

**UNIVERZITET U BEOGRADU
MEDICINSKI FAKULTET**

Dr Nemanja D. Dimić

**PREDIKTORI NIVOVA OKSIDATIVNOG STRESA
U CARSKOM REZU U ZAVISNOSTI OD TIPA
PRIMENJENE ANESTEZIJE**

Doktorska disertacija

Beograd, 2026. god

**UNIVERZITET U BEOGRADU
MEDICINSKI FAKULTET**

Dr Nemanja D. Dimić

**PREDIKTORI NIVOVA OKSIDATIVNOG STRESA
U CARSKOM REZU U ZAVISNOSTI OD TIPA
PRIMENJENE ANESTEZIJE**

Doktorska disertacija

Beograd, 2026. god

**UNIVERSITY OF BELGRADE
FACULTY OF MEDICINE**

Dr Nemanja Dimić

**PREDICTORS OF OXIDATIVE STRESS
DURING CESAREAN SECTION ACCORDING
TO THE TYPE OF ANESTHESIA**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2026.

Mentor doktorske disertacije:

Doc. dr Marina Stojanović, dr sci. med. Centar za anesteziologiju i reanimatologiju, Klinički centar Srbije

Komentori doktorske disertacije:

Doc. dr Gorica Marić, dr sci. med. Institut za epidemiologiju, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

N.sav. Zorana Oreščanin Dušić, dr sci. med. Institut za biološka istraživanja „Siniša Stanković“, Univerzitet u Beogradu

Članovi komisije:

Prof. dr Nebojša Lađević, dr sci. med. predsednik, Centar za anesteziologiju i reanimatologiju, Univerzitetski klinički centar Srbije

Prof. dr Ivana Likić-Lađević, dr sci. med. Klinika za ginekologiju i akušerstvo, Univerzitetski klinički centar Srbije

Doc. dr Dane Krtinić, dr sci. med. Klinika za onkologiju, Univerzitetski klinički centar Niš

Izuzetna mi je čast i posebno zadovoljstvo da se najiskrenije zahvalim:

Svojem mentoru, *doc. dr Marini Stojanović*, na izuzetnom mentorstvu, kontinuiranoj podršci i jasnom stručnom usmerenju tokom svih faza izrade ovog rada. Njena sposobnost da prepozna ključne probleme i usmeri istraživanje u pravom smeru bila je od presudnog značaja za njegovo konačno oblikovanje.

Komentoru, *doc. dr Gorici Marić*, na izuzetnoj metodološkoj rigoroznosti, preciznosti u naučnom pristupu i nesebičnoj pomoći u statističkoj obradi i interpretaciji rezultata. Njena posvećenost detaljima značajno je doprinela kvalitetu ovog istraživanja.

Naučnom savetniku dr Zorani Oreščanin Dušić, na stručnoj podršci i pomoći u razumevanju kompleksnih bioloških i eksperimentalnih aspekata rada, kao i na konstruktivnim sugestijama koje su obogatile ovaj rad i doprinele njegovoj naučnoj vrednosti.

Članovima komisije:

Prof. dr Nebojši Lađeviću,

Prof. dr Ivani Likić-Lađević,

Doc. dr Danu Krtniću,

na ukazanom poverenju, stručnim komentarima i vremenu koje su posvetili evaluaciji ovog rada.

Svojim učiteljima i profesorima, koji su svojim znanjem, posvećenošću i ličnim primerom utabali put mom profesionalnom i akademskom razvoju.

Svim zaposlenim u *Kliničko-bolničkom centru „Dr Dragiša Mišović – Dedinje“*, na pomoći prilikom izrade disertacije, kao i tokom zajedničkog rada.

Na kraju, najdublju i posebnu zahvalnost upućujem *svojoj porodici — supruzi Ivani, ćerki Katarini i sinu Matiji, kao i svojim roditeljima Vesni i Dejanu i sestrama Ivani i Bogdani* — na bezgraničnoj ljubavi, strpljenju i podršci tokom svih godina mog školovanja i rada. Njihova vera u mene, razumevanje i snaga koju mi svakodnevno pružaju bili su moj najveći oslonac i motivacija da istrajem i ostvarim ovaj cilj.

Ovaj rad je, u velikoj meri, i njihov.

Takođe se zahvaljujem koautorima radova koji su proizašli kao rezultat istraživanja u okviru ove doktorske teze jer su učestvovali u:

1. Kreiranju koncepta teze: *doc. dr Marini Stojanović, prof. dr Predragu Stevanoviću;*
2. Prikupljanju podataka: *kl. ass Marini Boboš, kl.ass Irini Nenadić i kl. ass Marku Đuriću;*
3. Formalnoj analizi: *n.sav. dr Zorani Oreščanin Dušić, v.n.sar. dr Teodori Vidonji Uzelac, msc Tanji Grahovac;*
4. Istraživanju: *doc. dr Marini Stojanović, doc. dr Gorici Marić, n.sav. dr Zorani Oreščanin Dušić;*
5. Metodologiji: *doc. dr Marini Stojanović, doc. dr Gorici Marić;*
6. Superviziji: *kl.ass Slađani Mihajlović; prof. dr Predragu Stevanoviću;*
7. Pisanju - originalni nacrt: *doc. dr Marini Stojanović, doc. dr Gorici Marić;*
8. Pisanju - recenzija i uređivanje: *doc. dr Marini Stojanović, doc. dr Gorici Marić, n.sav. dr Zorani Oreščanin Dušić.*

PREDIKTORI NIVOA OKSIDATIVNOG STRESA U CARSKOM REZU U ZAVISNOSTI OD TIPA PRIMENJENE ANESTEZIJE

SAŽETAK

Uvod: Carski rez predstavlja jednu od najčešćih operativnih procedura u akušerstvu. Hirurški stres, promene u tkivnoj perfuziji i primena anestetika mogu dovesti do povećane produkcije reaktivnih kiseoničnih vrsta i razvoja oksidativnog stresa. Tip anestezije može imati značajan uticaj na intenzitet oksidativnog odgovora organizma, ali faktori koji predviđaju promene u biomarkerima oksidativnog stresa tokom carskog reza nisu u potpunosti razjašnjeni.

Cilj ovog istraživanja bio je da se ispita uticaj tipa anestezije na promene u biomarkerima oksidativnog stresa tokom carskog reza i da se identifikuju klinički i laboratorijski prediktori promena u nivou oksidativnog stresa.

Materijal i metode: Prospektivna kohortna studija sprovedena je u Kliničko-bolničkom centru „Dr Dragiša Mišović“ u Beogradu i obuhvatila je 101 trudnicu podvrgnutu elektivnom carskom rezu. Ispitanice su bile podeljene u dve grupe u zavisnosti od tipa anestezije: opšta anestezija (OA) i spinalna anestezija (SA). Uzorci krvi uzimani su u tri vremenske tačke: jedan sat pre operacije, u trenutku klemovanja pupčane vrpce i dva sata nakon operacije. Procena oksidativnog stresa izvršena je određivanjem aktivnosti antioksidativnih enzima (SOD, CAT, GSH-Px, GR i GST), kao i koncentracije ukupnih i neproteinskih sulfhidrilnih grupa. Statistička analiza obuhvatila je jednofaktorsku ANOVA analizu, Tukey post hoc test i modele mešovitih efekata.

Rezultati: Prosečna starost ispitanica iznosila je $33,1 \pm 0,5$ godina, bez razlike između grupa ($p=0,879$). Prosečan indeks telesne mase bio je $28,5 \pm 0,4$ kg/m² ($p=0,734$). Tokom operacije zabeležen je značajan porast nivoa kortizola i prolaktina u OA grupi ($F=21,89$; $p<0,001$ i $F=44,56$; $p<0,001$), dok u SA grupi nije bilo promena prolaktina, a kortizol je bio prolazno povišen ($F=13,36$; $p<0,001$). Nivoi glukoze značajno su porasli u trećem merenju u obe grupe (OA $F=14,28$; $p<0,001$; SA $F=6,53$; $p<0,01$). Aktivnost glutacion-S-transferaze značajno je povećana u trećem merenju u obe grupe (OA $F=20,63$; $p<0,001$; SA $F=14,16$; $p<0,001$), dok aktivnosti SOD, CAT, GSH-Px i GR nisu pokazale značajne promene. Koncentracija ukupnih sulfhidrilnih grupa značajno je porasla u OA grupi ($F=17,73$; $p<0,001$), dok je u SA grupi zabeleženo smanjenje neproteinskih SH grupa ($F=4,77$; $p<0,01$). Analiza modela mešovitih efekata pokazala je da su broj limfocita ($p<0,05$) prediktor nivoa GST, alanin transaminaza ($p<0,05$) prediktor nivoa GSH-Px, dok su gojaznost ($p<0,01$), trombofilija ($p<0,01$) i broj leukocita ($p<0,05$) prediktori aktivnosti glutacion-reduktaze.

Zaključak: Tip anestezije utiče na intenzitet sistemskog stresnog odgovora i pojedine parametre oksidativnog stresa tokom carskog reza. Rezultati ukazuju da glutationski sistem ima ključnu ulogu u regulaciji redoks ravnoteže u perioperativnom periodu, dok su gojaznost, trombofilija i inflamatorni parametri značajni prediktori promena u antioksidativnim mehanizmima.

Ključne reči: carski rez, oksidativni stres, spinalna anestezija, opšta anestezija, glutacion, antioksidativni enzimi.

Naučna oblast: Medicina

Uža naučna oblast: Epidemiologija

UDK broj: _____

PREDICTORS OF OXIDATIVE STRESS DURING CESAREAN SECTION ACCORDING TO THE TYPE OF ANESTHESIA

ABSTRACT

Background: Cesarean section is one of the most frequently performed surgical procedures in obstetrics. Surgical trauma, changes in tissue perfusion, and the use of anesthetic agents may lead to increased production of reactive oxygen species and the development of oxidative stress. The type of anesthesia may influence the magnitude of oxidative stress, but predictors of oxidative stress biomarkers during cesarean delivery remain insufficiently understood.

Objective: The aim of this study was to evaluate the influence of anesthesia type on changes in oxidative stress biomarkers during cesarean section and to identify clinical and laboratory predictors of oxidative stress.

Methods: A prospective cohort study was conducted at the Clinical Hospital Center “Dr Dragiša Mišović” in Belgrade and included 101 pregnant women undergoing elective cesarean section. Participants were divided into two groups according to the type of anesthesia: general anesthesia (GA) and spinal anesthesia (SA). Blood samples were collected at three time points: one hour before surgery, at umbilical cord clamping, and two hours after surgery. Oxidative stress was assessed by measuring the activity of antioxidant enzymes (SOD, CAT, GSH-Px, GR, and GST) and concentrations of total and non-protein sulfhydryl groups. Statistical analysis included one-way ANOVA, Tukey’s post hoc test, and mixed-effects models.

Results: The mean age of participants was 33.1 ± 0.5 years, with no significant difference between groups ($p=0.879$). The mean body mass index was 28.5 ± 0.4 kg/m² ($p=0.734$). During surgery, cortisol and prolactin levels significantly increased in the GA group ($F=21.89$; $p<0.001$ and $F=44.56$; $p<0.001$), while in the SA group prolactin remained unchanged and cortisol showed a transient increase ($F=13.36$; $p<0.001$). Glucose levels increased significantly at the third measurement in both groups (GA $F=14.28$; $p<0.001$; SA $F=6.53$; $p<0.01$). GST activity significantly increased at the third measurement in both groups (GA $F=20.63$; $p<0.001$; SA $F=14.16$; $p<0.001$), whereas SOD, CAT, GSH-Px, and GR activities did not show significant changes. Total sulfhydryl groups significantly increased in the GA group ($F=17.73$; $p<0.001$), while non-protein SH groups decreased in the SA group ($F=4.77$; $p<0.01$). Mixed-effects analysis identified lymphocyte count ($p<0.05$) as a predictor of GST levels, alanine aminotransferase ($p<0.05$) as a predictor of GSH-Px levels, and obesity ($p<0.01$), thrombophilia ($p<0.01$), and leukocyte count ($p<0.05$) as predictors of glutathione reductase activity.

Conclusion: The type of anesthesia influences the magnitude of the systemic stress response and certain oxidative stress parameters during cesarean section. The findings suggest that the glutathione system plays a central role in maintaining redox balance in the perioperative period, while obesity, thrombophilia, and inflammatory markers represent significant predictors of antioxidant system activity.

Keywords: cesarean section, oxidative stress, spinal anesthesia, general anesthesia, glutathione, antioxidant enzymes.

Scientific field: Medicine

The branch of scientific field: Epidemiology

UDK number: _____

SADRŽAJ

1 UVOD	1
1.1 Oksidativni stres – osnovni biološki pojmovi	2
1.2 Biomarkeri oksidativnog stresa	3
1.3 Oksidativni stres u trudnoći i porođaju	4
1.4 Carski rez kao izvor oksidativnog stresa	7
1.5 Prediktori oksidativnog stresa u carskom rezu	8
1.6 Anestezija i oksidativni stres	11
1.6-1 Uticaj opšte anestezije na oksidativni stres	11
1.6-2 Kiseonična potpora i oksidativni stres	16
1.6-3 Hemodinamske promene i oksidativni stres	17
1.6-4 Neuroendokrini odgovor i oksidativni stres	18
1.7 Regionalna anestezija i oksidativni stres	19
1.8 Perioperativni bol i oksidativni stres	21
2 CILJ RADA	24
3 MATERIJAL I METODE	25
3.1 Dizajn istraživanja	25
3.2 Selekcija ispitanika	25
3.3 Instrumenti merenja i procedure	25
3.4 Statistička analiza	26
4 REZULTATI	27
4.1 Demografske i kliničke karakteristike	27
4.2 Laboratorijski parametri	34
4.3 Poređenje biohemijskih parametara povezanih sa stresom	35
4.4 Poređenje promena u biomarkerima oksidativnog stresa kroz tri merenja, između grupa	38
4.5 Prediktori promena u nivoima biomarkera oksidativnog stresa tokom tri merenja, između poređenih grupa	41
5 DISKUSIJA	42
6 ZAKLJUČAK	52
7 Literatura:	53

1 UVOD

Carski rez predstavlja jednu od najčešće izvođenih hirurških intervencija u savremenoj medicini i ima ključnu ulogu u smanjenju maternalnog i perinatalnog mortaliteta u situacijama kada postoje jasne medicinske indikacije. Tokom poslednjih nekoliko decenija zabeležen je kontinuirani porast učestalosti ove procedure širom sveta, što je dovelo do toga da carski rez postane dominantan način završetka trudnoće u mnogim zdravstvenim sistemima. Globalne epidemiološke analize pokazuju da je približno 21% svih porođaja u svetu završeno carskim rezom, što predstavlja gotovo dvostruko povećanje u odnosu na početak XXI veka. Procene zasnovane na podacima iz 169 zemalja ukazuju da se broj carskih rezova povećao sa oko 16 miliona godišnje početkom 2000-ih na gotovo 30 miliona procedura godišnje u poslednjoj deceniji. Porast učestalosti carskog reza nije ravnomerno raspoređen između različitih regiona sveta. Najviše stope zabeležene su u Latinskoj Americi i Karibima, gde carski rez čini više od 40% svih porođaja, dok su najniže stope registrovane u subsaharskoj Africi, gde pristup ovoj proceduri i dalje ostaje ograničen. Ove razlike odražavaju kompleksnu interakciju između socioekonomskih faktora, dostupnosti zdravstvene zaštite, akušerskih indikacija i organizacije zdravstvenog sistema (1). Savremene projekcije ukazuju da će globalna stopa carskog reza nastaviti da raste u narednim decenijama. Prema modelima zasnovanim na demografskim i epidemiološkim podacima, očekuje se da će do 2030. godine približno 28–29% svih porođaja u svetu biti završeno carskim rezom, što predstavlja značajan izazov za javno zdravlje i racionalno korišćenje zdravstvenih resursa (2).

Iako carski rez predstavlja životno spasavajuću intervenciju u određenim kliničkim situacijama, treba imati u vidu da se radi o velikom abdominalnom operativnom zahvatu koji je praćen izraženim fiziološkim i metaboličkim promenama. Hirurška trauma, promene u perfuziji tkiva i aktivacija inflamatornih signalnih puteva pokreću kompleksan stresni odgovor organizma koji uključuje neuroendokrine, imunološke i metaboličke mehanizme (3).

