



T.C.

CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

**DOĞUM YÖNTEMLERİNİN ANNE VE BEBEK ÜZERİNDE
OLUŞTURDUĞU OKSİDATİF STRESİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Araş. Gör. Dr. Huriye GÜLLÜ

UZMANLIK TEZİ

Sivas

2010



T.C.

CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

DOĞUM YÖNTEMLERİNİN ANNE VE BEBEK ÜZERİNDE
OLUŞTURDUĞU OKSİDATİF STRESİN KARŞILAŞTIRILMASI

Araş. Gör. Dr. Huriye GÜLLÜ

UZMANLIK TEZİ

Doç. Dr. İclal ÖZDEMİR KOL

Danışman Öğretim Üyesi

Sivas

2010

Bu tez Cumhuriyet Üniversitesi Senatosu'nun 10/02/2010 tarih ve 2010/1-2 sayılı kararı ile kabul edilen "TIPTA UZMANLIK TEZ YAZIM YÖNERGESİNE" göre hazırlanmıştır

ONAY SAYFASI

Bu tez, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırlanmış ve jürimiz tarafından Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

İmza

Üye: Prof. Dr. M. Caner MİMAROĞLU

Üye: Doç. Dr. Sinan GÜRSOY

Üye: Doç. Dr. İclal ÖZDEMİR KOL

Bu tez,tarih vesayılı Yönetim Kurulu Kararı ile belirlenen ve yukarıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Mehmet ŞENCAN

Tıp Fakültesi Dekanı

TEŞEKKÜR

Tıp eğitiminde bana emeği geçen tüm hocalarıma; anestezi alanında beni yetiştiren, ilgilerini eksik etmeyen, deneyim ve bilgileriyle bana destek olan Prof. Dr. Caner Mimaroglu ve Doç. Dr. Sinan Gürsoy ve Doç. Dr. Kenan Kaygusuz, Yrd. Doç. Dr. Cevdet Düğer'e anestezi eğitimime olan katkılarından dolayı teşekkür ederim. Tez hocam Doç. Dr. İclal Özdemir Kol'a tüm destekleri ve dostluğu için candan teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca beraber çalıştığım tüm araştırma görevlisi ve tekniker arkadaşlarıma, Kadın hastalıkları Doğum Kliniğindeki araştırma görevlisi arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Eğitimim boyunca bana destek olan ailem, eşim ve oğluma teşekkür ederim.

Araştırmanın laboratuvar çalışma aşamasında, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalının imkânlarını kullanmamı sağlayan Hüseyin Aydın'a, çalışmanın istatistik değerlendirmesindeki katkılarından dolayı Yrd. Doç. Dr. Ziyet Çınar'a teşekkür ederim.

Huriye GÜLLÜ

ÖZET

Doğum yöntemlerinin anne ve bebek üzerinde oluşturduğu oksidatif stresin karşılaştırılması Dr. H.Güllü Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D.Sivas 2010

Gebelik, annenin normal fizyolojik yükünü arttıran ve metabolizmasını değiştiren bir süreçtir. Doğum eylemi anne bebek için kritik bir stres aşamasıdır. Bu stres bebeğin antioksidan sistemlerinin gelişmesinde ayrı bir rol üstlenir. Bu çalışmada farklı doğum yöntemlerinin anne ve bebekteki oksidatif stres parametreleri üzerine etkilerinin araştırılması amaçlandı.

Normal spontan vajinal doğum, spinal ve genel anesteziyle sezaryen doğum yapan 20'şer anne ve bebek çalışmaya alındı. Annelerin demografik ve hemodinamik verileri ve oksidatif stres enzimleri çalışıldı. Bebeklerin kan gazları, APGAR skorları ve oksidatif stres parametreleri çalışıldı. Oksidatif stres parametreleri total antioksidan kapasite (TAK), total oksidan stres (TOS), paraoksonaz1 (PON1) ve arilesteraz enzimleri kullanıldı. TAK-TOS oranından oksidatif stres indeksi (OSI) belirlendi. Bu parametreler, gebelerin işlem öncesinde, sonrasında venöz kan örneklerinde, bebeklerin umbilikal kord kan örneklerinde çalışıldı.

Gebelerin demografik ve hemodinamik verileri, bebeklerin APGAR skorları, kan gazları arasında farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Oksidatif stres parametreleri açısından gruplar karşılaştırıldığında genel anesteziyle sezaryen uygulanan gebelerin $TOS1=6,06\pm3,05$ (doğum öncesi) $TOS2=5,12\pm3,31$ (doğum sonrası) değerleri arasındaki farklılık anlamlı bulundu ($p<0,05$). Genel anestezi ile sezaryen uygulanan gebelerin OSI1-OSI2 değerleri arasındaki farklılık ($5,25\pm2,56-4,13\pm2,98$) önemli bulundu ($p<0,05$). Spinal anesteziyle sezaryen uygulanan gebelerin PON1-PON2 değerlerinde ($67,35\pm42,00/48,30\pm46,05$) anlamlı düşüş olduğu saptandı ($p<0,05$). TOS yönünden gruplar karşılaştırıldığında fark ($p<0,05$)önemli bulundu. Gruplar arası OSI değerleri karşılaştırıldığında ise fark önemli bulundu ($p<0,05$).

Sonuçlarımız hem spinal hem de genel anestezi uygulanan sezaryenle doğumun oksidatif stresi düşürdüğünü göstermektedir. Normal spontan vajinal doğumdaki stresin azaltılması için doğum analjezisi yöntemlerinin de etkilerinin araştırıldığı ileri çalışmalara gereksinim olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: oksidatif stres, normal spontan vajinal doğum, spinal anestezi, genel anestezi

ABSTRACT

Comparison of Maternal and Fetal Oxidative Stress, That Caused by the Delivery Methods Dr. H. Güllü Department of Anesthesiology and Reanimation Sivas 2010

Pregnancy is a process that alters the physiological burden and changes the metabolism of the mother. Labor is a critical stress step for mother and fetus. This stress act a different part in the development of the antioxidant systems of the baby. In present study, it was aimed to investigate of the effects of the different types of labor to the maternal and fetal oxidative stress.

Twenty pregnant women with normal spontaneous vaginal delivery, 20 with spinal anesthesia cesarean section and 20 with general anesthesia cesarean section and their babies were include to the study. Demographical and hemodynamical data's and oxidative stress enzymes of the mothers were detected. Blood Gases, APGAR scores and oxidative parameters of babies were studied. Total antioxidant capacity (TAC), total oxidant status (TOS) and paraoxanase (PON1) and arylesterase were used as oxidative stress parameters. Oxidative stress index (OSI) was detected from the rate of the TAC-TOS. These parameters were studied before and after the delivery from the venous blood samples of pregnants and umbilical cord samples from the babies.

No significant difference were detected between the demographical and hemodynamical data's of the pregnants and APGAR scores and blood gases of the babies ($p>0.05$). The difference between $TOS1=6.06\pm3.05$ (pre-delivery) and $TOS2=5.12\pm3.31$ (post-delivery) were detected as significant in the group of general anesthesia cesarean section for the comparing for oxidative stress parameters ($p<0.05$). The difference of the $OSI1-OSI2$ ($5.25\pm2.56 - 4.13\pm2.98$) was detected as significant in general anesthesia group ($p<0.05$). Significant decrease was detected in the $PON1-PON2$ ($67.35\pm42.00 - 48.30\pm46.05$) values in the group of cesarean section with spinal anesthesia ($p<0.05$). OSI and TOS values were also significantly detected when the groups were compared ($p<0.05$).

Our results shows that both spinal and general anesthesia cesarean section is reduced the oxidative stress. We supposed that further studies which are investigate the effects labor analgesia methods, should be designed for increased the oxidative stress of normal spontaneous vaginal delivery.

Key Words: Oxidative stres, normal spontaneus vaginal delivery, spinal anesthesia, general anesthesia

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
TABLO ve GRAFİKLER DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vi
KISALTMALAR DİZİNİ.....	viii
GİRİŞ	1
1. AMAÇ.....	3
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. DOĞUM EYLEMİ.....	4
2.2. TARİHÇE.....	4
2.3. DOĞUM YÖNTEMLERİ	5
2.3.1. NORMAL DOĞUM.....	5
2.3.2. SEZARYEN DOĞUM	8
2.4. DOĞUM ANESTEZİSİ VE ANALJEZİSİ.....	10
2.4.1. DOĞUM ANALJEZİSİ.....	10
2.4.2. BÖLGESEL ANALJEZİ	13
2.5. GENEL ANESTEZİ.....	22
2.5.1. İNHALASYON ANESTEZİSİ.....	22
2.6. SPİNAL BLOK	23
2.7. OKSİDATİF STRESS VE SERBEST RADİKALLER.....	24
2.8. OKSİDATİF STRES TESTLERİ.....	27
2.8.1. Total Antioksidan Kapasite (TAK) Ölçümü.....	27
2.8.2. Total Oksidan Durum (T=Total O=Oxidant S=Status (TOS)).....	27
2.8.3. Oksidatif Stres İndeksi (OSI).....	27
2.8.4. Paraoksonaz-1 (PON1) ve Arilesteraz	28
3. GEREÇ VE YÖNTEM	29
3.1. SERUM TAK DÜZEYİ TAYİNİ.....	31
3.2. SERUM TOS DÜZEYİ TAYİNİ.....	32
3.3. OKSİDATİF STRES İNDEKSİ (OSI) HESAPLANMASI	32

3.4. SERUM PON-1 ve ARİLESTERAZ TAYİNİ.....	32
4. SONUÇLAR.....	34
TARTIŞMA.....	47
SONUÇ.....	53
KAYNAKLAR.....	54

TABLO ve GRAFİKLER DİZİNİ

Tablo 1: Radikal ve radikal olmayan reaktif oksijen türleri.....	24
Tablo 2: Bireylerin yan gruplara göre dağılımı	34
Tablo 3:Gruplara ilişkin SKB değerlerinin karşılaştırılması.....	35
Tablo 4:Gruplara ilişkin DKB değerlerinin karşılaştırılması.....	36
Tablo 5: Gruplara ilişkin OKB değerlerinin karşılaştırılması	36
Tablo 6:Gruplara ilişkin SPO2 değerlerinin karşılaştırılması	37
Tablo 7:Gruplara ilişkin KAH değerlerinin karşılaştırılması.....	38
Tablo 8: Gruplara ilişkin TAK1 (doğum öncesi)- TAK2 (doğum sonrası) değerlerinin karşılaştırılması	38
Tablo 9: Gruplara ilişkin TOS1 (doğum öncesi) - TOS2 (doğum sonrası) değerlerinin karşılaştırılması	40
Tablo 10: Gruplara ilişkin OSI1 (doğum öncesi) - OSI2 (doğum sonrası) değerlerinin karşılaştırılması	40
Tablo 11: Gruplara ilişkin PON1 (doğum öncesi) – PON2 (doğum sonrası) değerlerinin karşılaştırılması	42
Tablo 12: Gruplara ilişkin ARES1 (doğum öncesi) – ARES2 (doğum sonrası) değerlerinin karşılaştırılması	44
Tablo 13: Bebeklere ilişkin elde edilen verilerin karşılaştırılması	45
Grafikler	
Grafik 1: TOS1 (doğum öncesi)- TOS2 (doğum sonrası) değerleri.....	39
Grafik 2. OSI1 ve OSI2 değerlerinin gruplar arası dağılımı	41
Grafik 3 Doğum öncesi (PON1) ve sonrası (PON2) PON değerlerinin değişimi.....	43

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil-1. Vücutta serbest radikal oluşumu ve sonuçları.....	26
Şekil 2.a Serum PON-1 ve Aril Esteraz düzeyleri ölçüm prosedürü,.....	33
Şekil 2.b Su ve farklı serum tiplerinde PON-1 ve Aril Esteraz düzeyleri reaksiyon kinetiği.....	33

KISALTMALAR DİZİNİ

TAK	: Total Antioksidan Kapasite
TOS	: Total Oksidan Stres
PON1	: Paraoksonaz 1
OSI	: Oksidatif Stres İndeksi
SOR	: Serbest Oksijen Radikalleri
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
PG	: Prostaglandin
LA	: Lokal Anestezik
RNS	: Reaktif Nitrojen Türleri
TEAC	: Troloks Eşdeğer Antioksidan Kapasite
ABTS	: 2,2'-azinobis-(3-etilbenzotiyazolin)-6-sulfonik asit
ASA	: American Society of Anesthesiologists
KW	: Kruskal Wallis
SKB	: Sistolik Kan Basıncı
DKB	: Diyastolik Kan Basıncı
OKB	: Ortalama Kan Basıncı

GİRİŞ

Gebelik, kişinin hayati fonksiyonlarının devamı ve gelişmekte olan fetüse enerji sağlamak için oksijen ihtiyacının arttığı fizyolojik bir süreçtir. Enerji ihtiyacındaki artış oksijen maruziyetinde artışa ve vücudun maruz kaldığı oksidatif stres düzeyinin de artmasına yol açmaktadır(1).

Serbest oksijen radikalleri (SOR) hücrelerin rutin işleyişleri esnasında ortaya çıkabilmekte ve bu radikaller hücreSEL doğal antioksidan sistemlerle vücuttan uzaklaştırılabilmektedir (2). Bu radikallerden organizmanın zarar görmemesi için oluşum ve uzaklaştırılma işlemleri sürekli bir denge halinde çalışmak durumundadır (3,4). Bu zararlı bileşiklerin oluşum hızı sistemin savunma gücünü aşarsa bu denge bozulur ve serbest radikallere bağlı oksidatif stres ortaya çıkar (2,4,5).

Organizmada oluşan serbest radikaller proteinler, polisakkaritler, nükleik asitler ve doymamış yağ asitleri ve benzeri tüm biyolojik maddelerle reaksiyona girebilirler. Hücre membranında yüksek oranda bulunan doymamış yağ asitleri, radikallerle sürekli reaksiyona girerler. Özellikle hidroksi radikaller, membran yapıları ile reaksiyona girerek, membran lipidlerinin peroksidasyonuna yol açar. Bunu hücre ölümü veya hücreler arası bütünlüğün bozulması takip eder (6).

Oksidatif olaylar, organizmada, gebeliğin devamı ve sonlanmasına kadar gelişen süreçte temel bir düzenleyici fonksiyon üstlenirler. Gebelik süresince ve doğum eylemi esnasında uterus ve serviks tonusunun ayarlanması öncelikli olmak üzere, annede gebelik için gerekli vasküler değişimler oksijen, nitrik oksit, reaktif oksijen ve nitrojen türlerinin etkisi sonucu oluşmaktadır (1).

Doğum eylemi esnasında anne ve bebeğin oksidatif strese maruziyetindeki ana sebep hipoksidir. Doğum şekli ne olursa olsun maruziyetin şiddetini temel olarak hipoksi belirler. Hipoksi sonrası tekrar oksijenlenme ile serbest radikal oluşumu ve membran lipid peroksidasyonu artar. Sonuçta doku hasarı oluşur. Doğum eylemi sırasında fetal travma, uzamış doğum eylemi ve benzeri dış etkenlerde fetal stresin artmasına yol açabilir. Örneğin sezaryenle yapılan doğum şeklinde anestezi induksiyon, cerrahi travma ve buna bağlı sempatik, endokrin ve metabolik değişiklikler anne ve bebek üzerindeki oksidatif strese etkili olabilir (7-9).

Perinatal stres bebeğin yaşamsal fonksiyonlarında önemli bir etkindir. Preeklempsi, gibi anneye ait faktörler ve erken doğum, hipoksik iskemik ensefelopati gibi doğumsal etmenler bir çok çalışmada ele alınmıştır (10). Doğumsal etmenlerin özellikle doğum şeklinin bebek ve annedeki oksidatif strese ve sonuçlarına yönelik literatürde yeterli çalışma bulunmamaktadır.

1. AMAÇ

Tüm hayati fonksiyonların bir gereği olarak oksidatif stresle karşılaşan organizma, doğum eylemi sırasında da doğal olarak oksidatif olaylara maruz kalmaktadır. şu ana kadarki bilgilerimiz ışığında, doğum şeklinin bebek ve anne üzerindeki stres üzerindeki etkisi henüz tam açıklanabilmiş değildir. Bu sebeple farklı doğum şekilleri ile doğum yapan anne ve bunların bebekleri üzerindeki oksidatif stres maruziyetini gösterebilmek için, kan dokularında total antioksidan kapasite (TAK) ve total oksidan stres (TOS), paraoksonaz 1 (PON1) ve aril esteraz enzimlerini araştıran, prospektif kontrollü bir çalışmayı planladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. DOĞUM EYLEMİ

Doğum terimi kastedildiğinde genel olarak ağırlığı 500 gramın üzerinde olan baş topuk mesafesi 25 cm üzerinde olan fetüsün doğumu anlatılmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) tanımlamasında 20. gebelik haftasından sonra sonlanan gebelikler doğum olarak kabul edilmektedir (11). Bir başka deyişle anneden fetüsün, umbilikal kordun kesilmesine bakılmaksızın ve doğum eklerinin atılmasına bakılmaksın tamamen atılması olaydır (12). Doğum vajinal veya abdominal yolla olabilir.

2.2. TARİHÇE

Doğum eylemi insanlık tarihi kadar eskiye dayanması sebebiyle bu alandaki gelişmeler de insanlık tarihi kadar eskidir. Ancak tarih öncesi yıllarda doğum eylemi batıl inançlar ile bezenmişti. Bu kadar eski tarihe dayanmasına karşılık bu alandaki gelişmeler temel olarak son 200 yılda şekillenmeye başlamıştır. Bu tarihten önceki gelişmelerde sadece annenin hayatını korumaya yönelik müdahalelerle sınırlı kalmıştır. Romalılar döneminde skalpel, dilatör, vajinal spekulum, dekapitatör ve kraniyoklast gibi cihazların kullandığı belirlenmiştir. Sonraki yıllarda da çok farklı bir gelişme izlenmemiştir (13).

1600 yılında İngiltere’de Peter Chamberlen tarafından forseps geliştirilmesine karşın aile sırrı olarak 100 yıl gizlenmiştir (13). Bilimsel alanda ilk kez 1733 yılında tarif edilmiştir. Edmund Piper 1924 yılında makat gelişte başın fleksiyonunu sağlamak için forsepsi geliştirmiştir (13). 1840’ta ise Simpson ilk olarak vakum ekstraksiyon fikrini ortaya atmış ve bu yöntem günümüze kadar geliştirilerek uygulanmaya çalışılmıştır (13).

