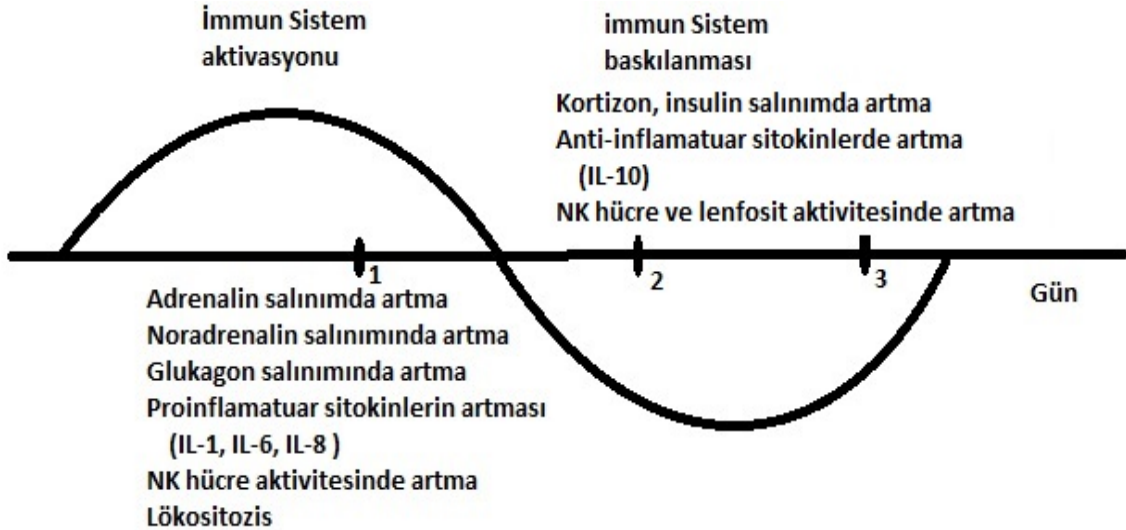
Cerrahiyle ilişkili en önemli sitokin IL-6'dır ve dolaşımdaki pik değere ameliyattan 12-24 saat sonra ulaşır. IL-6 yanıtının boyutu meydana gelen doku hasarının derecesini yansıtır. IL-6 ve diğer sitokinler, fibrinojen, C reaktif protein, komplement proteinleri, α 2-makroglobülin, amiloid A ve serüloplazmin gibi akut faz proteinlerinin üretimini içeren akut faz tepkisine neden olur (Tablo 2.4.2.). Sitokinlerin diğer etkileri arasında ateş, granülositoz, hemostaz, doku hasarı sınırlaması ve iyileşmenin teşviki yer alır (66).

Tablo 2.4.2 Akut faz cevabı (66)

Doku yaralanması → sitokin üretimi, özellikle IL-6
Akut faz protein sentezi, C reaktif protein, serum amiloid A, serum amiloid P bileşeni, metal bağlayıcı proteinler, proteinaz inhibitörleri, komplement proteinleri, koagülasyon proteinleri
Taşıyıcı proteinlerde azalma Albumin, transferrin, α 2-makroglobulin
Ateş
Nötrofil lökositosis
Artan kas proteolizisi
Vasküler permeabilitede değişiklikler
HPA aktivasyonu (<i>in vitro</i>)
Lenfosit farklılaşması

Cerrahi stres, periferik kandaki lökositöz ve hasar gören dokulardaki granüositlerin ve makrofajların birikimi ile ilişkilidir (76). Hasar alanındaki monositler proinflamatuvar sitokinleri IL-1, TNF- α ve IL-6'yı serbest bırakır. IL-6, C-reaktif protein (CRP), pro-kalsitonin ve C-3 komplement faktörünün salınması ile hepatik akut faz protein sentezini uyarır. IL-6 seviyeleri hasarın büyüklüğü, ameliyat süresi ve postoperatif komplikasyon riski ile korelasyona girer (77,78).

Yaralanmada kompleman sisteminin aktivasyonu koagülasyon kaskadıyla yakından ilişkilidir. IL-6 aynı zamanda, çözünebilir TNF reseptörleri, IL-1 reseptör antagonisti ve IL-10 gibi anti-inflamatuvar sitokinlerin salınımını uyararak bir anti-enflamatuvar fonksiyona sahiptir. İlk pro-inflamatuvar sitokin yanıtı telafi edici bir anti-inflamatuvar yanıt sendromu ile yakında dengelenir. Proinflamatuvar yanıt abartılı hale gelirse, hastalarda akut respiratuvar distres sendromu (ARDS) veya sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) gelişebilir. Ciddi hastalığa sahip hastalarda bağışıklık sistemi daha da kötüleşebilir, bu durum baskın bir anti-inflamatuvar cevap ile birlikte yüksek enfeksiyon riski, SIRS ve çoklu organ disfonksiyon sendromu (MODS) ile kendini gösterir (78) (Şekil 2.4.1.).



Şekil 2.4.1. Cerrahiye normal immünolojik yanıt (79)

2.5.1. Perioperatif İmmüsupresyon

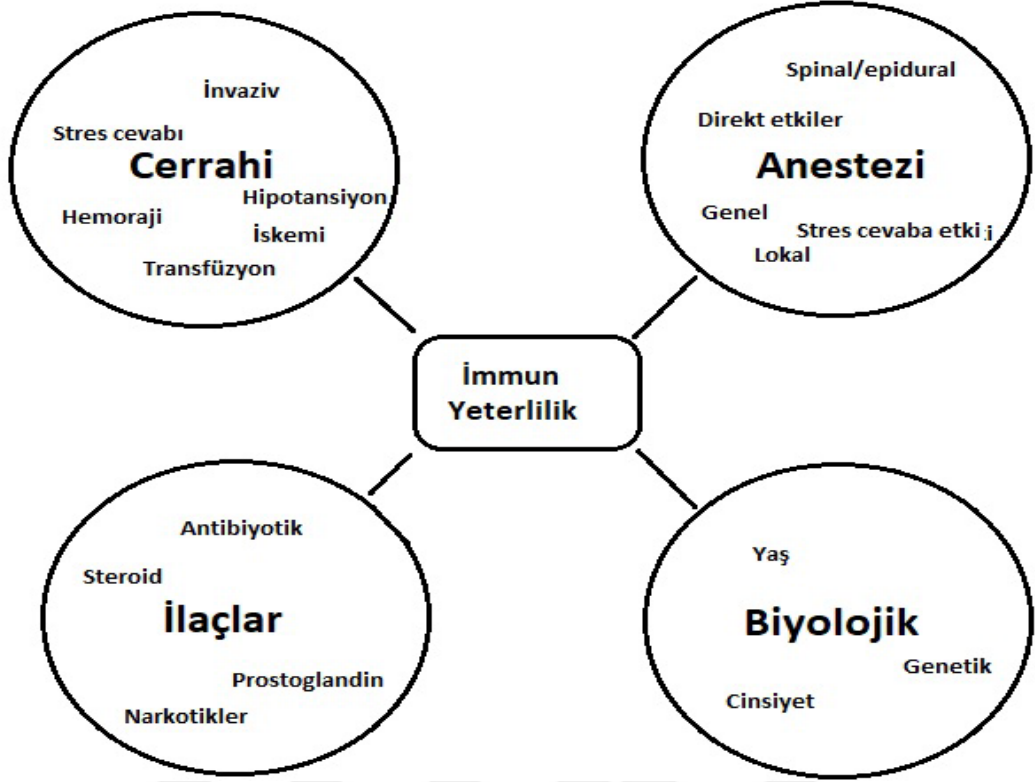
Ameliyatta cerrahi, travma, anestezi ilaçları ve stres inflamasyona her ne kadar katkıda bulunsa da, anestezi uzmanları için anesteziye karşı gelişen inflamatuvar yanıtların ne olduğunu bilmek ve perioperatif olarak bu cevabı hafifletmek için ne yapabileceğimizi bilmek önemlidir (80).

Cerrahi hastalarda gözlemlenen perioperatif immün baskılama, otonom sinir sisteminin ve hipotalamik-pitüiter-adrenal ekseninin aktivasyonu yoluyla uygulanan nöroendokrin stres ile ilişkilidir.

Otonomik sinir sistemi ve HPA yoluyla katekolaminler (norepinefrin ve epinefrin), adrenokortikotropik hormon ve kortizol gibi cerrahi stresin neden olduğu hormon salınımı, monosit / makrofajlar ve T hücrelerinin her ikisi de β 2-adrenoreseptörleri eksprese ettiği için bağışıklık fonksiyonları üzerindeki inhibitör etkilere aracılık eder (71).

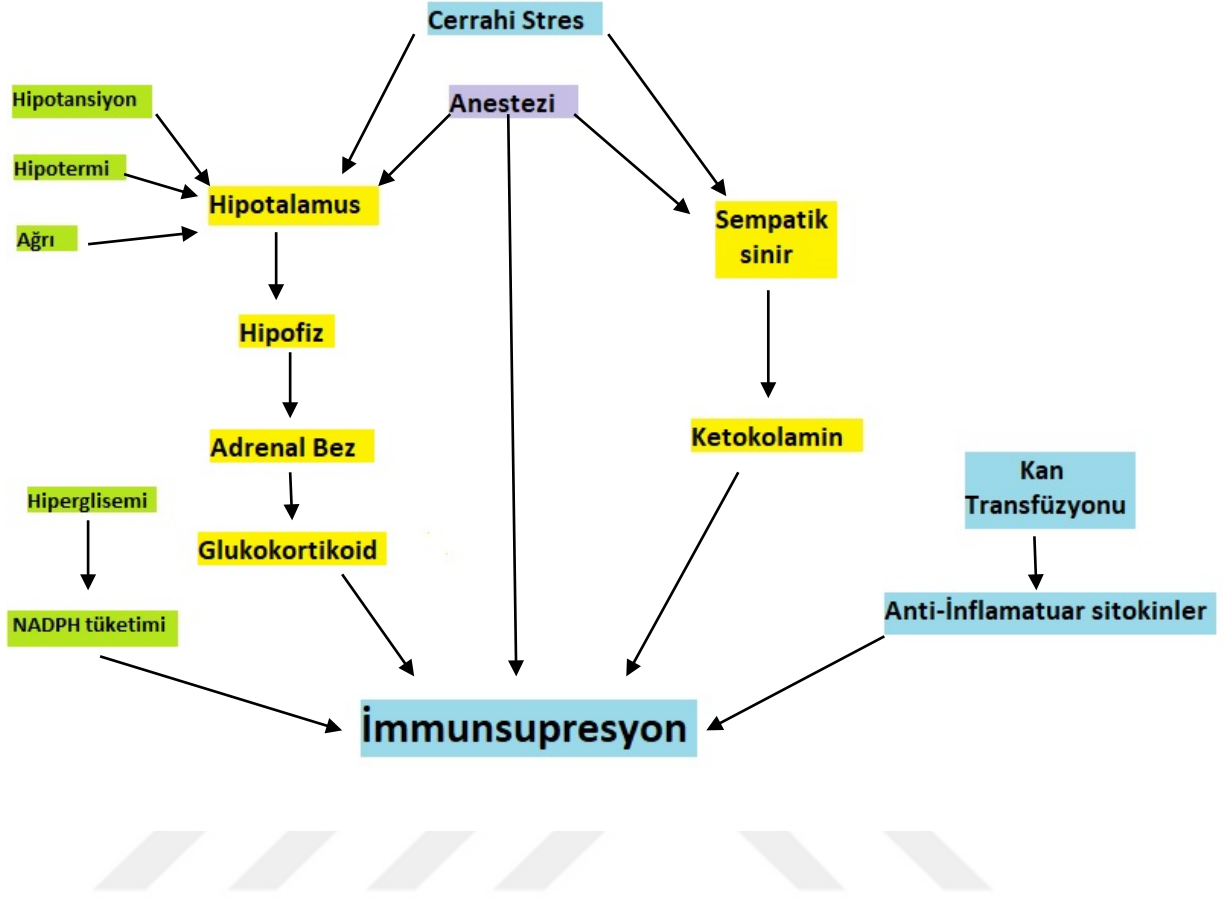
Ameliyat stres cevabına ek olarak cerrahi müdahaleler sırasında anestezi uzmanları tarafından idare edilen intraoperatif kan basıncı yönetimi, kan transfüzyonu, hiperglisemi, hipotermi, postoperatif ağrı ve anestezi perioperatif immüsupresyona neden olur. Anestezi ajanlarının ve anestezi yönetiminin, inflamatuvar yanıt sürecinin çeşitli yönlerini, dolaylı olarak stres tepkisini modüle ederek veya doğrudan immün hücrelerin işlevlerini değiştirerek bozduğu düşünülmektedir (68,81–83).

Cerrahi, ilaçlar, biyolojik varyasyon ve anestezi gibi birçok faktör postoperatif immün yanıtı etkileyebilir (Şekil 2.4.1.1.) (80). Nitekim, anestezi ilaçları, sinir impulslarının iletimini etkileyerek analjeziyi indükler ve HPA eksenine üzerine etki ederek cerrahi stresi modüle ederler (68,81,82).



Şekil 2.4.1.1. Ameliyat ve anestezi sırasında bağışıklık cevabını modüle edebilen farklı faktörler (80)

Son yıllarda, cerrahi stresin neden olduğu bağışık baskılamanın yanı sıra ameliyatta ve yoğun bakımda sıklıkla kullanılan anestezi ve analjezik ajanların immünokompetan hücrelerin fonksiyonlarını doğrudan etkileyebileceğini gösteren çok sayıda çalışma gösterilmiştir (68,84,85). Anestezi maddeleri, bağışık yanıtı nörohumoral yanıtın modülasyonu yoluyla dolaylı olarak veya direkt olarak bağışıklık kazandıran hücreleri etkileyebilir. (Şekil 2.4.1.2.) (75).