Jedan od centralnih mehanizama uključenih u ovaj adaptivni odgovor predstavlja promena redoks ravnoteže i povećana produkcija reaktivnih kiseoničnih vrsta (Eng. Reactive Oxygen Species – ROS). Oksidativni stres nastaje kada produkcija ROS prevazilazi kapacitet antioksidativnih sistema organizma da neutrališu ove molekule, što dovodi do oksidativnog oštećenja lipida, proteina i nukleinskih kiselina (4).

U kontekstu trudnoće, redoks homeostaza ima poseban značaj jer je gestacija praćena značajnim metaboličkim i hemodinamskim adaptacijama. Razvoj placente, povećana mitohondrijska aktivnost i intenzivni metabolički procesi doprinose povećanoj produkciji ROS tokom trudnoće, dok istovremeno dolazi do adaptivne aktivacije antioksidativnih mehanizama koji održavaju ravnotežu između prooksidativnih i antioksidativnih procesa (5). U kontekstu carskog reza, oksidativni stres može biti dodatno modulisan hirurškom traumom, promenama u oksigenaciji tkiva, hemodinamskim oscilacijama i primenom anestetičkih agenasa koji mogu uticati na produkciju reaktivnih kiseoničnih vrsta i aktivnost antioksidativnih sistema (6).

U perioperativnom periodu, organizam je izložen kompleksnom skupu stresora koji uključuju hiruršku traumu, hemodinamske promene, inflamatorni odgovor i metaboličke poremećaje. U ovom periodu često dolazi do nastanka perioda ishemije-reperfuzije, tokom kojeg prekomerna ili nekontrolisana produkcija ROS može dovesti do narušavanja redoks homeostaze i razvoja oksidativnog stresa. Fluktuacije u oksigenaciji, perfuziji i energetske ravnoteži mogu značajno modifikovati mitohondrijsku funkciju i intenzitet oksidativnih procesa. U anesteziologiji i perioperativnoj medicini, oksidativni stres dobija poseban značaj zbog mogućnosti njegove modulacije anestheticima, stresnim odgovorom na operaciju i promenama u tkivnoj oksigenaciji i perfuziji. Oštećenje lipida, proteina i nukleinskih kiselina, koje nastaju tokom oksidativnog stresa, imaju značajan uticaj na oporavak tkiva i klinički ishod (7). Razumevanje dinamike oksidativnog stresa tokom carskog reza ima značajnu kliničku vrednost, jer redoks disbalans može uticati na postoperativni oporavak majke, funkciju placente i adaptaciju novorođenčeta u ranom neonatalnom periodu. Zbog toga identifikacija faktora koji utiču na promene u biomarkerima oksidativnog stresa predstavlja važan korak u unapređenju perioperativnog menadžmenta u akušerskoj anesteziologiji.

1.1 Oksidativni stres – osnovni biološki pojmovi

Oksidativni stres se definiše kao poremećaj ravnoteže između produkcije ROS i kapaciteta antioksidativnih sistema da neutrališu ove reaktivne vrste. U fiziološkim uslovima, ROS se kontinuirano stvaraju kao normalni produkti ćelijskog metabolizma i imaju značajnu ulogu u održavanju normalne ćelijske funkcije i homeostaze. Zbog ovoga oksidativni stres ne predstavlja samo apsolutno povećanje ROS već nemogućnost odbrambenih mehanizama da odgovore na povećanje ROS i spreče oštećenje ćelija (8).

Redoks ravnoteža predstavlja dinamički odnos između oksidativnih i antioksidativnih procesa u organizmu, a njeno narušavanje može dovesti do povećanog oksidativnog stresa. Redoks reakcije (reakcije oksidacije i redukcije) obuhvataju procese prenosa elektrona i/ili promena oksidacionog stanja molekula, pri čemu oksidacija podrazumeva gubitak elektrona, a redukcija njihovo prihvatanje. U biološkim sistemima, redoks procesi imaju ključnu ulogu u održavanju ćelijske homeostaze, regulaciji metabolizma i signalnoj transdukciji, a njihov balans je od presudnog značaja za kontrolu reaktivnih kiseoničnih vrsta i sprečavanje oksidativnog stresa. Redoks signalizacija podrazumeva kontrolisanu i lokalizovanu produkciju ROS, koja omogućava preciznu modulaciju signalnih puteva posredstvom reverzibilnih oksidativnih modifikacija proteina. Neadekvatno regulisana redoks signalizacija i narušena redoks ravnoteža dovode do prekomerne produkcije ROS koja prevazilazi kapacitet antioksidativnih sistema, što je povezano sa razvojem kardiovaskularnih bolesti, neurodegenerativnih oboljenja, maligniteta i procesom starenja (8).

ROS predstavljaju heterogenu grupu visoko reaktivnih molekula uključujući superoksidni anjon (O_2^-), vodonik-peroksid (H_2O_2) i hidrosilni radikal ($\bullet OH$). Ove vrste su se dugo smatrale isključivo toksičnim produktima ćelijskog metabolizma, međutim savremena istraživanja su ukazala na njihovu ulogu u fiziološkoj ćelijskoj signalizaciji. U kontrolisanim koncentracijama, ROS deluju kao esencijalni signalni molekuli uključeni u brojne biološke procese, kao što su ćelijska proliferacija, diferencijacija, apoptoza, imunski odgovor, adaptacija na stres i regulacija vaskularnog tonusa. ROS čine osnovu urođenog imunskog odgovora, posebno u procesu uništavanja mikroorganizama unutar neutrofilnog fagozoma. Aktivacija NADPH oksidaze tokom fagocitoze dovodi do intenzivne produkcije superoksidnog anjona, koji se brzo transformiše u vodonik-peroksid. Mijeloperoksidaza katalizuje pretvaranje vodonik-peroksida u hipohlorastu kiselinu koja je jedan od najsnažnijih poznatih bioloških oksidanasa i dovodi do mikrobnog uništavanja unutar fagozoma (9,10).

Mitohondrije predstavljaju glavni izvor ćelijskih ROS, ali istovremeno imaju ključnu ulogu u regulaciji redoks signalnih puteva. ROS deluju na ćelijskom nivou prvenstveno putem oksidativnih modifikacija biomolekula, prevashodno proteina. One izazivaju oksidaciju aminokiselinskih ostataka, naročito cisteina, metionina, histidina, triptofana i tirozina, što dovodi do promena u strukturi i funkciji proteina. Oksidacija cisteinskih tiolnih grupa može biti reverzibilna i imati signalnu ulogu, međutim pri prekomernoj produkciji ROS dolazi do ireverzibilnih modifikacija, uključujući formiranje sulfinilnih i sulfonilnih derivata, što rezultira trajnom inaktivacijom enzima. Oksidativno oštećenje proteina može izazvati gubitak enzimske aktivnosti, agregaciju proteina i njihovu ubranu degradaciju. Pored proteina, ROS oštećuju lipide ćelijskih membrana kroz proces lipidne peroksidacije, čime se narušava integritet membrane i funkcija membranskih receptora i jonskih kanala. Takođe, ROS mogu indukovati oksidativna oštećenja DNK, uključujući bazne modifikacije i prekide lanca, što dodatno doprinosi ćelijskoj disfunkciji, apoptozi ili nekrozi (11). Antioksidativni mehanizmi predstavljaju osnovni regulatorni sistem koji omogućava kontrolu reaktivnih kiseoničnih vrsta i sprečava prelazak fiziološke redoks signalizacije u patološki oksidativni stres. Antioksidativna odbrana organizma obuhvata sistem enzimskih i neenzimskih komponenti, koje deluju sinergistički u neutralizaciji slobodnih radikala. Superoksid-dizmutaza, katalaza i glutathion-peroksidaza predstavljaju ključne enzimske komponente antioksidativnog sistema, koje deluju kao primarna linija odbrane od oksidativnog oštećenja. Superoksid-dizmutaza katalizuje dismutaciju superoksid-anjona u vodonik-peroksid, koji se zatim dalje razgrađuje delovanjem katalaze i glutathion-peroksidaze. Funkcionalna efikasnost enzimskih antioksidativnih sistema zavisi od dostupnosti odgovarajućih kofaktora i integriteta ćelijskog metabolizma. Neenzimski antioksidansi, uključujući

vitamine C i E, glutation, karotenoide i flavonoide, imaju značajnu ulogu u neutralizaciji slobodnih radikala i prekidanju lančanih oksidativnih reakcija. Efikasnost antioksidativnih sistema ima ključni značaj u adaptaciji organizma na različite oblike sistemskog stresa, uključujući inflamaciju, hipoksiju i hirurški stres. Poremećaj antioksidativnih odbrambenih mehanizama dovodi do povećane osetljivosti ćelija na oksidativno oštećenje lipida, proteina i nukleinskih kiselina. Dugotrajni disbalans između oksidativnih i antioksidativnih procesa povezan je sa razvojem brojnih hroničnih i degenerativnih oboljenja (12).

Lipidna peroksidacija predstavlja jedan od najznačajnijih oblika oksidativnog oštećenja u biološkim sistemima, jer slobodni radikali ciljano napadaju lipide koji sadrže dvostruke veze, naročito polisaturisane masne kiseline u membranskim fosfolipidima. U procesu lipidne peroksidacije, prooksidanti poput hidroksil-radikala iniciraju lančanu reaktivaciju lipidnih komponenti, pri čemu se formiraju lipidni peroksil i lipidni hidroperoksidi, koji dodatno propagiraju oksidativne reakcije i destabilizuju membransku strukturu ćelije. Primarni produkti lipidne peroksidacije uključuju lipidne hidroperokside, dok sekundarni produkti, poput malondialdehida (MDA) i 4-hidroksi-2-nonenala (4-HNE), nastali njihovom degradacijom, ispoljavaju izraženu citotoksičnost i deluju kao reaktivni modulatori signalnih puteva, doprinoseći narušavanju membranskog integriteta i razvoju ćelijske disfunkcije (13).

Pored lipida, proteini predstavljaju jedne od funkcionalno najznačajnijih ciljeva oksidativnog oštećenja. ROS, naročito hidroksil-radikal i sekundarni reaktivni produkti oksidativnih procesa, mogu izazvati oksidaciju bočnih lanaca aminokiselina, fragmentaciju polipeptidnog lanca i formiranje intra- i intermolekulskih proteinskih „cross-linkova“, što dovodi do promena u strukturi, stabilnosti i funkciji proteina. Posebno su osetljivi aminokiselinski ostaci cisteina, metionina, histidina, tirozina i triptofana, čija oksidativna modifikacija može rezultirati gubitkom enzimske aktivnosti ili poremećajem signalnih funkcija proteina. Pored direktne oksidacije, reaktivni aldehidi nastali tokom lipidne peroksidacije mogu formirati stabilne veze sa proteinskim strukturama, dodatno pojačavajući oksidativno oštećenje. Akumulacija oksidativno modifikovanih i nepravilno savijenih proteina narušava ćelijsku homeostazu, opterećuje proteazomske i autofagijske mehanizme i doprinosi razvoju ćelijske disfunkcije, inflamacije i patoloških stanja povezanih sa oksidativnim stresom (14).

1.2 Biomarkeri oksidativnog stresa

Procena oksidativnog stresa u kliničkom i eksperimentalnom okruženju zasniva se na kvantifikaciji proizvoda oksidativnog oštećenja biomolekula, aktivnosti antioksidativnih sistema i integrativnih parametara redoks statusa. Biomarkeri oksidativnog stresa mogu se grubo podeliti na tri grupe: markere oksidativnog oštećenja (lipida, proteina i DNK), parametre antioksidativne odbrane i integrativne indekse koji odražavaju ukupni oksidativni status. Malondialdehid (MDA) predstavlja jedan od najčešće korišćenih pokazatelja lipidne peroksidacije u kliničkim studijama. Nastaje razgradnjom polinezasićenih masnih kiselina u ćelijskim membranama i smatra se pouzdanim indikatorom oksidativnog oštećenja lipida. Sve veću pažnju privlače F2-izoprostani, stabilni produkti peroksidacije arahidonske kiseline, koji se smatraju zlatnim standardom za procenu lipidne peroksidacije (15). Pored MDA i izoprostana, oksidovani LDL i hidroperoksidi lipida predstavljaju važne pokazatelje oksidativnog oštećenja lipoproteina i vaskularnog endotela, posebno u stanjima povezanim sa inflamacijom i metaboličkim stresom. Karbonilacija proteina predstavlja stabilan marker oksidativnog oštećenja proteina i često se koristi kao globalni indikator oksidativnog stresa. Napredni proizvodi oksidacije proteina (AOPP - Eng. Advanced Oxidation Protein Products) reflektuju hlor-oksidativno oštećenje posredovano aktiviranim neutrofilima i povezani su sa sistemskom inflamacijom. Gliko-oksidacioni produkti, uključujući napredne produkte glikacije (AGEs – Eng. Advanced Glycation End Products), predstavljaju dodatnu kategoriju biomarkera koji integrišu oksidativni i metabolički stres, sa značajnim implikacijama za vaskularnu i tkivnu disfunkciju. Oksidativno oštećenje nukleinskih kiselina procenjuje se prvenstveno merenjem 8-hidroksi-2'-deoksiguanozina (8-OHdG), koji predstavlja pouzdan marker oksidativne modifikacije

DNK. Povišene koncentracije 8-OHdG u urinu, plazmi ili tkivu odražavaju povećanu genotoksičnu aktivnost ROS i povezane su sa inflamacijom, malignitetima i ubrzanim starenjem (16).

Procena antioksidativne odbrane obuhvata merenje aktivnosti ključnih enzima, uključujući superoksid-dizmutazu (SOD), katalazu i glutation-peroksidazu, kao i koncentracije neenzimskih antioksidanasa poput reduciranog glutaciona, vitamina C i E. Poseban značaj ima određivanje ukupnog antioksidativnog kapaciteta predstavljen odnosom ukupnog antioksidativnog kapaciteta (TAC - Eng. Total Antioxidant Capacity) i ukupnog antioksidativnog statusa (TAS - Eng. Total Antioxidant Status), koji pruža integrisanu informaciju o zbirnom dejstvu svih cirkulišućih antioksidansa. Ovaj parametar omogućava funkcionalnu procenu sposobnosti organizma da neutrališe slobodne radikale, ali ne identifikuje pojedinačne izvore ili mehanizme oksidativnog stresa. Zbog toga se TAC/TAS preporučuje kao komplementarni, a ne samostalni pokazatelj oksidativnog statusa. Enzimi glutation ciklusa, glutation reduktaza (GR) i glutation-S-transferaza (GST), takodje imaju važnu ulogu u antioksidativnoj odbrani. Oni učestvuju u regeneraciji glutaciona i detoksikaciji oksidativnih produkata (16).

Savremeni koncept procene oksidativnog stresa podrazumeva istovremeno merenje više biomarkera, kako bi se obuhvatili različiti aspekti redoks disbalansa - od produkcije ROS, preko oksidativnog oštećenja biomolekula, do kapaciteta antioksidativnih sistema. Kombinovanje markera lipidne peroksidacije, oksidacije proteina, DNK oštećenja i ukupnog antioksidativnog statusa omogućava sveobuhvatniju procenu oksidativnog opterećenja i njegovih patofizioloških implikacija. Izbor biomarkera treba biti prilagođen kliničkom kontekstu i istraživačkom cilju, jer pojedinačni parametri reflektuju različite faze i mehanizme oksidativnog stresa. U perioperativnim i inflamatornim stanjima, kombinovani panel biomarkera pruža najveću dijagnostičku i prognostičku vrednost, omogućavajući preciznije sagledavanje dinamike redoks homeostaze (16).

1.3 Oksidativni stres u trudnoći i porođaju

Trudnoća predstavlja jedinstveno fiziološko stanje koje karakterišu duboke metaboličke, hormonske i imunološke adaptacije sa ciljem omogućavanja rasta i razvoja fetusa. Ovo stanje je praćeno povećanim metaboličkim zahtevima i pojačanom produkcijom ROS, što zahteva efikasnu aktivaciju antioksidativnih mehanizama radi očuvanja redoks ravnoteže. Tokom normalne trudnoće dolazi do adaptivnih promena u redoks statusu organizma, pri čemu kontrolisana produkcija ROS ima ulogu u regulaciji metaboličkih i ćelijskih procesa. Ova dinamička ravnoteža između oksidativnih i antioksidativnih procesa omogućava prilagođavanje organizma povećanim energetske i oksidativnim zahtevima gestacije. Narušavanje redoks ravnoteže dovodi do razvoja oksidativnog stresa, koji nastaje kada produkcija reaktivnih kiseoničnih vrsta prevazilazi kapacitet antioksidativne odbrane. Povećano oksidativno opterećenje tokom trudnoće povezano je sa pojačanom inflamatornom aktivnošću i disfunkcijom redoks signalnih puteva, što može imati značajan uticaj na tok i ishod gestacije (17,18).