Gelişmelerin hiçbiri abdominal doğum kadar tarihsel tartışma kaynağı olmamıştır. İşlemin adı bile bir tartışma kaynağı olmuştur. Sezar için kullanıldığı söylenen bu terimin, Sezar’ın gençlik döneminde bile annesinin hayatta olması sebebiyle şüphelere neden olmuştur. Romalılar bu yöntemi ölen veya ölmek üzere olan gebelere uygulamıştır. Pompilus kanunlarında (M.Ö. 715-672) geç gebelik döneminde ölmüş tüm kadınlara insizyonel doğum yaptırılması hükmü bulunmaktaydı (13). Bu hüküm, Sezar döneminde Sezar Kanunları olarak bilinen Lex Regia’ya eklenmiştir (13). Sezaryen ismine yönelik bir başka alternatif de, sezaryen kelimesinin Latince kesmek anlamına gelen caedere kelimesinden üretilmiş olabileceğidir. Literatürde, o zamanlara ait anne ve çocuğun da

yaşadığı başarılı sezaryen doğum raporları mevcuttur, ancak bunların çoğu işlemin gerçekleştirildiği tarihten çok sonraları yazılan raporlardır. Sezaryen uygulanan kadınların çoğu kan kaybından veya postpartum peritonitten ölmüşlerdir (13).

1500'de bir hayvan bakıcısı olan Nufer'in doğumda sıkıntıya düşen karısına sezaryen uygulanmış ve anne ile çocuk yaşamışlardır. Kayda alınmış olan bu girişim canlı bir kadında hekim dışı bir kişinin başarı ile gerçekleştirdiği ilk onaylanmış vakadır. 1769'da Lebas tarafından kesilen uterusu dikiş atılmış ve bu gelişme sezaryendeki yüksek mortaliteyi düşürebilmiştir. Gariptir ki bu kavram daha sonra terkedilmiş ve 1817 de, Barlow İngiltere'de uterus yarasına dikiş koyan ikinci kişi olmuştur. 1800 lü yılların sonlarında Edward Porro (1842-1902), sezaryen sonrası yapılan supraservikal histerektomiye tarif eden ve Porro operasyonu olarak bilinen sezaryeni gerçekleştirmiştir (13). Bu uygulamada teori, postpartum enfeksiyonun baş sorumlusu olarak doğumdan sonra bırakılan uterusu dayanıyordu. 1908'de Pfannenstiel uterin serozayı keserek mesaneyi uzaklaştırmış ve sadece bir anne ölümü ile 33 olgu bildirilmiştir. 1926'da Kerr açıklığı yukarı bakan hilal şeklinde alt segment insizyonunu önermiştir. Bugün Kerr tekniği en çok uygulanan uterus kesi tipidir (13). Anestezi, antibiyotik ve kan ürünlerindeki gelişmeler ile sezaryen bugün en güvenilir ve en sık uygulanan operatif işlemlerden biri haline almıştır (14).

2.3. DOĞUM YÖNTEMLERİ

2.3.1. NORMAL DOĞUM

Normal doğum eylemi, uterus içindeki fetusun uterus kontraksyonları ile doğum kanalından dışarı atılmasıdır. Fetus uterus kasılmalarının oluşturduğu mekanik itme gücü ile annenin kemik pelvis ve yumuşak dokularından oluşan doğum kanalından doğar. Plasentanın uterustan ayrılarak tamamen dışarı atılması ile doğum eylemi tamamlanır (15).

Doğumu başlatan mekanizmalar ve fizyolojisi ile ilgili çeşitli teoriler ileri sürülmüş olsa da, ana hatları dışında tamamen aydınlatılamamıştır (16). Gebeliğin devamında progesteron ve östrojenin etkileri önemlidir. Özellikle progesteronun, embriyonun implantasyonu ve gebeliğin devamında esas rolü vardır. Östrojen uterusun büyümesini, kontraktıl proteinlerin sentezini uyarır; ancak ötrojenin doğum eylemi öncesinde ani olarak arttığına dair bir kanıt yoktur. Progesteron myometriyal hücrelerin dinlenme potansiyelini

attırarak kontrasyonların oluşmasını ve ilerlemesini baskılar, ancak doğum öncesi dönemlerinde herhangi bir değişiklik saptanmamıştır. Progesteronun gebelik süresinin kontrolünde ve doğum eyleminin zamanında başlamasında dolaylı olarak rolü olduğu bildirilmektedir (16,17,18).

Amniyon ve koryon gebelik boyunca araşidonik asit deposu görevini üstlenir. Amniyon ve koryondaki fosfolipidler fosfolipazA2 ile araşidonik asite dönüşürler. Araşidonik asitten de prostaglandin (PG) sentaz enzimi ile PGF2alfa PGE2 ve PGI2 oluşur (19). Prostaglandin sentezinin kilit enzimi olan fosfolipazA2, progesteron etkisi ile lizozomlara bağlı bulunur. Terme doğru progesteron azalması ile fosfolipazA2 lizozomlardan serbestleşir ve amniyotik sıvıda prostaglandinE2 ve F2alfa düzeyleri artar. Prostaglandinler uterus kasılmasında önemli rol oynarlar. Prostaglandin veziküllerinin serbestleşmesini sağlayan fetal zarların mekanik olarak ayrılması ile doğum eyleminin hızlanması eylemin başlamasında prostaglandinlerin rolünü gösterir (20).

Oksitosin hipotalamusta sentez edilen ve hipofiz arka lobuna taşınan bir oktapeptittir. Yapılan araştırmalara göre; gebelikte ve kendiliğinden başlayan doğum eyleminde, anne kanındaki değerler arasında belirgin farklılık izlenmiştir. Anne kanında, gebelik süresince oksitosin düzeylerinin giderek arttığı ve eylemin 2.evresinde maksimuma ulaştığı saptanmıştır. Buna paralel olarak eylemin 2.evresinde daha yoğun uterus kontraksiyonları oluşmaktadır (16,18). Endometriyal stromada ve myometriyumda bulunan oksitosin reseptörlerinin sayısı, gebelik haftası ile beraber artış göstermektedir. Ayrıca bu reseptörlere bağlanan oksitosin, olasılıkla prostaglandin F2alfa yapımını uyararak da doğum eyleminin başlamasına katkıda bulunur (18).

Uterus düz kas hücreleri; esas olarak kollajen liflerden oluşmuş, intramuskuler tendonlar gibi davranan, ekstraselüler matriks içinde dağılmış hücrelerdir. Bu hücreler arasında bulunan ve “gap junctions” adı verilen bağlantı noktaları, eylem sırasında elektrofizyolojik sinyalleri ileterek myometriyal aktiviteyi kontrol edebilirler. “Gap junction”ların sayı ve büyüklükleri, doğum eyleminin hemen öncesinde ve eylem sırasında artmaktadır. Progesteron ve prostasiklin bu noktaların oluşumunu baskımlarken, PGE2 ve PGF2alfa arttırmaktadır. Oksitosinin ise herhangi bir etkisi belirlenememiştir (20,21).

TERMİNOLOJİ

Prezentasyon: Pelvik girime veya servikal os'a yakın olan fetal kısmı ifade eder. (Verteks, makat, kol, yüz, ayak) Doğumların %96'sında prezentasyon vertex'dir.

Habitus, postür (Attitude) : Fetus eklemlerinin durumu ve fetal kısımların birbirine göre pozisyonunu ifade eder. (flexion, extansiyon) Normal fetal duruş fleksiyon pozisyonudur.

Situs (Lie) : Annenin longitudünel aksına göre fetusun longitudünel aksının pozisyonunu ifade eder. (Transvers, oblik, longitudünel) Termde %99 longitudünel lie olur.

Pozisyon: Prezente olan kısımda referans olarak seçilen kısmın annenin doğum kanalına göre sağda/solda ve anterior/posterior'da olmasını ifade eder. Prezentasyonların %90'ı occipitalis anterior ve transvers %10'u ise occipitalis posterior pozisyonundadır. Verteks prezentasyonlarının 2/3'ü sol occiput anterior, 1/3'ü ise sağ occiput anterior'dır (22).

Vertex prezentasyonunda occiput, Makat prezentasyonunda sakrum, Yüz prezentasyonunda mentum, Omuz prezentasyonunda akromiyon referans noktası olarak alınır.

DOĞUM EVRELERİ

Doğum serviksin ilerleyici dilatasyonu ile beraber olan tekrarlayıcı uterusun kontraksiyonları olarak tanımlanabilir. Doğum sürekli bir süreç olmasıyla rağmen üç aşamada incelenebilir. Latent faz düzenli uterus kontraksiyonlarının ortaya çıkmasıyla başlayıp, yaklaşık 2- 3 cm dilatasyon gelişinceye kadar sürer. Şiddetli ağrı ile karakterize olan bu faz gebenin primipar ve multipar olmasına göre değişerek 4-10 saat kadar sürebilir. İkinci dönem dilatasyon fazı olup yaklaşık olarak 1-2 saat kadar sürer. Bu dönemde kontraksiyonların sıklığı ve şiddeti artmıştır. Buna paralel olarak ağrı çok daha şiddetli hale gelir. Üçüncü faz ise çıkış dönemi olup 15-20 dk. sürer ve bu dönemde ağrı önceki dönemlerden çok daha dayanılmazdır (23).

2.3.2. SEZARYEN DOĞUM

Batına (laparotomi) ve uterusu yapılan (histerotomi) kesiler ile fetusun doğmasını sağlayan operasyona sezaryen denir (24). Sezaryen doğum oranı 20 yıl kadar önce yaklaşık %5 iken, bugün %20'yi aşmıştır (25,26).

Sezaryen operasyonlarının ana amacı; birincil olarak annenin hayatını kurtarmak, ikincil olarak bebeğin daha iyi koşullarda doğumunu sağlamaktır. Sezaryen operasyonu, gerek anne, gerekse fetus için yaşam kurtarıcı değeri olması nedeniyle; obstetrik ve jinekolojinin en önemli operasyonlarından birisidir. Buna karşılık, uygulamadaki spesifik endikasyonlarda önemli değişiklikler olmuştur. Önceleri amaç, daha çok engellenmiş eylemdeki annenin kurtarılmasına yönelik iken; giderek fetusun fazla belirgin olmayan bazı tehlikelerden kurtarılması da kapsama alınmıştır (26,27,28).

SEZARYEN DOĞUMUN ENDİKASYONLARI

Doğum eylemi anne veya fetus için tehlikeli kabul edildiğinde, doğumun gerekli olduğu fakat uyarılmadığı hallerde, distosi veya fetal özelliklerin vajinal doğum için belirgin risk oluşturduğu durumlarda ve acil bir durumun süratli doğumu gerektirdiği fakat vajinal yolun olanaksız veya elverişsiz olduğu hallerde, sezaryen operasyonu endikedir (25,26,29).

Sefalopelvik uyumsuzluk en önemli mutlak endikasyondur. Önceden sezaryen yapılmış durumlarda uterus rüptürü tehlikesi olduğu için, "one section is always section" kuralı geçerli iken, günümüzde önceden sezaryen yapılmış gebelerde de öncelikle normal vajinal yol tercih edilmekte ve böylece sezaryen doğum oranı düşürülebilmektedir (30,31).

Sezaryen doğumunun tüm potansiyel endikasyonlarını sıralamak veya bunları yıllar içinde değiştirmede etken olan bütün obstetrik yaklaşımları tartışmak pratik değildir. Birçok endikasyon öne sürülmüştür, bir kısmı kişiseldir veya hastaya göre uygulanır. Bazıları ise tartışılmaktadır (25,26,29).

Onaylanmış Endikasyonlar:

- Başarısız induksiyon
- Sefalo-pelvik uyumsuzluk
- Eylemin ilerleyememesi

- Kanıtlanmış fetal distres
- Plasentanın erken ayrılması
- Plasenta Previa
- Umbilikal kordon sarkması
- Doğum yolunda engel, iyi veya kötü huylu tümörler
- Aktif genital herpes infeksiyonu
- Abdominal serklaj
- Bileşik (yapışık) ikizler

Tartışmalı Endikasyonlar:

- Makat gelişi
- İmmün trombositopeni
- Şiddetli Rh immünizasyonu
- Bazı konjenital fetal anomaliler
- Serviks karsinoması
- Öykde vajinal kolporafi
- Vulvada büyük kondilomalar

Sezaryen doğum, ancak bir fetusun doğum eylemi veya vajinal doğum sırasında kesin riskle karşılaşacağı koşullarda avantajlıdır. Sezaryen operasyonu ve vajinal yoldan doğmuş bebeklerin yaşam oranları ve nörolojik izlemlerine bakılarak yapılan çalışmalarda; elektif sezaryenle doğmuş olanlarda, ölüm oranının ve nörolojik anomalilerin daha fazla olduğu bildirilse de, sezaryen endikasyonlarının çok geniş ve spesifik olmamasından dolayı bir genelleme yapmak doğru olmaz (26,29). İdeal koşulların varlığında; vajinal doğum, gerek anne gerekse bebek için sezaryen doğumdan daha avantajlıdır (25,26).

2.4. DOĞUM ANESTEZİSİ VE ANALJEZİSİ

2.4.1. DOĞUM ANALJEZİSİ

Doğum analjezisini ilk uygulayanlar kadın doğumcu Scottish ve James Young Simpsondur.

Yakın zamana kadar doktorlar doğum öncesi hazırlıklarıyla (psikoterapi, nefes egzersizleri vs.) gebeleri ilaçsız doğuma cesaretlendirme eğilimindeydiler.

Melzack doğum öncesi hazırlanan birçok kadın da doğum sırasında ağrı duyduklarını göstermiştir.

Annedeki anksiyete, doğum eyleminin uzamasından dolayı annenin bitkin düşmesi, hiperventilasyon endojen katekolamin seviyesinde progresf artışa sebep olur.

Yükselmiş katekolamin seviyesi sonuçta uterus aktivitesinde düşmeye ve doğum eyleminde uzamaya fötal distres ve düşük APGAR'lı bebek doğmasına sebep olur.

Schinder ve ark. Lumbar epidural analjezi ile maternal epinefrin düzeylerinde %56'lık azalma olduğu göstermiştir.

Hagerdal ve ark. Eylem sırasında O2 tüketiminde %63, dakika ventilasyonda %'74 artmış olduğunu göstermiştir. Lumbar epidural analjezi bunları azaltmaktadır.

Doğum Analjezisi:

1-Psikoproflaksi

2-TENS (Transcutaneous electrical Nerve Stimulation)

3-İnhalasyon analjezisi

4-Sistemik medikasyon

5-Bölgesel Analjezi

1-Psikoproflaksi:

-Gebenin motivasyonu ve prenatal eğitilmesiyle bağlantılıdır.

-Analjezik bağlantısı diğer teknikler kadar önceden tahmin edilemez.

2-TENS :

-Etki mekanizması kesin olarak bilinmemektedir.

-Kapi kontrol mekanizması ve endorfin salgılanması ile analjezi sağladığı şeklinde açıklamalar vardır.

-Doğum eylemi süresince yeterli ve sürekli analjezi oluşturmamaktadır. Plaseboda daha efektif olduğu gösterilmiştir.

3-İnhalasyon Analjezisi

-Doğum sırasında subanestezik konsantrasyonlarda inhalasyon gazı veya volatil anestezik kullanılmasıdır.

-Hastanın kendisinin anestezik dozunu kontrol ettiği cihazlarla uygulanabildiği gibi anestezistin kontrol ettiği uygulamalarda vardır.

-Birçok hastada yeterli analjezi sağlayarak bölgesel anesteziye alternatif oluşturmaktadır.

-En sık kullanılan inhalasyon anestezisi N₂O dır.

-N₂O, O₂ değişik oranlarda karıştırılarak hastaya verilebilir. Genellikle %50 N₂O, %50 O₂ kullanılmaktadır.

3-Sistemik medikasyon

a-Narkotikler

b-Sedatif tranklizanlar

c-Ketamin

1-NARKOTİKLER

-Doza bağımlı solunum depresyonu ve periferik vazodilatasyon oluşturmaktadır.

-Maternal hipoventilasyon ve ortostatik hipotansiyon oluşturmada yeterli analjezi oluşturmamaktadır.

-Yüksek dozlarda sedasyonla birlikte larengeal koruyucu reflekslerin ortadan kalkmasına ve uterin aktivitenin ortadan kalkmasına sebep olmaktadır.

-Tüm narkotikler plasentayı kolayca geçip fetal kalp hızında depresyona sebep olabilir.

-Narkotikler intermittant, kontinüus, infüzyon ve P.C.A şeklinde uygulanabilir.

MEPERİDİN

-En sık kullanılan narkotikler.

-I.M enjeksiyondan sonra 40-50 dk ve iv enjeksiyondan 5-10 dk sonra etkisi görülür.

-Analjezik etkisi 3-4 saat sürer.

-Anneye enjeksiyondan sonra 90 sn de fetal sirkülasyona geçer.

-Anneye im enjeksiyondan 2 saat sonra doğum gerçekleşirse düşük APGAR'lı bebek sayısında artış olmaktadır.

-Meperidinin metabolitleri özellikle normeperidin fetal dokuda birikip yüksek düzeylere ulaşabilir.

Morfin: Etkisi meperidinden hem geç başlar ve süresi uzundur. Doğum analjezisinde nadir kullanılır.

Fentanyl: Hızlı başlangıç süreli ve kısa etki süreli bir ilaçtır.

-IM 50-100 mgr iv 25-50mgr kullanılır.

Agonist-Antagonist Narkotikler

-Sentetik ilaçlardır. Agonistik ve zayıf antagonistik etkileri vardır.

-2mg butarfanol, 10mg nalbufin, 10mg morfine eşdeğer analjezi ve solunum depresyonu oluşturmaktadır. Ancak artmış dozlar daha fazla solunum depresyonu yapmamaktadır. Daha yüksek dozları somnolence oluşturmaktadır.

-Meperidine tercih edilecek gerçek bir avatajı yoktur.

Sedatif Tranklizanlar

-Doğuma psikolojik hazırlanma korku ve anksiyeteyi azaltacaktır. Bu bazen yetersiz kalabilir ve ilaçlarla anksiyete giderilmesi gerekebilir.