Şekil 2.4.1.2. Anestezi ve cerrahi sırasında olası bağışıklık düzenleyicilerinin şematik diyagramı (86).

Anestezi, bağışıklık sistemi üzerinde doğrudan etkiye sahiptir ve cerrahi stres sırasında nöro-immün-endokrin etkileşimler yoluyla dolaylı etkileri vardır (86).

2.4.2. Genel anestezinin inflamasyon üzerindeki etkileri

Anesteziklerin in vitro bağıışıklığı modüle eden etkileri ilk önce 100 yıl önce gösterilmiştir (83). İnsana ait bağıışıklık hücreleri ile ex vivo (82), in vivo testler (85) ve hayvan modelleri ile yapılan çeşitli in vitro deneyler, anestezi ilaçlarının bağıışıklık sistemi üzerindeki etkilerini, bağıışıklık hücre sayımlarındaki değişiklikler ve bunların işlevselliği ve etkileri geniş bir yelpazede göstermiştir (81,82,87).

2.4.2.1. Ketamin

Bir N-metil-d-aspartat (NMDA)-reseptör antagonisti olan ketaminin bağıışıklık önleyici etkileri kısmen proinflamatuvar mediatörlerin üretimini düzenleyen transkripsiyon faktörü aktivatör protein-1 ve nükleer faktör-kappa B'nin (NF-κB) inhibisyonuna bağılı olduğu bulundu (88,89).

Ketamin'in bağıışıklığa müdahale ettiği fikri, kritik hastalarda ve deneysel septik şokta sonuçların erken gözlemlerime dayanmaktadır (90). İn vivo olarak düşük doz ketamin, septik sıçanlarda TNF-α ve IL-6 üretiminde belirgin bir azalma ve buna bağılı olarak mortalitede doz bağıımlı bir azalma oluşturmuştur (90,91).

Düşük doz ketamin (0.25-0.5 mg / kg) kardiyopulmoner bypass (CPB) ile koroner arter bypass grefti (KABG) ameliyatı geçiren hastalarda intraoperatif ve postoperatif serum IL-6 ve CRP artışlarını belirgin olarak bastırdığı görüldü (88,91). Bununla birlikte, düşük doz ketaminin, pompa dışı KABG uygulanan düşük riskli hastalarda herhangi bir anti-inflamatuvar etki göstermediği gösterilmiştir. Bağılantı halen tartışmalıdır (91).

2.4.2.2. Midazolam

Yaygın olarak kullanılan benzodiazepin türevi olan midazolam, klorür iyonlarına nöronal geçirgenliği artırarak hücre hiperpolarizasyonuna yol açarak GABA reseptörlerine etki eder. Bağışıklık işlevinin belirli yönlerini inhibe ettiği bilinmektedir. Midazolam, makrofajlardaki periferik reseptörlere bağlanır ve makrofajların metabolik oksidatif yanıtlarını in vitro olarak modüle eder (92). Midazolam in vitro olarak TNF- α ile indüklenen mast hücrelerini ve insan nötrofil fonksiyonunu ve aktivasyonunu da inhibe edebilir (93). Bununla birlikte, midazolam infüzyonu septik hastalarda sitokin üretimini etkilemediği görülmüştür (92).

2.4.2.3. Propofol

Başka bir GABA reseptör agonisti olan propofolün, kemotaksis, fagositozu içeren doğal immün sistemi ve monosit, nötrofil fonksiyonunu bozduğu gösterilmiştir (94,95). Klinik açıdan önemli konsantrasyonlarda, propofol, insan nötrofillerinden kemotaktik ajan üretimini engeller (68,93).

Propofolün proliferatif baskılayıcı etkileri, sadece immünsüprese edilen kritik hastalardan elde edilen polimorfonükleer lökositlerde (PMN) gözlemlenmiştir (96). Lenfosit proliferasyonunun ve endotoksin yanıtındaki sitokin salımının, sağlıklı gönüllülerden elde edilen tam kan kültürü ortamında bozulmadığı gözlenmiştir (68,97).

2.4.2.4. Tiyopental

Uzun süreler boyunca uygulandığında, GABA reseptör agonistleri gibi davranan kısa ve orta etkili barbitüratlar iyatrojenik immünosüpresyonu indükleyebilir.

Tiyopental en çok araştırılan anestezi ajanlarından biridir ve GA indüksiyonu için yaygın olarak kullanılır. Spesifik olmayan bağışıklık sistemi üzerindeki inhibe edici etkileri birçok çalışmada iyi belgelenmiştir. Klinik olarak kullanılan konsantrasyonlarda tiyopentalin lökositlerin bakterisidal işlevlerini inhibe ettiği gösterilmiştir (82). Yüksek konsantrasyonlarda, tiyopental nötrofil ve monosit fagositozunu etkiler (98).

Yakın tarihli çalışmalar, tiyopentalin NF- κ B aktivasyonunu inhibe ettiğini ileri sürmüştür. Altta yatan moleküler mekanizmalar hala net değildir; Bununla birlikte, propofolün NF- κ B aktivasyonunu inhibe ettiği hala bilinmemektedir (68).

Klinik olarak, tiyopentalin immünsüpresif etkileri, genellikle anestezinin indüksiyonu için sıklıkla kullanıldığından, klinik açıdan önem taşımaktadır (94).

2.4.2.5. Volatil anestezi

Volatil ajanların nötrofil fonksiyonu üzerinde engelleyici etkileri vardır, lenfosit çoğalmasını azaltır ve periferik kan mononükleer hücrelerden sitokin salınımını baskılamaktadır (81,82,99).

Volatil anestezi voltaja bağlı kalsiyum kanallarının geri dönüşümlü inhibisyonu ve hücre içi kalsiyum konsantrasyonlarının azalması ile indüklenebilir nitrik oksit sentazın (iNOS) ekspresyonunu etkiler. Bu nedenle, volatil anestezi in vitro etkileri esas olarak bağışıklık ürünlerinin inhibisyonundan oluşur, ancak bunlar genellikle geçici ve aynı zamanda doz ve zamana bağlıdır (68,81,99).

Ayrıca, sevofluran, eNOS/NO (endotelial Nitrit asit sentaz/Nitrik oksit) yolağının aktivasyonu ve NF- κ B'nin inhibisyonu yoluyla oksidatif stres ve inflamasyon ile indüklenecek vasküler endotel disfonksiyonuna karşı koruma sağlar.

Oksidatif stres ve inflamasyon ile indüklenecek endotel disfonksiyonu, kardiyovasküler hastalıkların patogeneğinde kritik bir rol oynamaktadır (100).

2.4.3. Spinal anestezinin inflamasyona etkisi

Rejyonel anestezi teknikleri, spesifik olmayan hücre aracılı bağışıklık yanıtını ve cerrahiye nöroendokrin yanıtın bir bölümünü engelleyebilir. Subaraknoid ve epidural blokaj cerrahiyle indüklenen epinefrin, norepinefrin ve kortizolün plazma düzeyindeki artışı köreltir. Nöroendokrin stres tepkisinin azalması, alt karın ve alt ekstremitelerde cerrahi prosedürlerle bağlantılı olarak daha belirgindir. Bu olgularda, rejyonel anestezi cerrahi alanın tüm afferent nörojenik uyarılarına tam blokaj sağlayarak stresle ilişkili yanıtı azaltır ve perioperatif mortaliteyi ve postoperatif morbiditeyi azaltabilir. (68,81,82,87,101,102).

2.4.4. Nötrofil lenfosit oranı

Enfeksiyonun erken hiperdinamik fazı, nötrofiller, makrofajlar ve monositlerin aracılık ettiği, TNF- α , IL1 ve IL6 gibi inflamatuvar sitokinlerin salındığı bir proinflamatuvar durum ile karakterizedir (103).

NLO, sistemik inflamasyonun bir belirteçidir ve toplum kökenli pnömoni, iskemik kalp hastalığı ve kanserde prognoz için rehber olarak kullanılmıştır (104–107). Periferik kandaki NLO sistemik inflamatuvar yanıtların kolay bir göstergesidir. NLO, diabetes mellitus, koroner arter hastalığı, ülseratif kolit ve inflamatuvar artrit gibi sistemik veya lokal inflamatuvar yanıt ile karakterize edilen bazı patolojilerde tanısal önem taşımaktadır (108,109).

2.4.5. Trombosit lenfosit oranı

PLO, inflamasyonu belirten yeni bir biyomarkırdır (110). Yükselmiş PLO, kötü prognoz ile ilişkilidir ve periferik arter tıkaçıcı hastalarda ateroskleroz ve aterotrombozda önemli rol oynamaktadır (111). Hatta PLO'nun daha duyarlı bir biomarkır olduğu düşünülmekte ve bir çok malignitede prognostik bir faktör

olduğu düşünölmektedir (112). Trombositler, kemokinler gibi proinflamatuvar maddeleri ve vasköler duvar hücrelerinden salınan maddeler tarafından aktive edildikten sonra vasköler inflamasyona aracılık eden sitokinleri salgırlar. Aktif trombositler aterosklerotik plak rüptürü veya endotel hücre erozyonuna yanıt olarak trombüs oluşumunu uyararak bir aterotrombotik hastalığın gelişmesini teşvik eder (113). PLO kardiyak ve kardiyak olmayan hastalarda iltihap gösteren yeni bir biyobelirteçtir (114).

2.4.6. Trobositler ve Ortalama Trombosit Hacmi Fizyolojisi

Trombositler hemostaz, tromboz ve koagölasyonda önemli rol oynar. Bu küçük hücreler sünger şeklinde tanımlanabilir ve hemorajiyi önlemek için kompleks biyokimyasal ve moleköler aktiviteleri olduğu bilinmektedir (115). İlk kez 1860'da Zimmerman, 1865'de Manschultz tarafından tanımlanmış ve kanın pıhtılaşmasındaki rolü 1878'de Zimmerman ve Haryan tarafından ortaya konmuştur. İlk önceleri cansız hücre parçaları olarak tanınmasına rağmen, aktif hücreler olduğu ve megakaryositler tarafından yapıldığı ilk kez 1882'de Bizzazereo tarafından tanımlanmıştır (116).

Trombosit volüm parametreleri, trombosit büyüklüğünü değerlendirmede objektif parametrelerdir ve ekstra maliyet oluşturmadan otomatik tam kan sayımı sırasında bakılabilir (117). Trombosit volümü; trombosit fonksiyonu ve aktivasyonunun bir göstergesidir (118). Klinikte hematoloji laboratuvarlarında antikoagulan olarak sodyum sitrat kullanılarak MPV ölçölür. Normal değeri 4,5-8,5 fL (femtolitre)'dir (ortalama 6,5fL) (119).

Dolaşımdaki plateletlerin hacmini belirten MPV 1970'li yıllardan beri ölçülebilmektedir (117). Platelet hacim ölçümünün trombopoezdeki patolojik durumlar ile ilgili olabileceğı belirtilmesine rağmen, ilk yıllarda MPV değeri klinisyenler tarafından fazla ilgi görmemiştir (120). Platelet sayısı ile platelet hacmi arasında bir ilişki olduğu ilk kez 1974 yılında öne sürölmüş, daha sonra değışik araştırmalar ile bu ilişki desteklenmiştir (120,121).

2.4.6.3. Gebelik haftası MPV ilişkisi

Trombositler büyüklük, yoğunluk, yaş ve metabolik fonksiyonlar olarak yaygın heterojenite gösterirler(122-124). Genç erişkinlerde ve çocuklarda daha yüksektir. Trombosit parametreleri kadın ve erkeklerde sabittir, kadınlarda menstürel sikludan etkilenmez (117–119). MPV; periferik trombosit yıkımının arttığı hallerde artar, trombosit üretimi bozulduğu hallerde azalır (117,124). Bu heterojenite dolaşımda yaşlanma ile ilişkilidir. Genç trombositler büyük, yoğun ve daha aktiftirler (124). Genç trombosit üretiminin arttığı hastalıklar, artmış yıkım ve yeni üretilen hücrelerin ani salınımına bağlı olarak makrotrombositozla birlikte (118,125).

Gebelik haftası ilerledikçe platelet sayısı azalırken MPV değişmez. Platelet fonksiyonunda MPV, platelet sayısından daha değerlidir (126). Obstetride artmış MPV ve platelet agregasyonu preeklampsi, diabetes mellitus ve IUGR'nin öncüsü olarak nitelendirilmektedir (127,128). MPV daha büyük gebelik haftalarında anormal doppler sonuçlarıyla ilişkilendirilmiştir (129). Artmış platelet aktivasyonu macro ve mikrovasküler hastalığın patofizyolojisiyle ilişkilidir (130).

2.4.7. MPV, NLO, PLO'nun klinik kullanımı

Trombositopenik hastalıklarda, MPV artar. Artmış MPV idiopatik trombositopenik purpura (ITP), preeklampsi veya sepsise bağlı trombosit yıkımında artmayı gösterebilir. Azalmış MPV, hipersplenizm veya hipoplastik trombosit üretimine işaret edebilir. Trombositopeni olmadan artmış MPV, kronik myeloid lösemi, heterozigot talasemide görülür. MPV; kronik böbrek yetmezliğinde üremik kanama diatezlerinde azalır. Kronik lenfoid lösemide ise MPV normaldir. Megaloblastik anemide küçük trombositler ve artmış heterojenite mevcuttur (117).