Placenta ima centralnu ulogu u regulaciji oksidativnog statusa tokom trudnoće, jer predstavlja metabolički visoko aktivan organ sa izraženom produkcijom reaktivnih kiseoničnih vrsta. U fiziološkim uslovima, oksidativni procesi u placenti su strogo regulisani i učestvuju u normalnom razvoju trudnoće kroz kontrolu ćelijske proliferacije, diferencijacije i adaptacije na promene u oksigenaciji. Međutim, strukturne i funkcionalne osobenosti placentne uslovljavaju njenu povećanu osetljivost na poremećaje redoks ravnoteže, naročito tokom promena u oksigenaciji i uteroplacentarnoj perfuziji (19). Produkcija reaktivnih kiseoničnih vrsta u placenti potiče iz više ćelijskih izvora, među kojima dominantnu ulogu imaju mitohondrije, NADPH oksidaze, ksantin-oksidaza i inflamatorne ćelije prisutne u placentarnom tkivu. Mitohondrijska respiratorna lančana aktivnost predstavlja primarni izvor superoksidnog anjona, naročito u uslovima povećanih metaboličkih zahteva i fluktuacija u oksigenaciji. Pored toga, aktivacija NADPH oksidaznog sistema značajno doprinosi regulisanoj produkciji ROS, učestvujući kako u fiziološkoj redoks signalizaciji, tako i u patološkim procesima kada je redoks ravnoteža narušena. Ksantin-oksidaza dodatno doprinosi stvaranju ROS, posebno u uslovima ishemijsko-reperfuzionih epizoda, dok infiltrirajuće

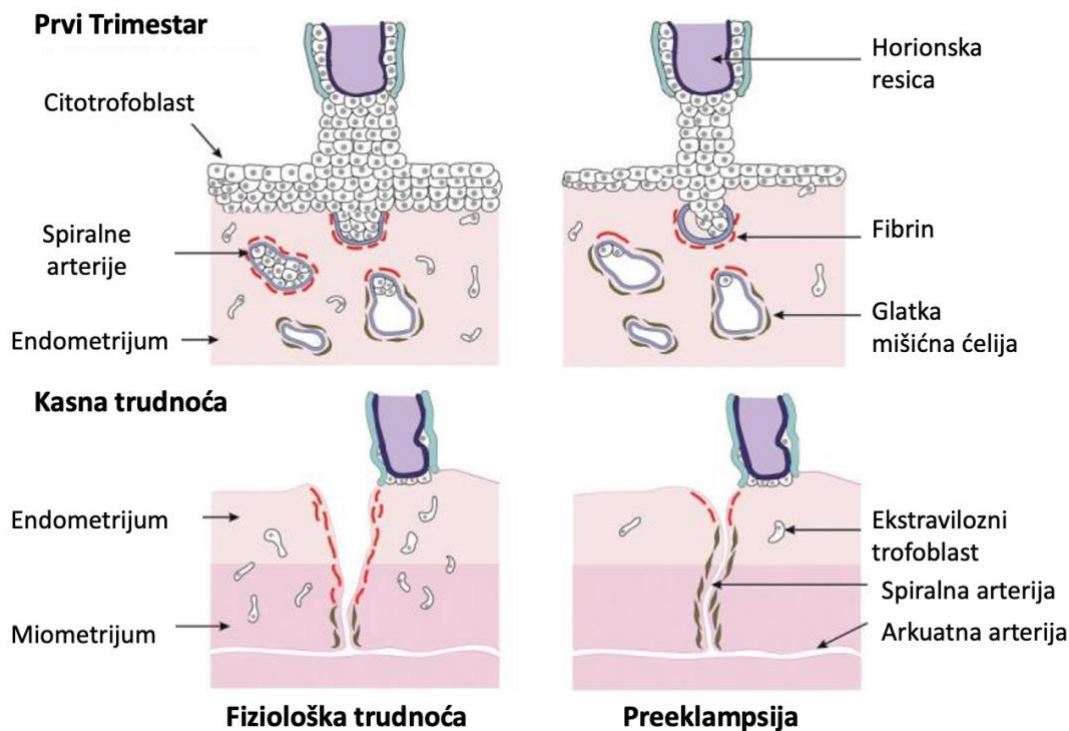
imunološke ćelije mogu predstavljati važan izvor oksidativnih molekula tokom inflamatornih odgovora (20). Uprkos povećanoj produkciji ROS, normalnu trudnoću karakteriše adaptivna pojačana aktivnost antioksidativnih odbrambenih mehanizama, čime se održava redoks homeostaza. U placenti je razvijen kompleksan sistem antioksidativne odbrane koji obuhvata enzimske antioksidanse, uključujući superoksid-dizmutazu, katalazu i glutation-peroksidazu, kao i neenzimske komponente poput glutationa, vitamina C i E i drugih niskomolekularnih antioksidanasa. Enzimski antioksidansi omogućavaju sekvencijalnu neutralizaciju superoksidnog anjona i vodonik-peroksida, dok neenzimski antioksidansi deluju kao „hvatači“ slobodnih radikala i prekidaju lančane oksidativne reakcije. Tokom normalne trudnoće, aktivnost ovih zaštitnih sistema prilagođava se rastućim metaboličkim zahtevima i promenama u oksigenaciji, omogućavajući održavanje fiziološke redoks signalizacije (21). Prekomerna ili neadekvatno kontrolisana produkcija ROS u placenti može dovesti do razvoja lokalnog oksidativnog stresa, koji se manifestuje oksidativnim oštećenjem lipida, proteina i nukleinskih kiselina, kao i poremećajem signalnih puteva uključenih u regulaciju vaskularnog tonusa i imunološkog odgovora. Ovakvi poremećaji ne utiču samo na funkciju placentu, već imaju sistemske posledice po majčin i fetalni organizam i smatraju se jednim od ključnih patofizioloških mehanizama u razvoju placentom posredovanih oboljenja trudnoće. Gestacijski dijabetes melitus (GDM), kao jedan od najčešćih patofizioloških poremećaja u trudnoći, definiše se kao poremećaj metabolizma glukoze koji se prvi put dijagnostikuje tokom trudnoće i karakteriše se razvojem insulinske rezistencije uz relativni deficit insulinske sekrecije. Oksidativni stres predstavlja centralni patofiziološki mehanizam koji povezuje metaboličku disfunkciju, inflamaciju i poremećenu redoks regulaciju. Povećana insulinska rezistencija i hiperglikemija tokom trudnoće dovode do pojačane produkcije ROS putem mitohondrijske disfunkcije, aktivacije NADPH oksidaza i pojačanog toka glukoze kroz alternativne metaboličke puteve. Ovi procesi rezultiraju akumulacijom ROS i smanjenjem antioksidativnog kapaciteta, čime se narušava redoks homeostaza. Prekomerna produkcija ROS dodatno aktivira proinflamatorne signalne puteve, uključujući NF- κ B i MAPK kaskade, što dovodi do povećane ekspresije citokina i adipokina i održava hronično niskogradusno inflamatorno stanje karakteristično za gestacijski dijabetes. Istovremeno, oksidativni stres doprinosi poremećaju insulinske signalizacije kroz oksidativne modifikacije ključnih proteinskih komponenti, čime se dodatno pogoršava insulinska rezistencija. Ovaj začarani krug između hiperglikemije, oksidativnog stresa i inflamacije ima značajne posledice po tok trudnoće i fetalni razvoj, potvrđujući da oksidativni stres ne predstavlja samo posledicu metaboličkog poremećaja, već aktivnog učesnika u patogenezi gestacijskog dijabetes melitusa (22).

U patogenezi preeklampsije, oksidativni stres placentarnog porekla smatra se jednim od centralnih mehanizama oštećenja. Ponavljane epizode hipoksije i reoksigenacije predstavljaju ključni okidač pojačane produkcije ROS u placentarnom tkivu. Ovaj proces nastaje usled neadekvatne transformacije spiralnih arterija, što dovodi do intermitentnog protoka krvi i fluktuacija u oksigenaciji. (slika 1) Tokom faze reoksigenacije dolazi do naglog porasta mitohondrijske produkcije superoksidnog anjona i drugih ROS, čime se inicira oksidativno oštećenje lipida, proteina i DNK. Ovakvo oksidativno okruženje aktivira proinflamatorne signalne puteve, indukuje apoptozu trofoblastnih ćelija i doprinosi oslobađanju placentarnih faktora koji izazivaju sistemska endotelna disfunkciju kod majke. Hipoksijsko-reoksigenacioni model predstavlja verovatni patofiziološki mehanizam kojim lokalni placentarni oksidativni stres prelazi u generalizovani vaskularni poremećaj karakterističan za preeklampsiju, čime se dodatno potvrđuje centralna uloga oksidativnog stresa u razvoju ovog gestacijskog poremećaja. Sa evolutivnog aspekta, osetljivost placentu na oksidativni stres odražava kompleksan balans između adaptacije na intrauterine uslove i rizika od patoloških ishoda, što dodatno naglašava značaj oksidativnog stresa u regulaciji normalne i komplikovane trudnoće (23).

Pored trudnoće, porođaj predstavlja značajan oksidativni i inflamatorni izazov za majku i fetus, jer je praćen intenzivnim mehaničkim, metaboličkim i psihološkim stresorima koji dovode do pojačane produkcije ROS. Tokom porođaja dolazi do naglih promena u uteroplacentarnoj perfuziji, epizoda relativne hipoksije i reperfuzije, kao i aktivacije inflamatornih signalnih puteva, što zajedno doprinosi porastu oksidativnog opterećenja i ubrzanju procesa oksidativnog oštećenja. Istovremeno,

mehanički stres izazvan kontrakcijama materice i prolaskom fetusa kroz porođajni kanal, zajedno sa psihološkim stresom majke, pokreće izražen sistemski inflamatorni odgovor karakterisan aktivacijom urođenog imunskog sistema, pojačanim oslobađanjem proinflamatornih citokina i regrutacijom leukocita. Ova inflamatorna aktivacija stimuliše produkciju ROS iz aktiviranih neutrofila i monocita, ali i iz metabolički opterećenih tkiva, čime se dodatno amplifikuje oksidativno opterećenje organizma. Psihološki stres tokom porođaja, putem aktivacije hipotalamo–hipofizno–adrenalne (HHA) osovine i povećanog lučenja kateholamina i kortizola, dodatno potencira inflamatorno-oksidativnu kaskadu. Povećana produkcija ROS tokom porođaja povezana je sa aktivacijom apoptoze, oslobađanjem proinflamatornih medijatora i poremećajem redoks regulacije, što može imati značajne posledice po neonatalnu adaptaciju i perinatalni ishod. Oksidativni stres tokom porođaja ne predstavlja izolovani događaj, već kulminaciju prethodno postojećeg redoks disbalansa u trudnoći, pri čemu porođaj predstavlja stanje akutnog sistemskog stresa u kome se fiziološka imunološka aktivacija može pretvoriti u patološki oksidativni odgovor, naročito kod trudnoća već opterećenih placentarnom ili metaboličkom disfunkcijom (24,25).

Nivoi oksidativnog stresa kod majke u trenutku porođaja mogu ali ne moraju nužno korelisati sa nivoima oksidativnog stresa kod fetusa. Ova razlika odražava postojanje različitih mehanizama redoks regulacije u maternalnom i fetalnom kompartmanu. Fetus se razvija u relativno hipoksičnom intrauterinom okruženju, što ograničava prekomernu produkciju ROS, dok placenta deluje kao delimični oksidativni „pufer“ modulišući prenos kiseonika i antioksidativni kapacitet. Ipak, promene u redoks statusu majke tokom trudnoće, u dužem vremenskom periodu, u značajnijoj meri utiču na oksidativno okruženje fetusa. Povećana produkcija ROS kod majke tokom trudnoće može dovesti do prelaska oksidativnog opterećenja na fetus, naročito u uslovima hipoksije, inflamacije i metaboličkog stresa. Fetalni organizam, zbog nezrelih antioksidativnih sistema, pokazuje ograničenu sposobnost neutralizacije slobodnih radikala, što ga čini posebno osetljivim na oksidativna oštećenja. Perinatalni oksidativni stres predstavlja rezultat kompleksne interakcije majčinih, placentarnih i fetalnih faktora, pri čemu neravnoteža redoks statusa majke može imati neposredne posledice po neonatalnu adaptaciju i kratkoročne i dugoročne ishode kod novorođenčeta (26).



Slika 1. Šematski prikaz uteroplacentarne granice u prvom trimestru i kasnije tokom trudnoće, koji pokazuje smanjeno citotrofoblastno začepljenje i nepotpunu transformaciju spiralnih arterija u trudnoćama komplikovanim preeklampsijom. (preuzeto i modifikovano iz Jauniaux E, et al. Placental-related diseases of pregnancy: Involvement of oxidative stress and implications in human evolution. Hum Reprod Update. 2006 Nov-Dec;12(6):747-55.)

1.4 Carski rez kao izvor oksidativnog stresa

Carski rez predstavlja kompleksan hirurški zahvat koji dodatno modifikuje redoks okruženje trudnoće i porođaja kroz kombinovano dejstvo hirurške traume, efekata anestezije i naglih promena u oksigenaciji nakon ekstrakcije fetusa. Ovi faktori se nadovezuju na već postojeći fiziološki oksidativni stres trudnoće i mogu pomeriti redoks ravnotežu ka patološkom oksidativnom stresu, u zavisnosti od intenziteta operativnog stresa i primenjene anesteziološke tehnike. Tokom carskog reza dolazi do izražene aktivacije oksidativnih procesa u poređenju sa vaginalnim porođajem, što se objašnjava sinergijskim efektom hirurške traume, akutnog inflamatornog odgovora i perioperativnih hemodinamskih promena. Hirurški rez i manipulacija tkivima dovode do lokalne inflamatorne reakcije i aktivacije leukocita, koji predstavljaju značajan izvor ROS, dok fluktuacije u perfuziji i oksigenaciji mogu indukovati epizode relativne ishemije i reperfuzije, dodatno podstičući mitohondrijsku produkciju superoksidnog anjona. Klinička ispitivanja pokazuju da je perioperativni period carskog reza praćen brzim porastom markera oksidativnog stresa kod majke, uz istovremeno smanjenje antioksidativnog kapaciteta, što potvrđuje da ovaj zahvat predstavlja izražen redoks izazov. Registrovani su povećani produkti lipidne peroksidacije i disbalans u sistemu antioksidativne zaštite već u ranim postoperativnim satima, pri čemu intenzitet oksidativnog stresa korelira sa obimom hirurške traume, hemodinamskom nestabilnošću i primenjenom anesteziološkom tehnikom. Ovakvo akutno oksidativno opterećenje često prevazilazi kapacitet endogenih antioksidativnih sistema i manifestuje se povećanim nivoima markera oksidativnog oštećenja uz promene aktivnosti ključnih antioksidativnih enzima kod žena podvrgnutih carskom rezu. Istovremeno, novorođenčad rođena carskim rezom pokazuju izmenjen redoks profil, sa znakovima pojačanog oksidativnog stresa i nedovoljno razvijenim antioksidativnim odgovorom, što se delimično može povezati sa izostankom fizioloških adaptivnih mehanizama prisutnih tokom vaginalnog porođaja. Promene u oksidativnom statusu reflektuju se i u sastavu majčinog mleka, gde su kod žena nakon carskog reza zabeležene razlike u koncentracijama antioksidativnih komponenti, što može imati implikacije na postnatalnu antioksidativnu zaštitu novorođenčeta. Dodatno, pokazano je da placentarna barijera ne predstavlja potpunu zaštitu od sistemskog oksidativnog opterećenja majke, te da akutni perioperativni redoks disbalans može imati direktne posledice po fetalni oksidativni status. Carski rez ne predstavlja samo mehaničku alternativu vaginalnom porođaju, već kompleksan perioperativni događaj koji kroz sinergijsko dejstvo hirurškog stresa, inflamacije, hemodinamsko-perfuzionih promena i anestetičkih efekata značajno utiče na redoks homeostazu majke i deteta. Stoga se oksidativni stres tokom carskog reza može posmatrati kao integralna komponenta perioperativnog stresnog odgovora, koja doprinosi oštećenju lipida, proteina i nukleinskih kiselina i potencijalno utiče na postoperativni oporavak majke i neonatalnu adaptaciju (27–29).