-Barbitüratlar: Doğum sırasında tavsiye edilmemektedir. Plasentayı hızla geçip yeni doğanda etkisi uzayabilmektedir.

Fenotiazinler

-Sedatif ve anksiyolitik etkileri sebebiyle kullanılmaktadır.

-Güçlü antiemetik etkileri vardır.

-Doğum analjezisinde sıklıkla prometazin, propromazin, promazin kullanılmaktadır.

- α adrenerjik blokör etkileri nedeniyle hipotansiyona sebep olmaktadır.

BENZODİAZEPİNLER

-Doğum sırasında sedasyon sağlamak ve narkotik gereksinimini azaltmak ve antikönvülsan etkilerinden faydalanmak için kullanılabilir.

-Plazentayı hızla geçer maternal değerlerine eş değer değerler hızla kord kanında elde edilir.

-Diazepam (5-10mg) dozlarında fetal ve neonatal etkileri minimaldir.

-Doz 30mg çıkılırsa ilaç ve metabolitleri yenidoğanda günlerce süren hipotoni, hipoaktivite ve zayıf emme refleksi ve hipotermi oluşturur.

-Lorazepamın diazepamdan daha kısa etki süresi vardır.

-Mutad dozu 1-2mg sublingual veya iv dir. Yeni doğanda düşük APGAR skoru, hipotermi zayıf emme ve solunum depresyonuna neden olabilir.

KETAMİN

-Doğum sırasında (0.2-0.4mg/kgdan) kullanılırsa analjezi ve amnezi oluşturur.

-1mg/kg dan genel anestezi indüksiyonunda kullanılır. Bu dozda uterus kan akımını veAPGAR skorunu etkilemez.

-Daha yüksek dozlarda düşük APGAR skoru ve neonatal hipotoni oluşturur.

2.4.2. BÖLGESEL ANALJEZİ

-Lumbal epidural analjezi.

-P.C.A lumbar epidural analjezi.

-Paraservikal blok: Doğumun 1.evresinde iyi analjezi sağlar ancak intravasküler enjeksiyon riski vardır.

-Pudental blok: Genellikle kadın doğumcular tarafından yapılır ve perine analjezisi sağlar. Epizyotomi ve alt forcepsuygulamaları için uygundur.

-Spinal narkotikler: I tekal morfin 0.5-1mg dozlarında kullanılır.Kaşıntı , bulantı-kusma ve solunum depresyonu gibi yan etkiler oluşturur.

Epidural anestezi ağrılı ve anksiyete oluşturan bir olayı intrauterin fetal şartlardada iyileştirme oluşturarak pozitif ve hoş bir durum haline getiren bir yöntemdir.

Tarihçe

-Kaudal epidural anestezi ilk kez 1901'de Sicard ve Cathelin tarafından uygulanmıştır.

-1921'de Page lumbar epidurali yapış, Diglotti ise bu yöntemi popüler hale getirmiştir.

-Clealand çift kateter tekniği ile ağrıyı gidermeyi belirtmiştir.

-Epidural anestezinin doğum analjezisinde popüler hale gelmesi 1950leri bulmuştur.

AĞRI YOLLARI ANATOMİSİ

-1933'te Clealand tarafından gösterilen yollar bu gün de kabul edilmektedir.

Doğum ve çıkımdaki ağrı yolları;

1.evre

Erken evre T11-T12

Geç evre T10-L1

2.evre T10-L1

S2-S4

Güvenli Epidural Blok için gerekli Temel Kurallar:

-Epidural bloktan önce yapılması gerekenler;

1-annenin tıbbi ve gebelik hikâyesinin alınması ve fizik muayenesinin yapılması.

2-Gebinin bu konuda sözlü veya yazılı muavakatının herhangi bir ağrılı kontraksiondan veya tıbbi müdahaleden önce almak.

3-Şu aletlerin el altında bulundurulması: Hava yolunu temin edecek cihazlar ve ilaçlar, suction, yüksek akımlı O2 verebilecek kaynak + airway pressure sağlayacak kaynak.

4-Annenin vital bulguları

5-Sürekli olarak fetal kalp hızı ve anne kontraksiyonlarının takibini sağlayacak cihaz (elektronik fetal monitoring: E.F.M)

6-Yeterli iv sıvı yüklenmesinin yapılması (500ml dekstrozsuz balanse tuz solüsyonu)

Epidural blok yerleştikten sonra yapılması gerekenler:

1-Kesin bir şekilde uterusu (genellikle sola yatırmak) Anneyi bilateral blok elde etmek için sırt üstü yatırmak şart değildir.

2-Verilen anestezi maddeleri kati olarak kayıt etmek.

3-Anne kan basıncını en az 20 dk süre ile epidural lokal anestezi yapıldıktan sonra izlemek ve bu işlemi her yükleme LA dozundan sonra yapmak, idame dozlarında ise bu işlemi 10 dk süre ile yapmak.

4-Anne kan basıncında bariz düşmeler (normal sistolik basınçtan %20 azalma veya sistolik kan basıncının 100 mmhg nin altına inmesi) 5-10 mglik efedrin iv verilmesi veya balanse tuzlu solüsyonlarla düzeltilmesi.

Kan basıncı düşmesini fetal kalp hızında deslasyonlarda izliyorsa bu durum acilen düzeltilmelidir.

5-Doğumun yapıldığı yerde acil olarak müdahale edebilecek anestezi uzmanı veya jinekoloğun bulunması,

6-Doğumun güvenli bir genel anestezi verebilecek koşulların olduğu yerde olması.

Epidural Anestezi Sırasında Göz önüne alınacak Durumlar:

-Katekolamin seviyeleri ve uterus kan akımına etkisi:

Ağrının azaltılması, anksiyetenin giderilmesi plazma katekolamin seviyelerinde azalmaya bu da uterus kan akımının non stres seviyesine gelmesine neden olmaktadır.

-Maternal oksijen saturasyonu ve asit baz dengesine etkisi: Primiparları epidural analjezi ile tedavi edilenlerinde O₂ saturasyonları (94+%1.3)(bariz olmayan düşme) gözlenirken, meperidin ve nitroz oksitle doğum analjezisi alanlarda (88+%0) bulunmuştur. Doğum eyleminde olmayan gebeler kontrol grubudur.

-Sonuçta; Ağrı sebebiyle annede O₂ saturasyonu düşmesi çocukta asit baz dengesizliği olmaktadır.

-Kardiovasküler sisteme etkileri:

Epidural anestezi sırasında annede hipotansiyon oluşabilir, buda anne ve çocuk için tehlikeli bir komplikasyondur, ancak bu hipotansiyon önlenabilir.

Epidural Analjezide Kardiyak out-put düşüşünün tedvisi;

1-IV hacim yüklenmesi,500–1000 ml Ringer Laktat veya 0.9 % NaCl 20-30 dk da verilmesi (hızlı infüze edilen glukoz solüsyonu maternal ve neonatal hiperglisemiye sonuçta neonatal hipoglisemiye neden olur).

2-Uterus aorta – kaval kompresyonun önlenmesi.(uterus sağ ve sol dekübit pozisyonları ile sağa ve sola yatırılması veya hastanın sağ kalçasının altına yastık konması)

3-Sistolik kan basıncının %25 den fazla düşmesi halinde 5-10 mg efedrin solusyonu iv enjeksiyonu.

Gebelerde Azalmış Lokal Anestezik (LA) Gereksinimi:

-1960 yılında Bromage gebelerin gebe olmayanlara oranla 1/3 daha az lokal anestezik gereksinimi olduğunu tespit etmiştir.

Nedenleri:1-Genişlemiş epidural venlerden dolayı epidural aralık daha daralmıştır ve verilen LA daha fazla yere dağılma olanağı bulur.

2-Gebeler genel anestezi için daha az doza ihtiyaç duyar.

Epidural Anestezinin Doğumun ilerlemesi üzerine etkisi:

Bu konuda birçok çalışma yapılmış ve farklı neticeler alınmıştır.

Çünkü 1-Kullanılan LA tipi, konsantrasyonu ve miktarı farklıdır.

2-Gebelerin izlemesi farklı şekilde yapılmıştır.

Doğumun seyrini etkileyen bir çok faktör vardır; Bunlar fetüsün pozisyonu ve ebadı supin hipotansiyon oluşması, annenin duyduğu ağrı, kateklamin seviyesi, polihidroamnioz, anne paritesi, spinal refleksler, oksitosin kullanımı, epidural anesteziye kullanılan LA lerin hacim ve konsantrasyonu. Tüm bu değişkenleri kontrol etmek zor olduğu için bir çok çalışmanın zıt bulgular vermesine ve karışık olmasına neden olmaktadır.

Sonuçta; Epidural anestezi doğumun 1.evresini belirgin olarak etkilemez, hatta bazı çalışmalara göre kısaltabilir.

2.devrede ise ağrı yeterli ve tam olarak kontrol altına alınırsa 2. devre uzayabilir.

2. devrenin uzaması çocuk kalp sesleri sürekli monitorize edildiği sürece ve fetal kalp trasesi ve asit-baz durumu normal olduğu sürece patoloji oluşturmaz.

Lumbal Epidural Anestezi.

-Epidural anestezi başlatılmadan önce çocuk kalp sesi trasesi incelenmelidir

-Epidural blok uygulanması serviks 3-4 cm açıkken primiparlarda ve multiparlarda 3 cm açıkken uygulanır.

-Anestezi indüksiyonu öncesi doğum eylemi aktif fazında olmalıdır ve nöral blok ile yavaşlatılmayacak şekilde olmalıdır.

-Hipotansiyonu önlemek için tedbir alınmalıdır.Uygun sıvı replasmanı yapılmalıdır.

-Epidural anestezi L2-L3 veya L3-L4 aralığından yapılır. Aralık dar veya palpe edilemezse bir üst veya alt aralık kullanılır ve epidural anestezi her zamanki tekniği ile yapılır.

Kadio-vasküler Marker veya Test dozu kullanımı:

-Gebe olmayanlarda 15µg epinefrin enjeksiyonu ile hastada 30 sn süren taşikardi olursa kateterin ucunun bir vene girdiği anlaşılır.

-Gebelerde isoproteronolün epinefrin yerine kullanılması daha güvenli bir yoldur.

-0.005 mg isoproteronol kalp hızında %30 artış oluştururken uterin kan akımında düşmeye neden olmaz.

-Bir felakete yol açacak komplikasyonu önlemek için en iyi yol her enjeksiyondan önce aspire etmek 3-5 ml lik artışlarla enjekte etmek ve subaraknoid veya intravasküler enjeksiyon olup olmadığını tespit etmektir.

-Epidural kateterin yerleştirilmesinde zorluk oluşturabilecek gebe sırt yapısı:

-Bazı anestezi uzmanları daha önce spinal cerrahi geçirenlerde epidural anestezinin kontrendike olduğunu söyler ancak yapılan çalışmalar idiyopatik kifoskolyoz nedeniyle geniş spinal cerrahi geçirenlerde bile epidural anestezinin uygun ve güvenilir olduğunu göstermiştir.

Lokal Anestezik Seçimi:

-Doğum analjezisinde kullanılan asli olarak 3 lokal anestezik vardır.

1-Kloroprokain

2-lidokain

3-Buivakain

-LA ler etkilerinin başlama zamanı, süresi, motor ve sensory bloklarının şiddeti, toksisitesi, taşiflaksi oluşmasına predispozisyonları ve yenidoğandaki etkileri farklıdır.

-Diğer faktörler konsantrasyonları, hacimi, epinefrin veya opioid eklenmesine göre ayrılır.

Kloroprokain Avantajları:

1-Hızlı başlangıç süresi ve 45 ve 60 dk gibi kısa etki süresi vardır.

2-Sistemik toksisitesi en azdır çünkü annedeki yarılanma süresi 21 dk fötüste 43 dk dır.Yarılanma süresinin kısalığı nedeniyle kloroprokain yegane kümülatif toksisitesi olmayan LA dir.

Kloroprokain dezavantajları:

1-Yüksek miktarda kloroprokainin subaraknoid verilmesine ve adhesiv araknoidit oluşmasına bağlı kalıcı nörolojik hasar olabilir (bu oly solüsyonun düşük pH sına ve antioksidansodyum bisülfid varlığına bağlıdır.)

Bisülfidsiz mthyl ve propyl paraben içeren kloroprokain de ağır kontakt dermatite sebep olabilmektedir.

LİDOKAİN

Avantajları:

1-Epinefrin ve lidokain kombinasyonu hızlı etkili ve güvenilirdir ve aşağı yukarı 70-90 dklık bir etki süresi vardır.

2-Yükleme dozunda perinetal anestezide, kısa süreli multigravid doğumlarda ve sezeryan operasyonlarında uygundur.

Dezavantajları:

1.4-5 kez yükleme dozunda taşiflaksi oluşabilir.

2.Asidotik fetüsta iyon açığına sebep olabilir bu da depresyona sebep olabilir.

BUPIVAKAİN

Doğumda en sık kullanılan LA dir.

Avantajları:

1-Yavaş başlama zamanı vardır 2-3 saatlik etki süresi vardır.

2-Uzun doğumlarda ve doğumun erken devrelerinde endikedir. Etki gücü epinefrin ve opioidler eklenerek arttırılır.

Dezavantajları

1-%0.5lik konsantrasyonları kullanılınca motor blok daha sıktır.

2-%0.75 lik Bupivakain kardiotoksisite ve buna neonatal mortalite nedeniyle kullanılmaktadır.

Opioidlerin Epidural Kullanımı:

-LA ler opioidlerle kombine edilince daha dilue LA kullanabilme imkanı ortaya çıkar, motor blok oluşma miktar düşer ve kişinin bebeği daha efektif itebilmesi sağlanır.

Sonuçta; LAlerin içine opioid eklenmesi analjeziyi artırır, daha hızlı başlangıç oluşturur ve etki zamanını uzatır.

Epidural analjezinin Fetüs üzerine etkisi:

1-Bebeklerin asit-baz engesinde düzelmeler olmaktadır.

2-Bebeğe olacak travma riskini azaltmaktadır.

Epidural Analjezide Sürekli infüzyondaki LA dozları:

İLAC	Başlangıç dozu(%)	İnfüzyon Konsantrasyonu	İnfüzyon hızı(mml/saat)
Bupivakain	8-10ml(0.25)	0.125-0.25	8-12
Kloroprokain	8-10ml(2)	0.5-1.0	30-40
Lidokain	8-10ml(1.25)	0.5-0.75	15-20

Epidural Analjezide Aralıklı enjeksiyonda LA dozları:

İLAC	Doğumda hacim ve %	tekrar enjeksiyon aralığı	Çıkımda hacim ve%
Bupivakain	8-10ml(2)	30	10-14ml 2-3%
Kloroprokain	8-10ml(1.0-1.5)	60	10-14ml 1.5%
Lidokain	8-12ml(0.25)	75	10-14ml 0.25%

Epidural Anestezi Komplikasyonları:

1-Hipotansiyon

2-Nöbetler

3-Dural delik

4-Yüksek spinal Blok

5-Yetersiz blok

Crawford 26490 ardışık epidural doğumu gözlemiştir.

-9 tane subaraknoid veya iv enjeksiyon sebebiyle hayatı tehdit eden tehlike oluşmuştur.

-2 tane ciddi ancak hayatı tehdit etmeyen problem gözlenmiştir. (1 tane vajinal streptokok enfeksiyonu nedeniyle epidural enfeksiyon oluşması, kateterin ucunun epidural aralıkta kalması nedeniyle laminektomiye giden vaka olmuştur).

-13 tane orta derecede komplikasyon gözlenmiştir (hipotansiyon, ciddihipertansiyon, sebebi açıklanamayan, hiperaljezi, bacak ağrısı, halsizlik, bel ağrısı, uyuşukluk, tespit edilmiştir.)

-17 vakada kateterin ufak bir kısmının epidural aralıkta kaldığı tespit edilmiştir.

BUNLARIN HİÇ BİRİNDE 2 LAMİNEKTOMİ SKARINDAN BAŞKA KALICI HASAR KALMAMIŞTIR.

Doğumda Epidural Analjezinin Kesin Kontrendikasyonları:

1-Annenin reddetmesi.

2-Gebenin doğum sırasında gerek alet, gerekse personel olarak monitorize edebilme imkanının olmaması.

3-Enfeksiyon

A-Epidural enjeksiyon yapılacak yerde veya kenarında enfeksiyon olması

B-Septisemi

4-Koagülasyon anomalileri

A-Spina bifida veya meningosel (spina bifida occulta eğer lezyon yeri biliniyorsa kontrendike değildir.)

B-Yapışmış spina

C-Vertebral kolumnada arterio-venöz malformasyon gözlenmesi.

Relatif Kontrendikasyonları:

1-Obesite veya yapışık spina gibi anatomik veya teknik zorluklar.

2-Multiparlarda doğumun ilerlemiş devresinde blok için yeterli süre olmayabilir.

3-Doğumun çok erken evresinde oksitosin ile indüksiyon başlanmışsa bu durum bir kontrendikasyon oluşturmaz Eğer anne ağrıdan aşırı şikayetçi ise doğumun erken evresine rağmen epidural blok uygulanabilir.

Çok ağırlı doğum epidural blok için daima bir endikasyon oluşturur.

4-Koopere olamayan şahıs.

5-Düzeltilmemiş hipovolemi.

6-Kronik bel Ağrısı.

7-Multiple sklerozis gibi tekrarlayan nörolojik hastalığın olması.

8-Sağdan-sola şanlı kardiyak hastalığın bulunması ve yeterli monitorizasyonun sağlanamaması (32).

2.5. GENEL ANESTEZİ

Annenin santral sinir sistemini deprese eden tüm anestezi maddeleri presentadan geçer ve fetal santral sinir sistemini de baskılar. Bu ajanların diğeri bir zararı mide içeriğinin aspirasyonu ve solunum sistemi obstrüksiyonuna yol açabilmeleridir. Açlık dahi bu riski yeterince engelleyemez. Çünkü mide sıvısı asidik olup fatal aspirasyon pnömonisine yol açabilir. Trakeal entübasyon havayolu devamlılığını sağlar ve aspirasyon riskini azaltır.