Dolaşımdaki lökositlerin, strese karşı verdikleri fizyolojik yanıt; nötrofil sayısında artışı ve lenfosit sayısında bir düşüşe neden olduğundan yoğun bakım pratiğinde bu iki alt grubun birbirine oranı olan NLO bir inflamasyon belirteci olarak kullanılmaktadır (131–134). Son zamanlarda, NLO'da yükselmeye birlikte akut koroner sendromlarda mortalite oranının arttığı gösterilmiştir (135,136). Nötrofili, akut miyokard infarktüsü ile başvuran hastalarda akut dekompanze kalp yetmezliği ile ilişkili bulunmuş olup buna ek olarak relatif lenfopeninin kalp yetmezliğinde mortalite için bağımsız bir öngördürücü olduğu gösterilmiştir.

Bir tümörde T lenfositlerin bulunması lezyona karşı belirgin bir immün yanıtın göstergesidir. Yeni veriler bir kolorektal tümörde düşük lenfosit sayısının kötü prognozla ilişkili olduğunu göstermektedir. NLO'nun, kolorektal ve over kanserinde yaşamda kalma üzerinde prognostik bir faktör olduğu gösterilmiştir (137,138). Preoperatif NLO'nun kolorektal kanserde kötü prognozlu hastaların belirlenmesinde kullanılacak basit bir yöntem olabileceği öne sürülmüştür (107). PLO değeri de NLO gibi kronik enflamasyonu gösteren ucuz ve ek maliyet gerektirmeyen enflamatuvar bir belirteçtir. Azab ve arkadaşlarının non-ST miyokard enfarktüslü 619 hastada yaptıkları çalışmada PLO değerinin yüksek olmasının mortaliteyi artırdığı gösterilmiştir (139). Son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda enflamasyon göstergesi olarak PLO değerinin NLO değerinden daha değerli olduğu ve PLO değerinin önemli bir enflamasyon göstergesi olduğu vurgulanmıştır (140).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Etik Kurul Başkanlığı'nın onayı (Tarih: 06.09.2017, Sayı:18920478-050.01.04/E.103300, Karar No:2017/14, H. E. AKSULU) alındıktan sonra Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Ameliyathanesi arşivinde 2013-2017 yılları arasında GA ile doğum, SA ile doğum ve ND yapmış hastalar çalışmaya uygunluk açısından retrospektif olarak tarandı. Hipertansiyon, diyabet, kardiyovasküler hastalık, korioamniyonit öyküsü, preeklampsi, ateş, kortikosteroid kullanımı, bağışıklık sistemini etkileyen ilaçların kullanımı ve alkol kullanım öyküsü, eşlik eden enfeksiyon, hematolojik hastalığı, böbrek hastalığı, romatolojik hastalığı ve onkolojik hastalığı olmayan hastalar çalışmaya dahil edildi, verilerine tam olarak ulaşılamayan hastalar çalışma dışında bırakıldı. Hastane arşivinden ASA I-II GA ile sezeryan olmuş 75 hasta, SA ile sezeryan olmuş 75 hasta ve ND gerçekleşen 75 hasta, toplamda 225 hasta çalışmaya dahil edildi.

Retrospektif olarak hasta dosyaları taranarak tüm hastaların yaş, kilo, boy, ameliyat süresi, preoperatif, postoperatif nötrofil sayısı, lenfosit sayısı, trombosit sayısı, MPV, Hb, Htc değerleri tespit edildi. NLO ve PLO sırayla tam kan sayımındaki nötrofil değerinin lenfosit değerine bölümünden ve trombosit değerinin lenfosit değerine bölümünden hesaplandı.

Hastalar üç gruba ayrıldı. SA ile doğum yapan hastalar Grup SA, GA ile doğum yapan hastalar Grup GA ve ND yapan hastalar Grup ND olarak belirlendi.

Grup ND hastaları; retrospektif olarak incelendiğinde, miadında (36-42 gebelik haftasında) olmayan, baş prezentasyonda olmayan gebelikler çalışma dışı bırakıldı. Toplamda 75 hasta çalışmamıza dahil edildi. Hastaların doğum için hastaneye ilk başvurularındaki ve postpartum 24. saatteki MPV, NLO, PLO değerleri kayıt edildi.

Grup GA hastaları; retrospektif olarak incelendiğinde indüksiyondan önce bütün hastalara rutin olarak preoksijenasyon %100 O₂ ile yapıp indüksiyon için

2 mg/kg propofol ve 0.6 mg/kg rokuronyum İV verildiği peroperatif anestezi kağıdından bakıldığına görüldü. İndüksiyon esnasında hastalara uygun maske ile %6 O₂ ile 2 dakika kontrollü havalandırma yapıldıktan sonra, hastaya uygun bir endotrakeal tüp ile entübe edildiği görüldü. Anestezi idamesinin devamında, hastalar %50 hava ve %50 O₂ ile 6 L/dk'dan %2 sevofluran ventile edildiği görüldü. Hastalar, bir Avance S/5 anestezi makine ile 6-8 ml/kg bir tidal volüm ve 12/dakika solunum hızı ile ventile edilmişti. Bebek doğduktan sonra her anneye rutin olarak 1 µg/kg fentanil verildiği görüldü. Son deri sütürü tamamlandığında inhalasyon ajanları durdurulmuş ve %100 O₂ ile elle havalandırma başlatılmıştı. Bu dönemde tüm parametrelerin ölçüldüğü görüldü. Ameliyat süresinin cerrahinin başlangıcından son sütürün atılması arasında geçen süre olarak kayıt edildiği görüldü. Spontan solunum başladığında atropin 0.01 mg/kg ve neostigmin 0.03 mg/kg ile nöromusküler antagonizasyon sağlanmış olan 75 hasta retrospektif olarak taranarak hastaların doğum için hastaneye ilk başvurularındaki ve postoperatif 24. saatteki MPV, NLO, PLO değerleri kayıt edildi.

Grup SA retrospektif olarak incelendiğinde, hastalar rutin olarak oturur pozisyonda ve L2-L3 veya L3-L4 intervertebral boşluğunda 26 G spinal iğne kullanıldığı anestezi peroperatif kağıdından bakılarak kaydedildi. SA için % 0.5 hiperbarik bupivakain enjeksiyonu (hastanın boy ve kilosuna uygun yaklaşık 10-12.5 mg) subaraknoid aralığa verilmişti. Duyusal blok, iğne yöntemi kullanılarak test edildip T5'e ulaştığında operasyona başlandığı görüldü. Ulaşılan maksimum blok yüksekliği her vakada kaydedilmişti. Kan basıncı SA'den sonra her 5 dakikada bir ölçülmüş ve sistolik kan basıncının başlangıç değerinin % 20'sinin altına düşmesi veya 90 mmHg altına düşmesi durumunda hipotansiyon kaydedilmiş ve 10 mg efedrin i.v. uygulandığı görüldü. Ameliyat sonrası derlenme odasına götürülen hastalar blok seviyesi açısından kontrol edilmiş ve blok seviyesi T12 altına düşen ve hemodinamik olarak stabil olan hastaların servise gönderildiği görüldü. Ameliyat süresinin cerrahinin başlangıcından son sütürün atılması arasında geçen süre olarak kayıt edildiği görüldü. SA anestezi

altında ameliyat olan toplamda 75 hasta restrospektif olarak taranarak hastaların doğum için hastaneye ilk başvurularındaki ve postpartum 24. saatteki MPV, NLO, PLO değerleri kayıt edildi.

Tüm alınan hemogram değerleri bir Beckman Coulter LH 780 cihazı (Beckman Coulter, Inc. CA, ABD) ile ölçülüp analiz edildiği görüldü ve değerler retrospektif olarak kayıt edilip değerlendirildi.

3.1. İstatistiksel Analiz

Çalışmanın verileri istatistik paket programı SPSS 20.0 sürümü ile analiz edildi. Verilerin sunumunda sayı, yüzde, ortalama, standart sapma, ortanca, minimum, maksimum değerleri kullanıldı. Normal dağılıma uygunluk testi sonuçlarına göre parametrik test olarak ANOVA testi (Post Hoc için Tukey) ve nonparametrik test olarak da Mann-Whitney U, Wilcoxon Eşleştirilmiş İki Örnek Testi ve Kruskal Wallis Varyans Analizi testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılığın olduğu durumlarda farkın kaynağının saptanması amacıyla Bonferroni Düzeltmeli Mann-Whitney U testi kullanıldı. İstatiksel anlamlılık için $p < 0,05$ (Bonferroni Düzeltmeli Mann-Whitney U Testinde de anlamlılık düzeyi için $p < 0,017$ kabul edildi) kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışma gruplarına ND, SA ile doğum ve GA ile doğum yapmış 75'er kadın hasta dahil edildi.

Çalışma grubunun genel yaş ortalaması $27,8 \pm 3,8$, ND grubunun yaş ortalaması $27,3 \pm 4,46$, SA ile doğum grubunun yaş ortalaması $27,5 \pm 3,93$, GA ile doğum grubunun yaş ortalaması $28,8 \pm 3,05$ bulundu (Tablo 4.1.).

Tablo 4.1. Normal doğum, spinal anestezi ile doğum, genel anestezi ile doğumda yaş ortalaması.

	Normal doğum	Spinal anestezi ile Doğum	Genel anestezi ile doğum	p
	Ortalama \pm SS.	Ortalama \pm SS	Ortalama \pm SS	
Yaş	$27,31 \pm 4,46$	$27,55 \pm 3,93$	$28,8 \pm 3,05$	p>0.05

SS: Standart Sapma, p : Anova

ND, SA ile doğum ve GA ile doğumda preoperatif ve postoperatif NLO, PLO ve MPV karşılaştırıldı. ND'da preoperatif ve postoperatif NLO arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p < 0,001$) (Tablo 4.2)

Tablo 4.2. Normal doğumda nötrofil/lenfosit, platelet/lenfosit ve ortalama trombosit hacimlerinin pre-op ve post-op karşılaştırılması

	Pre-op		Post-op		p
	Ortalama \pm SS	Ortanca (Min-Maks)	Ortalama \pm SS	Ortanca (Min-Maks)	
Normal Doğum					
Nötrofil/ lenfosit oranı	$5,1 \pm 2,8$	4,3 (1,8-17,1)	$7,2 \pm 4,0$	6,6 (2,3-20,9)	<0,001
Platelet/ lenfosit oranı	$127,7 \pm 46,1$	115,6 (57,4-285,7)	$127,5 \pm 68,5$	111,9 (41,7-365,6)	0,376
Ortalama trombosit hacmi	$8,6 \pm 1,2$	8,5 (5,9-11,3)	$8,4 \pm 1,0$	8,3 (6,7-11,0)	0,064

SS: Standart Sapma, Min: Minimum, Maks: Maksimum, p : Wilcoxon Eşleştirilmiş İki Örnek Testi

SA ile doğumda, preoperatif ve postoperatif NLO (p <0,001), PLO (p=0,003) ve MPV arasında (p=0,012) istatiksels olarak anlamlı fark bulundu. (Tablo 4.3)

Tablo 4.3. Spinal anestezi ile doğumda nötrofil/lenfosit, platelet/lenfosit ve ortalama trombosit hacimlerinin pre-op ve post-op karşılaştırılması

	Pre-op		Post-op		p
	Ortalama±SS	Ortanca (Min-Maks)	Ortalama±SS	Ortanca (Min-Maks)	
Spinal Anestezi ile Doğum					
Nötrofil/ lenfosit oranı	5,0± 4,0	3,7 (1,4-29,7)	9,0±4,8	8,0 (2,9-30,2)	<0,001
Platelet/ lenfosit oranı	121,3±57,2	111,7 (39,0-453,3)	134,5±62,5	120,7 (52,8-380,0)	0,003
Ortalama trombosit hacmi	9,0±1,2	8,8 (6,6-12,9)	8,8±1,2	8,5 (6,8-11,8)	0,012

SS: Standart Sapma, Min: Minimum, Maks: Maksimum, p : Wilcoxon Eşleştirilmiş İki Örnek Testi

GA ile doğumda ise preoperatif ve postoperatif NLO (p <0,001) ve PLO arasında (p <0,001) istatiksels olarak anlamlı fark saptandı (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Genel anestezi ile doğumda nötrofil/lenfosit, platelet/lenfosit ve ortalama trombosit hacimlerinin pre-op ve post-op karşılaştırılması

	Pre-op		Post-op		p
	Ortalama±SS	Ortanca (Min-Maks)	Ortalama±SS	Ortanca (Min-Maks)	
Genel Anestezi ile Doğum					
Nötrofil/ lenfosit oranı	4,3± 1,7	4 (1,9-10,5)	11,4±6,8	10,4 (2,4-46,0)	<0,001
Platelet/ lenfosit oranı	114,1±43,5	107,5 (41,7-280,9)	159,8±79,7	142,9 (45,9-576,7)	<0,001
Ortalama trombosit hacmi	9,0±1,5	8,9 (5,3-13,9)	8,9±1,3	8,7 (6,1-12,5)	0,149

SS: Standart Sapma, Min: Minimum, Maks: Maksimum, p : Wilcoxon Eşleştirilmiş İki Örnek Testi

ND, SA ile doğum ve GA ile doğumda, bu üç grup arasında preoperatif NLO, PLO ve MPV karşılaştırıldı. Bu karşılaştırmalar sonucunda, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Normal doğum, spinal anestezi ile doğum ve genel anestezi ile doğumda pre-op nötrofil/lenfosit, platelet/lenfosit ve ortalama trombosit hacimlerinin karşılaştırılması

	Normal doğum		Spinal anestezi ile doğum		Genel anestezi ile doğum		p
	Ortalama± SS	Ortanca (Min-Maks)	Ortalama± SS	Ortanca (Min-Maks)	Ortalama± SS	Ortanca (Min-Maks)	
Pre-op nötrofil/lenfosit oranı	5,1±2,8	4,3 (1,8-17,1)	5,0±4,0	3,7 (1,4-29,7)	4,3±1,7	4 (1,9-10,5)	0,143
Pre-op platelet/lenfosit oranı	127,7±46,1	115,6 (57,4-285,7)	121,3±57,2	111,7 (39,0-453,3)	114,1±43,5	107,5 (41,7-280,9)	0,213
Pre-op ortalama trombosit hacmi	8,6±1,2	8,5 (5,9-11,3)	9,0±1,2	8,8 (6,6-12,9)	9,0±1,5	8,9 (5,3-13,9)	0,120

SS: Standart sapma, Min: Minimum, Maks: Maksimum, p :Kruskal Wallis Varyans Analizi

ND, SA ile doğum ve GA ile doğumda, bu üç grup arasında Postoperatif NLO, PLO ve MPV karşılaştırıldı (Tablo 4.6).