Paralelno, carski rez predstavlja snažan akutni stresor koji aktivira simpatoadrenalni sistem i hipotalamo–hipofizno–adrenalnu osu. Povećanje koncentracija kateholamina i kortizola može indirektno doprineti oksidativnom opterećenju (npr. kroz promene u perfuziji, metabolizmu i oksigenaciji tkiva), što dodatno komplikuje tumačenje izolovanog uticaja samog hirurškog zahvata. Pored direktnog uticaja na oksidativni status, carski rez značajno moduliše i endokrinološki odgovor novorođenčeta, koji je usko povezan sa redoks ravnotežom. Novorođenčad rođena elektivnim carskim rezom imaju niže koncentracije serumskog kortizola u poređenju sa novorođenčadi rođenih vaginalnim putem, što ukazuje na izostanak fiziološke stresne aktivacije prisutne tokom spontanog porođaja. Istovremeno, kod novorođenčadi rođenih carskim rezom zabeleženi su povišeni nivoi markera oksidativnog stresa, uz promene u antioksidativnim parametrima, što sugeriše disocijaciju između endokrinog stresnog odgovora i oksidativnog opterećenja. Odsustvo adekvatnog kortizolskog odgovora može ograničiti aktivaciju zaštitnih adaptivnih mehanizama, čime se povećava vulnerabilnost novorođenčeta na oksidativno oštećenje. Samim tim, elektivni carski rez ne utiče samo na mehaničke i metaboličke aspekte porođaja, već menja i neuroendokrinu regulaciju perinatalnog stresa, potencijalno doprinoseći poremećaju redoks homeostaze u ranom neonatalnom periodu (30).

Pored hirurške traume, na intenzitet oksidativnog odgovora tokom carskog reza utiču i drugi perioperativni faktori kao što su koncentracija inhaliranog kiseonika, trajanje operacije, gubitak krvi,

hemodinamske oscilacije (posebno hipotenzija), kao i izbor anesteziološke tehnike. Perioperativna oksigenacija ima značajan doprinos razvoju oksidativnog stresa tokom carskog reza. Povećana koncentracija inspiratornog kiseonika tokom operativnih zahvata dovode do porasta markera oksidativnog stresa kod odraslih hirurških pacijenata, nezavisno od vrste operacije. Hiperoksija indukuje pojačanu mitohondrijsku produkciju ROS, povećava formiranje superoksidnog anjona i vodonik-peroksida i može prevazići kapacitet endogenih antioksidativnih sistema. Ovaj efekat je posebno izražen u perioperativnom periodu, kada su tkiva već izložena inflamatornom odgovoru i ishemijsko-reperfuzionim promenama. Visoke koncentracije kiseonika mogu dovesti do lipidne peroksidacije, oksidativnih modifikacija proteina i poremećaja ćelijske signalizacije, čime dodatno doprinose sistemskom oksidativnom opterećenju. U kontekstu carskog reza, gde se često rutinski primenjuje suplementacija kiseonikom radi optimizacije fetalne oksigenacije, ovakav hiperoksični stimulus može predstavljati dodatni patofiziološki mehanizam koji se nadovezuje na hirurški i inflamatorni stres, potencijalno utičući na redoks status majke i novorođenčeta. Zbog toga, perioperativna oksigenacija predstavlja važan, ali često zanemaren modulator oksidativnog stresa, čija racionalna primena može imati značajne implikacije na peripartalnu redoks homeostazu (31).

Trajanje carskog reza i intraoperativni gubitak krvi predstavljaju važne faktore koji dodatno modulišu intenzitet oksidativnog stresa. Produženo operativno vreme povezano je sa dugotrajnijom izloženošću tkiva inflamatornom odgovoru i epizodama relativne ishemije i reperfuzije, što dovodi do kumulativnog porasta produkcije ROS. Istovremeno, značajniji gubitak krvi može rezultirati smanjenjem oksigenacionog kapaciteta, aktivacijom simpatičko-adrenalnog sistema i mobilizacijom inflamatornih ćelija, koje predstavljaju dodatni izvor ROS. Ovi mehanizmi zajedno doprinose narušavanju redoks homeostaze i pojačanom oksidativnom opterećenju u ranom postoperativnom periodu. U opštoj hirurškoj populaciji pokazano je da produženo trajanje operacije i veći perioperativni gubitak krvi koreliraju sa povišenim markerima oksidativnog oštećenja i smanjenim antioksidativnim kapacitetom, što se objašnjava sinergijskim dejstvom inflamacije, hipoksijsko-reperfuzionog stresa i metaboličkog opterećenja (28,32).

Poremećaji hemodinamske stabilnosti tokom carskog reza, naročito hipotenzija, predstavljaju značajan dodatni faktor koji može pojačati oksidativni stres. Ovi poremećaji hemodinamske stabilnosti mogu nastati kao posledica naglog gubitka krvi tokom operacije, ili usled primene opšte ili regionalne anestezije. Tokom primene opšte anestezije, anestetici mogu dovesti do izražene venodilatacije i posledične hipotenzije. Hipotenzija može biti izazvana i primenom regionalne anestezije kada dolazi do blokade simpatičkog nervnog sistema i posledično do smanjenja perifernog vaskularnog otpora, pada srednjeg arterijskog pritiska i smanjene organsko-tkivne perfuzije. Ova smanjena perfuzija stvara epizode relativne ishemije, koje se pri ponovnom uspostavljanju protoka mogu transformisati u pojačan oksidativno reperfuzioni stres sa povećanom produkcijom ROS. Kratkotrajna ali značajna hipotenzija takođe može dovesti do poremećaja perfuzije vitalnih organa, stimulacije inflamatornih signalnih puteva i aktivacije neutrofila, koji su dodatni izvor ROS u perioperativnom periodu. Perioperativna hipotenzija može biti marker hemodinamske disfunkcije i kompleksnog odgovora organizma na stres, uključujući modulaciju redoks regulacije, autonomne neravnoteže i endotelne disfunkcije, što sve doprinosi povećanom oksidativnom opterećenju u operativnoj fazi i ranom postoperativnom periodu (33).

Carski rez treba posmatrati kao multifaktorijalni oksidativni izazov u kome se ukrštaju hirurška trauma, inflamacija, hemodinamsko-perfuzione promene, ishemijsko-reperfuzione epizode, oksigenacija i anestetički uticaji.

1.5 Prediktori oksidativnog stresa u carskom rezu

Oksidativni stres tokom carskog reza predstavlja rezultat složene interakcije maternalnih, akušerskih, hirurških i anestezioloških faktora. Njegov intenzitet ne zavisi isključivo od samog hirurškog zahvata, već je uslovljen brojnim varijablama koje deluju kao potencijalni prediktori redoks neravnoteže. Starost majke predstavlja jedan od ključnih bioloških determinanata oksidativnog statusa, budući da je reproduktivno starenje praćeno progresivnim narušavanjem redoks homeostaze.

Sa porastom hronološke starosti dolazi do kumulativnog povećanja mitohondrijske disfunkcije, smanjene efikasnosti oksidativne fosforilacije i pojačanog „curenja“ elektrona iz respiratornog lanca, što rezultira trajno povišenom bazalnom produkcijom reaktivnih kiseoničnih vrsta. Istovremeno, registrovano je smanjenje aktivnosti ključnih antioksidativnih enzima, uključujući superoksid-dizmutazu, katalazu i glutation-peroksidazu, uz iscrpljivanje neenzimskih antioksidanasa, što značajno redukuje ukupni antioksidativni kapacitet organizma. Ovakav pomak ravnoteže ka prooksidativnom stanju dovodi do akumulacije oksidativnih oštećenja lipida, proteina i DNK, kao i do hronične niskogradijentne inflamacije karakteristične za reproduktivno starenje (34).

Gojaznost predstavlja snažan nezavisan prediktor sistemskog oksidativnog stresa i metaboličke disfunkcije, pri čemu povećan indeks telesne mase (ITM) aktivno doprinosi pojačanoj produkciji ROS. U visceralnom masnom tkivu dolazi do hipertrofije adipocita i infiltracije makrofaga, što stvara proinflamatorno mikrookruženje karakterisano povećanom ekspresijom faktor nekroze tumora alfa (TNF- α), interleukina 6 (IL-6) i monocitnog hemotaktičkog proteina 1 (MCP-1). Ova hronična inflamatorna aktivacija stimuliše NADPH-oksidadzni sistem u adipocitima i imunskim ćelijama, dovodeći do pojačane generacije superoksidnog anjona i drugih ROS. Istovremeno je zabeleženo smanjenje ekspresije antioksidativnih enzima, uključujući superoksid-dizmutazu i katalazu, čime se dodatno narušava redoks ravnoteža. Ovako narušena redoks ravnoteža direktno doprinosi razvoju insulinske rezistencije putem inhibicije signalizacije insulina i aktivacije redoks-osetljivih inflamatornih puteva. Na taj način, oksidativni stres predstavlja centralnu patofiziološku kariku koja povezuje gojaznost sa komponentama metaboličkog sindroma, uključujući hiperglikemiju, dislipidemiju i endotelnu disfunkciju (35).

Komorbidity u trudnoći (GDM, hipertenzija, insulinska rezistencija, trombofilija, itd) predstavljaju značajne prediktore pojačanog oksidativnog stresa i inflamatorne aktivacije, sa direktnim implikacijama na peripartalni redoks status. Kod trudnica sa GDM dolazi do izraženog porasta sistemske produkcije ROS usled hiperglikemijom indukovane mitohondrijske disfunkcije, povećane koncentracije naprednih produkata glikacije (AGEs) i stimulacije NADPH-oksidadznog sistema. Ovi mehanizmi dovode do akumulacije lipidnih peroksidacionih produkata, oksidativnih modifikacija proteina i DNK, uz istovremeno iscrpljivanje antioksidativnih rezervi, uključujući smanjenu aktivnost superoksid-dizmutaze, katalaze i glutation-peroksidaze. Istovremeno, oksidativni stres i inflamacija deluju sinergistički: povišeni nivoi TNF- α , IL-6 i C-reaktivnog proteina dodatno pojačavaju insulinsku rezistenciju i održavaju hronično prooksidativno stanje (36).

Hitnost carskog reza predstavlja značajan prediktor peripartalnog oksidativnog stresa i redoks homeostaze majke i novorođenčeta. Elektivni carski rez u većoj meri čuva maternalno-fetalnu redoks ravnotežu, dok urgentni carski rez dovodi do njenog značajnog narušavanja. Za razliku od elektivnih procedura, koje se izvode u relativno stabilnom hemodinamskom i metaboličkom okruženju, urgentni carski rez se realizuje u uslovima već aktivirane neuroendokrine i inflamatorne ose, sa smanjenim antioksidativnim kapacitetom i povećanom bazalnom produkcijom ROS (37).

U kontekstu hirurgije, trajanje operacije predstavlja važnu determinantu ukupnog oksidativnog opterećenja. Produžena operativna intervencija podrazumeva dugotrajniju aktivaciju neuroendokrinog i inflamatornog odgovora, kontinuiranu mitohondrijsku hiperaktivnost i produženu izloženost tkiva promenama u perfuziji i oksigenaciji. Oksidativni stres ima kumulativni karakter — duža izloženost stresoru dovodi do progresivnog iscrpljivanja glutationa, poremećaja tiol–disulfidne ravnoteže i smanjene sposobnosti ćelije da amortizuje oksidativne impulse. Istovremeno, produžena aktivacija inflamatornih ćelija rezultira održanom produkcijom ROS, dok redoks-senzitivni signalni putevi (npr. NF- κ B i MAPK) ostaju prolongirano aktivirani, dodatno pojačavajući inflamatornu kaskadu. Poseban značaj ima činjenica da redoks disbalans tokom produženog operativnog zahvata ne nastaje linearno, već može pokazivati progresivno pogoršanje usled sekundarne mitohondrijske disfunkcije. Dugotrajan metabolički stres dovodi do smanjenja efikasnosti oksidativne fosforilacije, povećanog „curenja“ elektrona i porasta produkcije vodonik-peroksida, čime se stvara začarani krug između energetske disfunkcije i oksidativnog oštećenja. Ovaj fenomen je naročito izražen u tkivima sa visokim energetske zahtevima i u uslovima perioperativnih hemodinamskih oscilacija. Stoga se trajanje operacije može posmatrati kao nezavisni prediktor oksidativnog stresa kod carskog reza (38).

Gubitak krvi tokom operativnog zahvata predstavlja značajan prediktor oksidativnog stresa putem metabolički posredovanih mehanizama. Povećani perioperativni gubitak krvi korelira sa porastom cirkulišućih slobodnih masnih kiselina (FFA – Eng. Free Fat Acids), koje deluju kao snažni induktori oksidativnog stresa. FFA aktiviraju mitohondrijsku produkciju ROS, dovode do lipidne peroksidacije i značajnog porasta malondialdehida, uz istovremeno smanjenje aktivnosti endogenih antioksidativnih enzima. Oksidativni stres indukovano FFA bio je praćen aktivacijom inflamatornih signalnih puteva i oštećenjem mikrocirkulacije, čime se formira patofiziološka veza između gubitka krvi, metaboličkog stresa i sistemske redoks disrupcije. Hipovolemija i relativna tkivna hipoksija nastale usled gubitka krvi stvaraju uslove za mitohondrijsku disfunkciju i pojačano „curenje“ elektrona iz respiratornog lanca, što dodatno amplifikuje produkciju ROS (32).

Tip anestezije predstavlja značajnu determinantu perioperativnog oksidativnog odgovora kod carskog reza. U prospektivnoj studiji koja je upoređivala opštu i spinalnu anesteziju kod žena podvrnutih elektivnom carskom rezu, pokazano je da izbor anesteziološke tehnike značajno utiče na intenzitet fiziološkog i oksidativnog stresa. Kod pacijentkinja u opštoj anesteziji registrovan je nepovoljniji odnos ukupnog oksidativnog i antioksidativnog statusa u poređenju sa grupom u spinalnoj anesteziji. Istovremeno, spinalna anestezija bila je povezana sa očuvanijim totalnim antioksidativnim kapacitetom i blažim porastom oksidativnih biomarkera. Značajno je da su razlike u oksidativnom statusu registrovane uprkos sličnim hirurškim uslovima, što potvrđuje da sama anesteziološka tehnika predstavlja nezavisan prediktor redoks homeostaze tokom carskog reza (39).

Izbor anestetika predstavlja dodatni farmakološki prediktor perioperativnog oksidativnog stresa, budući da pojedini agensi poseduju intrinzična antioksidativna svojstva, dok drugi mogu doprineti prooksidativnom okruženju. Stoga, anestetici ne deluju isključivo kao sredstva za indukciju hipnoze i analgezije, već aktivno modulišu redoks homeostazu organizma. Npr, kod ispitanika koji su primali propofol zabeležen je izraženiji porast ukupnog antioksidativnog kapaciteta, uz istovremeno sniženje biomarkera lipidne peroksidacije, što se pripisuje fenolnoj strukturi propofola, koja je hemijski srodna vitaminu E i omogućava direktno hvatanje slobodnih radikala. Nasuprot tome, ketamin, kao i inhalacioni anestetici, nisu pokazali uporedivi antioksidativni potencijal, a oksidativni parametri su ostali relativno povišeni, što ukazuje na odsustvo značajnog zaštitnog efekta na redoks balans. U širem kliničkom kontekstu, posebno tokom carskog reza, ovakve farmakološke razlike dobijaju dodatni značaj, jer se kumulativni oksidativni odgovor formira pod uticajem hirurške traume, neuroendokrinog stresa i izbora anestetičkog režima. Zbog toga se anestetici mogu posmatrati kao nezavisni prediktori perioperativnog oksidativnog stresa, pri čemu primena agenasa sa dokazanim antioksidativnim svojstvima, poput propofola, potencijalno doprinosi povoljnijem redoks profilu u poređenju sa anestheticima bez takvog efekta (40).

Intenzitet perioperativnog bola predstavlja važan klinički prediktor sistemskog stresnog odgovora i povezanih metaboličko-inflamatornih promena koje stvaraju osnovu za razvoj oksidativnog stresa. Nedovoljno kontrolisan postoperativni bol održava aktivaciju simpatoadrenalnog sistema i HHA ose, sa produženim porastom kateholamina, kortizola i proinflamatornih medijatora, što dovodi do pojačanog katabolizma, insulinske rezistencije i poremećaja mikrocirkulacije. Ovakav produženi stresni odgovor povezan je sa povećanom produkcijom ROS, iscrpljivanjem antioksidativnih rezervi i usporenim oporavkom nakon hirurške traume. Intenzitet bola je direktno povezan sa stepenom inflamatorne aktivacije i funkcionalnog oštećenja organa, dok efikasna multimodalna analgezija značajno smanjuje stresnu reakciju, poboljšava metaboličku stabilnost i ubrzava postoperativni oporavak. U tom kontekstu, jačina postoperativnog bola može se posmatrati kao indirektni, ali klinički relevantan marker rizika za razvoj oksidativnog stresa, jer reflektuje obim neuroendokrine i inflamatorne aktivacije organizma nakon operacije (41).