Sonuç olarak genel anestezi ile sezaryen için ideal bilinç kaybı sağlanır, ağrı duymaz ve sıkıntılı anılar hatırlanmaz. Minimal depresyon ve refleks irritabilite ile nitroz Oksit(N₂O) kullanımı popülerlik kazanmıştır. Barbütiratlar, kas gevşeticiler, N₂O ve O₂ indüksiyon ve doğumda kullanılabilir. 5-15 dakika arada indüksiyon-doğum gerçekleştirilmelidir. Çünkü 5 dakikada barbütirat redistribüsyonu olur.

2.5.1. İNHALASYON ANESTEZİSİ

Nitroz Oksit obstetrik anestezi ve analjezide kullanılan en önemli gaz anestezi ajandır. Travayda ve doğumda uygulanabilir. Gerçek anestezi sağlamaz. Doğum süresini uzatmaz, uterin kasılmaları etkilemez. Sezaryen ve forceps doğumlarda genel anestezinin bir bölümünde kullanılabilir.

İNTRAVENÖZ İLAÇLAR

Tiyopental (Pentotal);

Obstetride diğeri ajanlarla kullanımı oldukça sık olan bir ajandır. Zayıf analjezi sağlar. Tek başına analjezi için gerekli doz yenidoğan da depresyon etkisi oluşturabilir. Bu yüzden bir kas gevşeticisi ile kullanılmalıdır. Operasyon için tüm hazırlıklar yapılmadan genel anestezi verilmemelidir. Bu sayede fetusa geçen anestezi ajanının dozu minimize edilerek, solunum depresyonu engellenebilir

2.6. SPİNAL BLOK

Bu yöntem komplikasyonsuz sezaryen doğum ve normal vajinal doğum için uygulanmaktadır. Gebelikte subaraknoid aralığın daralmasına bağlı olarak, aynı dozdaki anestezi ajanla daha çok blok oluşur. %75'lik bupivakain uygulamada kullanılabilir. Bu ajan bizim kliniğimizde de aktif olarak uygulanmaktadır.

Etkisi kısa sürede başlar ve ucuzdur. Sezaryen için daha üst spinal sensorinöral blok (T8 dermatomundan itibaren yani Ksifoid hizasından) gerekir. Daha geniş alan anesteziye uğradığından uygulanan doz artar. Buna bağlı toksisite ihtimali de artar. Preanaljezik intravenöz völüm ekspansiyonu tehlikeli hipotansiyonu önlemek açısından gereklidir.

Komplikasyonları

—Hipotansiyon; Ajanın enjeksiyonundan hemen sonra maternal hipotansiyon gelişir. Sempatik blok sonucu vazodilatasyon ve uterusun vena cava ve büyük damarlara basısıyla oluşur. Supin pozisyonda artar. Önlemek için uterusun elevasyonu, abdomenin sol yana çevrilmesi, dengeli tuz slüyonu ile uygun hidrasyon ve ilk hipotansiyon fark edilirse intravenöz 10-15 mg efedrin enjeksiyonu faydalı olabilir.

—Total Spinal Blok; aşırı dozda spinal blok ve respiratuar paralizi gelişebilir. Hipotansiyon ve kardiyak arrest gelişmemesi için müdahale gereklidir. Doğum olmamışsa uterus yan çevrilmeli, etkili ventilasyon yapılmalı hatta gerekiyorsa entübasyon uygulanmalıdır. İntravenöz sıvı hidrasyonu, efedrin, bacak elevasyonu faydalı olabilir.

—Anksiyete ve Huzursuzluk; operasyon odasında ki herkes hastanın uyanık olduğunu unutmamalıdır. Konuşululara dikkat edilmeli ve panik oluşturulmamalıdır. Hasta yapılan manuplasyonları basınç olarak hisseder. Analjezi yetersiz olursa N₂O bileşeni verilebilir. Kordon kleplendikten sonra intravenöz meperidin ve fentanil analjezi sağlamak için uygulanabilir.

—Spinal Başağrısı; Meninksin delindiği noktadan sıvı akmasının neden olabileceği düşünülür. Üçüncü gün başlayıp 5. gün kaybolması beklenir. Küçük iğne kullanılması ve bir kerede ponksiyon yapılması faydalı olabilir. Hastanın oturur pozisyonda olamsı ile artar bu nedenle yatması önerilir.

—Oksitosite ve Hipertansiyon

—Araknoidid ve Menenjit

2.7. OKSİDATİF STRESS VE SERBEST RADİKALLER

Serbest radikaller, besinlerin oksijen kullanılarak enerjiye dönüşümü sırasında meydana gelen reaktif moleküllerdir. Oksijen molekülleri yaşam için vazgeçilmez olmakla birlikte, metabolizma sırasında serbest radikal kaynağı olarak bilinen ve son derece reaktif olan ara ürünler oluşur. Reaktif oksijen türleri ve metabolitleri olarak bilinen bu moleküller lipit, protein ve DNA gibi hücre bileşenlerine zarar verir. Vücudun enerji gereksiniminin arttığı tüm durumlarda oksijen tüketimi ve dolayısıyla oksidatif strese artar (34,35). Gebelik ve doğumda bu duruma bir örnek teşkil edebilir.

Tıp bilimi bir taraftan hastalıkların tedavisinde yeni seçenekler araştırırken diğer bir taraftan da sağlıklı bir yaşam sürdürme ve hastalıkları önleme alanında yoğun çalışmalar yapmaktadır. Bu bağlamda, serbest radikal oluşumunun ve antioksidan kapasitenin belirlenmesi söz konusu hastalıklara yakalanma riskini azaltmak üzere antioksidan diyet uygulanması ve/veya ilaç kullanımı açısından önemli olmaktadır (34,35). Strese maruziyetin önlenmesine yönelik toplum çalışmaları da sürdürülmektedir.

Reaktif oksijen türleri (ROS), reaktif nitrojen türleri (RNS) ve sülfür merkezli radikaller oksidan sınıfına girer. Ancak tüm reaktif türleri radikal değildirler. Radikal olan ve olmayan reaktif türleri tablo 1’de özetlenmiştir (34,35).

Tablo 1: Radikal ve radikal olmayan reaktif oksijen türleri

Reaktif Türleri	
Radikal	Non-Radikal
Hidroksil ($\cdot\text{OH}$)	Peroksinitrit (ONOO^-)
Alkoksil (L(R)O^\cdot)	Hipoklorit (OCl)
Hidroperoksil (HOO^\cdot)	Hidroperoksit (L(R)OOH)
Peroksil (L(R)OO^\cdot)	Singlet oksijen ($^1\text{O}_2$)
Nitrik oksit (NO^\cdot)	Hidrojen peroksit (H_2O_2)
Süperoksit (O_2^\cdot)	Ozon (O_3)

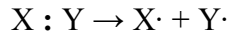
Canlı organizma için önemli olan yapıları, fiziksel ve kimyasal özellikleri, hücresel kaynakları, rol oynadıkları tepkimeler ve etkileri ile çeşitli klinik durumların patogeneğinde rol oynayan serbest radikaller, atomik yörüngelerinde eşleşmemiş elektron bulundurarak, bağımsız olarak varolabilen moleküllerdir. Eşleşmemiş elektronun kazandırdığı en önemli özellik birçok radikal ile bu elektronun paylaşılabilir olmasıdır (37,38,39).

Astım, Ateroskleroz, Serebral vasküler hastalıklar, Kronik obstruktif pulmoner hastalık, Konjestif kalp yetmezliği, Diyabet, Hipertansiyon, Grip, Kalp Krizi, Bazı pnömoniler, Hepatit, Kanser, İnflamatuvar hastalıklar oksidatif stres ile ilişkili bulunan bazı hastalıklardandır (40).

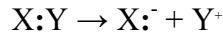
SERBEST RADİKALLER

Serbest radikaller hücrede metabolik dengenin bir parçası olarak devamlı yapılırlar. Serbest radikaller 3 yolla meydana gelirler (41,42).

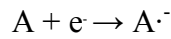
1. Kovalent bağlı normal bir molekülün, her bir parçasında ortak elektronlardan birisinin kalarak homolitik bölünmesi.



2. Normal bir molekülden tek bir elektronun kaybı veya bir molekülün heterolitik bölünmesi. Heterolitik bölünmede kovalent bağı oluşturan her iki elektron atomların birinde kalır. Böylece serbest radikaller değil, iyonlar meydana gelir.

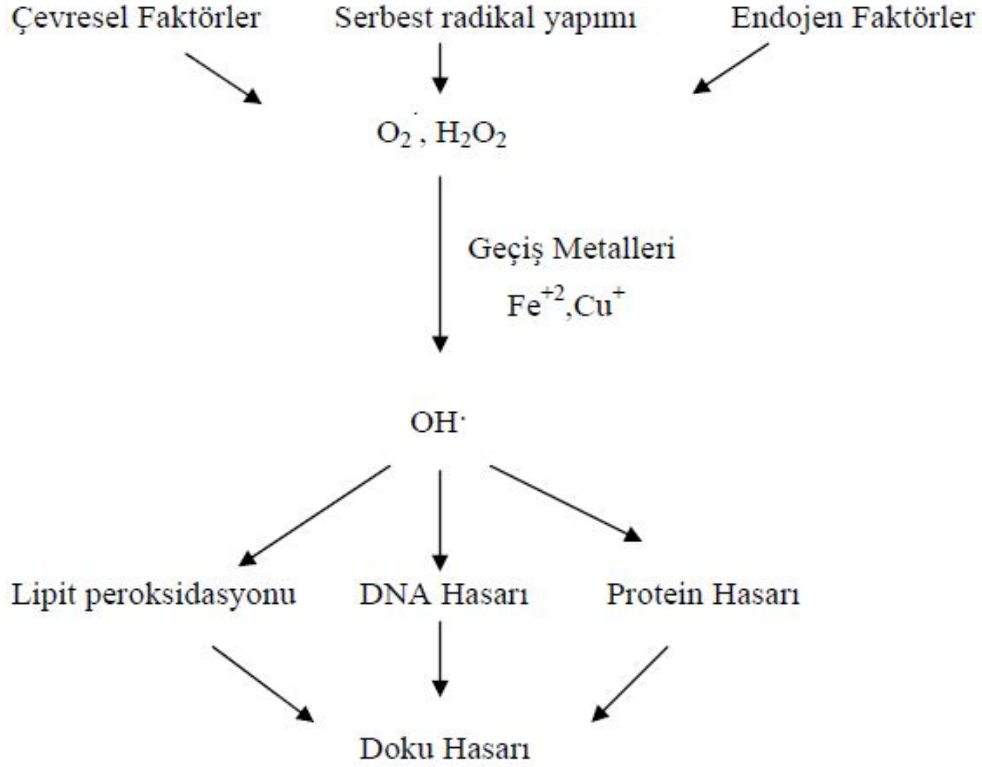


3. Normal bir moleküle tek bir elektronun eklenmesi



Organizmada oksidatif strese neden olan radikal yapımı endojen ve çevresel faktörleri içeren çeşitli mekanizmalarla gerçekleşir (Şekil 1) (43).Endojen faktörler mitokondriyal sızıntı, solunumsal patlama, enzim reaksiyonları, otooksidasyon tepkimeleridir. Çevresel faktörlerin başlıcaları ise sigara dumanı, hava kirliliği, ultraviyole ışınları, iyonize radyasyon ve ksenobiotiklerdir (43).

Örneğin bir nefes sigara dumanında yaklaşık 10^{14-16} serbest radikal bulunmaktadır, aşırı egzersiz ile mitokondri oksijeninin yaklaşık %2-5'i serbest radikal yapımında kullanılır (44,45).



Şekil-1. Vücutta serbest radikal oluşumu ve sonuçları

Biyolojik sistemdeki reaktif oksijen türleri şunlardır:

- süperoksit anyonu
- hidroksil radikali
- nitrik oksit
- peroksil radikali
- radikal olmayan hidrojen peroksit

Sayılan bu reaktif oksijen türleri; oksidatif stresin oluşumundaki en önemli nedenlerdendirler (46).

2.8. OKSİDATİF STRES TESTLERİ

2.8.1. Total Antioksidan Kapasite (TAK) Ölçümü

Troloks eşdeğer antioksidan kapasite (TEAC) denilen bir yöntemle total antioksidan kapasite ölçülebilmektedir. Bu amaçla vitamin E, β -karoten, flavinoidler, urat, bilirübin, transferrin, seruloplazmin, albümin, GPx, Se, SOD, katalaz seviyeleri değerlendirilmektedir. Yöntemin temeli radikallerin ABTS (2,2'-azinobis-(3-etilbenzotiyazolin)-6-sulfonik asit) ile reaksiyon vermesine dayanır (47,48).

2.8.2. Total Oksidan Durum (T=Total O=Oxidant S=Status (TOS))

TOS değeri özel kitlerle ölçülebilir. Bu yeni oluşturulan metod alınan örneklerin ferröz ion-o-dianisidine ile okside olarak ferik iyon oluşturma esasına dayanır. Bu oksidasyon reaksiyonu, ortamda bulunan gliserol moleküllerinin bolca oksidan reaksiyon vermesiyle geliştirilmiştir. Ortamdaki oksidan moleküllerin oluşturduğu ferrik iyonu asidik bir ortamda xlenol turuncu renkli bir kompleks oluşturur. Renk yoğunluğu, spektrofotometrik olarak ölçülerek, numuneden bulunan oksidan miktarı ile ilişkilendirilir. Tahliller hidrojen peroksit ile kalibre edilerek, elde edilen sonuçlar litre başına mikromolar hidrojen peroksit cinsinden ifade edilir ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ equivalent/L). Bu sayede alınan örneğin ne kadar oksidan maddeye maruz kaldığı, yani ne kadar oksidatif stres ile karşılaştığı belirlenebilir (49).

2.8.3. Oksidatif Stres İndeksi (OSI)

TOS'un TAK oranı bu yöntemde OSI olarak belirlenir. Hesaplama TAK $\mu\text{mol/L}$ cinsine çevrilir. Hesaplama aşağıda ki şekilde formülize edilir.

$$\text{OSI} = \text{TOS} (\mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ equivalent/L}) / \text{TAC} (\mu\text{mol Trolox equivalent/L}).$$

Bu değer bize bir anlamda oksidatif stres maruziyetine karşılık vücudun antioksidan yanıtını verir ki bir denge içerisinde olması beklenir. Yani OSI ne kadar düşük değere sahipse vücut oksidatif stresten o kadar az etkilenmiştir (50-52).

2.8.4. Paraoksonaz-1 (PON1) ve Arilesteraz

Paraoksonaz1 (arildialkil fosfataz) (PON1), kalsiyum bağımlı glikoprotein yapısında bir esterazdır (53). PON-1'in yapısındaki sistein aminoasidine bağlı olarak antioksidan özellik taşıdığı ve LDL'yi oksidasyona karşı korumada önemli rol aldığı ve ayrıca lipid peroksitlerini hidroliz edebilme özelliği ile de HDL ve LDL'de hidroperoksit birikimini azalttığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (54,55). Ayrıca okside LDL'nin PON1'in sülfidril grubu ile okside lipitler arasındaki etkileşimi yoluyla PON1'i inaktive ettiği bildirilmiştir (56). PON1'in lipit peroksitlerin yanısıra hidrojen peroksit üzerine de etkili olup, peroksidaz (antioksidan) benzeri aktiviteye de sahip olduğu düşünülmektedir. Ayrıca lipopolisakkarid inaktivasyonu yolu ile bakteriyel endotoksinlere karşı koruma sağlamaktadır (57). Farklı popülasyonlardaki polimorfik dağılım bireyler arasında farklılığa neden olur. Polimorfizm arilesteraz aktivitesini etkilemez Arilesteraz aktivitesi PON1 aktivitesindeki değişikliklerden bağımsız, esas protein konsantrasyonunun göstergesi olarak kabul edilebilir. Mackness ve arkadaşları serumun saflaştırılması sırasında apo A-I'in paraoksonazdan ayırımının zor olması, ikisinin sıkı ilişkili olduğunu düşündürmüş ve HDL kolesterol tayini sırasında lipoprotein fraksiyonunda arilesteraz aktivitesine rastlamışlardır (58). Yapılan çalışmalarda belirtildiğine göre; glikolizasyon PON1 antioksidan aktivitesi için gerekli olmazken, arilesteraz aktivitesinin temel olduğu gözlenmiştir (59).

Bu iki enzim lipid peroksidasyonu üzerine olan bu etkileri ile çeşitli oksidatif çalışmalarda kullanılmıştır (60).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Haziran-Eylül 2010 tarihleri arasında Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Anestezi Anabilim Dalı, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları Doğum ve Anabilim Dalı ve Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dallarının işbirliği ile yapılmıştır.