Postoperatif NLO karşılaştırıldığında üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Bonferroni düzeltilmeli Mann-Whitney U Testi sonucunda; ND ve SA ile doğum arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,007$), SA ile doğum ve GA ile doğum arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,005$), ND ve GA ile doğum arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,001$). Postoperatif NLO ortancası GA ile doğumda en yüksek saptandı (Tablo 4.6).

Postoperatif PLO karşılaştırıldığında üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Bonferroni düzeltilmeli Mann-Whitney U Testi sonucunda; ND ve SA ile doğum arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,239$), SA ile doğum ve GA ile doğum arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,019$), ND ve GA ile doğum arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,001$). Postoperatif PLO ortancası GA ile doğumda en yüksek saptandı (Tablo 4.6).

Postoperatif MPV karşılaştırıldığında üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Bonferroni düzeltilmeli Mann-Whitney U Testi sonucunda; ND ve SA ile doğum arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,053$), SA ile doğum ve GA ile doğum arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,410$), ND ve GA ile doğum arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,006$). Postoperatif MPV ortancası GA ile doğumda en yüksek saptandı (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Normal doğum, spinal anestezi ile doğum ve genel anestezi ile doğumda post-op nötrofil/lenfosit, platelet/lenfosit ve ortalama trombosit hacimlerinin karşılaştırılması

	Normal doğum		Spinal anestezi ile doğum		Genel anestezi ile doğum		p
	Ortalama± SS	Ortanca (Min-Maks)	Ortalama± SS	Ortanca (Min-Maks)	Ortalama± SS	Ortanca (Min-Maks)	
Post-op nötrofil/lenfosit oranı	7,2±4,0	6,6 (2,3-20,9)	9,0±4,8	8,0 (2,9-30,2)	11,4±6,8	10,4 (2,4-46,0)	Pn<0,001
Post-op platelet/lenfosit oranı	127,5±68,5	111,9 (41,7-365,6)	134,5±62,5	120,7 (52,8-380,0)	159,8±79,7	142,9 (45,9-576,7)	Pt:0,003
Post-op ortalama trombosit hacmi	8,4±1,0	8,3 (6,7-11,0)	8,8±1,2	8,5 (6,8-11,8)	8,9±1,3	8,7 (6,1-12,5)	Po:0,019

SS: Standart sapma, Min: Minimum, Maks: Maksimum, p :Kruskal Wallis Varyans Analizi
Pn: ND, SA ve GA grubu arasında ki fark, Pt: ND ve GA arasında ki fark, Po: ND ve GA arasındaki fark,

SA ile doğum ve GA ile doğumda, bu iki grup arasında ameliyat süreleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu(Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Spinal anestezi ile doğum ve genel anestezi ile doğumda ameliyat sürelerinin karşılaştırılması

	Spinal anestezi ile doğum	Genel anestezi ile doğum	p
	Ortalama±SS	Ortalama±SS	
Ameliyat süresi dakika	57,6±6,8	54,0±7,1	>0.05

SS: Standart sapma, p :Anova

SA ile doğum ve GA ile doğumda preoperatif Vücut kitle indeksleri karşılaştırıldı, gruplar arasında anlamlı fark bulunamadı (Tablo:4.8)

Tablo 4.8. Spinal anestezi ile doğum ve genel anestezi ile doğumda preoperatif vücut kitle indeksleri karşılaştırılması

	Vücut kitle indeksi		p
	Ortalama±SS	Ortanca (Min-Maks)	
Normal Doğum	29±4,6	29 (20-42)	0,318
Spinal Anestezi ile Doğum	30±4,1	29 (22-43)	0,435
Genel Anestezi ile Doğum	29±5,2	29 (19-45)	0,387

SS: Standart sapma, Min: Minimum, Maks: Maksimum, p : Mann Whitney U Testi

ND, SA ile doğum ve GA ile doğumda preoperatif ve postoperatif Hb, trombosit ortalamaları ayrı ayrı karşılaştırıldı, Anova uygulandı. Kendi aralarında üç grup arasında fark bulunmadı ve ikişerli karşılaştırmalarda ND grubu ve SA grubu arasında, SA grubu ve GA grubu arasında, ND grubu ve GA grubu arasında da anlamlı fark bulunamadı ($p>0.05$) (Tablo: 4.9) (Tablo: 5) (Şekil 4.1.).

Tablo 4.9. Preoperatif ve postoperatif hemoglobin ortalamalarının normal doğum, spinal anestezi ile doğum, genel anestezi ile doğum arasında karşılaştırılması

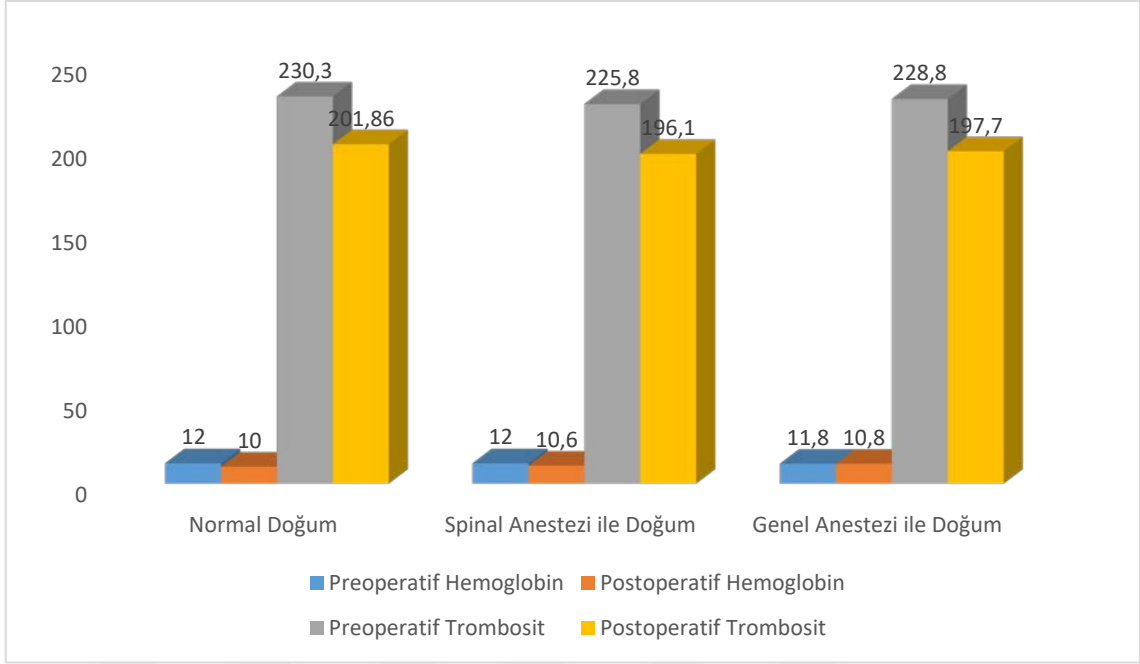
	Normal doğum	Spinal anestezi ile Doğum	Genel anestezi ile doğum	p
	Ortalama±SS.	Ortalama±SS.	Ortalama±SS.	
Preoperatif Hemoglobin	12,0±1,36	12,0±1,15	11,8±1,14	0,446
Postoperatif Hemoglobin	10,0±1,2	10,6±1,2	10,8±1,14	0,457

SS: Standart sapma, p : Anova

Tablo 5. Preoperatif ve Postoperatif trombosit ortalamalarının Normal Doğum, Spinal Anestezi ile doğum, Genel anestezi ile doğum arasında karşılaştırılması

	Normal doğum	Spinal anestezi ile Doğum	Genel anestezi ile doğum	p
	Ortalama±SS.	Ortalama±SS.	Ortalama±SS.	
Preoperatif Trombosit	230,3±59,6	225,8±67,6	228,8±70,6	0,201
Postoperatif Trombosit	201,8±57,6	196,1±61,2	197,7±64,5	0,166

SS: Standart sapma, p : Anova



Şekil 4.1. Preoperatif ve postoperatif hemoglobin ve trombosit ortalamalarının normal doğum, spinal anestezi ile doğum, genel anestezi ile doğum arasında karşılaştırılması

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, ND, GA ve SA ile yapılan sezeryanın karşılaştırılmasında GA grubunda diğer iki gruba oranla inflamatuvar belirteçlerin daha fazla yükseldiği gösterildi, çalışmamızda kullandığımız NLO, PLO, MPV ölçümleri postoperatif dönemde GA grubunda diğer gruplara göre anlamlı derecede yüksek saptandı. Bununla birlikte SA grubunda ND grubuna göre postoperatif NLO daha yüksek bulunmuş olup, iki grup arasında MPV ve PLO değerlerinde anlamlı fark bulunmadı.

Yüz yılı aşkın bir süredir, deneysel ve klinik çalışmalar, anestezi ajanlarının bağışıklık sistemi üzerinde çeşitli etkileri olduğunu bildirmektedir (81). Son yıllarda immünoloji ve anesteziyoloji alanlarındaki hızlı gelişim olmasına rağmen, her bir anestezi ilacının bağışıklık sistemini nasıl etkilediği ve spesifik mekanizmaları hala belirsizliğini korumaktadır (82).

Cerrahi travma, en azından birkaç gün süren bir endokrin, metabolik, hemodinamik ve bağışıklık tepkilerine neden olur. Genel olarak anestezinin bağışıklık sistemi üzerindeki etkisinin büyük cerrahi veya travma sonucu ortaya çıkan etkilere kıyasla ılımlı olduğu kabul edilir. Bu nedenle kısa süren işlemler için anestezi altına alınmış, inflamatuvar yanıtı genellikle dengeli, iyi kontrol edilmiş sağlıklı hastalarda, bağışıklık üzerine herhangi bir klinik önem taşıyan etkiye sahip olmayabilir (76).

İnflamasyon, vücudun doku yaralanmasına verdiği yanıttır. Hızlı ve yüksek ölçüde kontrol edilen humoral ve hücrel bir cevaptır. İnflamasyon dokunun yeniden yapılandırılması için şarttır, ancak aşırı ortaya çıkan inflamasyon yanıtı, korumaktan ziyade zarar da edebilir ve örneğin, SIRS, yara iyileşmesi rahatsızlıkları, postoperatif enfeksiyonlar gibi birden fazla perioperatif ve postoperatif komplikasyonlara neden olabilir (80). Bizim çalışmamızda GA grubunda SA ye göre daha fazla oranda yükselen NLO, GA grubunda hastaların enfeksiyona daha duyarlı hale geldiğini gösterebilir.

Cerrahi girişimin bağışıklık sistemine tepkisi, yalnızca cerrahi travmanın boyutuyla değil, aynı zamanda nöroendokrin stresin büyüklüğüne de bağlı

olarak çeşitli değişikliklere neden olur (141–145). SA de kortizol ve katekolaminlerin daha az artması ve IL-6 yanıtının kaybolmasına bağlı stres tepkisinin azaldığı tariflenmiştir (141–145). Hamilelik döneminde anne kanındaki serumda ölçülen hormon konsantrasyonları önemli ölçüde değiştiği gösterilmiştir (146). Endişe, korku, stres ve doğumun biyolojik süreçleri arasındaki ilişkiler uzun zamandır klinik önem taşımıştır, ancak bu konuyu ele alan çalışmalar çok azdır. Genel olarak, epinefrin, norepinefrin ve kortizol gibi stres hormonlarının çıkışı, strese tepki olarak değişir. Epinefrinin salgılanması keyifli ve hoş olmayan zihinsel aktivitelerden etkilenirken, kortizolün üretimi çoğunlukla korku, endişe ve kontrol eksikliği gibi yoğun olumsuz duygusal stres tarafından uyarılır (147).

Son yılların artan bilgisi, temel bilimlerdeki gelişmelere ve laboratuvar tekniklerindeki gelişmeler bize farklı anesteziğin inflamatuvar süreci farklı şekilde etkilediğini göstermiştir (86).

Postoperatif lökosit değerlerindeki artış ve lenfosit değerlerindeki azalma enfeksiyona eğilimi arttırmaktadır (148). Enfeksiyona eğilim dışında çeşitli çalışmalarda, toplam lökosit sayısının ve lökosit alt tipindeki değişikliklerin kanser hastalarında, böbrek yetmezliği hastalarında ve kardiyovasküler hastalarda morbidite ve mortalite için önemli belirteçler olduğunu gösterilmiştir (4,149,150). Cerrahinin ve anestezinin bağışıklık etkileri cerrahi sonrası hastaların uzun vadeli sonuçlarını etkiler. Bu nedenle, bu immünolojik özelliklerin bilinmesi günlük anestezi yönetimi için yararlıdır (86). Bizim çalışmamızda postoperatif dönemde hem GA grubunda hem de SA grubunda tüm inflamatuvar belirteçler anlamlı derecede yükselmiş olduğu gözlemlendi. Bu durum cerrahi strese ilaveten GA ajanlarının ve SA uygulamasının da bu belirteçlerin yükselmesine etkisi olmuş olabilir. Oysa ND grubunda sadece NLO değerinin yükseldiği gözlemlendi. ND grubunda ki hastalar içinde; içerisinde epizyotomiye barındıran bir cerrahi işleme ilaveten saatler süren bir doğum sürecinde sadece diğer iki parametrenin yükselmediği gözlemlendi. Bu belkide ND da postoperatif 24. saatteki inflamasyonun giderek kendiliğinden azaldığını

gösterebilir. SA ve ND grubu arasında postoperatif olarak sadece NLO değerlerinde fark vardı bu fark birbirlerine çok yakındı.