Oksidativni stres tokom carskog reza ne može se posmatrati kao uniformna posledica samog hirurškog zahvata, već kao dinamičan proces uslovljen zbirnim dejstvom maternalnih karakteristika, opstetričkih okolnosti i perioperativnog menadžmenta. Starost, gojaznost i metabolički poremećaji trudnoće određuju bazalnu redoks vulnerabilnost, dok hitnost intervencije, hemodinamske oscilacije, gubitak krvi i izbor anestezije predstavljaju ključne modifikabilne faktore koji oblikuju akutni oksidativni odgovor. Integracija redoks parametara u perioperativnu procenu može predstavljati

važan korak ka personalizovanijem pristupu carskom rezu, sa ciljem očuvanja maternalno-fetalne homeostaze i smanjenja kratkoročnih i dugoročnih posledica oksidativnog stresa (42).

1.6 Anestezija i oksidativni stres

1.6-1 Uticaj opšte anestezije na oksidativni stres

Opšta anestezija (OA) predstavlja hemijski indukovano, reverzibilno stanje koje utiče na redoks ravnotežu kroz više međusobno povezanih mehanizama, uključujući promene u mitohondrijskoj funkciji, sistemsku inflamaciju, hemodinamske oscilacije, kao i direktne efekte anestetičkih agenasa na oksidativno-antioksidativni sistem. Jedan od ključnih patofizioloških mehanizama kojim OA doprinosi oksidativnom stresu odnosi se na direktno delovanje inhalacionih anestetika na mitohondrijski lanac transporta elektrona. Inhalacioni anestetici ne predstavljaju samo sredstva za održavanje anestezije, već aktivno učestvuju u regulaciji oksidativnog stresa kroz kombinovano dejstvo na mitohondrijsku funkciju, sistemsku oksigenaciju i aktivnost endogenih antioksidativnih mehanizama. Primena volatilnih anestetika, uključujući sevofluran i izofluran, dovodi do prolaznog, ali značajnog porasta oksidativnog stresa tokom opšte anestezije, što se manifestuje povećanjem markera lipidne peroksidacije i istovremenim promenama aktivnosti antioksidativnih enzima. Ovaj efekat se pripisuje prvenstveno mitohondrijskoj disfunkciji, pri čemu inhalacioni anestetici remete normalan tok elektrona kroz respiratorni lanac, povećavaju „curenje“ elektrona i favorizuju formiranje superoksidnog anjona. Dodatno, hiperoksija koja se često primenjuje tokom opšte anestezije predstavlja nezavisan izvor oksidativnog opterećenja, jer visoke koncentracije kiseonika pojačavaju produkciju reaktivnih kiseoničnih vrsta i mogu prevazići kapacitet enzimskih antioksidativnih sistema. Inhalaciona anestezija može dovesti do relativnog smanjenja aktivnosti ključnih antioksidativnih enzima, uključujući superoksid-dizmutazu, katalazu i glutation-peroksidazu, čime se dodatno ograničava sposobnost organizma da neutrališe nastale slobodne radikale. Ovakav disbalans između povećane produkcije ROS i oslabljenog antioksidativnog odgovora pogoduje oksidativnim modifikacijama lipida i proteina, aktivaciji redoks-oseljivih signalnih puteva i pojačavanju inflamatornog odgovora u perioperativnom periodu. Iako kratkotrajna izloženost inhalacionim anestheticima može imati i signalnu, potencijalno citoprotektivnu ulogu kroz mehanizme anestetičkog preuslovljavanja, produžena ili intenzivna izloženost, naročito u prisustvu dodatnih stresora kao što su hirurška trauma, hemodinamske oscilacije i gubitak krvi, pomera ravnotežu ka dominantnom prooksidativnom efektu (43).

Pojedinačni volatilni anestetici pokazuju različite obrasce uticaja na oksidativno-antioksidativnu ravnotežu, što ukazuje da njihov efekat na redoks status nije uniforman. Sevofluran poseduje intrinzični prooksidativni potencijal na ćelijskom nivou, koji se manifestuje kroz povećanu produkciju reaktivnih kiseoničnih vrsta, iscrpljivanje antioksidativnih odbrambenih mehanizama i indukciju oksidativno-posredovanog ćelijskog oštećenja. Ovi nalazi imaju značajne kliničke implikacije, jer ukazuju da sevofluran može doprineti sistemskom oksidativnom opterećenju tokom opšte anestezije ne samo indirektno, putem hirurškog stresa i hiperoksije, već i direktno, kroz farmakološko delovanje na ćelije urođenog imunskog sistema (44).

Izofluran pokazuje sličan mehanistički profil, pri čemu je njegov prooksidativni efekat povezan sa inhibicijom mitohondrijskog respiratornog lanca i aktivacijom redoks-oseljivih signalnih puteva. Eksperimentalni modeli pokazuju da izofluran može povećati produkciju superoksidnog anjona i vodonik-peroksida, uz istovremeno smanjenje aktivnosti superoksid-dizmutaze i glutation-peroksidaze, što dovodi do oksidativnih modifikacija lipida i proteina. Takođe, izofluran indukuje izražen oksidativni stres koji dovodi do oksidativnog oštećenja DNK i aktivacije p53 signalnog puta. Izlaganje ćelijskih i animalnih modela izofluranu rezultira značajnim porastom intracelularne produkcije ROS, uz istovremeno povećanje markera oksidativnog oštećenja DNK, uključujući fosforilaciju histona H2AX (γ -H2AX), koji predstavlja pouzdan indikator prekida dvolančane DNK strukture. Izofluran dovodi do mitohondrijske disfunkcije, sa smanjenjem mitohondrijskog membranskog potencijala i povećanim „curenjem“ elektrona iz respiratornog lanca, što rezultira

pojačanom produkcijom superoksidnog anjona. Ovaj mitohondrijski izvor ROS identifikovan je kao ključni mehanizam izofluranom indukovano oksidativnog stresa. Povećana koncentracija ROS aktivira p53 signalni put, što je praćeno porastom ekspresije proapoptotskih proteina i indukcijom ćelijske smrti. Farmakološka inhibicija oksidativnog stresa značajno smanjuje DNK oštećenje i supresiju p53 aktivacije, čime je potvrđena uzročno-posledična veza između ROS produkcije i genotoksičnih efekata izoflurana. Izofluran ne deluje samo kao centralni depresor nervnog sistema, već kao i sevofluran, poseduje intrinzični prooksidativni potencijal na ćelijskom nivou, sposoban da inicira oksidativno-posredovano genomsko oštećenje. Ovi efekti su posebno izraženi u uslovima dodatnog perioperativnog stresa, kao što su hiperoksija i hemodinamske oscilacije (45).

Sa druge strane, desfluran, zbog svoje brze kinetike i manjeg tkivnog zadržavanja, često se povezuje sa nešto blažim, ali i dalje merljivim porastom oksidativnog stresa. Primena desflurana dovodi do značajnog porasta lipidne peroksidacije, izraženog povećanjem koncentracija malondialdehida u eritrocitima, što ukazuje na pojačano oksidativno oštećenje membranskih fosfolipida. Takođe, desfluran dovodi do relativnog smanjenja ukupnog antioksidativnog kapaciteta eritrocita, čime se kompromituje njihova sposobnost neutralizacije ROS. Ovakav disbalans između povećane produkcije ROS i oslabljenog antioksidativnog odgovora favorizuje prooksidativno okruženje i doprinosi oksidativnim modifikacijama ćelijskih struktura (46).

Azot suboksid (N_2O) se koristi kao anestetički adjuvans zbog svojih analgetskih i anestetičkih svojstava. Iako se tradicionalno smatra hemodinamski stabilnim i relativno bezbednim, sve veći broj eksperimentalnih i kliničkih studija ukazuje da azot suboksid može imati značajan uticaj na redoks homeostazu. Za razliku od klasičnih anestetika, čiji su efekti na oksidativni stres dominantno povezani sa mitohondrijskom disfunkcijom i inflamatornim odgovorom, dejstvo N_2O se odvija kroz specifične biohemijske mehanizme koji mogu dovesti do narušavanja antioksidativne odbrane i indukcije oksidativnog oštećenja. N_2O dovodi do značajnog porasta markera oksidativnog stresa, uključujući povećane koncentracije produkata oksidativnog oštećenja DNK i promene u antioksidativnom statusu organizma. Usled dugotrajne primene ovog agensa, dolazi do povećanja nivoa 8-hidroksi-2'-deoksiguanozina (8-OHdG), pouzdanog biomarkera oksidativnog oštećenja DNK, što ukazuje na genotoksični potencijal azot suboksida. Oksidativni stres indukovano azot suboksidom može biti posledica indirektnog mehanizma, uključujući interferenciju sa vitaminom B_{12} i metioninskim ciklusom, što dovodi do poremećaja metilacije i oslabljenih antioksidativnih odbrambenih sistema. Pored toga, povećana produkcija ROS može doprineti oksidativnim modifikacijama lipida i proteina, dodatno amplifikujući ćelijsko oštećenje. Produžena ili ponavljana izloženost azot suboksidom predstavlja relevantan faktor rizika za razvoj oksidativnog stresa, sa mogućim dugoročnim biološkim posledicama (47).

Za razliku od volatilnih anestetika, koji dominantno deluju putem modulacije mitohondrijske respiratorne funkcije i često favorizuju prooksidativno okruženje, intravenski anestetici pokazuju heterogen, ali u pojedinim slučajevima izraženo antioksidativni profil. Njihov uticaj na oksidativni stres zavisi od farmakoloških osobina samog agensa, trajanja primene, perioperativnog metaboličkog stanja i prisustva dodatnih stresora kao što su hirurška trauma, hiperoksija i hemodinamske oscilacije. Pojedini intravenski anestetici mogu modulirati redoks ravnotežu ne samo indirektno, putem smanjenja metaboličkog zahteva i inflamatornog odgovora, već i direktno, kroz interakciju sa ROS i enzimskim antioksidativnim sistemima. Opšti mehanizmi delovanja intravenskih anestetika na oksidativni stres uključuju smanjenje mitohondrijske produkcije ROS, modulaciju aktivnosti superoksid-dizmutaze, katalaze i glutation-peroksidaze, kao i uticaj na redoks-osetljive signalne puteve povezane sa inflamacijom i apoptozom. U poređenju sa inhalacionom anestezijom, totalna intravenska anestezija (TIVA) je povezana sa nižim nivoima markera lipidne peroksidacije i očuvanim ukupnim antioksidativnim kapacitetom, što sugerise povoljniji redoks profil. Ovaj efekat se pripisuje kombinaciji farmakoloških svojstava intravenskih anestetika i stabilnije perioperativne hemodinamike. Intravenska anestezija može rezultirati manjim porastom malondialdehida i drugih produkata oksidativnog oštećenja, uz relativno očuvanje aktivnosti antioksidativnih enzima u poređenju sa volatilnim anestheticima. Takođe intravenski anestetici mogu ublažiti perioperativni inflamatorni odgovor, što sekundarno smanjuje aktivaciju leukocita i produkciju ROS. Ovakav

integrisani efekat dovodi do povoljnijeg balansa između oksidativnih i antioksidativnih procesa u perioperativnom periodu. Poseban značaj intravenskih anestetika ogleda se u njihovoj potencijalnoj neuroprotektivnoj i organoprotektivnoj ulozi, naročito u uslovima ishemijsko-reperfuzionog stresa, gde redukcija mitohondrijske produkcije ROS i očuvanje redoks homeostaze mogu imati klinički relevantne implikacije. Ovi nalazi ukazuju da izbor intravenske anestezije ne predstavlja samo tehničku alternativu inhalacionoj, već stratešku odluku koja može značajno uticati na oksidativno opterećenje organizma, naročito kod vulnerabilnih populacija kao što su trudnice i novorođenčad (43,48).

Propofol predstavlja jedinstven intravenski anestetik sa izraženim antioksidativnim svojstvima, koja prevazilaze njegovu primarnu ulogu u indukciji i održavanju anestezije. Njegova hemijska struktura, koja sadrži fenolnu grupu sličnu vitaminu E, omogućava direktno „hvatanje“ slobodnih radikala i inhibiciju lančanih reakcija lipidne peroksidacije. Ova osobina čini propofol potentnim farmakološkim modulatorom redoks homeostaze u perioperativnom periodu. Primena propofola dovodi do smanjenja koncentracija markera oksidativnog oštećenja, poput malondialdehida, uz istovremeno očuvanje ili povećanje aktivnosti ključnih antioksidativnih enzima, uključujući superoksid-dizmutazu, katalazu i glutation-peroksidazu. Ovi efekti se pripisuju kombinaciji direktnog antioksidativnog delovanja propofola i njegovog indirektnog uticaja na mitohondrijsku funkciju, pri čemu dolazi do smanjenja „curenja“ elektrona iz respiratornog lanca i redukcije mitohondrijske produkcije ROS. Na ćelijskom nivou, propofol stabilizuje mitohondrijsku membranu, smanjuje otvaranje mitohondrijskog permeabilnog tranzicionog pora i inhibira aktivaciju redoks-osetljivih signalnih puteva uključenih u inflamaciju i apoptozu, kao što su NF- κ B i MAPK kaskade. Pored toga, pokazano je da propofol može smanjiti aktivaciju neutrofila i produkciju ROS iz inflamatornih ćelija, čime dodatno ublažava perioperativni oksidativni i inflamatorni odgovor. U poređenju sa inhalacionim anestheticima, totalna intravenska anestezija bazirana na propofolu dosledno je povezana sa nižim nivoima lipidne peroksidacije i povoljnijim ukupnim antioksidativnim statusom. Ovaj efekat dobija poseban klinički značaj u uslovima ishemijsko-reperfuzionog stresa, gde propofol pokazuje izražena organoprotektivna svojstva, uključujući neuroprotekciju i kardioprotekciju, upravo kroz modulaciju oksidativnog stresa.

U kontekstu carskog reza i peripartalnog perioda, antioksidativni profil propofola može imati dodatni značaj, jer se primenjuje u okruženju već opterećenom hirurškom traumom, hemodinamskim oscilacijama i promenama u oksigenaciji. Smanjenje oksidativnog opterećenja kod majke potencijalno utiče i na fetalni redoks status, što otvara prostor za razmatranje propofola ne samo kao anestetika, već i kao farmakološkog sredstva sa potencijalnim zaštitnim efektom na maternalno-fetalnu jedinicu. Zbog toga se propofol sve češće posmatra kao ključni element anesteziološke strategije usmerene ka minimizaciji perioperativnog oksidativnog stresa (49,50).

Pored propofola, i drugi intravenski anestetici pokazuju merljiv uticaj na redoks homeostazu, pri čemu se njihovi efekti značajno razlikuju u zavisnosti od farmakoloških osobina, mehanizma delovanja i metaboličkog konteksta. Ketamin poseduje kompleksan redoks efekat koji zavisi od doze i trajanja izloženosti. Oksidativni stres uzrokovan primenom ketamina nastaje usled poremećaja mitohondrijske funkcije i povećane produkcije superoksidnog anjona, što se dovodi u vezu sa njegovim antagonističkim dejstvom na NMDA receptore i sekundarnim promenama u intracelularnoj homeostazi kalcijuma. Ove promene favorizuju mitohondrijsku disfunkciju i „curenje“ elektrona iz respiratornog lanca, čime se dodatno povećava produkcija ROS. U eksperimentalnoj studiji na pacovima, de Oliveira i saradnici su pokazali da primena ketamina u subanestetičkim dozama dovodi do značajnog porasta oksidativnog stresa u moždanom tkivu, pri čemu je efekat bio jasno zavisn od doze. Autori su registrovali povećane koncentracije markera lipidne peroksidacije, posebno malondialdehida, što ukazuje na pojačano oksidativno oštećenje membranskih fosfolipida. Istovremeno je zabeleženo smanjenje aktivnosti ključnih antioksidativnih enzima, uključujući superoksid-dizmutazu i katalazu, što sugerise kompromitovan kapacitet endogene antioksidativne odbrane. Ovakav disbalans između povećane produkcije ROS i oslabljenog antioksidativnog odgovora rezultirao je izrazitim prooksidativnim okruženjem u centralnom nervnom sistemu. Autori takođe navode da ponovljena ili produžena izloženost ketaminu može dovesti do kumulativnog

oksidativnog oštećenja, sa potencijalnim posledicama po neuronalni integritet i funkciju. Stoga, ketamin, čak i u dozama koje ne izazivaju potpunu anesteziju, poseduje izražen prooksidativni potencijal u moždanom tkivu, karakterisan povećanom lipidnom peroksidacijom i smanjenjem aktivnosti antioksidativnih enzima. Ovi nalazi ukazuju da ketamin, za razliku od propofola, ne pokazuje zaštitni antioksidativni profil, već može doprineti razvoju oksidativnog stresa posebno pri ponavljanoj ili produženoj primeni, dok kratkotrajna upotreba u indukciji anestezije ima blaži oksidativni profil (51).