Çalışmaya, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine başvuran gebeler bilgilendirilmiş onamları alınarak dahil edilmişlerdir. Cumhuriyet Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde elektif sezaryen endikasyonu konulan, yaşları 18-40 arası değişen, ASA ("American Society of Anesthesiologists") I-II gruplarından 40 hasta ve normal spontan vajinal doğum yapan 20 hasta dahil edilmiştir. Diyabetes mellitus, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, lokal anestezi alerjisi olan, kanama-pıhtılaşma zamanı anormalliği olan, karaciğer rahatsızlığı, böbrek yetmezliği (kreatinin düzeyi 2.5 mg ve üzeri), preeklampsi, eklampsi hastaları, daha önce metabolik rahatsızlığı bulunan çocuk sahibi olan hastalar, acil cerrahi operasyon planlanan hastalar ve çalışmaya katılmayı kabul etmeyen hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Tüm sezaryen girişimleri deneyimli kadın doğum uzmanları tarafından gerçekleştirilmiştir. Olguların hiçbirisine premedikasyon uygulanmamış olması dikkate alınarak uygulananlar çalışma dışı bırakılmıştır. Tüm olguların ameliyathaneye nakilleri sırasında ve ameliyatın başlangıcına kadar sol yanlarına yatmaları sağlanmıştır. Tüm olgulara ameliyathaneye alınmadan önce el sırtı veya antekübital bölgeden 18-20 G kanül ile damar yolu açılarak 5 ml venöz kan örneği alınarak ve Isolyte® dengeli elektrolit solüsyonu verilmiştir. Farklı uygulama yapılanlar çalışma dışında bırakılmıştır. Operasyon odasına alındıktan sonra tüm olgulara elektrokardiyografi (EKG), noninvaziv ortalama arter basıncı (OAB) ve periferik oksijen satürasyonu (SPO2) monitörizasyonu yapıldı. Spinal anestezi uygulanan 20 olgu grup I, genel anestezi uygulanan 20 olgu grup II ve normal doğum yapan 20 olgu ise grup III olarak gruplandırıldı. Grup I olgulara sol yan pozisyon verilerek steril şartlar sağlandı. L4-5 veya L3-4 aralığına 1 cc %2 lidokain ile lokal anestezi yapıldı. Yine aynı seviyelerden spinal iğne (22 G Quincke) yavaşça ilerletilerek serbest BOS akışı gözlemlendi. Daha önceden hazırladığımız 2-2.2 ml %0.5 hipertonic bupivakain (Marcain Heavy®) ile spinal anestezi uygulandı. Duyusal blok seviyesi "pin-prick" testiyle, motor blok seviyesi Bromage skalası ile değerlendirilmiştir. Duyusal blok yeterli seviyeye (T4) gelince operasyona başlandı. Operasyon başlangıç zamanından bitimine kadar nazal kanül ile 2-4

lt/dk %100 oksijen desteği sağlandı. Grup II olgulara anestezi indüksiyonunda 4-7 mg/kg tiopental, 0.5 mg/kg rokuronyum uygulandı. Kas gevşemesi sağlandıktan sonra krikoid bası yapılarak endotrakeal entübasyon gerçekleştirildi. Olgularda tidal volüm 8-10 ml/kg, solunum frekansı 10-12/dk olarak ayarlanarak kontrollü (Drager Fabius GS cihazı ile) ventilasyon sağlandı. Anestezi idamesi %50 O₂ + %50 N₂O ve Sevofluran (ET Sevofluran %1-1.5 olacak şekilde) ile sağlandı. Gereğinde kas gevşemesi için ek doz 0.15 mg/kg rokuronyum uygulandı. Bu grupta bebek çıktıktan sonra olgulara analjezik olarak 0.01µg/kg intravenöz olarak Fentanyl® uygulandı. Grup I olgularda spinal blok uygulandıktan sonra ve Grup II olgularda indüksiyondan sonra 0, 5, 10, 15, 20, dk'lara ait hemodinamik parametreler (Kalp atım hızı (KAH), OAB, SPO₂) kaydedildi. Her iki gruptaki olgulara bebek çıktıktan sonra 15 ünite oksitosin intravenöz olarak yapıldı. Doğumu takiben, göbek kordonundan karşılıklı olarak klempenip kordon parçası alınarak, umbilikal arterden 5 ml kan örneği alındı. Alınan örneklerden TAK, TOS, OSI, PON-1 ve Arilesteraz düzeyleri saptandı. Yenidoğanın değerlendirilmesi bir çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanı tarafından yapıldı. APGAR 1. ve 5. dk skorları kaydedildi. Hastalar postoperatif dönemde derlenme odasına alındıktan sonra ön koldan 5ml venöz kan örneği alınacak ve aynı parametreler çalışılmıştır.

Normal vaginal yolla doğum endikasyonu konulan GrupIII (n=20) hastadan travay başlangıcında ön koldan 5ml venöz kan örneği alındı. Tüm doğum girişimleri deneyimli kadın doğum uzmanları tarafından gerçekleştirildi. Doğumu takiben, göbek kordonundan karşılıklı olarak klempenip kordon parçası alınarak, umbilikal arterden alınan 5 ml kan örneğinde yine aynı parametreler çalışıldı. Yenidoğanın değerlendirilmesi bir çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanı tarafından yapıldı. APGAR 1. ve 5. dk skorları kaydedildi. Bebek çıktıktan sonra 15 ünite oksitosin intravenöz olarak yapıldı. Doğum işlemi sonlanıp anne hasta yatağına alındığında ön koldan 5ml venöz kan örneği alınarak ve aynı parametreler çalışıldı. Çalışmamız için hastaların hiçbirine rutin işlemler dışında herhangi bir invaziv işlem uygulanmadı.

Genel anestezi alan hastalarda Drager Fabius GS (Denver,ABD) anestezi cihazı kullanıldı. Tüm hastalar, Drager Infinity Vista XL(Denver,ABD) monitörlerinden; kalp atım hızı (KAH), sistolik, diyastolik, ortalama arter kan basınçları (OAB), periferik O₂ satürasyonu (SpO₂),inspire edilen dk volümü (MV), inspire ve ekspire edilen O₂ konsantrasyonları (FiO₂, FeO₂), inspire ve ekspire edilen CO₂ konsantrasyonları, inspire ve

ekspire edilen anestezi gaz konsantrasyonları, inspiyum tepe basıncı (PIP), inspiyum plato basıncı (P_{plato}), ekspiyum sonu pozitif basınç (PEEP), sürekli izlendi

Çalışmada elde edilen bulgulara ait istatistiksel değerlendirmede analizler için SPSS (“Statistical Package for Social Sciences”) for Windows 15.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlamaları istatistiksel metodların (frekans sayımı, ortalama, standart sapma) yanı sıra hastaların test ilişkin parametrelerinin normallik analizi KW (Kruskal wallis testi) sonrasında normal dağılan veriler için bağımsız gruplarda t testi, normal dağılmayan veriler için Mann-Whitney U testi ile anestezi tiplerinin farklılıkları araştırıldı. Zamansal farklılıkların anlamlılığı ise bağımlı gruplarda t testi kullanılarak araştırıldı. İlişki araştırılmasında ise korelasyon katsayısı kullanıldı. Sonuç olarak bu testin gücü $\alpha=0.05$ $\beta=0.20$ $(1-\beta)=0.80$ olarak alındığında ve her üç grup 20 şer hasta olduğunda $p=0.81753$ olarak bulunmuştur. Anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

Çalışma Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Onay No: 2010-10/85)

Kangazı analizi için bebeklerin kord kanı örnekleri 5000 IU heparin olan enjektörlere alındı. Diğer parametreler için, gruplardaki bireylerin antekübital bölge ve el sırtından alınan 5 ml venöz kan örnekleri jelli 8ml sarı kapaklı biyokimya santrifüj tüplerine konularak 4000/dk 5dakika santrifüj edilerek serum örnekleri elde edildi. Daha sonra çalışma aşamasına kadar -80°C 'de saklandı. TAK, TOS, OSI, PON-1 ve Arilesteraz düzeylerinin belirlenmesi hastanemiz Biyokimya Laboratuvarında yapılmıştır.

Bebeklerin kan gazı değerleri doğumdan hemen sonra, bebeğin almakta olduğu oksijen düzeyi (FiO_2) %21 iken ve ilave oksijen 2-4 l/dk'dan verilirken, umbilikal kord kanından kan gazı örneği alındı. Örnekler; heparinli enjektöre alındıktan sonra tüm örnekler Stat Profile® Critical Care Xpress from Nova Biomedical (Waltham, MA, USA) cihazında çalışıldı. Elde edilen tüm veriler istatistiki olarak karşılaştırıldı.

3.1. SERUM TAK DÜZEYİ TAYİNİ

Bu ölçüm için REL Assay diagnostics (Rel Assay® Fully Automated Serum TAK Measurement Gaziantep, Turkey) ticari kitleri kullanıldı. Yeni oluşturulan bu metot daha stabil bir katyon olan ABTS'nin (2,2' - Azino-bis(3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonic acid)) antioksidanlar tarafından reaksiyone edilmesi ile renk ağartma sistemine dayanır. Test,

%3'ten daha az seviyelerde bile mükemmel hassasiyet değerlerine sahiptir (48). Serum reaksiyonu hesaplandıktan sonra, sonuçlar mmol Trolox eşdeğeri/ L olarak ifade edildi.

3.2. SERUM TOS DÜZEYİ TAYİNİ

Bu ölçüm için REL Assay diagnostics (Rel Assay® Fully Automated Serum TOS Measurement Kit Gaziantep, Turkey) ticari kitleri kullanıldı. Bu metod alınan örneklerin ferröz ion-o-dianisidine ile okside olarak ferik iyon oluşturma esasına dayanır. Bu oksidasyon reaksiyonu, ortamda bulunan gliserol moleküllerinin bolca oksidan reaksiyon vermesiyle geliştirilmiştir. Ortamdaki oksidan moleküllerin oluşturduğu ferrik iyonu asidik bir ortamda xylenol turuncu renkli bir kompleks oluşturur. Renk yoğunluğu, spektrofotometrik olarak ölçülerek, numuneden bulunan oksidan miktarı ile ilişkilendirilir. Tahliller hidrojen peroksit ile kalibre edilir. Elde edilen sonuçlar litre başına mikromolar hidrojen peroksit cinsinden ifade edilir($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ equivalent/L). Bu sayede alınan örneğin ne kadar oksidan maddeye maruz kaldığı, yani ne kadar oksidatif stres ile karşılaştığı belirlenebilir (49).

3.3. OKSİDATİF STRES İNDEKSİ (OSI) HESAPLANMASI

TOS'un TAK oranı bu yöntemde OSI olarak belirlendi. Hesaplama TAK $\mu\text{mol/L}$ cinsine çevrildi. Hesaplama aşağıda ki şekilde formülize edildi.

$$\text{OSI} = \text{TOS} (\mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ equivalent/L}) / \text{TAK} (\mu\text{mol Trolox equivalent/L}).$$

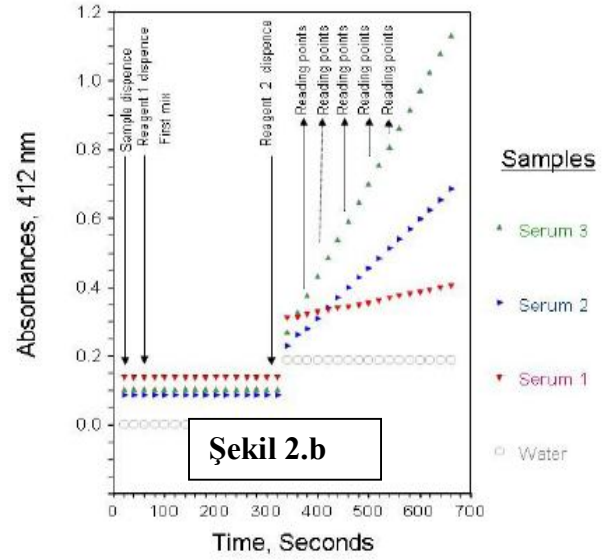
3.4. SERUM PON-1 ve ARİLESTERAZ TAYİNİ

Serum PON-1 ve Arilesteraz düzeyleri ölçümü için REL Assay diagnostics (Rel Assay® 2010. 2. Fully Automated Paraoxonase. Activity Measurement Kit. Gaziantep, Turkey) ticari kitleri kullanıldı. Tam otomatik paraoksonaz ve arilesteraz aktivitesi ölçüm metodu iki farklı ardışık reaktifle oluşturulmuştur. İlk reaktif kalsiyum iyonu içeren, uygun bir Tris tamponu ve aynı zamanda PON1 enzim bir kofaktörüdür. İkinci reaktif yeni geliştirilmiş stabil substrat solüsyonudur. Alınan serum örneği ilk reaktif ile karıştırılarak üzerine substrat ilave edildi. Paraoksondan üretilen p-nitrofenol absorbansı, lineer artış kinetik ölçüm modu da takip edildi. Paraoksanın nonenzimatik hidrolizi toplam hidroliz oranından çıkarılır. p-nitrofenol molar absorptivitesi $18.290 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ 'dir ve bir birim paraoksonaz aktivitesi 37°C 'de dakikada litre başına hidrolize edilen $1 \mu\text{mol}$ paraoxona eşit olduğu kabul edildi. Bir ünite arilesteraz aktivitesi ise yukarıdaki şartlar altında bir

dakikada elde edilen 1 μmol fenol olarak hesaplandı ve U/L (Ünite/Litre) cinsinden ifade edildi. Verilerin elde edilmesi sırasında uygulanan prosedür ve kitin çeşitli serumlarla reaksiyon kinetiği Şekil 2a ve 2b' de ifade edilmiştir.

Reagent 1 volume	500 μL .
Sample volume	25 μL .
Reagent 2 volume	25 μL .
Wavelength	412 nm.
Reading point	Kinetic (rate-up) measurement.
Calibration type	Factor (1294)

Şekil 2.a



Şekil 2.a Serum PON-1 ve Aril Esteraz düzeyleri ölçüm prosedürü,

Şekil 2.b Su ve farklı serum tiplerinde PON-1 ve Aril Esteraz düzeyleri reaksiyon kinetiği

4. SONUÇLAR

Hastaların çalışılan biyokimyasal ve demografik bulguları istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Bu çalışmaya spinal anestezi ile sezaryen uygulanan 20 gebe, genel anestezi ile sezaryen uygulanan 20, normal spontan vajinal doğum yapan 20 gebe ve bunların bebekleri alındı. Değerler arası istatistiksel test olarak kruskal wallis (KW) testi kullanıldı.

Bireylerin yaşları karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık önemsiz bulunmuştur (Tablo 2).

Tablo 2: Bireylerin yan gruplara göre dağılımı

GRUPLAR	X±S
Genel Anestezi ile Sezaryan	25,60±2,98
Normal Doğum	26,25±3,50
Spinal Anestezi ile Sezaryan	25,70±3,22
Sonuç	KW=0,33 p=0,844

Gebelerin yaşları karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık önemsiz bulundu. $p > 0,05$

Gruplara ait 0-5-10-15-20. dakikada ölçülen sistolik (SKB), diyastolik (DKB) ve ortalama (OKB) kan basıncı değerleri karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık önemsiz olarak bulundu (Tablo 3,4,5).

Tablo 3:Gruplara ilişkin SKB değerlerinin karşılaştırılması

SKB DEĞERİ	GENEL X±S	NORMAL X±S	SPİNAL X±S	SONUÇ
SKB=0	114,75±6,71	114,60±6,33	115,50±6,86	KW=0,16 p=0,921
SKB=5	116,70±6,75	115,20±5,98	115,65±6,19	KW=0,98 p=0,612
SKB=10	114,85±6,21	115,20±6,80	113,00±7,71	KW=2,21 p=0,345
SKB=15	115,20±7,48	116,90±5,44	115,75±6,12	KW=0,31 p=0,855
SKB=20	116,90±7,90	116,90±7,79	115,60±8,82	KW=0,32 p=0,856

Gruplara ait 0,5,10,15,20. dakikalarda ölçülen SKB değerleri karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık önemsiz bulundu. $P>0,05$

Tablo 4:Gruplara İlişkin DKB değerlerinin karşılaştırılması

DKB DEĞERİ	GENEL X±S	NORMAL X±S	SPİNAL X±S	SONUÇ
DKB=0	6,100±2,80	61,05±2,72	62,00±2,88	KW=1,49 p=0,473
DKB=5	61,90±3,46	60,65±3,03	61,50±3,66	KW=0,16 p=0,560
DKB=10	61,95±3,54	61,00±3,30	60,90±3,41	KW=0,91 p=0,632
DKB=15	63,40±3,73	61,60±3,53	60,85±3,03	KW=4,41 p=0,110
DKB=20	62,42±3,51	62,00±3,43	62,75±3,10	KW=0,59 p=0,744

Gruplara ait 0,5,10,15,20. dakikalarda ölçülen DKB değerleri karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık önemsiz bulundu. $P>0,05$

Tablo 5: Gruplara ilişkin OKB değerlerinin karşılaştırılması

OKB DEĞERİ	GENEL X±S	NORMAL X±S	SPİNAL X±S	SONUÇ
OKB=0	74,20±7,50	79,40±6,34	81,55±5,98	KW=1,59 p=0,0451
OKB=5	80,65±7,79	81,80±5,73	81,85±5,10	KW=0,04 p=0,978
OKB=10	81,90±5,35	81,00±5,96	79,55±6,36	KW=1,78 p=0,410
OKB=15	82,00±6,54	83,70±5,56	81,90±5,32	KW=1,51 p=0,469
OKB=20	82,65±6,31	84,15±6,72	82,30±6,35	KW=1,32 p=0,514

Gruplara ait 0,5,10,15,20. dakikalarda ölçülen OKB değerleri karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık önemsiz bulunmuştur. $P>0,05$

Gebelerin işlemin 0,5,10,15,20 dakikalarında ölçülen SO₂ değerleri istatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 6).

Tablo 6:Gruplara ilişkin SPO₂ değerlerinin karşılaştırılması

ANNE SO ₂	GENEL X±S	NORMAL X±S	SPİNAL X±S	SONUÇ
SO ₂ =0	97,75±0,44	97,85±0,36	97,95±0,20	KW=3,08 p=0,214
SO ₂ =5	99,70±0,47	100±00	100,00±00	KW=2,62 p=4,44
SO ₂ =10	100,00	100,00	100±00	
SO ₂ =15	100±00	100±00	100±00	
SO ₂ =20	100±00	100±00	100±00	

Gruplara ait 0,5,10,15,20. dakikalarda ölçülen SO₂ değerleri karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık önemsiz bulunmuştur. P>0,05

Annelerin kalp hızı (KAH) değerleri karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (Tablo 7).