Anestezinin, inflamasyonun immünomodülasyonu üzerindeki etkileri karmaşıktır. Bağışıklık sistemi üzerine olumlu ve olumsuz etkilere sahip olabilir. Bu nedenle, anestezi ajanlarının seçimi ve kullanımı, her bir hastanın bağışıklık durumuna oldukça bağlıdır. Perioperatif immün baskılamayla ilişkili muhtemel tehlikeler arasında tümör metastazı ve enfeksiyon gibi riskler artarken anesteziklerin antiinflamatuvar etkileri sistemik ve lokal inflamasyon ile ilişkili durumlarda fayda sağlayabilir (68). Anesteziklerin bağışıklık sistemine etkileri araştırmaları çoğunlukla in vitro araştırmalardan elde edilmiştir, çünkü insan klinik çalışmaları daha karmaşıktır ve ameliyatın türü, süresi ve hasta komplikasyonları gibi değişkenler söz konusudur. Cerrahi stres, anestezi ve analjezik ajanların hastanın bağışıklık sistemine olan göreceli katkılarını ayırt etmek zor olsa da, anesteziyologlar anestezi ilaçlarının perioperatif bağışıklık üzerine immünsüpresif etkilerini görmezden gelmemelidir (81).

Nöroendokrin sistem ameliyat sırasında ve sonrasında aktive olur. Cerrahi strese bağlı olarak nöroendokrin hormonlar ve sitokinler serbest bırakılır. Elektif cerrahide genel veya bölgesel anestezinin, proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokinler üzerine olan etkileri daha önceki çalışmalarla tanımlanmıştır (68,69). Rejyonel anestezi, sempatik blok ile cerrahi prosedüre bağlı nöroendokrin aktiviteyi baskılamaktadır. Sonuç olarak kortizol seviyeleri değişmezken sitokin üretimi azalır. Bu etki üst düzey blok (T4-S5) sırasında gözlenirken, alt düzey blok ile istenen seviyelerde gözlenmez (70).

Bağışıklık sisteminin birçok normal fonksiyonu, anestezi ve cerrahi travmaya maruz kaldıktan sonra baskılanır. Birkaç çalışma, immün yanıtın bozulmasının bazı hastalarda perioperatif morbidite ve mortaliteyi artırabileceğini söylemektedir (1). Bizim çalışmamızda da GA grubunda görülen uzamış inflamasyon enfeksiyona duyarlılığı arttırabilir.

Vogl ve arkadaşlarının ND, epidural yolla ağrısız doğum, epidural sezeryan ile doğum ve vakum yardımı ile doğum yapan bayanlarda stres hormonlarını karşılaştırdıkları çalışmalarında; elektif sezeryandan 2 dk sonra hastadan alınan kanda epinefrin, norepinefrin, adrenokortikotropik hormon, kortizol konsantrasyonları, ND'ye göre anlamlı derecede düşüktü (151). Bizim çalışmamızda farklı olarak SA grubunda ND'ye göre sadece NLO'lar arasında fark vardı. Bu fark SA grubunda daha fazlaydı. Epidural opioidlerin ve anesteziğin afferent sinirsel impulsu bloke ederek karın cerrahisine metabolik ve endokrin tepkiyi baskıladığı bilinmektedir. Postoperatif dönemde, ağrı giderme ve maternal konfor nedeniyle stres cevabı azalmaktadır (152,153). Bizim çalışmamızın retrospektif oluşu ve postoperatif kan değerlerine 24 saat sonra bakılması, ND'de inflamasyonun giderek azaldığını ama SA grubunda hala devam eden bir inflamasyon varlığına işaret edebilir. Bu uzamış inflamasyon bağışıklık sistemi bozuk hastalarda ciddi yara yeri enfeksiyonlarına neden olabilir.

Malamitsi-Puchner ve arkadaşlarının doğum öncesinde, doğumun ilk evresinde, servikal dilatasyon 4-6 cm olduğu anda (vajinal doğumlarda) ve anestezi almadan önce (elektif sezeryan vakalarında) ve doğum esnasında umbilikal kordtan kan alarak yaptıkları bir çalışmada ND grubundaki annelerde ve bebeklerde IL-6, IL-1 β , interferon gama ve TNF- α miktarları sezeryan doğum grubundaki annelerden ve bebeklerden anlamlı derecede daha yüksekti (154). Bununla birlikte, diğer çalışmalar IL-6 kort kanındaki seviyeleri ile doğum şekli arasında anlamlı bir ilişki bulamamıştır (155). Ağrı, cerrahi stres, doku yaralanması ve invaziv mikroorganizmaların, büyük ameliyat geçiren hastalarda kompleks immün tepkilerini modüle ettiği bilinmektedir ve bu durum, postoperatif enfeksiyonlara duyarlılığı arttırmıştır (75). Bizim çalışmamızda NLO, MPV ve PLO değerleri GA grubunda en yüksek saptandı. Çalışmamızda postoperatif kan değerlerine doğumdan hemen sonra bakılmaması, 24 saat sonra bakılması, inflamasyonun ND grubunda bu zaman dilimi içinde azaldığını, GA ve SA grubunda hala devam eden bir inflamasyonu gösterebilir. Bu fark GA grubunda en fazlaydı.

Büyükkoçak ve arkadaşları GA ile SA'nın nöroendokrin hormonlar üzerine olan etkilerini araştırdıkları çalışmada; induksiyondan önce ve postoperatif 24 saat sonra alınan kan örneklerinde gruplar arasında kortizol, CRP, leptin, IL-6, TNF- α değerlerinde anlamlı fark bulamamışlardır (156). Bizim çalışmamızda preoperatif 15 gün önce ve postoperatif 24 saat sonra bakılan MPV ve PLO arasında GA alan ve SA alan grup arasında anlamlı fark bulunmazken sadece NLO değerleri arasında anlamlı fark bulundu. GA grubunda NLO değerleri anlamlı derecede yüksek bulundu. Bu belkide ilk 24 saatlerde erken bakılan NLO, MPV ve PLO inflamasyonu göstermede daha doğru yol göstereceğine işaret edebilir. Belkide uzun süren inflamasyonu göstermede NLO daha doğru bir tercih olabilir. Yine Büyükkoçak ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada GA, SA ve Epidural anestezi uygulanmış sezeryan gruplarında doğumdan 24 saat sonra CRP düzeyi artmış ve bu artış epidural vajinal doğum grubundan daha fazla ve anlamlı bulunmuş. Yine benzer çalışmalarda vaginal veya sezeryan yolla doğum, belirgin CRP üretimi ile ilişkilendirilmiş ve vajinal doğumda CRP'nin artışı sezeryan doğumdan daha erken, ancak daha düşük bulunmuş (157,158). Komplike olmamış ND'den sonra CRP'de artışın nedeni belirsizdir ancak NK hücre aktivitesinde artışa, prostaglandin düzeylerinde artışa ya da uterus kontraksiyonlarının ve servikal olgunlaşma stresine bağlı olabilir (99,159–161). Bizim çalışmamızda postoperatif 24 saat sonra bakılabilen NLO, PLO ve MPV değerleri ND grubunda sezeryanlara göre daha düşüktü. Doğum sırasında gebelerde CRP salımının artması, doku travmasının derecelerinin değişmesi ile ilişkilendirilebilir ve enfeksiyon varlığının değerlendirilmesini zorlaştırabilir (158). ND'de kesi yerinin az olması ND'de inflamasyonun daha kısa sürmesine ve 24 saat sonra bu inflamasyonun daha çok azalmasına neden olabilir. Belki de 24 saat sonra bakılan NLO değeri enfeksiyonu değerlendirmede daha başarılı bir tahmin imkanı sağlar

Hebisch ve arkadaşları tarafından yürütülen bir çalışmada sezeryan doğum yönteminde serum IL-6 artışını gösteren farklı sonuçlara işaret etmektedir. Sonuçlar serum IL-6 düzeylerinin doğum başlangıcında arttığını ve doğumdan sonraki üçüncü günde azaldığını göstermiştir ancak sezeryan

sonrası serum IL-6 düzeyi ND'dan anlamlı derecede yüksekti (162). IL-6'nın artışı doğum kasılmaları ve ND süresinin de etkisiyle ilişkilidir (163,164). Bizim çalışmamızda benzer şekilde GA almış elektif sezeryanlı kadınlarda serum MPV, PLO, NLO değerleri ND yapmış kadınların seviyesinden anlamlı olarak daha yüksekti. SA yapılmış elektif sezeryan olan kadınlar ile ND yapan kadınlar arasında sadece SA Grubunda NLO daha yüksekti bu fark birbirlerine yakındı. Bu belkide bize postoperatif 24 saat sonra ND grubunda inflamasyonun erken sonlandığını ama SA ve GA gruplarında hala devam eden bir inflamasyonu bize gösterebilir. Çalışmamızın retrospektif olması ve ND yapan kadınlarda postoperatif kan değerlerine postoperatif 24 saat sonra bakılması, ND yapan kadınların kasılma süresinin retrospektif olarak ulaşılamaması MPV ve PLO arasında fark görülmemesini açıklayabilir.

De jongh ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; doğumdan hemen sonra, doğumdan sonraki 12. ve 24. saatlerde IL-6 değerlerinde son derece anlamlı farklılıklar gösterdi. Doğumdan sonra IL-6, GA ile sezeryan olan hastalarda ND yapan hastalara göre anlamlı olarak daha düşüktü. 12. ve 24. Saatler ise IL-6 düzeyleri GA ile sezeryan olan hastalarda ND yapan hastalardan daha yüksekti. Cerrahi grupların aksine, ND'dan sonraki IL-6 seviyeleri doğumdan hemen sonra yükseldi ve 24 saat sonra normale dönme eğilimindeydi (161). Ameliyatın büyüklüğü, normal bireylerde gözlemlenen postoperatif immünodepresyonda önemli bir faktördür (165,166). Cerrahi travma ne kadar büyük olursa, gözlemlenen immünodepresyon daha da derinleşir (167). Bizim çalışmamızda ND, GA ve SA grubunda 24 saat sonra bakılabilen değerlendirmede, ND grubu ile SA grubu arasında postoperatif MPV ve PLO da fark bulunmazken, ND grubu ile GA grubu arasında fark bulundu. NLO üç grupta anlamlı farklıydı. GA grubunda NLO en yüksekti. NLO postoperatif inflamasyonu göstermede daha hassas bir marker olabilir.

6. SONUÇ

Bu çalışmada, ND, GA ve SA ile yapılan sezeryanlı hastaların karşılaştırılmasında GA grubunda diğer iki gruba oranla inflamatuvar belirteçlerin daha fazla yükseldiğini gözlemledik ve böylelikle GA grubunda postoperatif dönemde enfeksiyona yatkınlığın arttığı diğer taraftan ise immun sistemin daha az baskılandığını düşünüyoruz. Diğer taraftan ND grubu inflamatuvar belirteçler açısından en az değişiklik olan gruptu. Bunun nedeninin hastaların herhangi bir anestezi yöntemine ve ameliyat gibi büyük bir travmaya maruz kalmaması olduğunu düşünüyoruz. Sonuç olarak hastalar için ND'nin iyi bir seçenek olduğunu düşünüyoruz. Sezeryan gerektirmesi durumunda ise SA'nın GA'ya oranla daha iyi bir seçenek olduğunu gözlemledik.

7. KAYNAKLAR

1. HELMY, S. A. K., WAHBY, M. A. M., & EL-NAWAWAY, M. (1999). The effect of anaesthesia and surgery on plasma cytokine production. *Anaesthesia*. 54(8): 733-738.
2. CRUICKSHANK, A. M., FRASER, W. D., BURNS, H. J. G., VAN DAMME, J., SHENKIN, A. (1990). Response of serum interleukin-6 in patients undergoing elective surgery of varying severity. *Clinical Science*. 79(2): 161-165.
3. REITH, H. B., KAMAN, S., MITTELKÖTTER, O., KILIÇ, Y., KOZUSCHEK, W. (1997). Cytokine activation in patients undergoing open or laparoscopic cholecystectomy. *International surgery*. 82(4): 389-393.
4. KİM, W. H., JİN, H. S., KO, J. S., HAHM, T. S., LEE, S. M., CHO, H. S., KİM, M. H. (2011). The effect of anesthetic techniques on neutrophil-to-lymphocyte ratio after laparoscopy-assisted vaginal hysterectomy. *Acta Anaesthesiologica Taiwanica*. 49(3): 83-87.
5. UTHAMALINGAM, S., PATVARDHAN, E. A., SUBRAMANIAN, S., AHMED, W., MARTIN, W., DALEY, M., & CAPODILUPO, R. (2011). Utility of the neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long-term outcomes in acute decompensated heart failure. *The American journal of cardiology*. 107(3): 433-438.
6. PARK, J. J., JANG, H. J., OH, I. Y., YOON, C. H., SUH, J. W., CHO, Y. S., CHOI, D. J. (2013). Prognostic value of neutrophil to lymphocyte ratio in patients presenting with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *The American journal of cardiology*. 111(5): 636-642.
7. YILDIZ, A., YUKSEL, M., OYLUMLU, M., POLAT, N., AKYUZ, A., ACET, H., ÜLGEN, M. S. (2015). The utility of the platelet-lymphocyte ratio for predicting no reflow in patients with st-segment elevation myocardial infarction. *Clinical and applied thrombosis/hemostasis*. 21(3):

223-228.