Tiopental, barbiturat sa dugom istorijom primene u anesteziologiji, pokazuje umerena antioksidativna svojstva u in vitro uslovima zahvaljujući sposobnosti stabilizacije ćelijskih membrana i smanjenja metaboličke potrošnje kiseonika. Međutim, in vivo studije ukazuju da tiopental može biti praćen porastom oksidativnih markera i promenama u aktivnosti antioksidativnih enzima, naročito u prisustvu hirurškog stresa i hipoksijsko-reperfuzionih epizoda. U studiji Fröhlich i saradnika ispitivan je efekat tiopentala na oksidativni odgovor neutrofila, sa posebnim osvrtom na mehanizme intracelularne signalizacije uključene u produkciju ROS. Pokazano je da tiopental značajno inhibira oksidativni burst neutrofila, dovodeći do smanjene produkcije superoksidnog anjona nakon stimulacije ćelija. Ovaj efekat nije bio posledica direktne inaktivacije NADPH oksidaze, već rezultat poremećaja unutarćelijskih signalnih puteva neophodnih za njenu aktivaciju. Preciznije, tiopental može da inhibira fosforilaciju ključnih proteinskih komponenti uključenih u signalnu transdukciju, čime je sprečena pravilna translokacija citosolnih podjedinica NADPH oksidaznog kompleksa ka ćelijskoj membrani. Tiopental, takođe, smanjuje intracelularni porast kalcijuma i inhibira aktivaciju protein-kinaze C. Oba ova procesa imaju centralnu ulogu u pokretanju oksidativnog odgovora neutrofila. Posledično, dolazi do značajnog smanjenja stvaranja ROS tokom imunološke aktivacije. Ovi nalazi ukazuju da tiopental deluje kao funkcionalni modulator ćelijskog oksidativnog odgovora, ne kroz direktno antioksidativno dejstvo, već putem inhibicije signalnih puteva koji iniciraju produkciju ROS. Tiopental ima izražen imunosupresivni efekat povezan sa smanjenom sposobnošću neutrofila da generišu oksidativni burst, što može imati kliničke implikacije u perioperativnom periodu, naročito u kontekstu smanjene antimikrobne odbrane. Istovremeno, inhibicija neutrofilne produkcije ROS može doprineti smanjenju sistemskog oksidativnog opterećenja, ali po cenu kompromitovanja urođenog imunskog odgovora. Na taj način, tiopental ne deluje kao klasični antioksidans, već kao indirektni modulator oksidativnog stresa putem supresije inflamatorno-posredovane produkcije ROS (52).

Primena etomidata je povezana sa hemodinamskom stabilnošću pacijenata, ali njegov uticaj na oksidativni stres je manje istražen u poređenju sa propofolom. Blago povećanje oksidativnog opterećenja kod primene etomidata je posledica njegovog uticaja na endokrinu supresiju (posebno inhibiciju sinteze kortizola), čime se potencijalno smanjuje fiziološki stresni odgovor i kapacitet antioksidativnih mehanizama. Primena etomidata značajno smanjuje nivoe markera oksidativnog stresa, uključujući malondialdehid, uz istovremeno povećanje aktivnosti ključnih antioksidativnih enzima, kao što su superoksid-dizmutaza i glutation-peroksidaza što ukazuje da etomidat može delovati protektivno na redoks status u uslovima hirurški indukovanih oksidativnih opterećenja. Pored direktnog uticaja na oksidativne parametre, etomidat je doveo i do značajnog smanjenja koncentracija proinflamatornih citokina, uključujući TNF- α i IL-6, što sugerise da njegovo dejstvo obuhvata simultanu modulaciju oksidativnog i inflamatornog odgovora. Smanjenje produkcije ROS kod primene etomidata je verovatno povezano sa stabilizacijom mitohondrijske funkcije i inhibicijom inflamatorno posredovane aktivacije ROS-generišućih puteva tokom reperfuzije (53).

Opioidni analgetici predstavljaju ključnu komponentu opšte anestezije, gde se primenjuju radi obezbeđivanja analgezije, modulacije neuroendokrinog odgovora na hirurški stres i smanjenja potrebe za anestheticima. Pored svojih centralnih analgetskih efekata opioidi mogu značajno uticati na redoks homeostazu, pri čemu njihovo dejstvo na oksidativni stres nije jednoznačno i zavisi od vrste opioida, doze, trajanja primene i fiziološkog konteksta. Jedan od osnovnih mehanizama putem kojih opioidi utiču na oksidativni stres jeste modulacija inflamatornog odgovora. Aktivacija μ -opioidnih receptora dovodi do smanjenja oslobađanja stresnih hormona i proinflamatornih citokina, čime se indirektno može smanjiti aktivacija leukocita i produkcija ROS. U tom smislu, opioidi mogu imati

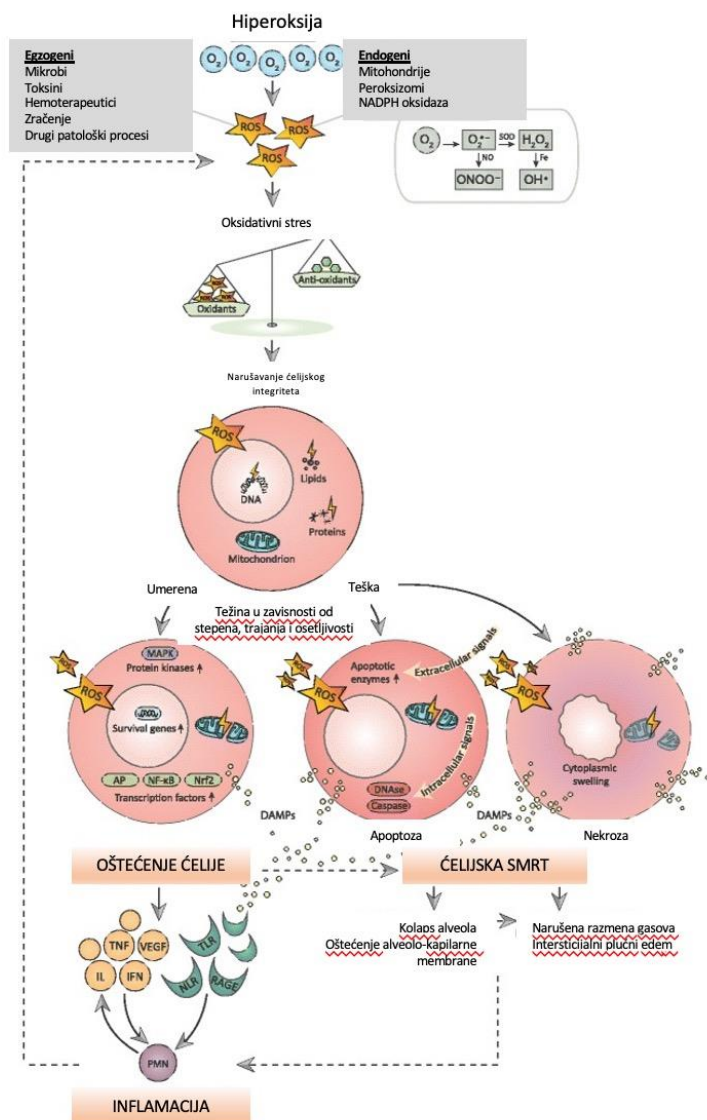
zaštitni efekat na oksidativni status kroz ublažavanje hirurški indukovanog inflamatornog i oksidativnog odgovora. Ovaj efekat je naročito izražen u perioperativnom periodu, gde adekvatna analgezija predstavlja važan faktor u kontroli sistemskog oksidativnog opterećenja. S druge strane, primena opioida može dovesti do povećane produkcije ROS, prvenstveno putem mitohondrijske disfunkcije i aktivacije ROS-generišućih enzima. Ovaj porast ROS povezan je sa poremećajem elektronskog transportnog lanca, povećanim „curenjem“ elektrona i smanjenjem mitohondrijskog membranskog potencijala, što rezultira amplifikacijom oksidativnog stresa na ćelijskom nivou. Takođe, opiodi utiču na aktivnost ključnih antioksidativnih enzima, uključujući superoksid-dizmutazu, katalazu i glutation-peroksidazu, pri čemu dolazi do relativnog smanjenja antioksidativnog kapaciteta i akumulacije oksidativno modifikovanih biomolekula. Ovaj disbalans dovodi do lipidne peroksidacije, oksidativnih promena proteinskih struktura i oštećenja DNK, što ima direktne posledice po ćelijsku funkciju i vitalnost. Opioidi aktiviraju redoks-osetljive signalne puteve, uključujući MAPK i NF- κ B, čime se podstiče ekspresija proinflamatornih citokina i održava hronično inflamatorno-oksidativno stanje. Aktivacija ovih puteva doprinosi indukciji apoptoze, poremećaju ćelijske signalizacije i razvoju tkivne disfunkcije. Aktivacija μ -opioidnih receptora dovodi do povećanja intracelularnog kalcijuma i sekundarne stimulacije ROS produkcije. U kliničkom kontekstu opšte anestezije, neto efekat opioidnih analgetika na oksidativni stres predstavlja rezultat kompleksne interakcije između njihovog analgetskog i antiinflamatornog dejstva sa jedne strane, i potencijalnog direktnog prooksidativnog efekta sa druge. Kratkotrajna primena potentnih, kratkodelujućih opioida u okviru balansirane anestezije može doprineti smanjenju oksidativnog opterećenja kroz efikasnu supresiju stresnog odgovora, dok produžena ili ponavljana izloženost, naročito kod kritično obolelih pacijenata, može biti praćena povećanjem oksidativnog stresa (54).

Mišićni relaksanti predstavljaju neizostavnu komponentu opšte anestezije, omogućavajući optimalne uslove za intubaciju i hirurški rad kroz supresiju neuromišićne transmisije. Za razliku od inhalacionih i intravenskih anestetika, mišićni relaksanti ne pokazuju izražena direktna antioksidativna svojstva. Njihov potencijalni doprinos oksidativnom stresu ostvaruje se prvenstveno posredno, kroz modulaciju hemodinamike, inflamatornog odgovora i perfuzije tkiva. Produžena neuromišićna blokada može biti praćena smanjenjem mišićne aktivnosti i metaboličke potrošnje kiseonika, što u određenim okolnostima može delovati protektivno. Nedepolarišući mišićni relaksanti (vecuronijum, rokuronijum) značajno redukuju endotelnu disfunkciju izazvanu oksidativnim stresom, što je potvrđeno očuvanjem vazorelaksacije zavisne od endotela i smanjenjem strukturnog oštećenja vaskularne intime. Primena ovih relaksanata dovodi do smanjenja produkcije ROS i inhibicije lipidne peroksidacije u endotelnom sloju, što ukazuje na direktno antioksidativno dejstvo. Tačnije rokuronijum i vecuronijum značajno smanjuju markere oksidativnog oštećenja, uz očuvanje funkcije endotelne azot-oksida sintaze, čime je sprečena ROS-posredovana inaktivacija azot-monoksida i poremećaj vaskularnog tonusa. Rokuronijum pokazuje izraženiji antioksidativni potencijal u poređenju sa vecuronijumom, što se pripisuje njegovoj hemijskoj strukturi i većem afinitetu za neutralizaciju slobodnih radikala. Mehanistički, vecuronijum i rokuronijum deluju kao direktni „hvatači“ ROS, čime se smanjuje ROS-indukovana aktivacija oksidativnih kaskada i sprečava sekundarno oštećenje endotela. Pored toga, inhibicija oksidativnog stresa dovodi do očuvanja integriteta endotelne ćelije i smanjenja inflamatorne aktivacije, što ukazuje na potencijalno širi vaskularno-protektivni efekat ovih agenasa (55).

Iako direktni podaci o efektima depolarizujućih mišićnih relaksanata na oksidativni stres ostaju ograničeni, poznato je da poremećaj intracelularne homeostaze kalcijuma predstavlja ključni okidač mitohondrijske disfunkcije i povećane produkcije ROS u skeletnom mišiću. Disregulacija kalcijumskog metabolizma dovodi do izraženog oksidativnog stresa, mitohondrijskog oštećenja i strukturnih promena mišićnih vlakana. Mehanizam poremećaja Ca^{2+} homeostaze, relevantan za depolarizaciju, može sekundarno doprineti oksidativnom opterećenju mišićnog tkiva (56).

1.6-2 Kiseonična potpora i oksidativni stres

Preoksigenacija i perioperativna hiperoksigenacija predstavljaju standardne anesteziološke postupke koji se primenjuju sa ciljem povećanja oksigenacionih rezervi i prevencije hipoksemije tokom indukcije i održavanja opšte anestezije. Međutim, povećana dostupnost molekularnog kiseonika istovremeno stvara uslove za pojačanu produkciju ROS, čime se može narušiti redoks homeostaza. Hiperoksija povećava protok elektrona kroz mitohondrijski respiratorni lanac i pojačava njihovo „curenje“ ka kiseoniku, što rezultira povećanim formiranjem superoksidnog anjona i vodonik-peroksida. Akumulacija ovih ROS može prevazići kapacitet endogenih antioksidativnih sistema, dovodeći do lipidne peroksidacije, oksidativnih modifikacija proteina i oštećenja DNK, čime se narušava ćelijska homeostaza. Hiperoksija aktivira redoks-osetljive signalne puteve, uključujući NF- κ B i MAPK kaskade, što rezultira pojačanom ekspresijom proinflamatornih citokina i adhezivnih molekula. Ovaj inflamatorno-oksidativni odgovor doprinosi endotelnoj disfunkciji, poremećaju mikrocirkulacije i povećanoj vaskularnoj permeabilnosti. Takođe, hiperoksija može smanjiti biodostupnost azot-monoksida putem njegove inaktivacije od strane superoksida, što dodatno kompromituje vazodilataciju i tkivnu perfuziju. U kontekstu opšte anestezije, preoksigenacija i perioperativna primena visokih frakcija inspiratornog kiseonika se rutinski koriste radi prevencije hipoksemije. Kratkotrajna izloženost hiperoksiji može inicirati oksidativni stres, naročito u prisustvu dodatnih stresora kao što su hirurška trauma, inflamacija i ishemijsko-reperfuzione promene. U takvim uslovima dolazi do sinergijskog porasta ROS produkcije, čime se dodatno opterećuje redoks homeostaza organizma. Hiperoksija ne predstavlja metabolički inertnu intervenciju, već aktivni patofiziološki stimulus koji može doprineti sistemskom oksidativnom stresu i organskoj disfunkciji. Rutinska primena visokih koncentracija kiseonika tokom indukcije i održavanja opšte anestezije može predstavljati značajan, ali često zanemaren izvor perioperativnog oksidativnog opterećenja, naročito kod vulnerabilnih populacija i tokom produženih operativnih zahvata (slika 2) (57).



Slika 2. Začarani krug oštećenja ćelija izazvanog hiperoksijom. (AP-aktivatorski protein, DAMP-molekularni obrasci povezani sa oštećenjem, H_2O_2 -vodonik-peroksid, IFN-interferon gama, IL-interleukin, MAPK-mitogen-aktivirana protein kinaza, NADPH-nikotinamid adenin dinukleotid fosfat, NF- κ B-nuklearni faktor kapa B, NLR-nod-like receptor, Nrf2-nuklearni faktor-2 eritroid-srodni faktor-2, O_2 -kiseonik, $O_2^{\cdot-}$ -superoksid, OH^{\cdot} hidroksil radikal, ONOO⁻ – peroksinitrit, PMN-polimorfonuklearni neutrofil, RAGE-receptor za krajnje proizvode uznapredovale glikacije, ROS-reaktivne vrste kiseonika, TLR-Toll-like receptor, TNF-faktor tumorske nekroze, VEGF-vaskularni endotelni faktor rasta. (preuzeto i modifikovano iz Helmerhorst HJ, et al. Bench-to bedside review: the effects of hyperoxia during critical illness. Crit Care. 2015 Aug 17;19(1):284.)