Tablo 7:Gruplara ilişkin KAH değerlerinin karşılaştırılması

KAH DEĞERİ	GENEL X±S	NORMAL X±S	SPİNAL X±S	SONUÇ
KAH=0	88,80±2,68	79,80±0,69	80,95±2,64	KW=2,01 p=0,366
KAH=5	78,25±1,74	77,50±0,51	78,30±1,68	KW=2,00 p=0,367
KAH=10	75,95±0,99	76,20±1,05	75,85±1,08	KW=1,67 p=0,442
KAH=15	75,10±1,29	75,45±1,39	75,10±1,29	KW=1,3 p=0,522
KAH=20	70,15±0,67	70,10±0,71	70,15±0,67	KW=0,05 p=0,971

Gruplara ait 0,5,10,15,20. Dakikalarda ölçülen KAH değerleri karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık önemsiz bulundu. $P>0,05$

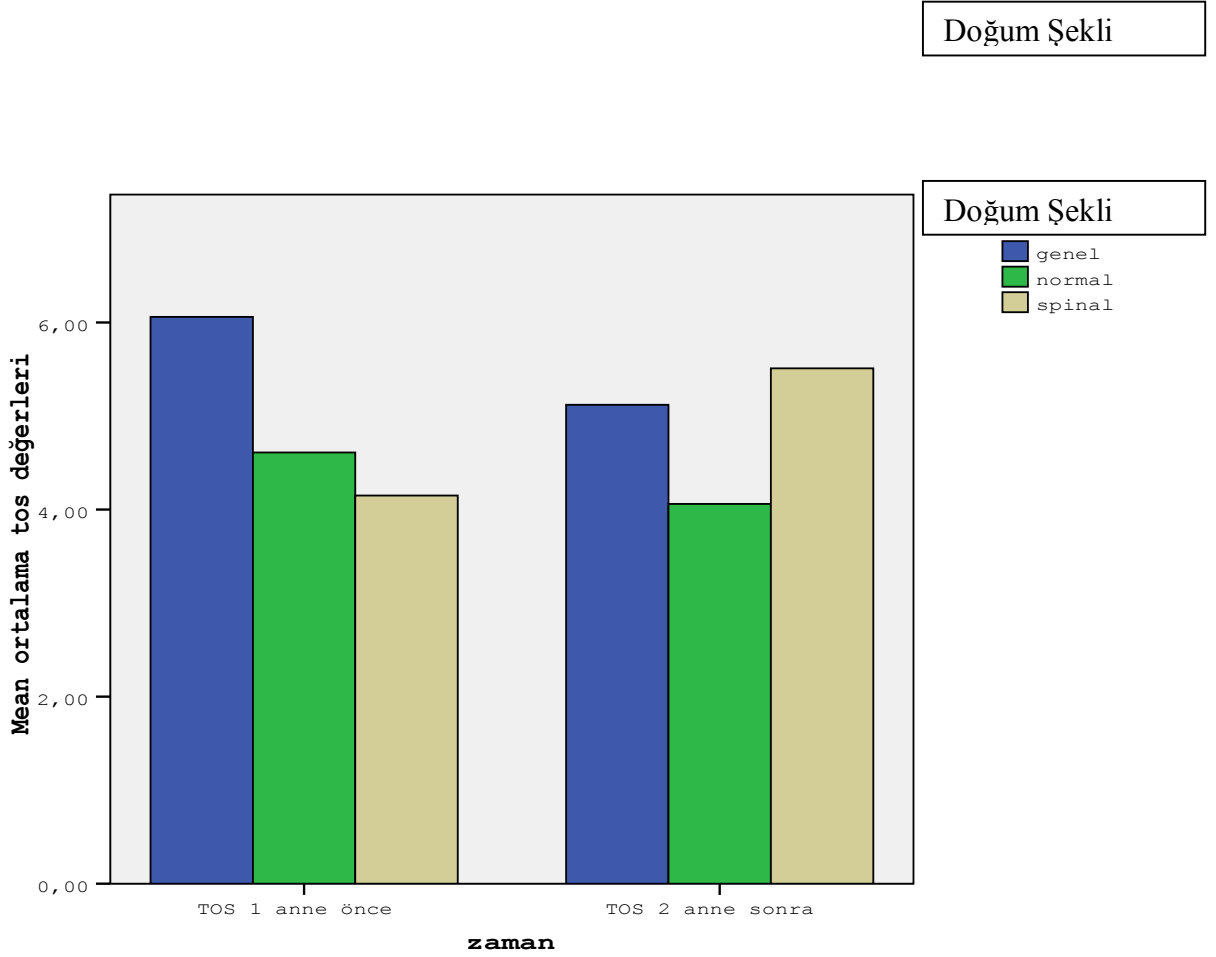
Her 3 gruptaki gebelerin doğum öncesi (TAK1) ve sonrası (TAK2) total antioksidan kapasiteleri arasındaki farklılık önemsiz bulundu (Tablo 8).

Tablo 8: Gruplara ilişkin TAK1 (doğum öncesi)- TAK2 (doğum sonrası) değerlerinin karşılaştırılması

GRUPLAR	TAK1 ANNE	TAK2 ANNE	SONUÇ
GENEL	1,39±0,35	1,28±0,26	p=0,204
NORMAL	1,21±0,19	1,24±0,24	p=0,760
SPİNAL	1,14±0,26	1,25±0,33	p=0,279
SONUÇ	KW=4,73 p=0,094	KW=0,32 p=0,851	

Genel anestezi ile sezaryen uygulanan gebelerin, spinal anestezi ile sezaryen uygulanan gebelerin ve normal spontan vaginal doğum yapan gebelerin TAK1, TAK2 değerleri kendi arasında karşılaştırıldığında da farklılık önemsiz olarak bulundu.

Genel anestezi ile sezaryen uygulanan gruptaki gebelerin TOS1 (doğum öncesi)-TOS2 (doğum sonrası) değerleri arasındaki farklılık anlamlı olarak saptandı (Grafik 1) ($p<0,05$). Normal spontan vaginal doğum yapan gebelerin ve spinal anestezi ile sezaryen uygulanan gebelerin TOS1-TOS2 ölçümleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsız olarak bulundu (Tablo 9).



Grafik 1: TOS1 (doğum öncesi)- TOS2 (doğum sonrası) değerleri

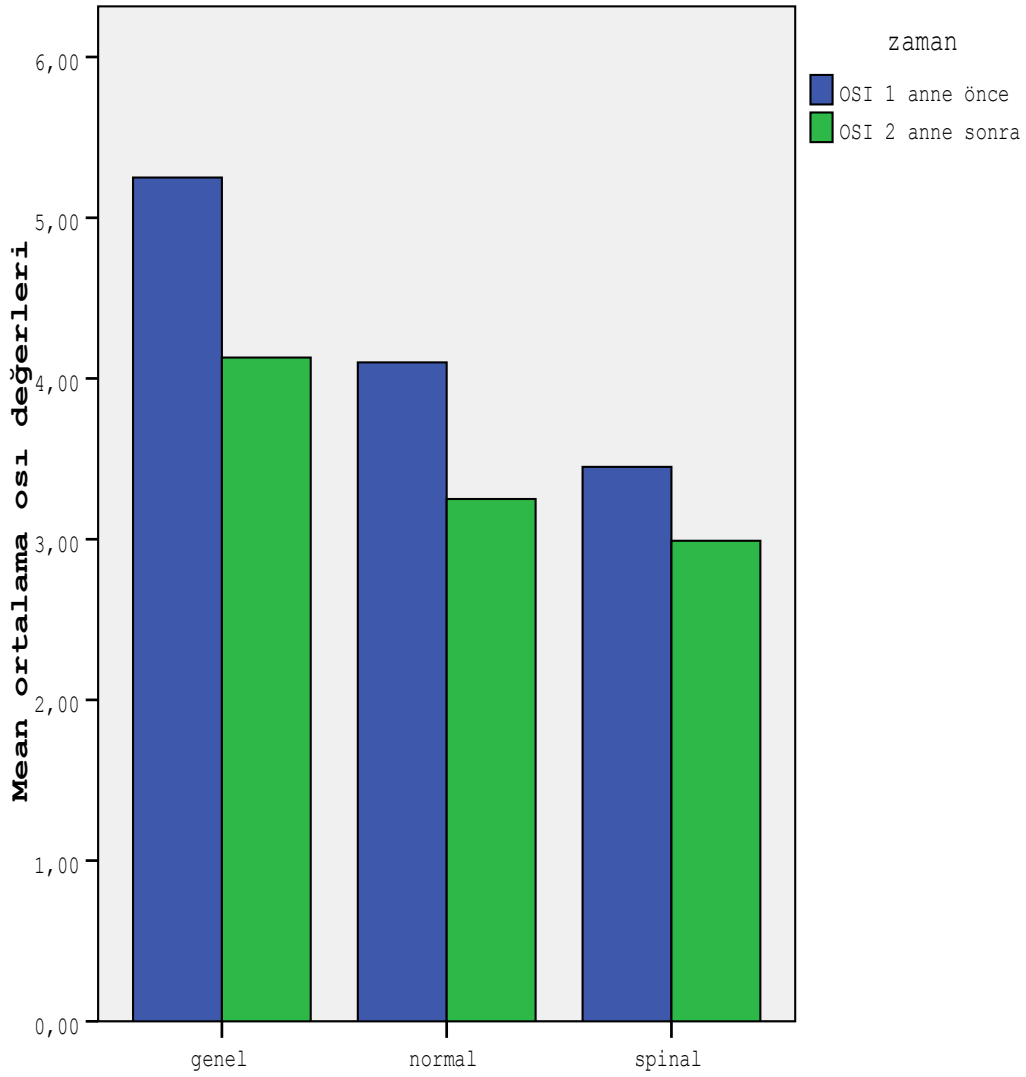
Tablo 9: Gruplara ilişkin TOS1 (doğum öncesi) - TOS2 (doğum sonrası) değerlerinin karşılaştırılması

GRUPLAR	TOS1 ANNE	TOS2 ANNE	SONUÇ
GENEL	6,06±3,05	5,12±3,31	p=0,040
NORMAL	4,61±3,32	4,06±2,84	p=0,433
SPİNAL	4,15±3,15	5,51±5,96	p=0,737
SONUÇ	KW= 4,98 p=0,083	KW=1,13 p=0,566	

Her üç gruptaki gebelerin TAK ve TOS değerleri birbirine bölünerek OSI değerleri elde edildi. Gruplardaki gebelerin OSI1 ve OSI2 değerleri, gruplar aralarında istatistiksel olarak karşılaştırıldığında farklılık önemsiz olarak bulundu. Genel anestezi ile sezaryen uygulanan gebelerin OSI1 ve OSI2 değerleri arasında ki farklılık (grafik 2) önemli olarak bulundu ($p<0,05$). Bu sonuca göre genel anestezi ile sezaryen uygulanan gebelerin anestezi öncesi stres enzimleri yüksek iken anestezi ile bu indeksteki düşme anlamlı olarak bulundu. Normal spontan vaginal doğum yapan gebeler ve spinal anestezi ile sezaryen uygulanan gebeler kendi arasında OSI1 ve OSI2 değerleri açısından karşılaştırıldığında farklılık önemsiz olarak bulundu .

Tablo 10: Gruplara ilişkin OSI1 (doğum öncesi) - OSI2 (doğum sonrası) değerlerinin karşılaştırılması

GRUPLAR	OSI1 ANNE	OSI2 ANNE	SONUÇ
GENEL	5,25±2,56	4,13±2,98	p=0,014
NORMAL	4,10±2,94	3,25±2,28	p=0,0062
SPİNAL	3,45±2,02	2,99±2,33	p=0,279
SONUÇ	KW= 4,13 p=0,127	KW= 2,63 p=0,268	



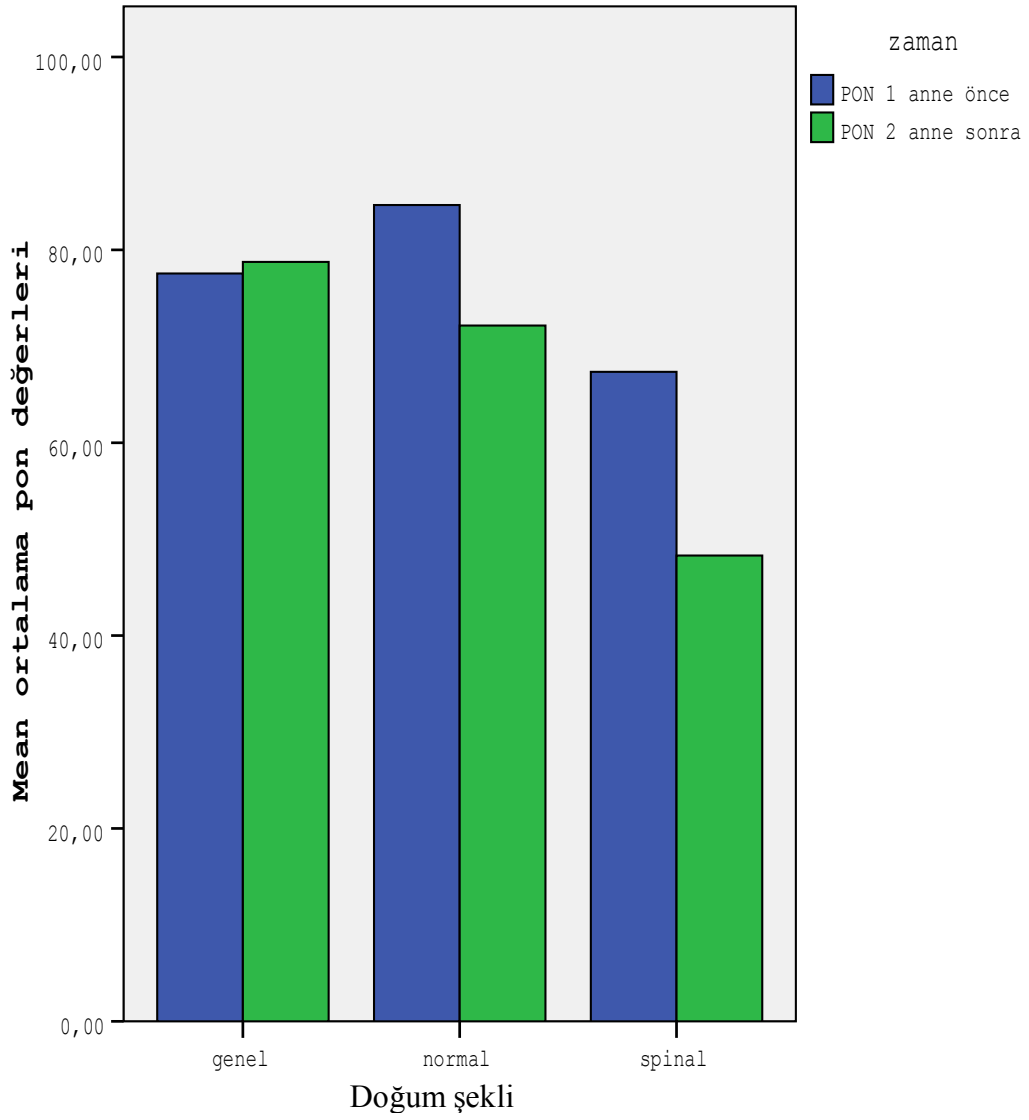
Grafik 2. OSI1 ve OSI2 değerlerinin gruplar arası dağılımı

Gruplardaki gebelerin PON1 değerleri arasındaki farklılık önemsiz olarak saptanırken ($p > 0,05$), PON2 değerleri arasında ki farklılık önemli bulundu ($p < 0,05$) [Tablo 11]. Gruplardaki PON2 değerleri ikiyeşerli karşılaştırıldığında ise Genel anestezi ile sezaryen uygulanan gebeler ile spinal anestezi ile sezaryen uygulanan gebeler arasında fark bulunamamıştır. Genel anestezi ile sezaryen uygulanan gebeler ile spinal anestezi ile sezaryen uygulanan gebeler arasındaki fark anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$). Normal spontan vaginal doğum yapan gebeler ile spinal anestezi ile sezaryen uygulanan gebeler arasındaki anlamlı farklılık olarak bulundu. ($p < 0,05$).

Genel anestezi ile sezaryen uygulanan gebelerin PON1 ve PON2 değerleri arasındaki fark ile normal spontan vaginal doğum yapan gebelerin PON1 ve PON2 değerleri arasındaki fark karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0,05$). Spinal anestezi ile sezaryen uygulanan gebelerin PON1 ve PON2 değerleri karşılaştırıldığında (Grafik 3) göre anlamlı düşüş olduğu saptandı ($p<0,05$) [Tablo 11].

Tablo 11: Gruplara ilişkin PON1 (doğum öncesi) – PON2 (doğum sonrası) değerlerinin karşılaştırılması

GRUPLAR	PON1 ANNE	PON2 ANNE	SONUÇ
GENEL	77,55±53,65	78,75±51,89	p=0,983
NORMAL	84,65±44,88	72,15±40,23	p=0,148
SPİNAL	67,35±42,00	48,30±46,05	p=0,011
SONUÇ	KW=1,92 p=0,382	KW=10,73 p=0,005	



Grafik 3 Doğum öncesi (PON1) ve sonrası (PON2) PON değerlerinin değişimi

Her üç gruptaki anneler doğum öncesi ve sonrası arilesteraz (ARES) değerleri açısından karşılaştırıldığında ise farklılık istatistiksel olarak önemsiz olarak bulundu. ($p < 0,05$) [Tablo 12].

Tablo 12: Gruplara ilişkin ARES1 (doğum öncesi) – ARES2 (doğum sonrası) değerlerinin karşılaştırılması

GRUPLAR	ARES1 ANNE	ARES2 ANNE	SONUÇ
GENEL	2268, ±2037,79	2177,70±1878,68	p=0,052
NORMAL	2274,00±1758,04	2286,30±1634,57	p=0,0881
SPİNAL	2290,70±1404,22	2227,4±2168,81	p=0,191
SONUÇ	KW=0,02 p=0,986	KW=3,77 p=0,151	

Genel anestezi ile sezaryen uygulanan, spinal anestezi ile sezaryen uygulanan ve normal spontan vaginal doğum yapan annelerin bebeklerinin kord kanlarından alınan örneklerden çalışılan oksidatif stres parametreleri ve APGAR 1 ve 5. dakika skorları ve kan gazı parametrelerinin karşılaştırılması Tablo 13'te verilmiştir.

Tablo 13: Bebeklere ilişkin elde edilen verilerin karşılaştırılması

ÖLÇÜMLER	GENEL	NORMAL	SPINAL	SONUÇ
PH	7,37±0,02	7,37±0,01	7,36±0,01	KW=1,3 p=0,505
PO2	51,06±1,33	51,09±0,82	51,31±0,72	KW=0,92 p=0,630
PCO2	31,60±1,09	30,83±1,00	31,15±0,83	KW=5,17 p=0,075
SO2 %	83,55±0,86	82,45±0,81	82,57±0,54	KW=3,87 p=0,188
TAK	1,30±0,35	1,40±0,25	1,21±0,24	KW=4,09 p=0,129
TOS	9,96±5,01	6,01±5,27	4,34±4,79	KW=10,38 p=0,006
PON1	28,90±27,97	37,60±28,98	46,30±38,13	KW=3,45 p=0,178
ARES	2008,7±1754,17	1976,30±2064,21	1997,8±2326,91	KW=1,19 p=0,550
OSI	7,29±5,20	4,39±3,36	3,42±3,02	KW=10,21 p=0,006
APGAR	8,80±0,41	8,75±0,44	1,75±0,44	KW=0,18 p=0,912
	9,90±0,30	9,85±0,36	9,85±0,36	KW=0,28 p=0,868

Buna göre bebeklerin APGAR 1-5. dakika pH, PO₂, PCO₂, SO₂%, PON-1 ve ARES değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık önemsiz bulundu (p>0,05), TOS yönünden gruplar karşılaştırıldığında fark (p<0,05) önemli bulundu (p<0,05), Gruplar arası OSI değerleri karşılaştırıldığında ise fark (p<0,05) yine önemli olarak bulundu. (p<0,05). TOS değerleri 2'şerli olarak karşılaştırıldığında Genel anestezi ile sezaryen

uygulanan gebelerin bebekleri ile normal spontan vaginal doğum yapan gebelerin bebekleri karşılaştırıldığında fark bulunmadı ($p>0,05$). Normal spontan vaginal doğum yapan gebelerin bebekleri ile spinal anestezi ile sezaryen uygulanan gebelerin bebekleri arasında fark bulunamadı ($p>0,05$). Genel anestezi ile sezaryen uygulanan gebelerin bebekleri ile spinal anestezi ile sezaryen uygulanan gebelerin bebekleri arasındaki farklılık önemli olarak bulundu ($p<0,05$). Sonuç olarak TOS ve OSI değerleri spinal anestezi ile sezaryen uygulanan gebelerin bebeklerinde normal spontan vaginal doğum yapan gebelerin ve genel anestezi ile sezaryen uygulanan gebelerin bebeklerinden daha düşük olarak saptanmıştır.