8. BASARAN, O., UNCU, N., CELİKEL, B., AYDIN, F., CAKAR, N. (2017). Assessment of neutrophil to lymphocyte ratio and mean platelet volume in pediatric familial Mediterranean fever patients. *Journal of Research in Medical Sciences*. 22(1): 35-35.
9. NOTZON, F. C., CNATTINGIUS, S., BERGSJØ, P., COLE, S., TAFFEL, S., IRGENS, L., DALTVÆIT, A. K. (1994). Cesarean section delivery in the 1980's: International comparison by indication. *American journal of obstetrics and gynecology*. 170(2): 495-504.
10. CAUGHEY, A. B., CAHILL, A. G., GUISE, J. M., ROUSE, D. J., American College of Obstetricians and Gynecologists. (2014). Safe prevention of the primary cesarean delivery. *American journal of obstetrics and gynecology*. 210(3): 179-193.
11. ABOU-CHEBL, A., YEATTS, S. D., YAN, B., COCKROFT, K., GOYAL, M., JOVIN, T., WARTENBERG, K. E. (2015). Impact of general anesthesia on safety and outcomes in the endovascular arm of Interventional Management of Stroke (IMS) III trial. *Stroke*, STROKEAHA-115
12. ZHANG, H., DU, L., DU, Z., JIANG, H., HAN, D., LI, Q. (2015). Association between childhood exposure to single general anesthesia and neurodevelopment: a systematic review and meta-analysis of cohort study. *Journal of anesthesia*. 29(5): 749-757.
13. NASH, D. M., MUSTAFA, R. A., MCARTHUR, E., WIJEYSUNDERA, D. N., PATERSON, J. M., SHARAN, S., DEVEREAUX, P. J. (2015). Combined general and neuraxial anesthesia versus general anesthesia: a population-based cohort study. *Canadian Journal of Anesthesia/Journal canadien d'anesthésie*. 62(4): 356-368.
14. JENKINS, K., BAKER, A. B. (2003). Consent and anaesthetic risk. *Anaesthesia*. 58(10): 962-984.
15. SALO, M. (1992). Effects of anaesthesia and surgery on the immune response. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 36(3): 201-220.

16. DELOGU, G., FAMULARO, G., LUZZI, S., RUBCICH, P., GIARDINA, A., MASCIANGELO, R., SIGNORE, L. (1999). General anesthesia mode does not influence endocrine or immunologic profile after open or laparoscopic cholecystectomy. *Surgical Laparoscopy Endoscopy & Percutaneous Techniques*. 9(5): 326-332.
17. YOKOYAMA, M., ITANO, Y., MIZOBUCHI, S., NAKATSUKA, H., KAKU, R., TAKASHIMA, T., HIRAKAWA, M. (2001). The effects of epidural block on the distribution of lymphocyte subsets and natural-killer cell activity in patients with and without pain. *Anesthesia & Analgesia*. 92(2): 463-469.
18. HØGEVOLD, H. E., LYBERG, T., KÄHLER, H., HAUG, E., REIKERÅS, O. (2000). Changes in plasma IL-1 β , TNF- α and IL-6 after total hip replacement surgery in general or regional anaesthesia. *Cytokine*. 12(7): 1156-1159.
19. BAR-YOSEF, S., MELAMED, R., PAGE, G. G., SHAKHAR, G., SHAKHAR, K., BEN-ELIYAHU, S. (2001). Attenuation of the tumor-promoting effect of surgery by spinal blockade in rats. *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. 94(6): 1066-1073.
20. DOUGLAS, R. G., SHAW, J. H. F. (1989). Metabolic response to sepsis and trauma. *British Journal of Surgery*. 76(2): 115-122.
21. NAITO, Y., TAMAI, S., SHINGU, K., SHINDO, K., MATSUI, T., SEGAWA, H., MORI, K. (1992). Responses of plasma adrenocorticotrophic hormone, cortisol, and cytokines during and after upper abdominal surgery. *Anesthesiology*. 77(3): 426-431.
22. SHIMADA, M., WINCHURCH, R. A., BELOUCIF, S., ROBOTHAM, J. L. (1993). Effect of anesthesia and surgery on plasma cytokine levels. *Journal of critical care*. 8(2): 109-116.
23. SARIYILDIZ, L., AKDAĞ, T. (2013). Some haematological and metabolic changes observed in pregnancy. *J Clin Anal Med*. 4(3): 245-248.
24. PRITCHARD, J. A. (1965). Changes in the blood volume during

- pregnancy and delivery. *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. 26(4): 393-399.
25. PAÍSLEY, T. S., JOY, E. A., PRICE JR, R. J. (2003). Exercise during pregnancy: a practical approach. *Current Sports Medicine Reports*. 2(6): 325-330.
 26. LARCÍPRETE, G., VALENSISE, H., VASAPOLLO, B., ALTOMARE, F., SORGE, R., CASALINO, B., ARDUINI, D. (2003). Body composition during normal pregnancy: reference ranges. *Acta diabetologica*. 40(1): 225-232.
 27. PRITCHARD, J. A., HUNT, C. F. (1958). A comparison of the hematologic responses following the routine prenatal administration of intramuscular and oral iron. *Surgery, Gynecology and Obstetrics*. 106: 516-518.
 28. COTES, P., CANNING, C. E., LIND, T. (1983). Changes in serum immunoreactive erythropoietin during the menstrual cycle and normal pregnancy. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 90(4): 304-311.
 29. SHIMAOKA, Y., HIDAKA, Y., TADA, H., AMINO, N., NAKAMURA, T., MURATA, Y., MORIMOTO, Y. (2000). Changes in cytokine production during and after normal pregnancy. *American Journal of Reproductive Immunology*. 44(3): 143-147.
 30. KRAUSE, P. J., INGARDIA, C. J., PONTIUS, L. T., MALECH, H. L., LOBELLO, T. M., MADERAZO, E. G. (1987). Host defense during pregnancy: neutrophil chemotaxis and adherence. *American journal of obstetrics and gynecology*. 157(2): 274-280.
 31. EFRATI, P., PRESENTEY, B., MARGALITH, M., ROZENSZAJN, L. (1964). Leukocytes of Normal Pregnant Women. *Obstetrics & Gynecology*. 23(3): 429-432.
 32. TAYLOR, D. J., PHILLIPS, P., LIND, T. (1981). Puerperal haematological indices. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 88(6): 601-606.
 33. ABBASSI-GHANA VATI, M., GREER, L. G., CUNNINGHAM, F. G.

- (2009). Pregnancy and laboratory studies: a reference table for clinicians. *Obstetrics & Gynecology*. 114(6): 1326-1331.
34. BOEHLEN, F., HOHLFELD, P., EXTERMANN, P., PERNEGER, T. V., DE MOERLOOSE, P. (2000). Platelet count at term pregnancy: a reappraisal of the threshold. *Obstetrics & Gynecology*. 95(1): 29-33.
 35. CERNECA, F., RİCCI, G., SİMEONE, R., MALISANO, M., ALBERİCO, S., GUASCHİNO, S. (1997). Coagulation and fibrinolysis changes in normal pregnancy. Increased levels of procoagulants and reduced levels of inhibitors during pregnancy induce a hypercoagulable state, combined with a reactive fibrinolysis. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 73(1): 31-36.
 36. BRENNER, B. (2004). Haemostatic changes in pregnancy. *Thrombosis research*. 114(5): 409-414.
 37. ÜNLÜGENÇ, H. (2013). Sezaryen Anestezisi. *Turkiye Klinikleri Journal of Anesthesiology Reanimation Special Topics*. 6(2): 53-66.
 38. AFOLABI, B. B., LESİ, F. E., MERAH, N. A. (2006). Regional versus general anaesthesia for caesarean section. *Cochrane Database Syst Rev*, 4.
 39. ANDERSEN, H. F., AUSTER, G. H., MARX, G. F., MERKATZ, I. R. (1987). Neonatal status in relation to incision intervals, obstetric factors, and anesthesia at cesarean delivery. *American journal of perinatology*. 4(04): 279-283.
 40. SPIELMAN, F. J., CORKE, B. C. (1985). Advantages and disadvantages of regional anesthesia for cesarean section. A review. *The Journal of reproductive medicine*. 30(11): 832-840.
 41. HALL, M. H., BEWLEY, S. (1999). Maternal mortality and mode of delivery. *The Lancet*. 354(9180): 776.
 42. FARRELL, S. J., ANDERSEN, H. F., WORK JR, B. A. (1980). Cesarean section: indications and postoperative morbidity. *Obstetrics & Gynecology*. 56(6): 696-700.
 43. BEİLİN, Y., BODİAN, C. A., HADDAD, E. M., LEİBOWİTZ, A. B. (1996). Practice patterns of anesthesiologists regarding situations in

obstetric anesthesia where clinical management is controversial. *Anesthesia & Analgesia*. 83(4): 735-741.

44. AMERICAN SOCIETY OF ANESTHESIOLOGISTS TASK FORCE ON OBSTETRIC ANESTHESIA. (2007). Practice guidelines for obstetric anesthesia: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Obstetric Anesthesia. *Anesthesiology*. 106: 843-863.
45. SIA, A. T., FUN, W. L., TAN, T. U. (2010). The ongoing challenges of regional and general anaesthesia in obstetrics. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 24(3): 303-312.
46. BOUTONNET, M., FAÏTOT, V., KEÏTA, H. (2011, September). Airway management in obstetrics. In *Annales francaises d'anesthesie et de reanimation* Vol. 30, No. 9, pp: 651-664.
47. GOLDSZMIDT, E. (2008). Principles and practices of obstetric airway management. *Anesthesiology clinics*. 26(1): 109-125.
48. HAWKINS, J. L., CHANG, J., PALMER, S. K., GIBBS, C. P., CALLAGHAN, W. M. (2011). Anesthesia-related maternal mortality in the United States: 1979–2002. *Obstetrics & Gynecology*. 117(1): 69-74.
49. KELSAKA, E. (2015). Spinal Anestezi. *Turkiye Klinikleri Journal of Anesthesiology Reanimation Special Topics*. 8(3): 41-52.
50. KATZ, J. (1985). Atlas of Rejyonel Anesthesia. *Spinal and Epidural anatomy*. A publish division of Prentice-Hall United States of America, p.: 425-489.
51. ELLIS, H. (2009). The anatomy of the epidural space. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*. 10(11): 533-535.
52. ABOUD, T. K., NAGAPPALA, S., MURAKAWA, K., DAVID, S., HAROUTUNIAN, S., ZAKARIAN, M., SHEIKH-OL-ESLAM, A. (1985). Comparison of the effects of general and regional anesthesia for cesarean section on neonatal neurologic and adaptive capacity scores. *Anesthesia & Analgesia*. 64(10): 996-1000.
53. PETROPOULOS, G., SIRISTATIDIS, C., SALAMALEKIS, E., CREATSAS, G. (2003). Spinal and epidural versus general anesthesia

for elective cesarean section at term: effect on the acid–base status of the mother and newborn. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 13(4): 260-266.

54. ROUT, C. C., ROCKE, D. A. (1994). Prevention of hypotension following spinal anesthesia for cesarean section. *International anesthesiology clinics*. 32(2): 117-136.
55. HAWKINS, J. L., KOONIN, L. M., PALMER, S. K., GIBBS, C. P. (1997). Anesthesia-related deaths during obstetric delivery in the United States, 1979–1990. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. 86(2): 277-284.
56. DAVIES, J. M., POSNER, K. L., LEE, L. A., CHENEY, F. W., DOMINO, K. B. (2009). Liability Associated with Obstetric AnesthesiaA Closed Claims Analysis. *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. 110(1): 131-139.
57. ROSS, B. K. (2003). ASA closed claims in obstetrics: lessons learned. *Anesthesiology Clinics of North America*. 21(1): 183-197.
58. COOPER, G. M., MCCLURE, J. H. (2005). Maternal deaths from anaesthesia. An extract from Why Mothers Die 2000–2002, the Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom†: Chapter 9: Anaesthesia. *British journal of anaesthesia*. 94(4): 417-423.
59. BARNARDO, P. D., JENKINS, J. G. (2000). Failed tracheal intubation in obstetrics: a 6-year review in a UK region. *Anaesthesia*. 55(7): 690-694.
60. MCDONNELL, N. J., PAECH, M. J., CLAVISI, O. M., SCOTT, K. L., & ANZCA TRIALS GROUP. (2008). Difficult and failed intubation in obstetric anaesthesia: an observational study of airway management and complications associated with general anaesthesia for caesarean section. *International journal of obstetric anaesthesia*. 17(4): 292-297.
61. ROUSE, D. J., MACPHERSON, C., LANDON, M., VARNER, M. W., LEVENO, K. J., MOAWAD, A. H., SOROKIN, Y. (2006). Blood transfusion and cesarean delivery. *Obstetrics & Gynecology*. 108(4): 891-897.