1.6-3 Hemodinamske promene i oksidativni stres

Opšta anestezija tokom carskog reza dovodi do značajnih hemodinamskih promena usled vazodilatatornog efekta anestetika i smanjenja perifernog vaskularnog otpora, što često rezultira perioperativnom hipotenzijom i oscilacijama u tkivnoj perfuziji. Ove promene imaju direktan uticaj na ćelijski metabolizam, jer smanjena perfuzija dovodi do relativne ishemije, dok naknadno uspostavljanje protoka krvi inicira ishemijsko-reperfuzioni odgovor praćen naglim porastom mitohondrijske produkcije ROS. U takvim uslovima, hiperoksija i hemodinamska nestabilnost deluju sinergistički, povećavajući „curenje“ elektrona iz mitohondrijskog respiratornog lanca i favorizujući formiranje superoksidnog anjona i vodonik-peroksida, što može prevazići kapacitet endogenih antioksidativnih sistema i dovesti do lipidne peroksidacije, oksidativnih modifikacija proteina i

oštećenja DNK. Istovremeno, anestheticima indukovana hipotenzija aktivira inflamatorne signalne puteve i regrutaciju neutrofila, koji predstavljaju dodatni izvor ROS u perioperativnom periodu (31,57).

Kontrolisana hipotenzija tokom opšte anestezije, definisana kao održavanje srednjeg arterijskog pritiska u rasponu od približno 50–65 mmHg ili redukcija bazalnog MAP-a za oko 30%, često se primenjuje radi smanjenja intraoperativnog krvarenja i poboljšanja preglednosti operativnog polja. Međutim, ovakav hemodinamski pristup istovremeno nosi rizik smanjene perfuzije vitalnih organa i predstavlja značajan okidač oksidativnog stresa. Pokazano je da anestezijom indukovana hipotenzija, u kombinaciji sa hirurškom traumom i inflamatornim odgovorom, dovodi do disbalansa između produkcije ROS i antioksidativnih odbrambenih mehanizama, što rezultira oksidativnim oštećenjem lipida, proteina i DNK. U uslovima hipotenzije, tokom opšte anestezije, zabeležen je značajan porast vrednosti ishemijom modifikovanog albumina (IMA), etabliranog biomarkera oksidativnog stresa i ishemijsko-reperfuzionog oštećenja, nezavisno od protoka svežeg gasa, što ukazuje da sama hipotenzivna anestezija predstavlja važan doprinos ukupnom oksidativnom opterećenju. Smanjena tkivna perfuzija tokom hipotenzije stvara uslove za relativnu ishemiju, dok naknadna perfuzija dovodi do naglog porasta mitohondrijske produkcije ROS, čime se dodatno amplifikuje oksidativni stres. Stoga, hipotenzija tokom opšte anestezije ne predstavlja samo hemodinamski fenomen, već i značajan patofiziološki mehanizam koji doprinosi perioperativnom oksidativnom stresu, nezavisno od primenjene anesteziološke tehnike (58).

1.6-4 Neuroendokrini odgovor i oksidativni stres

Opšta anestezija, zajedno sa hirurškom traumom, pokreće kompleksan sistemski stresni odgovor koji uključuje istovremenu aktivaciju HHA ose i simpatoadrenalnog sistema. Ovaj odgovor karakteriše povećano lučenje kateholamina i glukokortikoida, uz promene u sekreciji glukagona, insulina i hormona rasta, što dovodi do hiperglikemije, lipolize i proteolize. Takav hormonski profil povećava dostupnost metaboličkih supstrata i intenzivira mitohondrijsku aktivnost, čime se favorizuje povećana produkcija ROS. Paralelno, hirurška trauma inicira izražen inflamatorni odgovor kroz oslobađanje citokina poput TNF- α , IL-1 β i IL-6, koji dodatno stimulišu mitohondrijsku disfunkciju i aktivaciju ROS-generišućih puteva u imunskim ćelijama, doprinoseći sistemskom oksidativnom opterećenju. Iako anestetici delimično atenuišu nociceptivne aferentne puteve i mogu ublažiti pojedine komponente stresnog odgovora, neuroendokrini i inflamatorna aktivacija izazvana hirurškom povredom nije u potpunosti abolicirana. Naprotiv, opšta anestezija može dodatno doprineti oksidativnom stresu putem hemodinamskih oscilacija, hiperoksije i direktnih mitohondrijskih efekata anestetika. Opšta anestezija, za razliku od regionalnih tehnika, povezana je sa izraženijom aktivacijom HHA ose i simpatoadrenalnog sistema, što može doprineti većem oksidativnom opterećenju majke i potencijalno uticati na fetalni redoks status. Kombinacija hirurške traume i anestezijom modulisanog stresnog odgovora stvara metaboličko-inflamatorno okruženje koje favorizuje povećanu produkciju ROS i iscrpljivanje antioksidativnih rezervi, čime se doprinosi oksidativnom oštećenju lipida, proteina i nukleinskih kiselina i razvoju postoperativne tkivne disfunkcije (59).

Na mitohondrijskom nivou, stresom indukovana neuroendokrini aktivacija ima direktan uticaj na redoks homeostazu. Glukokortikoidi i kateholamini deluju na mitohondrije putem specifičnih receptora, modulišući mitohondrijsku biogenezu, dinamiku (fuziju i fisiju), membranski potencijal i efikasnost oksidativne fosforilacije. Ovi hormoni povećavaju protok elektrona kroz respiratorni lanac, ali istovremeno pojačavaju „curenje“ elektrona, čime se favorizuje formiranje superoksidnog anjona i vodonik-peroksida. Produžena ili intenzivna stresna aktivacija dovodi do smanjenja antioksidativnog kapaciteta ćelije, uključujući redukciju aktivnosti superoksid-dizmutaze, katalaze i glutation-peroksidaze, kao i iscrpljivanje intracelularnog glutaciona. Istovremeno, stresni hormoni podstiču insulinsku rezistenciju i povećavaju metaboličko opterećenje mitohondrija, dodatno amplifikujući produkciju ROS (60).

Neuroendokrini odgovor je tesno povezan sa neurogenom inflamacijom, koja predstavlja važnu kariku između nervnog i imunskog sistema. Aktivacija simpatoadrenalnog sistema dovodi do oslobađanja neuropeptida, poput supstance P i kalcitonin-gen srodnog peptida (CGRP), koji indukuju vazodilataciju, povećanu vaskularnu permeabilnost i regrutaciju imunskih ćelija u perifernim tkivima. Migracija i aktivacija neutrofila i makrofaga rezultiraju pojačanom produkcijom ROS putem NADPH oksidaznog sistema. Istovremeno, stresom posredovana aktivacija HHA ose modifikuje citokinski profil, favorizujući ekspresiju proinflamatornih medijatora koji dodatno povećavaju mitohondrijsku produkciju ROS i inhibiraju antioksidativne enzime. Ova interakcija stvara pozitivnu povratnu spregu u kojoj inflamacija indukuje oksidativni stres, dok ROS dodatno aktiviraju inflamatorne signalne puteve, uključujući nuklearni faktor kapa B (NF- κ B), održavajući stanje sistemskog redoks disbalansa (61).

Posebno je važno istaći da mitohondrije predstavljaju centralni integrativni čvor ovog procesa, jer povezuju neuroendokrinu aktivaciju, inflamaciju i oksidativni stres. Psihološki i fiziološki stresori mogu biti „biološki utisnuti“ kroz trajne promene mitohondrijske funkcije i redoks regulacije, stvarajući samoodržavajuću oksidativno-stresnu petlju. U toj petlji, hormonski stres pojačava mitohondrijsku produkciju ROS koje aktiviraju inflamatorne signalne puteve, a inflamacija dodatno amplifikuje neuroendokrini odgovor, čime se narušava ćelijska i sistemska homeostaza) U peripartalnom kontekstu i tokom carskog reza u opštoj anesteziji, ovaj integrisani neuroendokrino-inflamatorno-oksidativni odgovor dobija dodatni značaj zbog već povećane hormonske aktivnosti trudnoće i gestacijskog redoks opterećenja. Stoga se neuroendokrini odgovor može posmatrati kao centralna patofiziološka karika koja povezuje opštu anesteziju, hirurški stres, inflamaciju i oksidativni stres, sa potencijalnim posledicama po oporavak majke i fetalni redoks status (60,61).

1.7 Regionalna anestezija i oksidativni stres

U savremenoj akušerskoj anesteziološkoj praksi, regionalna anestezija (RA) predstavlja metod izbora za izvođenje carskog reza, pri čemu spinalna anestezija zauzima centralno mesto kao najčešće primenjivana tehnika. Njena široka primena zasniva se na brzom nastupu senzorne i motorne blokade, visokoj pouzdanosti, minimalnoj fetalnoj izloženosti anestheticima i povoljnijem bezbednosnom profilu u poređenju sa opštom anestezijom. Pored omogućavanja optimalnih hirurških uslova, spinalna anestezija značajno redukuje neuroendokrini odgovor na hirurški stres, obezbeđuje superiornu postoperativnu analgeziju i povezuje se sa nižom incidencijom respiratornih komplikacija kod majke. Upravo zbog ovih prednosti, spinalna anestezija danas predstavlja zlatni standard za elektivni carski rez, dok se opšta anestezija rezerviše za hitne situacije ili jasne kontraindikacije za regionalne tehnike (62).

Centralni mehanizam putem kojeg RA utiče na oksidativni stres odnosi se na redukciju neuroendokrinog odgovora na operaciju. Spinalna anestezija ima značajno jači efekat u atenuaciji hirurški indukovano neuroendokrinog stresnog odgovora u poređenju sa opštom anestezijom. Međutim, iako spinalna anestezija predstavlja zlatni standard za izvođenje elektivnog carskog reza, ona nosi inherentan rizik od izražene materne hipotenzije usled simpatičke blokade i naglog smanjenja sistemskog vaskularnog otpora. Hipotenzija nakon spinalne anestezije predstavlja predvidivu posledicu smanjenog sistemskog vaskularnog otpora, pri čemu stepen hemodinamske nestabilnosti direktno zavisi od efikasnosti farmakološke potpore vazopresorima i kristaloidnim rastvorima (63). Regionalna anestezija se sve češće posmatra ne samo kao tehnika analgezije/anestezije, već i kao intervencija koja može merljivo modulirati perioperativnu redoks homeostazu, prvenstveno kroz smanjenje sistemskog stresnog odgovora, poboljšanje mikrocirkulatorne perfuzije i potencijalno umanjeње epizoda relativne ishemije–reperfuzije u perioperativnom toku. Prooksidativno dejstvo spinalne anestezije može biti ublaženo redukcijom simpatičke aktivacije i očuvanjem stabilnije tkivne perfuzije, što u pojedinim kliničkim scenarijima rezultuje povoljnijim redoks profilom. Procena uticaja regionalne anestezije na oksidativni stres u dostupnoj literaturi najčešće se zasniva na kombinaciji biomarkera oksidativnog oštećenja i globalnih indeksa redoks statusa, pri čemu su u više kliničkih poređenja regionalnih tehnika (posebno spinalne

anestezije i perifernih nervnih blokova) sa opštom anestezijom zabeleženi niži nivoi malondialdehida, niži totalni oksidativni status i povoljniji totalni antioksidativni status, što ukazuje na smanjeno oksidativno opterećenje ili očuvaniji antioksidativni kapacitet. Međutim, ovi nalazi nisu uniformni, jer heterogenost biomarkera, operativnih procedura, ispitivanih populacija i metodoloških pristupa dovodi do varijabilnih rezultata, uključujući odsustvo razlika ili čak nepovoljniji redoks profil u pojedinim studijama, što naglašava potrebu za standardizovanim istraživačkim okvirima pre donošenja definitivnih preporuka zasnovanih isključivo na redoks ishodima (64).

Iako se regionalna (spinalna) anestezija u mnogim scenarijima povezuje sa slabijom sistemskom stresnom reakcijom nego opšta anestezija, postoje mehanizmi putem kojih spinalna anestezija može sekundarno povećati oksidativno opterećenje, prvenstveno preko hemodinamsko-perfuzionih promena. Mozak, bubrezi, miokard i uteroplacentarna jedinica posebno su osetljivi na čak i kratkotrajne epizode sniženog srednjeg arterijskog pritiska, pri čemu dolazi do relativne tkivne hipoksije i metaboličkog stresa. Simpatička blokada, izazvana spinalnom anestezijom, dovodi do periferne vazodilatacije i smanjenja venskog vraćanja, što rezultira padom minutnog volumena i hipotenzijom. Posledično nastaju epizode relativne tkivne hipoperfuzije koje, pri korekciji pritiska/protoka mogu funkcionalno ličiti na mikro-ishemijsko-reperfuzione oscilacije sa pojačanim mitohondrijskim „curenjem“ elektrona i porastom produkcije ROS. Nastali oksidativni stres dodatno kompromituje mikrocirkulaciju kroz endotelnu disfunkciju i smanjenu biodostupnost azot-monoksida, čime se zatvara začarani krug hipoperfuzije i redoks disbalansa (65). U opstetričkom kontekstu, hipotenzija indukovana spinalnom anestezijom tokom elektivnog carskog reza pokazano utiče na fetalnu cirkulaciju, što je klinički važan indikator da uteroplacentarna perfuzija može biti narušena u periodu hipotenzije. U takvim okolnostima dolazi do metaboličke adaptacije ćelija na smanjeni dotok kiseonika, dok naknadna korekcija hipotenzije primenom vazopresora i tečnosti može indukovati reperfuzioni fenomen, sa naglim porastom mitohondrijske produkcije ROS (66). Kliničke studije koje porede neuraksijalne i opšte tehnike ukazuju da se biomarkeri oksidativnog stresa mogu menjati i pod spinalnom anestezijom u zavisnosti od intenziteta hirurškog stresa, trajanja perfuzione nestabilnosti i kompenzatornih terapijskih intervencija (npr. vazopresori) (67). U tom smislu, spinalna anestezija se ne posmatra kao direktno prooksidativna tehnika sama po sebi, već kao tehnika čiji sekundarni hemodinamski profil (ukoliko hipotenzija nije brzo prepoznata i adekvatno tretirana) može stvoriti uslove za perfuzione oscilacije i porast ROS, posebno u populacijama sa ograničenom fiziološkom rezervom (npr. trudnice i fetus) (66).

Lokalni anestetici, pored svog primarnog dejstva na natrijumske kanale i nociceptivnu transmisiju, poseduju i značajan potencijal za modulaciju oksidativnog stresa. Oni ispoljavaju merljivu sposobnost neutralizacije slobodnih radikala, ali sa izraženim razlikama u intenzitetu i mehanizmu delovanja. Antioksidativni efekat lokalnih anestetika značajno zavisi od sredine u kojoj ispoljavaju dejstvo. U hidrofилnom okruženju, sposobnost lokalnih anestetika da neustrališu ROS je ograničen, dok u lipofilnom okruženju (ćelijska membrana) dolazi do znatno izraženijeg antioksidativnog delovanja. Ovo je značajno jer sugeriše da lokalni anestetici ostvaruju svoj najveći antioksidativni potencijal upravo na nivou fosfolipidnih membrana, gde oksidativni stres često inicira lipidnu peroksidaciju i destabilizaciju ćelijskih struktura. Bupivakain i ropivakain pokazali su snažniji antioksidativni potencijal u odnosu na lidokain, što se pripisuje njihovoj izraženijoj lipofilnosti i povoljnijim energetskim parametrima za donaciju elektrona. Računski modeli su potvrdili da ovi molekuli lakše učestvuju u reakcijama hvatanja slobodnih radikala putem mehanizma transfera elektrona ili vodonikovog atoma, čime efikasno prekidaju lančane oksidativne reakcije. Lokalni anestetici deluju kao „hvatači“ peroksilnih i drugih radikala uključenih u lipidnu peroksidaciju, čime direktno štite integritet ćelijskih membrana. Ovaj membranski protektivni efekat ima potencijalne kliničke implikacije, jer oksidativno oštećenje membrane predstavlja ključni inicijalni korak u inflamaciji, apoptozi i disfunkciji tkiva tokom ishemijsko-reperfuzionog stresa. Stoga, antioksidativna svojstva lokalnih anestetika su posledica direktnog hvatanja ROS, stabilizacije lipidnih membrana, smanjenja propagacije lipidne peroksidacije i povoljne interakcije sa slobodnim radikalima u hidrofobnim mikrodomenima. U kontekstu regionalne anestezije, ovi efekti mogu doprineti smanjenju lokalnog i sistemskog oksidativnog opterećenja, naročito u uslovima hirurške

traume i ishemijsko-reperfuzionih epizoda. Antioksidativni potencijal lokalnih anestetika može delimično objasniti povoljniji redoks profil zabeležen kod pacijenata u regionalnoj anesteziji u poređenju sa opštom anestezijom, jer se osim redukcije neuroendokrinog stresa ostvaruje i direktna farmakološka modulacija oksidativnih procesa na ćelijskom nivou. Lokalni anestetici se mogu posmatrati ne samo kao sredstva za blokadu nervne provodljivosti, već i kao aktivni modulatori redoks homeostaze, sa potencijalnim zaštitnim efektima ćelijskih membrana i tkiva izloženih oksidativnom stresu (68). Pored membranski-protektivnih i antioksidativnih efekata lokalnih anestetika, noviji eksperimentalni podaci ukazuju da njihovo dejstvo na redoks homeostazu ima izrazito dozno-zavisan i kontekst-zavisan karakter. Naime, lokalni anestetici mogu uticati na ćelijsku redoks homeostazu kroz različite mehanizme koji zavise od koncentracije i metaboličkog konteksta. Takođe je pokazano da povećana produkcija ROS može imati važnu ulogu u pokretanju oksidativno-posredovanih mehanizama ćelijskog oštećenja. Farmakološka modulacija antioksidativnih sistema u eksperimentalnim uslovima može ublažiti ove efekte, što ukazuje na značaj redoks mehanizama u regulaciji ćelijskog odgovora na lokalne anestetike. U literaturi se stoga lokalni anestetici opisuju kao potencijalni modulatori redoks statusa, pri čemu njihov efekat može varirati u zavisnosti od koncentracije, trajanja izloženosti i metaboličkog stanja ćelije.“ U kliničkom okviru regionalne anestezije, primenjuju se koncentracije koje su daleko ispod praga mitohondrijske toksičnosti, zbog čega preovlađuju njihovi membranski-protektivni i potencijalno antioksidativni efekti, što može doprineti povoljnijem lokalnom i sistemskom redoks profilu u poređenju sa opštom anestezijom (69).