TARTIŞMA

Doğum eylemi, fiziksel ve emosyonel olarak ciddi bir maternal stres oluşturmakta, oluşan stres fetüsü de etkilemektedir. Ayrıca normal spontan vajinal doğumda, fetüs fiziki olarak strese de maruz kalmaktadır ve bu faktörler, fetüsün erken postnatal süreçle uyumuna yardımcı mekanizmaları etkilemektedir. Elektif sezaryen doğumlarda, fötüs doğum eylemi sürecindeki stres faktörlerinden çok etkilenmemekle birlikte, annenin cerrahiye ve genel anesteziye karşı oluşturduğu stresten etkilenmektedir (61,62). Bu nedenle cerrahi süresinin uzaması dışlama kriteri oldu. Maternal stresin belirleyicileri başta ağrı olmak üzere anksiyete, sevinç gibi emosyonel durumlar ve annede mevcut olan hastalıklardır. Bu nedenle çalışmamıza bilinen hastalığı olan gebeleri dâhil etmedik. Bebekte doğumsal temel stres faktörü olarak hipoksi ve travma rol oynamaktadır. Bu nedenle tüm bebeklerin doğum sonrası kan gazı parametreleri değerlendirildi ve hipoksi maruziyeti de çalışmadan dışlama kriteri olarak belirlendi.

Çalışmaya alınan gebelerin temel stres belirleyicileri karşılaştırıldı. Tüm doğum şekillerinde çalışmaya katılan annelerin işlem süresince takip edilen kan basıncı, kalp hızı, pulse-oksimetre ile takip edilen periferik oksijen saturasyonlarının benzerlik gösterdiği saptandı. Yenidoğanın değerlendirilmesinde göz önüne alınan APGAR skorları ve kan gazı parametrelerinde de istatistiksel farklılık saptanmadı.

Anne yaşının da fetüs üzerinde etkili olduğu bilinmektedir. Erken doğum, gelişme geriliği gibi fetüs üzerinde ek stres faktörleri oluşturabileceği, hatta ileriki yaşamı için çeşitli hastalıklarda etkin rol oynadığı bildirilmiştir (63). Bizim çalışmamızda gebelik için uygun yaş aralığına sahip anneler çalışmaya dahil edilmiş olup, genel anestezi ile sezaryen uygulanan annelerin ortalama yaşı $25,60 \pm 2,98$, normal spontan vajinal doğum yapan annelerin ortalama yaşı $26,25 \pm 3,50$, spinal anestezi ile sezaryen uygulanan yapan annelerin yaşı $25,70 \pm 3,22$ olarak saptandı. Gebelerin yaşları karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık önemsiz olarak bulundu ($p > 0,05$).

Doğumda stresin vücutta oluşturduğu yanıtlar birçok çalışmada incelenmiştir. Kökçü⁶¹ ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada doğumsal stresin bir ölçütü olarak vajinal ve sezaryen ile doğum yapan annelerde kortizol ve prolaktin düzeyleri incelenmiştir. Bu çalışmada doğumsal stres için kortizolün prolaktinden daha duyarlı olduğu belirtilmiş ve kortizol düzeyi yüksek saptanan vajinal doğumların sezaryen ile olan doğumlara göre daha

fazla maternal ve fetal stres oluşturduğu rapor edilmiştir. Zenciroğlu(62) ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada ise ACTH, kortizol ve glukoz düzeyleri ile doğum şekilleri arasında ki ilişki araştırılmıştır. Bu çalışmada da benzer şekilde normal doğum ile doğan bebeklerin ACTH, kortizol seviyeleri yüksek bulunmuş ve bu bebeklerin daha çok postnatal strese maruz kaldığı bildirilmiştir. Ancak kan glukoz düzeyleri arasında anlamlı farklılık bulunamadığı gösterilmiştir. Kandemir (64) ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da benzer sonuçlara varılmıştır. Çırpan(65) ve arkadaşları ise doğum şekillerine göre umbilikal kord kanında serum lipit düzeylerini incelemişlerdir. Bu çalışmada trigliserit ve HDL düzeyleri normal doğum yapan grupta yüksek saptanırken, kortizol düzeyi bakılmadığı için bu durum kortizolle ilişkilendirilememiştir. Ancak önceki çalışmalar gösterilerek stresin normal doğumda daha fazla olması nedeniyle yağ asitlerinin yükselebileceği öne sürülmüştür. Anne ve bebeğin doğumda stres maruziyetinin ölçülmesinde bir başka yol da oksidatif stres belirleyicileridir. Malonaldehit bazı çalışmalarda anne ve bebeğin oksidatif strese maruziyetini ölçmek için kullanılmıştır. Macotta (66) ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, normal spontan vajinal yolla doğan bebeklerin kord kanındaki malonaldehit düzeylerinin, sezaryen ile doğan bebeklerin malonaldehit düzeylerinden daha yüksek olduğu rapor edilmiştir. Yiğit (67) ve arkadaşları da yaptıkları çalışmada benzer sonuçlar bildirmişler ve bu durumun normal vajinal doğumun stresi arttırmasından kaynaklanabileceğini öne sürmüşlerdir. Kart(68) ve arkadaşlarının farklı doğum tiplerinde oksidatif stresi araştırmak amacıyla yaptığı çalışmada ise glutasyon ve malonaldehit düzeyleri karşılaştırılmıştır. Çalışmada glutasyon düzeyleri arasında istatistiksel fark olmamasına rağmen malonaldehit düzeyleri normal doğum yapan grupta yüksek olarak bulunmuş. Bu sonuç lipid peroksidasyonunun ve oksidan stresin en az olduğu doğum şeklinin epidural anestezi ile sezaryen yöntemi olduğunu göstermektedir. Biz de çalışmamızda farklı doğum yöntemleri üzerinde oksidatif stresi değerlendirebilmek için, TAK, TOS, OSI, PON-1 ve aril esteraz düzeylerini araştırdık.

TAK vücudun oksidatif stresle baş etmede ne düzeyde olduğunu gösteren bir parametredir. Dolayısıyla membran ve diğer hücre komponentlerinin oksidan zarardan ne derece etkilendiğini belirler. Bu nedenle TAK ve TOS düzeylerinin serumda ölçülmesiyle vücutta salınan antioksidanların oksidatif strese karşı oluşturabildiği kümülatif etki ortaya konabilir. Çakmak (69) ve arkadaşları bu enzimlerin eksersizle ilişkisini incelemiş ve oksidatif stres kaynağı olan eksersiz bu enzimleri yükselttiğini göstermişlerdir.

Karaciğerde iskemi reperfüzyon hasarını inceleyen bir çalışmada ise Terzi (70) ve arkadaşları da bu enzimlerin iskemi sonrası artmış olan oksidatif strese karşı yükseldiğini tespit etmiştir. Mutlu (71) ve arkadaşlarının genel anestezi ile sezaryen ve normal spontan vajinal doğum yapan anne ve bebeklerinde yaptıkları çalışmada venöz kanda TOS, TAK ve OSI değerlerini incelemişler ve genel anestezi ile sezaryen doğumlarda annenin ve yenidoğanın daha yüksek oksidatif stres parametrelerine sahip olduğunu saptamışlardır. Buradan yola çıkarak bu grubun daha yüksek oksidatif strese maruz kaldığını ve strese cevap olan antioksidan mekanizmaların ise yetersiz olduğunu öne sürmüşlerdir. Bizim çalışmamızda TOS, TAK ve OSI değerleri spinal anestezi ve genel anestezi ile sezaryen uygulanan gebelerin ve normal spontan vajinal yolla doğum yapan gebelerin işlem öncesi ve sonrası venöz kan ve bebeklerin kord kanından alınan kan örneklerinde araştırıldı. Annelerin TAK değerleri işlem öncesi ve sonrası ve gruplar arasında istatistiksel farklılık göstermezken, bebekler arasında da aynı durum söz konusuydu. Ancak TOS ve OSI parametreleri, işlem öncesi ve sonrası kıyaslandığında genel anestezi ile sezaryen uygulanan gebelerde istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu. Her iki değer genel anestezi ile sezaryen uygulanan gebelerde işlem sonrası anlamlı şekilde düşük olarak saptandı. Bebeklerin kord kan örneklerinde ise TOS ve OSI parametreleri açısından gruplar arasında anlamlı farklılık mevcuttu. TOS ve OSI değerleri en düşük olarak spinal anestezi ile sezaryen uygulanan gebelerin bebeklerinde ($4,34 \pm 4,79$ $3,42 \pm 3,02$) sonra sırasıyla normal vajinal doğum ($6,01 \pm 5,27$ $4,39 \pm 3,36$) ve genel anestezi ile sezaryen uygulanan grupta ($9,96 \pm 5,01$ $7,29 \pm 5,20$) olarak saptandı. Gebelerin TAK değeri değişmezken genel anestezi grubunda TOS ve OSI değerinin işlem sonrası anlamlı derecede düşmesi anestezinin anne üzerinde ki stresi azaltmış olabileceği şeklinde yorumlandı. Ancak spinal anestezi ile sezaryen uygulanan bebeklerin TOS ve OSI değerlerinin diğer gruplardan daha düşük olması ise hem anestezi ve analjezi ile annede azalan stresin yenidoğana bir yansımaya olabileceği hem de normal spontan vaginal doğumda eğer doğumun tüm aşamaları fizyolojik seyrinde giderse bebeğe dengelenemeyecek bir stres yükü oluşturmayacağını düşündürdü.

Paraoksanazın (PON1) son çalışmalarda LDL oksidasyonundan korumasında ve LDL oksidasyonu ile oluşan toksik metabolitlerin aktivitesinin azaltılmasında, HDL ile ilişkili olan PON1' in HDL üzerine katalizör etkisinin olabileceği öne sürülmüştür (72). Safleştirilmiş PON1'in HDL oksidasyonu üzerine, konsantrasyon bağımlı inhibe edici

etkisi incelenmiş, serum PON1 miktarının artmasıyla, HDL'nin oksidasyona karşı direncini arttığı ve antioksidan etki gösterdiği bildirilmiştir (73). Yani PON1 aktivitesi HDL'ne bağlı olduğu için *invivo* serumda PON1'in başlıca görevi HDL'ni oksidatif stresin zararlı etkilerinden korumaktır (74). Durrington ve arkadaşları çalışmalarında PON1'in LDL'nin lipid peroksidasyonunu engellemede yüksek oranda etkili olduğunu gözlemlemişlerdir (75). PON1'in antioksidan etkinliği organofosfatlar düzeyinde de araştırılmış ve asetilkolini yıkan kolinesterazların güçlü inhibitörü olduğu ve ardışık nöron stimülasyonu ile sinaptik bileşelerde asetilkolin birikimine yol açtığı saptanmıştır (76). Arilesteraz aktivitesi PON1 aktivitesindeki değişikliklerden bağımsız, esas protein konsantrasyonunun göstergesi olarak kabul edilebilir. Mackness ve arkadaşları serumun saflaştırılması sırasında apo A-I'in paraoksonazdan ayırımının zor olması, ikisinin sıkı ilişkili olduğunu düşündürmüş ve HDL kolesterol tayini sırasında lipoprotein fraksiyonunda arilesteraz aktivitesine rastlamışlardır. Sutherland ve arkadaşları diyetel faktörlere karşı antioksidan yanıtta da PON1'in etkisini göstermişlerdir. Önemli antioksidan özelliğe sahip PON1 alzheimer, transplantlı hastalar, parkinson, amiloidoz gibi inflamatuvar cevabın gözlemlendiği, antioksidan mekanizmaların yetersiz kaldığı daha birçok patoloji de PON1 aktivitesi düşük olarak belirlenmiştir (78–81). Bu enzimler son çalışmalarda gebeler üzerinde de araştırılmıştır. Baker ve arkadaşlarının (82) yaptığı çalışmada PON1 aktivitesi preterm doğum eylemi olan gebelerde, normal eyleme göre daha düşük bulunmuş ve preterm eylemde PON1 rolünün daha geniş çalışmalarla saptanabileceği belirtilmiştir. Min (83) ve arkadaşlarının çalışmasında ise annede PON1 genetik polimorfizmi ile normal aktivitesini yitirmesi sonucu oksidatif stresin arttığı ve düşük doğum ağırlığı geliştiği gösterilmiştir. Ferré (84) ve arkadaşları ise gebelik boyunca antioksidan olan C vitamini desteği verilen annelerde PON1 üzerine olumlu etki oluşturularak preeklamsi gibi ek stres faktörlerinin azaltılabileceğini bildirmişlerdir. Vlachos (85) ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise normal spontan vajinal doğum, elektif sezaryen, acil sezaryen ve uzamış doğum eylemi olan normal vajinal doğum yapan anneler ve bunların bebeklerinde PON1 ve TAK düzeyleri incelenmiştir. Çalışmada işlem öncesi annenin venöz kanından alınan örneklerle doğum sonrası kord kanından alınan örnekler karşılaştırılmıştır. Uzamış eylem ve acil sezaryen grubunda PON1 ve TAK düzeyleri düşük olarak saptanmıştır. Bu durum uzamış eylem ve acil sezeryanda serbest radikal üretiminin artmış olabileceği lehine yorumlanmış, ayrıca tüm sezeryan ile doğan bebeklerin kord

kanında saptanan düşük PON1 aktivitesinin de, kord kanında düşük serum lipid seviyeleri nedeni ile olabileceği öne sürülmüştür. Sonuç olarak normal spontan vaginal doğum ile doğan bebeklerin sezeryan ile doğanlara oranla daha yüksek anti-aterojenik enzim aktivitesine sahip oldukları kanaatine varıldığı rapor edilmiştir. Bizim çalışmamızda doğum öncesi ve sonrası gebelerden alınan venöz kan örnekleri kendi aralarında değerlendirilirken, kord kanları da ayrı olarak değerlendirmeye alındı. Genel anestezi ile sezaryen uygulanan gebelerin işlem sonrası PON1 aktivitesinde artış izlenirken, normal spontan vaginal doğum ve spinal anestezi ile sezaryen uygulanan grupta işlem sonrası PON1 aktivitesinde düşüş saptandı (Tablo 11). Bu durum istatistiksel olarak incelendiğinde spinal anestezi ile sezaryen grubunda PON1 aktivitesi açısından anlamlı düşüş izlenirken ($p=0,011$), normal spontan vajinal doğumda düşüş istatistiksel olarak önemsizdi. Ayrıca gruplar arasındaki aktivite düzeyleri incelendiğinde PON1 aktivitesi işlem sonrası genel anestezi grubunda, spinal anestezi grubuna oranla anlamlı derecede yüksekti ($p=0,005$). Genel anestezi grubu PON1 değerleri normal doğum yapan gruba oranla daha yüksek olmasına karşın farklılık istatistiksel olarak önemsizdi. Bebeklerden alınan kord kanlarında araştırılan PON1 değerleri arasındaki fark ise istatistiksel olarak önemsiz olmakla birlikte, genel anestezi grubunda en düşük, spinal anestezi grubunda ise en yüksek düzeylerde izlendi (Tablo 13). Çalışmamızda arilesteraz açısından gruplar arasında farklılık saptanmadı. Vlachos (85) ve arkadaşlarının çalışmasından farklı olarak genel anestezi ile sezaryen uygulanan gebelerin PON1 aktiviteleri daha yüksek saptanması bizim çalışmamızda işlem öncesi ve sonrası değerlerin ikisinin de venöz kan örneklerinden çalışılmasından kaynaklanabileceğini düşündürmektedir. Genel anestezi ile sezaryen uygulanan annelerin PON1 aktivitesinin yüksek olması genel anestezi ile iyi bir induksiyon ve entübasyon sayesinde iyi oksijenizasyon sağlanması lehine yorumlanabilir. İyi bir oksijenizasyona yanıt olarak antioksidan aktivitede artışın olası mekanizma olabileceği kanaatine varıldı. Bu durumun bir başka nedeni de acil sezeryan ve uzamış doğum eylemi gibi durumların çalışmaya dahil edilmeyişi olabilir. Ancak kord kanlarında yapılan karşılaştırılmada genel anestezi alan grubun Vlachos (85) ve arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde düşük izlenmesi ise bahsedildiği gibi kord kanında ki düşük serum lipid seviyesi ile ilgili olabileceğini düşündürdü. Çalışmamızda lipid düzeyleri taranmadığı için bu sonuca refere edilen çalışmadan varıldı (65,85). Bu durum ise normal spontan vaginal

yolla doğan bebeklerin antioksidan ve antiaterojenik aktivitesinin daha hızlı adaptasyon sağlayarak gelişebileceğini düşündürmektedir.