62. WONG, C. A. (2010). General anesthesia is unacceptable for elective cesarean section. *International Journal of Obstetric Anesthesia*. 2(19): 209-212.
63. HIRABAYASHI, Y., SHIMIZU, R., FUKUDA, H., SAITOH, K., FURUSE, M. (1995). Anatomical configuration of the spinal column in the supine position. II. Comparison of pregnant and non-pregnant women. *British journal of anaesthesia*. 75(1): 6-8.
64. GOGARTEN, W. (2003). Spinal anaesthesia for obstetrics. *Best practice & research Clinical anaesthesiology*. 17(3): 377-392.
65. DESBOROUGH, J. P. (2000). The stress response to trauma and surgery. *British journal of anaesthesia*. 85(1): 109-117.
66. BURTON, D., NICHOLSON, G., HALL, G. (2004). Endocrine and metabolic response to surgery. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain*. 4(5): 144-147.
67. ADAMS, H. A., HEMPELMANN, G. (1991). The endocrine stress reaction in anesthesia and surgery--origin and significance. *Anesthesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie: AINS*. 26(6): 294-305.
68. SCHNEEMILCH, C. E., SCHILLING, T., BANK, U. (2004). Effects of general anaesthesia on inflammation. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*. 18(3): 493-507.
69. ŽURA, M., KOZMAR, A., ŠAKIĆ, K., MALENIĆA, B., HRGOVIĆ, Z. (2012). Effect of spinal and general anesthesia on serum concentration of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines. *Immunobiology*. 217(6): 622-627.
70. YILDIRIM, S., AYDOĞAN, H., YALÇIN, Ş., ÇİFTÇİ, H., KÜÇÜK, A., BİLGİÇ, T., ZEYREK, F. Y. (2013). Comparison of the effects of regional and general anesthesia on the immune system via cytokines in urooncologic surgery. *Journal of Clinical and Experimental Investigations; Cilt: 4 Sayı: 1*.
71. ELENKOV, I. J., CHROUSOS, G. P. (2002). Stress hormones, proinflammatory and antiinflammatory cytokines, and

- autoimmunity. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 966(1): 290-303.
72. SHEERAN, P., HALL, G. M. (1997). Cytokines in anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia*. 78(2): 201-219.
 73. HOMBURGER, J. A., MEILER, S. E. (2006). Anesthesia drugs, immunity, and long-term outcome. *Current Opinion in Anesthesiology*. 19(4): 423-428.
 74. KELBEL, I., WEISS, M. (2001). Anaesthetics and immune function. *Current Opinion in Anesthesiology*. 14(6): 685-691.
 75. ŠAKIĆ, K., ŽURA, M., ŠAKIĆ, L., VRBANOVIĆ, V., & BAGATIN, D. (2009). Neuroimmunomodulation by regional and general anaesthesia. *Periodicum biologorum*. 111(2): 209-214.
 76. TOFT, P., TØNNESEN, E., HELBO-HANSEN, H. S., LILLEVANG, S. T., RASMUSSEN, J. W., CHRISTENSEN, N. J. (1994). Redistribution of granulocytes in patients after major surgical stress. *Apmis*. 102(1-6): 43-48.
 77. SHENKIN, A., FRASER, W. D., SERIES, J., WINSTANLEY, F. P., MCCARTNEY, A. C., BURNS, H. J., VAN DAMME, J. (1989). The serum interleukin 6 response to elective surgery. *Lymphokine research*. 8(2): 123-127.
 78. MOKART, D., CAPO, C., BLACHE, J. L., DELPERO, J. R., HOUVENAEGHEL, G., MARTIN, C., MEGE, J. L. (2002). Early postoperative compensatory anti-inflammatory response syndrome is associated with septic complications after major surgical trauma in patients with cancer. *British journal of surgery*. 89(11): 1450-1456.
 79. TOFT, P., TØNNESEN, E. (2008). The systemic inflammatory response to anaesthesia and surgery. *Current Anaesthesia & Critical Care*. 19(5): 349-353.
 80. CHENG, C. R. (2005). Inflammatory response to anesthesia and ways to attenuate it. *Advances in Anesthesia*. 23: 107-141.
 81. KUROSAWA, S., KATO, M. (2008). Anesthetics, immune cells, and immune responses. *Journal of anesthesia*. 22(3): 263-277.

82. COLUCCI, D. G., PUIG, N. R., HERNANDEZ, P. R. (2013). Influence of anesthetic drugs on immune response: from inflammation to immunosuppression. *OA Anesthetics*. 1: 21-38.
83. GRAHAM, E. A. (1911). The influence of ether and ether anesthesia on bacteriolysis, agglutination, and phagocytosis. *The journal of infectious diseases*. p.: 147-175.
84. AMIN, O. A., SALAH, H. E. (2011). The effect of general or spinal anaesthesia on pro-and anti-inflammatory intracellular cytokines in patients undergoing appendectomy using flowcytometric method. *Egyptian Journal of Anaesthesia*. 27(2): 121-125.
85. SIMEONOVA, G. P., SLAVOV, E., USUNOV, R., HALACHEVA, K., DINEV, D. N. (2008). Increased apoptosis of peripheral blood mononuclear cells (PBMC) during general and epidural anaesthesia in dogs. *Veterinary research communications*. 32(8): 619.
86. CRUZ, F. F., ROCCO, P. R. M., PELOSI, P. (2017). Anti-inflammatory properties of anesthetic agents. *Critical Care*. 21(1): 67.
87. FRIEDMAN, H., NEWTON, C., KLEIN, T. W. (2003). Microbial infections, immunomodulation, and drugs of abuse. *Clinical Microbiology Reviews*. 16(2): 209-219.
88. LOIX, S., DE KOCK, M., HENIN, P. (2011). The anti-inflammatory effects of ketamine: state of the art. *Acta Anaesthesiol Belg*. 62(1): 47-58.
89. WELTERS, I. D., HAFER, G., MENZEBACH, A., MÜHLING, J., NEUHÄUSER, C., BROWNING, P., GOUMON, Y. (2010). Ketamine inhibits transcription factors activator protein 1 and nuclear factor- κ B, interleukin-8 production, as well as CD11b and CD16 expression: studies in human leukocytes and leukocytic cell lines. *Anesthesia & Analgesia*. 110(3): 934-941.
90. KOCK, M., LOIX, S., LAVAND'HOMME, P. (2013). Ketamine and peripheral inflammation. *CNS neuroscience & therapeutics*. 19(6): 403-410.
91. HIROTA K, LAMBERT DG. (2011) Ketamine: New uses for an old

- drug? *British journal of anaesthesia*. 107(2):123-126.
92. MEMİŞ, D., HEKİMOĞLU, S., VATAN, I., YANDIM, T., YÜKSEL, M., SÜT, N. (2007). Effects of midazolam and dexmedetomidine on inflammatory responses and gastric intramucosal pH to sepsis, in critically ill patients. *British journal of anaesthesia*. 98(4): 550-552.
93. NİSHİNA, K., AKAMATSU, H., MİKAWA, K., SHİGA, M., MAEKAWA, N., OBARA, H., NİWA, Y. (1998). The inhibitory effects of thiopental, midazolam, and ketamine on human neutrophil functions. *Anesthesia & Analgesia*. 86(1): 159-165.
94. JENSEN, A. G., DAHLGREN, C., EİNTREİ, C. (1993). Propofol decreases random and chemotactic stimulated locomotion of human neutrophils in vitro. *BJA: British Journal of Anaesthesia*. 70(1): 99-100.
95. CLEARY, T. G., PICKERING, L. K. (1983). Mechanisms of intralipid effect on polymorphonuclear leukocytes. *Journal of clinical & laboratory immunology*. 11(1): 21-26.
96. PİRTTİKANGAS, C. O., PERTTİLÄ, J., SALO, M. (1993). Propofol emulsion reduces proliferative responses of lymphocytes from intensive care patients. *Intensive care medicine*. 19(5): 299-302.
97. HOFF, G., BAUER, I., LARSEN, B., BAUER, M. (2001). Modulation of endotoxin-stimulated TNF- α gene expression by ketamine and propofol in cultured human whole blood. *Der Anaesthetist*. 50(7): 494-499.
98. CHANİMOV, M., BERMAN, S., WEİSSGARTEN, J., AVERBUKH, Z., COHEN, M., GRİNSHPUN, Y., BAHAR, M. (2000). Substances used for local and general anaesthesia in major surgery suppress proliferative responsiveness of normal rat peripheral blood mononuclear cells in culture. *European journal of anaesthesiology*. 17(4): 248-255.
99. LEE, Y. M., SONG, B. C., YEUM, K. J. (2015). Impact of volatile anesthetics on oxidative stress and inflammation. *BioMed research international*, p.: 1-8.
100. KONİA, M. R., SCHAEFER, S., LİU, H. (2009). Nuclear factor- κ B inhibition provides additional protection against ischaemia/reperfusion

- injury in delayed sevoflurane preconditioning. *European Journal of Anaesthesiology (EJA)*. 26(6): 496-503.
101. CASSUTO, J., SINCLAIR, R., BONDEROVIĆ, M. (2006). Anti-inflammatory properties of local anesthetics and their present and potential clinical implications. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 50(3): 265-282.
 102. HAHNENKAMP, K., HERROEDER, S., HOLLMANN, M. W. (2004). Regional anaesthesia, local anaesthetics and the surgical stress response. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*. 18(3): 509-527.
 103. WESCHE, D. E., LOMAS-NEIRA, J. L., PERL, M., CHUNG, C. S., AYALA, A. (2005). Leukocyte apoptosis and its significance in sepsis and shock. *Journal of leukocyte biology*. 78(2): 325-337.
 104. IMTIAZ, F., SHAFIQUE, K., MIRZA, S. S., AYOUB, Z., VART, P., RAO, S. (2012). Neutrophil lymphocyte ratio as a measure of systemic inflammation in prevalent chronic diseases in Asian population. *International archives of medicine*. 5(1): 2.
 105. DE JAGER, C. P., WEVER, P. C., GEMEN, E. F., KUSTERS, R., VAN GAGELDONK-LAFEBER, A. B., VAN DER POLL, T., LAHEIJ, R. J. (2012). The neutrophil-lymphocyte count ratio in patients with community-acquired pneumonia. *PLoS One*, 7(10).
 106. AZAB, B., ZAHER, M., WEISERBS, K. F., TORBEY, E., LACOSSIERE, K., GADDAM, S., LAFFERTY, J. (2010). Usefulness of neutrophil to lymphocyte ratio in predicting short-and long-term mortality after non-ST-elevation myocardial infarction. *The American journal of cardiology*. 106(4): 470-476.
 107. WALSH, S. R., COOK, E. J., GOULDER, F., JUSTIN, T. A., KEELING, N. J. (2005). Neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic factor in colorectal cancer. *Journal of surgical oncology*. 91(3): 181-184.
 108. CELIKBILEK, M., DOGAN, S., OZBAKIR, O., ZARARSIZ, G., KUCUK, H., GURSOY, S., YUCESoy, M. (2013). Neutrophil-lymphocyte ratio as a predictor of disease severity in ulcerative

- colitis. *Journal of clinical laboratory analysis*. 27(1): 72-76.
109. TOUSOULIS, D., ANTONIADES, C., KOUMALLOS, N., & STEFANADIS, C. (2006). Pro-inflammatory cytokines in acute coronary syndromes: from bench to bedside. *Cytokine & growth factor reviews*. 17(4): 225-233.
110. KOSEOGLU, H. I., ALTUNKAS, F., KANBAY, A., DORUK, S., ETİKAN, I., DEMİR, O. (2015). Platelet–lymphocyte ratio is an independent predictor for cardiovascular disease in obstructive sleep apnea syndrome. *Journal of thrombosis and thrombolysis*. 39(2): 179-185.
111. MACEY, M., HAGI-PAVLİ, E., STEWART, J., WALLACE, G. R., STANFORD, M., SHIRLAW, P., FORTUNE, F. (2011). Age, gender and disease-related platelet and neutrophil activation ex vivo in whole blood samples from patients with Behçet's disease. *Rheumatology*. 50(10): 1849-1859.
112. PROCTOR, M. J., MORRISON, D. S., TALWAR, D., BALMER, S. M., FLETCHER, C. D., O'REILLY, D. S. J., MCMILLAN, D. C. (2011). A comparison of inflammation-based prognostic scores in patients with cancer. A Glasgow Inflammation Outcome Study. *European journal of Cancer*. 47(17): 2633-2641.
113. JENNINGS, L. K. (2009). Mechanisms of platelet activation: need for new strategies to protect against platelet-mediated atherothrombosis. *Thromb Haemost*. 102(2): 248-257.
114. DOTSENKO, O., CHATURVEDI, N., THOM, S. A., WRIGHT, A. R., MAYET, J., SHORE, A., HUGHES, A. D. (2007). Platelet and leukocyte activation, atherosclerosis and inflammation in European and South Asian men. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 5(10): 2036-2042.
115. ADELSON, E., RHEINGOLD, J. J., CROSBY, W. H. (1961). A Review: The Platelet as a Sponge: A Review. *Blood*, 17(6), 767-774.
116. LEE, G. R. (1993). Iron deficiency and iron-deficiency anemia. *Wintrobe's Clinical hematology*. 1: 808-839.

117. DOW, R. B. (1994). The clinical and laboratory utility of platelet volume parameters. *Aust J Med Sci.* 15(4):118-125
118. BATH, P. M. W., BUTTERWORTH, R. J. (1996, March). Platelet size: measurement, physiology and vascular disease. In *Blood coagulation & fibrinolysis* Vol. 7, No. 2, p.: 157-161.
119. J. BANCROFT, EW ABEL, M. MCLAREN, JJF BELCH, A. (2000). Mean platelet volume is a useful parameter: a reproducible routine method using a modified Coulter thrombocytometer. *Platelets.* 11(7): 379-387.
120. BESSMAN, J. D., GILMER, P. R., GARDNER, F. H. (1985). Use of mean platelet volume improves detection of platelet disorders. *Blood cells.* 11(1): 127-135.
121. O'BRIEN, J. R. (1974). A relationship between platelet volume and platelet number. *Thrombosis et diathesis haemorrhagica.* 31(2): 363-365.
122. THOMPSON, C. B., JAKUBOWSKI, J. A., QUINN, P. G., DEYKIN, D., VALERI, C. R. (1983). Platelet size as a determinant of platelet function. *The Journal of laboratory and clinical medicine.* 101(2): 205-213.
123. THOMPSON, C. B., JAKUBOWSKI, J. A. (1988). The pathophysiology and clinical relevance of platelet heterogeneity. *Blood.* 72(1): 1-8.
124. ŞENARAN, H., ILERİ, M., ALTINBAŞ, A., KOŞAR, A., YETKİN, E., ÖZTÜRK, M., KİRAZLI, Ş. (2001). Thrombopoietin and mean platelet volume in coronary artery disease. *Clinical cardiology.* 24(5): 405-408.
125. PAULUS, J. M. (1975). Platelet size in man. *Blood.* 46(3): 321-336.
126. LAMPARELLI, R. D., BAYNES, R. D., ATKINSON, P., BEZWODA, W. R., MENDELOW, B. V. (1988). Platelet parameters. Part I. Platelet counts and mean platelet volume in normal and pregnant subjects. *South African medical journal= Suid-Afrikaanse tydskrif vir geneeskunde.* 73(1): 36-39.
127. DUNDAR, O., YORUK, P., TUTUNCU, L., AKYOL ERİKCİ, A.,

- MUHCU, M., ERGUR, A. R., MUNGEN, E. (2008). Longitudinal study of platelet size changes in gestation and predictive power of elevated MPV in development of pre-eclampsia. *Prenatal diagnosis*. 28(11): 1052-1056.
128. BOZKURT, N., YILMAZ, E., BİRİ, A., TANER, Z., HİMMETOĞLU, Ö. (2006). The mean platelet volume in gestational diabetes. *Journal of thrombosis and thrombolysis*. 22(1): 51-54.
129. MISSFELDER-LOBOS, H., TERAN, E., LEES, C., ALBAİGES, G., NİCOLAİDES, K. H. (2002). Platelet changes and subsequent development of pre-eclampsia and fetal growth restriction in women with abnormal uterine artery Doppler screening. *Ultrasound in obstetrics & gynecology*. 19(5): 443-448.
130. SHARPE, P. C., TRİNİCK, T. (1993). Mean platelet volume in diabetes mellitus. *QJM: An International Journal of Medicine*. 86(11): 739-742.
131. JİLMA, B., BLANN, A., PERNERSTORFER, T., STOHLAWETZ, P., EİCHLER, H. G., VONDROVEC, B., WAGNER, O. F. (1999). Regulation of adhesion molecules during human endotoxemia: no acute effects of aspirin. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 159(3): 857-863.
132. DİONİGİ, R., DOMİNİONİ, L., BENEVENTO, A., GIUDİCE, G., CUFFARİ, S., BORDONE, N., GENNARİ, R. (1994). Effects of surgical trauma of laparoscopic vs. open cholecystectomy. *Hepato-gastroenterology*. 41(5): 471-476.
133. O'MAHONY, J. B., PALDER, S. B., WOOD, J. J., MCIRVINE, A. N. D. R. E. W., RODRİCK, M. L., DEMLİNG, R. H., MANNİCK, J. A. (1984). Depression of cellular immunity after multiple trauma in the absence of sepsis. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 24(10): 869-875.
134. ZAHOREC, R. (2001). Ratio of neutrophil to lymphocyte counts-rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratislavske lekarske listy*. 102(1): 5-14.
135. TAMHANE, U. U., ANEJA, S., MONTGOMERY, D., ROGERS, E.

- K., EAGLE, K. A., GURM, H. S. (2008). Association between admission neutrophil to lymphocyte ratio and outcomes in patients with acute coronary syndrome. *The American journal of cardiology*. 102(6): 653-657.
136. DUFFY, B. K., GURM, H. S., RAJAGOPAL, V., GUPTA, R., ELLIS, S. G., BHATT, D. L. (2006). Usefulness of an elevated neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long-term mortality after percutaneous coronary intervention. *The American journal of cardiology*, 97(7), 993-996.
137. TSUJIMURA, A., KAWAMURA, N., ICHIMURA, T., HONDA, K. I., ISHIKO, O., OGITA, S. (2002). Telomerase activity in needle biopsied uterine myoma-like tumors: differential diagnosis between uterine sarcomas and leiomyomas. *International journal of oncology*. 20(2): 361-365.
138. BLAKE-MORTIMER, J. S., SEPTON, S. E., CARLSON, R. W., STITES, D., SPIEGEL, D. (2004). Cytotoxic T lymphocyte count and survival time in women with metastatic breast cancer. *The breast journal*. 10(3): 195-199.
139. AZAB, B., SHAH, N., AKERMAN, M., MCGINN, J. T. (2012). Value of platelet/lymphocyte ratio as a predictor of all-cause mortality after non-ST-elevation myocardial infarction. *Journal of thrombosis and thrombolysis*. 34(3): 326-334.
140. TURKMEN, K. (2013). Platelet-to-Lymphocyte Ratio: One of the novel and valuable platelet indices in hemodialysis patients. *Hemodialysis International*. 17(4): 670-670.
141. KOLTUN, W. A., BLOOMER, M. M., TILBERG, A. F., SEATON, J. F., ILAHI, O., RUNG, G., KAUFFMAN, G. L. (1996). Awake epidural anesthesia is associated with improved natural killer cell cytotoxicity and a reduced stress response. *The American journal of surgery*. 171(1): 68-73.
142. HOLE, A., UNSGAARD, G., BREIVIK, H. (1982). Monocyte functions are depressed during and after surgery under general

- anaesthesia but not under epidural anaesthesia. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*. 26(4): 301-307.
143. CROZIER, T. A., MÜLLER, J. E., QUITTKAT, D., SYDOW, M., WUTTKE, W., KETTLER, D. (1994). Effect of anaesthesia on the cytokine responses to abdominal surgery. *BJA: British Journal of Anaesthesia*. 72(3): 280-285.
144. ENGQUIST, A., BRANDT, M. R., FERNANDES, A., KEHLET, H. (1977). The blocking effect of epidural analgesia on the adrenocortical and hyperglycemic responses to surgery. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 21(4): 330-335.
145. HOLE, A., UNSGAARD, G. (1983). The effect of epidural and general anaesthesia on lymphocyte functions during and after major orthopaedic surgery. *Acta anaesthesiologica scandinavica*. 27(2): 135-141.
146. LUNDBERG U. CATECHOLAMINES. (2000) IN: FINK G, EDITOR. Encyclopedia of stress. Vol. 2. San Diego: Academic Press; . p.:408–413.
147. ALEHAGEN, S., WIJMA, B., LUNDBERG, U., WIJMA, K. (2005). Fear, pain and stress hormones during childbirth. *Journal of Psychosomatic Obstetrics & Gynecology*. 26(3): 153-165.
148. TAKAHASHI, J., SHONO, Y., HIRABAYASHI, H., KAMIMURA, M., NAKAGAWA, H., EBARA, S., KATO, H. (2006). Usefulness of white blood cell differential for early diagnosis of surgical wound infection following spinal instrumentation surgery. *Spine*. 31(9): 1020-1025.
149. FORGET, P., DE KOCK, M. (2014). Perspectives in anaesthesia for cancer surgery. *Journal of cancer research and clinical oncology*. 140(3): 353-359.
150. OGAWA, K., HIRAI, M., KATSUBE, T., MURAYAMA, M., HAMAGUCHI, K., SHIMAKAWA, T., KAJIWARA, T. (2000). Suppression of cellular immunity by surgical stress. *Surgery*. 127(3): 329-336.
151. VOGL, S. E., WORDA, C., EGARTER, C., BIEGLMAYER, C.,

- SZEKERES, T., HUBER, J., HUSSLEIN, P. (2006). Mode of delivery is associated with maternal and fetal endocrine stress response. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 113(4): 441-445.
152. RUTBERG, H., HÅKANSON, E., ANDERBERG, B., JORFELDT, L., MÅRTENSSON, J., SCHILDT, B. (1984). Effects of the extradural administration of morphine, or bupivacaine, on the endocrine response to upper abdominal surgery. *BJA: British Journal of Anaesthesia*. 56(3): 233-238.
153. NORMANDALE, J. P., SCHMULIAN, C., PATERSON, J. L., BURRIN, J., MORGAN, M., HALL, G. M. (1985). Epidural diamorphine and the metabolic response to upper abdominal surgery. *Anaesthesia*. 40(8): 748-753.
154. MALAMITSI-PUCHNER, A., PROTONOTARIOU, E., BOUTSIKOU, T., MAKRAKIS, E., SARANDAKOU, A., CREATSAS, G. (2005). The influence of the mode of delivery on circulating cytokine concentrations in the perinatal period. *Early human development*. 81(4): 387-392.
155. JOKIC, M., GUILLOIS, B., CAUQUELIN, B., GIROUX, J. D., BESSIS, J. L., MORELLO, R., BALLEST, J. J. (2000). Fetal distress increases interleukin-6 and interleukin-8 and decreases tumour necrosis factor- α cord blood levels in noninfected full-term neonates. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 107(3): 420-425.
156. BUYUKKOCAK, U., CAGLAYAN, O., DAPHAN, C., AYDINURAZ, K., SAYGUN, O., KAYA, T., AGALAR, F. (2006). Similar effects of general and spinal anaesthesia on perioperative stress response in patients undergoing haemorrhoidectomy. *Mediators of inflammation*. 2006(1).
157. BUYUKKOCAK, U., CAGLAYAN, O., ORAL, H., BASAR, H., DAPHAN, C. (2003). The effects of anesthetic techniques on acute phase response at delivery (anesthesia and acute phase response). *Clinical biochemistry*. 36(1): 67-70.
158. KÄÄPÄ, P., & KOISTINEN, E. (1993). Maternal and neonatal C-

- reactive protein after interventions during delivery. *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica*. 72(7): 543-546.
159. KESKİ-NISULA, L., KIRKINEN, P., OLLIKAINEN, M., SAARIKOSKI, S. (1997). C-reactive protein in uncomplicated parturients delivered by Cesarean section. *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica*. 76(9): 862-867.
160. CAMMU, H., TEMMERMAN, M., FOULON, W., AMY, J., GOOSSENS, A., DERDE, M. (1989). C-reactive protein in preterm labour; association with outcome of tocolysis and placental histology. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 96(3): 314-319.
161. JONGH, R. D., BOSMANS, E. P., PUYLAERT, M. J., OMBELET, W. U., VANDEPUT, H. J., BERGHMANS, R. A., HEYLEN, R. J. (1997). The influence of anaesthetic techniques and type of delivery on peripartum serum interleukin-6 concentrations. *Acta anaesthesiologica scandinavica*. 41(7): 853-860.
162. HEBISCH, G., NEUMAÏER-WAGNER, P. M., HUCH, R., VON MANDACH, U. (2004). Maternal serum interleukin-1 β , -6 and -8 levels and potential determinants in pregnancy and peripartum. *Journal of perinatal medicine*. 32(6): 475-480.
163. ARNTZEN, K. J., LIEN, E., AUSTGULEN, R. (1997). Maternal serum levels of interleukin-6 and clinical characteristics of normal delivery at term. *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica*. 76(1): 55-60.
164. HEBISCH, G., GRAUAUG, A. A., NEUMAÏER-WAGNER, P. M., STALLMACH, T., HUCH, A., HUCH, R. (2001). The relationship between cervical dilatation, interleukin-6 and interleukin-8 during term labor. *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica*. 80(9): 840-848.
165. MOUDGIL, G. C. (1986). Update on anaesthesia and the immune response. *Canadian Anaesthetists' Society Journal*. 33(1): 54-60.
166. WALTON, B. (1979). Effects of anaesthesia and surgery on immune status. *BJA: British Journal of Anaesthesia*. 51(1): 37-43.

167. KOENIG, A., KOENIG, U. D., HEICAPPEL, R., STOECKEL, H. (1987). Differences in lymphocyte mitogenic stimulation pattern depending on anaesthesia and operative trauma: I. Halothane-nitrous oxide anaesthesia. *European journal of anaesthesiology*. 4(1): 17-24.



8. Ekler

Ek 1: Etik Kurul onayı



T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Sayı :18920478-050.01.04/E.103300
Konu :Başvuru İncelemesi

08.09.2017

Sayın Yrd.Doç.Dr. Hatice Betül ALTINIŞIK

Yürütücülüğünü yapmış olduğunuz "Normal Doğum, Spinal Anestazi ve Genel Anestazi Altındaki Sezeryan Doğumlarda MPV, NLO, PLO Düzeylerinin Retrospektif Olarak Karşılaştırılması" başlıklı 2011-KAEK-27/2017-E.90732 nolu projeniz ile ilgili olarak Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun almış olduğu 06/09/2017 tarih ve 14-02 nolu kararı aşağıdadır.

Bilgilerinize rica ederim.

Karar Tarihi :06.09.2017 14:00
Karar No :2017-14

Karar-02)2011-KAEK-27/2017-E.90732 no'lu araştırma Etik Kurul üyeleri tarafından incelenmiştir; proje araştırmacılarından Arş. Gör. Dr. Egemen Ümit HAZAR'ın sunumunun dinlenmesinin ve raportörün hazırladığı değerlendirilmenin okunması sonrasında yapılan oylamada "**ETİK KURUL ONAYINI ALIR.**" kararı verilmiştir.

 e-imzalıdır

Prof.Dr. Hakkı Engin AKSULU
Başkan