SONUÇ

Çalışmamızın sonucu normal spontan vajinal doğumun, ek risk faktörü bulunmayan gebelerde spinal anestezi ve genel anestezi ile sezaryen doğumlara oranla daha çok stres faktörü oluşturduğunu düşündürmektedir. Bu sonuç Kökçü, (61) Kandemir(61), Çırpan (65) ve Kart'ın(68) sonuçları ile benzerlik taşımaktadır. Spinal anestezi uygun medikasyonla yapıldığında azalmış ağrı ve ajitasyon sayesinde stresten koruyucu etki gösterebilir. Aynı durum amnezi etkisinin eklenmesi ile genel anestezi için de geçerli olabilir. Ancak unutulmamalıdır ki uygun endikasyon ve yeterli tecrübe olmadığı durumlarda anestezi de ek risk faktörü oluşturabilir. Bunun yanı sıra normal spontan vajinal yolla doğumda Çırpan (65) ve arkadaşlarının çalışmasında olduğu gibi kord kanında lipit düzeyleri artmaktadır. Bu durum koruyucu sistem olarak antioksidan aktiviteyi sağlamada önemli olabilir. Fizyolojik olan yol da budur. Optimal şartlarda stres fetüsteki sistemlerin matürasyonu için gerekli olabilir. Bütün bu parametreler göz önüne alındığında, normal doğumun anestezi ile desteklenmesi hem fizyolojik yolu bozmayarak fetüsün adaptasyonunu kolaylaştırabileceği, hem de annenin doğuma bağlı oksidatif stresini azaltma da faydalı olabileceğini düşünmekteyiz. Bu ve benzeri çalışmaların geniş gruplarda, daha kapsamlı yapılması, riskli gebeliklerin takibinde oksidatif parametrelerin önemini belirlemede önem arz etmektedir ve belki de seçilecek doğum yolunun seçiminde yol gösterici olabilir.

KAYNAKLAR

- 1- Uzun H, Uludağ S, Güralp O, Topçuoğlu A. Gebelikte Oksidatif Stres ve Stres Bulguları. Jinekoloji ve Obstetrik Dergisi 2008; 22(1):3-14.
2. Chopineau J, Sommier MF, Sautou V: Evaluation of free radical production in an ischemia-reperfusion model in the rabbit using a tourniquet. J Pharm Pharmacol 1994; 46:519-520.
3. Andreoli SP: Reactive oxygen molecules, oxidant injury and renal disease. *Pediatr Nephrol* 1991; 5:733-742.
4. Poli G: Liver damage due to free radicals: *Br Med Bulletin* 1993;49: 604-620.
5. Sies H: Role of reactive oxygen species in biological processes. *Klin Wochenschr* 1991;69: 965-968.
6. Schoenberg MH, Beger HG: Reperfusion injury after intestinal ischemia. *Critical Care Med* 1993;21: 1376-1386.
7. Kart A, Çelik Ç, Tuncer S, Acar A, Pirbudak L, Çapar M, Akyürek C. Farklı Doğum Tiplerinde Anne ve Yeni Doğan Bebeklerinde Oksidan Stres. *T Klin Jineköl Obst* 2001, 11:136-141
8. Shnider SM, Levinson G. Anesthesia for obstetrics in . *Anesthesia* 1994; 2031-76.
9. Gambling DR. A comparative study of patient controlled epidural analgesia during labor. *Can J Anaesthesia* 1988; 35:249-54.
10. Bilgili G, Dizdärer C, Kalkan S, Köse S, Kara Ö, Öztürk E. ve ark. Perinatal döneme ait faktörler ile kordon kanı malondialdehit konsantrasyonu ilişkisi. *Ege Pediatri Bülteni* 2005; 12 (1):7-12.
11. World Health Organisation. Prevention of perinatal morbidity and mortality. Geneva: WHO;1969 Public Health Papers 4
12. Demir N. Normal Doğum. In: Beksaç MS, Demir N, Koç A, Yüksel A (eds). *Obstetrik Maternal-Fetal Tıp ve Perinatoloji*. Ankara: Medical Network, 2001:1258-1298

13. Speert H. Obstetri ve jinekoloji: tarih ve ikenografi, San Francisco: Normal publishing, 1994: 270-281
14. De Charney AH, Nathan L. Cesarean Section In: Current Obstetric and Gynecologic Diagnosis and Treatment. 2003; 518-529.
15. Creasy RK, Resnik R. Maternal Fetal Medicine, Third Edition. Philadelphia: WB Saunders Company, 1994:482.
16. Cunningham G, Macdonald PC, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC: Williams Obstetrics, Physiology of Pregnancy 19th Edition. Norwalk: Prentice Hall, Inc, 1993:81-246.
17. Speroff K, Glass RH, Kase NG: Clinical Gynaecologic Endocrinology and Infertility. Prostaglandins. 5th Edition. Maryland: Williams and Wilkins, 1994: 291-317.
18. Sokol RJ, Brindley BA: Practical diagnosis and management of abnormal labor. In; Scott JR, Disasia PJ, Hammad CB, Spellacy WN editors. Danforth's Obstetrics and Gynaecology. 6th Edition. Philadelphia: S.B. Lippincott Company, 1990:585-638.
19. Ersoy İ. Türkiye Klinikleri Kadın Doğum. 1.Baskı Ankara: Ortadoğu Reklam ve Yayıncılık A.Ş. Türkiye Klinikleri, 2000:84-86.
20. Schneider K. T. M, Lüftner D, Rath W: Efficacy and safety of a second trimester, prostaglandin labor induction schedule. J. Perinat. Med 22; 398-407.
21. Russel K.P, Biswas MK: The Course and Conduct of Normal Labor and Delivery. In; Pernoll ML, Current Obstetrics An Gynecologic Diagnosis and treatment. 7th edition. Kansas City: Appleton and Lange, 1991; 204- 205:198-224.
22. <http://tipeu.cumhuriyet.edu.tr/Donem3/KomiteVEndokrinveUremeSistemleri/KadinDogum/AliYANIK/NormalDogum.ppt>
23. Bilir A, Şentürk Y, Doğum Eylemi ve Vajinal Doğum Ağrısının Giderilmesi Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci 2006, 2(19):32-36
24. Bobak J. M, Jensen M. D. Essential of Maternity Nursing The Nurse and The Childbearing Family. 2.ed. Toronto: The C.V. Mosby Company, 1987: 365-368.
25. Lagrew D.C. Jr, Morgan M.A. Decreasing the cesarean section rate in a private hospital succes without madated clinical changes. Am J Obstet Gynecol 1996; 174:184-191.

26. Dunn L.J. Cesarean section and other obstetric operations. İn; Danforth DN, Scott JR. *Obstetric Gynecology*. Philadelphia: J B Lipincott Company, 1986: 737-754.
27. Ackerman, B.D, Felberbaum M. J: Cesarean Section birth as a fetal stress. *Clin. Res* 1977; 25:87A,
28. Case, B.D, et al: Cesarean section and it's place in modern obstetric practice. *Br. J. Obstet. Gynecol* 1971;78
29. Cunningham FG, Mac Donald PC, Gant NF. Cesarean delivery and cesarean hysterectomy. İn; *Willams Obstetric*, 1997:509-533.
30. Ersoy İ. Türkiye Klinikleri Kadın Doğum. 1.Baskı Ankara: Ortadoğu Reklam ve Yayıncılık A.Ş. Türkiye Klinikleri, 2000:208-210.
31. Martin JA, Hamilton BE, Suttton PD, Ventura SJ, Menacker F. Births: Final data for 2002. *Natl Vital Stat Rep* 2003 17; 52 (10) :1-113.
32. http://tip.erciyes.edu.tr/Ders_Notlari/Cerrahi_Tip/Anesteziyoloji/Fatih_Ugur/Dr.Fatih%20U%C4%9EUR%20Kad%C4%B1n%20Do%C4%9Fum%20D%C3%B6nem%20IV.doc
33. Demir SC, Balcıoğlu O, Atay Y, Evküre C, Kadayıfçı O. Doğum Anestezisi ve Analjezisi. *Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 1999; Cilt 6 (1):1-4
34. Abuja P.M, Albertini R. Methods for monitoring oxidative stress, lipid peroxidation and oxidation resistance of lipoproteins. *Clinica Chimica Acta*, 2001; 306:1-17
35. Word RJ, Peters TJ. Free radicals. Kaplan LA, Pesce AJ editors. *Clinical chemistry*. 3th Ed. Mosby Year Book, Inc. 1996; 765-777.
36. Yeum K-J, Russell M.R, Krinsky I.N, Adlini G. Biomarkers of antioxidan capacity in hydrophilic and lipophilic compartments of human plasma. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 2004;430: 97-103.
37. Dormandy T L. An approach to free radicals. *Lancet*, 1983;322:1010-1013.
38. Kaynak K. Akciğer kanserinde oksidatif hasarın rolü. *Solunum*, 2002;4(4);468-473
39. Halliwell B, Gutteridge JM. *Free radicals in biology and medicine*. 2th Ed. Oxford: Clarendon Pres, 1989.125

40. Clarkson P.M, Thompson H.S. Antioxidants: What role do they play in physical activity and health? *Am J Clin Nutr*, 2000;72:637-46
41. Halliwell B, Gutteridge JMC. Oxygen toxicity, oxygen radicals, transition metals and disease. *Biochem J*, 1984;219:1-14
42. Halliwell B, Gutteridge JMC. Role of Free Radicals and Catalytic Metal Ions in Human Disease: An overview. *Methods Enzymol*, 1990; 49(3): 577-587
43. Young I.S, Woodside J.V. Antioxidants in health and disease, *J Clin Pathol*, 2001; 54:176-186
44. Urso ML, Clarkson MP. Oxidative stress, exercise, and antioxidant supplementation. *Toxicology*, 2003; 189: 41-54
45. Church DF, Pryor WA. Free Radical chemistry of cigarette smoke and its toxicological implications. *Environ. Health Perspect*, 1985; 64: 111-126
46. Babior BM (2000) Phagocytes and oxidative stress. *The American Journal of Medicine* 109(1):33-44.
47. Temel tip bilimleri, Biyokimya semineri (GATA)
48. Erel O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radicalcation. *Clin Biochem* 2004;37:277-285.
49. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem* 2005;38:1103-11.
50. Yumru M, Savas HA, Kalenderoglu A, Bulut M, Celik H, Erel O. Oxidative imbalance in bipolar disorder subtypes: a comparative study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2009 Aug 31;33(6):1070-1074.
51. Kosecik M, Erel O, Sevinc E, Selek S. Increased oxidative stress in children exposed to passive smoking. *Int J Cardiol* 2005;100:61-64.
52. Harma M, Erel O Increased oxidative stress in patients with hydatidiform mole. *Swiss Med Wkly* 2003; 133:563-536).
53. Mackness MI. Possible medical significance of human serum paraoxonase 1989: 202-

54. Mackness MI, Arrol S, Durrington PN. Paraoxonase prevents accumulation of lipoperoxides in low-density lipoprotein. *FEBS Lett* 1991;286: 152–54.
55. Mackness MI, Mackness B, Durrington PN, Connelly PW, Hegele RA. Paraoxonase: biochemistry, genetics and relationship to plasma lipoproteins. *Curr Opin Lipidol* 1996;7: 69–76.
56. Aviram M, Rosenblat M, Billecke S, Eroglu J, Sorenson R, Bisgaier ChL, et al. Human serum paraoxonase is inactivated by oxidized low density lipoprotein and preserved by antioxidants. *Free Radic Biol Med* 1999;26:892–904.
57. Gülcü F, Gürsu MF. Paraoksonaz ve Aril Esteraz Aktivite Ölçümlerinin Standardizasyonu *Turk J Biochem*, 2003; 28(2); 45-49.
58. Mackness MI, Mackness B, Durrington PN, Connelly PW, Hegele A. Paraoxonase: biochemistry, genetics and relationship to plasma lipoprotein. *Curr Opin Lipidol*. 1996;7:69–76
59. Brushia E, Montali A, Vega GL, Grundy SM Production of recombinant proteins using multiple-copy gene integration in highcell- density fermentations of *Ralstonia eutropha*. *Biotechnol Bioeng*. 2003 Oct 5;84(1):114-20
60. Aviram M, Rosenblat M, Billecke S, Eroglu J, Sorenson R, Bisgaier CL, Newton RS, La Du BN. Human serum paraoxonase (PON1) is inactivated by oxidised low density lipoprotein and preserved by antioxidants. *Free Radic Biol Med*. 1999; 26: 892–904
61. Kökçü A, Üstün C, Çokşenim Ş, Cengiz E. Vajinal ve Sezaryen ile Olan Doğumlarda Maternal Kan ve Umbilikal Arter Kanında Prolaktin ve Kortizol Düzeylerinin Karşılaştırılması *T. Klin. Jineköl. Obst* 1991, 1:44–47
62. Zenciroğlu A, Arsan S, Koç E, Ertogan F. Yenidoğanlarda Doğum Şekliyle ACTH, Kortizol ve Glukoz Düzeyleri Arasındaki İlişki. *T Klin Pediatri* 1997, 6:60–63
63. Davis EP, Glynn LM, Waffarn F, Sandman CA. Prenatal maternal stress programs infant stress regulation. *J Child Psychol Psychiatry*. 2010 Sep 20. doi: 10.1111/j.1469-7610.2010.02314.x. [Epub ahead of print]
64. Kandemir H, Belet N, Aydın M, Küçüköyük Ş. Elektif sezeryan ve normal vajinal yolla doğan bebeklerde ACTH, Kortizol, büyüme hormonu, prolaktin ve kan glukoz

- düzeylelerinin karşılaştırılması, *Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Dergisi* 2001;18: 30–35
- 65-Çırpan T, Akercan F, Akman L, Terek MC, Yılmaz H, Dinçer Ö. Doğum Şeklinin, Maternal Ve Umbilikal Kord Serum Lipid Düzeylerine Etkisi *Ege Tıp Dergisi* 2005;44 (1) : 17–20.
- 66- Mocatta TJ, Winterbourn CC, İnder TY, Darlow BA. The effect of gestational age and labour on markers of lipid and protein oxidation in cord plasma. *Free Radic Res* 2004; 38 (2):185–191.
- 67-Yiğit Ş, Yurdakul M, Kılıç K, et al. Serum malondialdehyde concentration as a measure of oxygen free radical damage in preterm infants. *Türk J Pediatr* 1998; 40:177-183.
- 68- Kart A, Çelik Ç, Tuncer S, Acar A, Pirbudak L, Çapar M, Akyürek C. Farklı Doğum Tiplerinde Anne ve Yeni Doğan Bebeklerinde Oksidan Stres. *T Klin Jineköl Obst* 2001; 11:136–141
- 69- Çakmak A, Zeyrek D, Kürkcü R, Ataş A, Çimen E, Ocak AR, Erel Ö. Amatör Adölesan Sporcuların Sistemik Oksidan-Antioksidan Durumlarının Değerlendirilmesi. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2009;29(2):367-374
- 70- Terzi A, Yıldız F, Çoban S, Taşkın A, Bitiren M, Aksoy N. Karaciğer İskemi Reperfüzyon Hasarı Yapılan Sıçanlarda *Urtica dioica*'nın Karaciğer Üzerine Koruyucu Etkisi. *Düzce Tıp Dergisi* 2010; 12(1):43–47
- 71- Mutlu B, Aksoy N, Çakır H, Çelik H, Erel Ö. Doğum Şeklinin Oksidan ve Antioksidan Sistemler Üzerine Etkisi.
www.danoneenstitusu.org.tr/pdf/Birgul_Mutlu_en_ iyi_bildiri_3.pdf
- 72-Humbert, R. , D.A. Adler, C.M. Disteche, C. Hassett, C.J. Omiecinski, and C.E. Furlong The molecular basis of the human serum paraoxonase activity polymorphism. *Nature Genet* 1993;3: 73-76
- 73-Hegele RA, Brunt JH, Connelly PW. A polymorphism of the paraoxonase gene associated with variation in plasma lipoproteins in a genetic isolate. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1995;15:89-95

- 74-Berliner JA, Navab M, Fogelman AM, et al. Atherosclerosis: basic mechanisms. Oxidation, inflammation, and genetics. *Circulation* 1995;91:2488–2496.
- 75-Durrington PN, Mackness B, Mackness MI. The hunt for nutritional and pharmacological modulators of paraoxonase [Editorial]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:1248-1250
- 76-Costa TG, Cole LG, Furlong CE, Polymorphisms of paraoxonase (PON1) and their significance in clinical toxicology of organophosphates. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2003;41(1):37-45. Review
- 77-Sutherland WH, Walker RJ, de Jong SA, van Rij AM, Phillips V, Walker HL. Reduced postprandial serum paraoxonase activity after a meal rich in used cooking fat. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999;19: 1340–1347
- 78-Paragh G, Balla P, Katona E, Seres I, Egerhazi A, Degrell I, Serum paraoxonase activity changes in patients with Alzheimer's disease and vascular dementia.. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2002 Apr;252 (2):63-67
- 79-Steinberg D, Clinical trials of antioxidants in atherosclerosis: are we doing the right thing? *Lancet* 1995;346:36-38
- 80-Clarimon J, Eerola J, Hellstrom O, Tienari PJ, Singleton A, Paraoxonase 1 (PON1) gene polymorphisms and Parkinson's disease in a Finnish population.. *Neurosci Lett.* 2004 Sep 2;367(2):168-70
- 81-Delgado Alves J, Ames PR, Donohue S, Stanyer L, Nourooz-Zadeh J, Ravirajan C, Isenberg DA, Nourouz-Zadeh J. Antibodies to highdensity lipoprotein and beta2-glycoprotein I are inversely correlated with paraoxonase activity in systemic lupus erythematosus and primary antiphospholipid syndrome, *Arthritis Rheum.* 2003 Jan;48(1): 284
- 82- Baker AM, Haeri S, Klein RL, Boggess K. Association of midgestation paraoxonase 1 activity and pregnancies complicated by preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2010 Sep;203(3):246.
- 83- Min J, Park H, Park B, Kim YJ, Park J, Lee H, Ha E, Park E, Hong YC. Paraoxonase gene polymorphism and vitamin levels during pregnancy: Relationship with maternal

oxidative stress and neonatal birthweights. *Reproductive Toxicology* 2006;22 (3):418-424

84-Ferré N, Camps J, Fernández-Ballart J, Arija V, Murphy MM, Marsillach J, Joven J. Longitudinal changes in serum paraoxonase-1 activity throughout normal pregnancy. *Clin Chem Lab Med.* 2006;44(7):880–882.

85-Vlachos GD, Bartzeliotou A, Schulpis KH, Partsinevelos GA, Lazaropoulou C, Papadima C, Papastamataki M, Antsaklis A, Papassotiriou I. Maternal-neonatal serum paraoxonase 1 activity in relation to the mode of delivery. *Clinical Biochemistry* (2006;39 (9): 923–928.