1.8 Perioperativni bol i oksidativni stres

Perioperativni bol predstavlja snažan fiziološki stresor koji aktivira integrisanu mrežu neuralnih, endokrinih i imunoloških odgovora organizma. Akutna nociceptivna stimulacija dovodi do aktivacije simpatoadrenalnog sistema i HHA ose, sa izraženim porastom cirkulišućih kateholamina i glukokortikoida. Ova neuroendokrina aktivacija inicira širok spektar metaboličkih i inflamatornih promena koje imaju direktan uticaj na redoks homeostazu. Povećana adrenergička stimulacija dovodi do porasta mitohondrijske respiratorne aktivnosti i „curenja“ elektrona iz respiratornog lanca, čime se favorizuje formiranje superoksidnog anjona i drugih reaktivnih kiseoničnih vrsta. Istovremeno, glukokortikoidi modulišu ekspresiju redoks-osetljivih gena i utiču na aktivnost ključnih antioksidativnih enzima, čime dodatno menjaju balans između oksidativnih i antioksidativnih procesa. Bol ne predstavlja izolovani senzorni fenomen, već sistemski stresni događaj koji kroz recipročne interakcije nervnog, endokrinog i imunološkog sistema održava pozitivnu povratnu spregu inflamacije i oksidativnog stresa. Aktivacija perifernih nociceptora dovodi do oslobađanja neuropeptida, uključujući supstancu P i CGRP, koji posreduju neurogenu inflamaciju povećanjem vaskularne permeabilnosti i regrutacijom imunskih ćelija. Migracija i aktivacija neutrofila i makrofaga rezultiraju pojačanom produkcijom ROS putem NADPH oksidaznog sistema, dok istovremeno proinflamatorni citokini, poput TNF- α , IL-1 β i IL-6, dodatno stimulišu mitohondrijsku disfunkciju i oksidativni odgovor. Produženi perioperativni bol ili bol intenzivnijeg karaktera dovodi do hronične aktivacije stresnih mehanizama, sa razvojem metaboličke disfunkcije, insulinske rezistencije i poremećaja imunološke regulacije, što stvara okruženje pogodno za trajno povišenu produkciju ROS i iscrpljivanje antioksidativnih rezervi. Na mitohondrijskom nivou, ovi procesi se manifestuju smanjenjem efikasnosti oksidativne fosforilacije, povećanom produkcijom vodonik-peroksida i sekundarnom aktivacijom redoks-osetljivih signalnih puteva, uključujući NF- κ B i mitogenom aktivirane protein-kinaze (MAPK) kaskade. Ova signalna aktivacija doprinosi održavanju inflamatornog odgovora i daljem pojačavanju oksidativnog stresa, čime se formira samoodržavajući ciklus bola, stresa i redoks disbalansa (70).

Na perifernom nivou, proinflamatorni citokini predstavljaju ključne medijatore koji povezuju inflamaciju, nocicepciju i oksidativni stres. Citokini poput TNF- α , IL-1 β i IL-6 direktno deluju na primarne aferentne nociceptore, snižavajući njihov prag ekscitabilnosti i dovode do razvoja inflamatorne i neuropatske hiperalgezije. Ovi medijatori deluju putem specifičnih receptora na perifernim nervnim završecima, aktivirajući intracelularne signalne puteve, uključujući MAPK i NF-

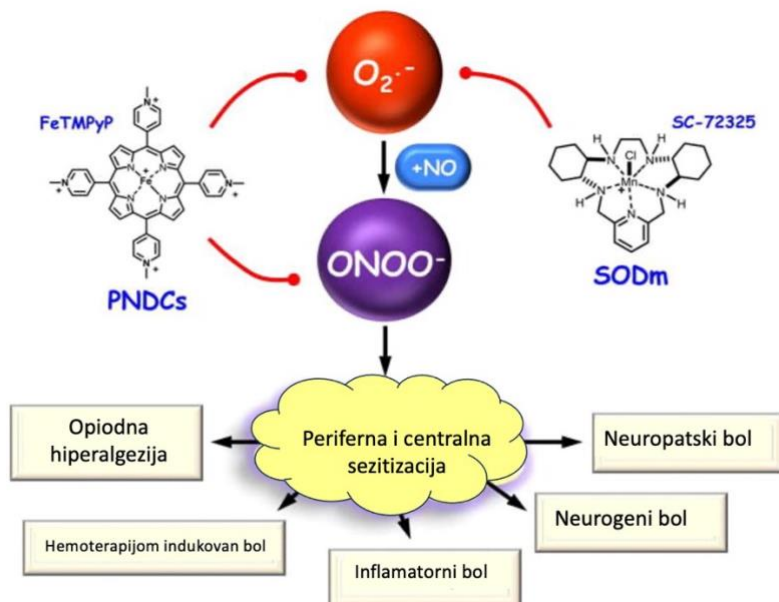
κB kaskade, što rezultira povećanom ekspresijom jonskih kanala i pojačanom neuronalnom ekscitabilnošću. Aktivacija ovih signalnih puteva podstiče lokalnu produkciju ROS i azotnih radikala, čime se dodatno amplifikuje oksidativni stres u inflamiranom tkivu. ROS deluju kao sekundarni glasnici koji dodatno pojačavaju citokinsku signalizaciju i održavaju perifernu senzibilizaciju nociceptora, stvarajući pozitivnu povratnu spregu između bola, inflamacije i oksidativnog opterećenja. Ovi mehanizmi ukazuju da bol u inflamatornim i neuropatskim stanjima nije pasivna posledica tkivnog oštećenja, već aktivni biološki proces održavan citokinima i redoks-osetljivim signalnim putevima. Time se periferni inflamatorni odgovor integriše u širi sistemski stresni okvir, u kome citokini, ROS i nociceptivna aktivacija međusobno pojačavaju svoje efekte, doprinoseći razvoju perzistentnog oksidativnog stresa i prolongirane hiperalgezije (71).

Klinički značaj ove inflamatorno–oksidativne petlje potvrđen je i kod hirurških pacijenata, gde intenzitet postoperativnog bola korelira sa sistemskim markerima oksidativnog stresa i inflamacije. U pilot-studiji sprovedenoj kod bolesnika operisanih zbog karcinoma larinksa, Savić Vujović i saradnici su pokazali da su povišeni nivoi proinflamatornih citokina i biomarkera oksidativnog stresa direktno povezani sa jačinom postoperativnog bola i potrebom za analgeticima. Registrovane su značajne promene u koncentracijama C-reaktivnog proteina, IL-6 i TNF-α, uz istovremeno narušavanje tiol–disulfidnog balansa, što ukazuje na aktivaciju sistemskog oksidativnog odgovora tokom ranog postoperativnog perioda. Posebno je istaknuta povezanost između povećanih vrednosti disulfida i intenziteta bola, što sugerise da redoks disbalans aktivno učestvuje u modulaciji nociceptivne percepcije. Pored toga, zabeležen je pad ukupnog antioksidativnog kapaciteta kod pacijenata sa izraženijim bolom, što ukazuje na iscrpljivanje endogenih zaštitnih mehanizama usled pojačane produkcije ROS. Ovi nalazi potvrđuju da oksidativni stres nije samo epifenomen hirurške traume, već integralna komponenta patofiziologije postoperativnog bola, posredovana inflamatornim signalnim putevima (72).

Pored uticaja perioperativnog bola na nastanak oksidativnog stresa, samo povećano prisustvo ROS može dovesti po pojačanja inteziteta bola i potencijalne hronifikacije akutnog postoperativnog bola. Pokazano je da superoksidni anjon, vodonik-peroksid i peroksinitrit direktno utiču na ekscitabilnost perifernih i centralnih neurona kroz posttranslacione modifikacije jonskih kanala, receptora i signalnih proteina uključenih u prenos bola. Oksidativne modifikacije natrijumskih i kalcijumskih kanala dovode do pojačane depolarizacije nociceptivnih vlakana, dok istovremeno inhibicija kalijumskih kanala produžava trajanje akcionih potencijala, čime se pojačava nociceptivni odgovor. Reaktivne azotne vrste, naročito peroksinitrit nastao reakcijom superoksida sa azot-monoksidom, predstavljaju ključne faktore centralne senzibilizacije. Peroksinitrit inducira nitraciju proteinskih tirozinskih ostataka, što dovodi do disfunkcije mitohondrijskih enzima, inhibicije mangan-superoksid-dizmutaze i daljeg porasta intracelularne produkcije ROS. Ovaj proces stvara samoodržavajući ciklus oksidativnog stresa i neuronalne hiperreaktivnosti. U kičmenoj moždini, ROS/RNS aktiviraju mikrogliju i astrocite, što rezultira povećanim oslobađanjem proinflamatornih citokina i neurotrofnih faktora, dodatno pojačavajući centralnu amplifikaciju bola. Posebno je istaknuto da oksidativni stres utiče i na efikasnost endogenih analgetskih sistema. ROS i RNS smanjuju biodostupnost azot-monoksida i narušavaju funkciju opioidnih receptora, čime se kompromituje fiziološka modulacija bola i smanjuje odgovor na egzogene opioidne analgetike. Istovremeno dolazi do disfunkcije descendnih inhibitornih puteva iz moždanog stabla, što doprinosi održavanju nociceptivne aktivnosti i razvoju hroničnog bola.

U perioperativnom kontekstu, ovi mehanizmi imaju posebnu kliničku relevantnost, jer hirurška trauma, hipoksijsko-reperfuzioni događaji i neuroendokrini stres stvaraju okruženje pogodno za nagli porast ROS/RNS, koji potom direktno učestvuju u nastanku akutne hiperalgezije i mogu predstavljati inicijalni okidač hronifikacije bola. Time oksidativni stres prestaje da bude sekundarna posledica operacije i postaje aktivni patofiziološki činilac u generisanju i održavanju postoperativnog bola. Ovi nalazi podržavaju koncept da ciljana modulacija oksidativnog stresa predstavlja potencijalnu terapijsku strategiju u perioperativnoj analgeziji, sa ciljem smanjenja centralne senzibilizacije, poboljšanja odgovora na analgetike i prevencije razvoja perzistentnog postoperativnog bola (Slika 3) (73). Adekvatna perioperativna analgezija prevazilazi svoj

tradicionalni simptomatski značaj i postaje ključna patofiziološka intervencija usmerena ka ograničavanju oksidativnog i inflamatornog odgovora na hiruršku traumu. Strategije koje efikasno redukuju nociceptivni input, naročito regionalne anesteziološke tehnike u okviru multimodalnog pristupa, omogućavaju atenuaciju stresnog odgovora, stabilizaciju hemodinamike, očuvanje mitohondrijske funkcije i povoljniji redoks profil u perioperativnom periodu.



Slika 3. Superoksidni anjon ($O_2^{\cdot-}$) i peroksinitrit ($ONOO^-$) predstavljaju ključne medijatore u razvoju periferne i centralne senzibilizacije kod različitih etiologija bola. Primena mimetika superoksid-dizmutaze (SODm, npr. SC-72325) i katalizatora razgradnje peroksinitrita (PNDCs, npr. FeTMPyP) smanjuje nitrooksidativni stres i ublažava razvoj periferne i centralne senzibilizacije, što predstavlja obećavajući novi terapijski pristup u lečenju hroničnog bola. (preuzeto i modifikovano iz Salvemini D, et al. Roles of reactive oxygen and nitrogen species in pain. Free Radic Biol Med. 2011 Sep 1;51(5):951-66.)

2. CILJ RADA

Cilj ovog istraživanja bio je da se ispita uticaj tipa primenjene anestezije na neuroendokrini, metabolički i oksidativni odgovor organizma tokom carskog reza, kao i da se identifikuju ključni parametri i prediktori oksidativnog stresa u perioperativnom periodu.

Specifični ciljevi istraživanja bili su:

1. Ispitati da li carski rez kao operativni zahvat dovodi do aktivacije neuroendokrinog, metaboličkog i oksidativnog odgovora organizma u perioperativnom periodu.
2. Uporediti intenzitet perioperativnog stresnog odgovora između pacijentkinja podvrgnutih opštoj i spinalnoj anesteziji.
3. Ispitati promene u parametrima oksidativnog stresa tokom carskog reza, sa posebnim osvrtom na glutationski antioksidativni sistem.
4. Analizirati promene u koncentraciji sulfhidrilnih grupa kao pokazatelja aktivacije tiolnog antioksidativnog sistema i proceniti njihov značaj u održavanju redoks homeostaze.
5. Ispitati aktivnost primarnih antioksidativnih enzima (superoksid-dizmutaza, katalaza i glutation-peroksidaza) tokom perioperativnog perioda i proceniti njihov doprinos ukupnom antioksidativnom odgovoru.
6. Ispitati povezanost imunoloških i metaboličkih faktora pacijenata sa oksidativnim stresom.
7. Identifikovati uticaj komorbiditeta i inflamatornih faktora na aktivnost enzima oksidativnog stresa.
8. Proceniti potencijal kliničke primene identifikovanih prediktora oksidativnog stresa u cilju unapređenja preoperativne procene rizika i individualizacije anesteziološkog pristupa kod pacijentkinja podvrgnutih carskom rezu.

3. MATERIJAL I METODE

3.1 Dizajn istraživanja

Istraživanje je sprovedeno po tipu prospektivne kohortne studije u Kliničko-bolničkom centru “Dr Dragiša Mišović” u Beogradu. U studiju je uključena ukupno 101 trudnica koja je podvrgnuta elektivnom carskom rezu u periodu od 1. marta do 15. jula 2023. godine. Sve ispitanice dale su pisanu saglasnost za učešće u istraživanju. Studija je odobrena od strane etičkih komiteta Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu (broj odluke: 17/I-4) i Kliničko-bolničkog centra “Dr Dragiša Mišović” (broj odluke: 01-3903/9-2022).

3.2 Selekcija ispitanika

Sve trudnice klasifikovane u grupu II prema klasifikaciji Američkog udruženja anesteziologa tokom perioda trajanja studije su razmatrane za uključivanje u istraživanje. Kriterijumi za isključivanje su bili: hitan carski rez, prevremeni porodaj, kao i kategorizacija u grupu III prema klasifikaciji Američkog udruženja anesteziologa. Trudnice kod kojih je, prema kliničkim indikacijama, carski rez izveden u opštoj anesteziji, uključene su u OA (opšta anestezija) grupu, dok su ispitanice kod kojih je carski rez sproveden u spinalnoj anesteziji uključene u SA (spinalna anestezija) grupu. Tip anestezije koja će biti primenjena određivan je na osnovu indikacija i kontraindikacija za primenu opšte i regionalne anestezije.

3.3 Instrumenti merenja i procedure

Podaci o demografskim karakteristikama i o trudnoći preuzeti su iz medicinskih istorija i prikupljeni putem upitnika dizajniranog za potrebe istraživanja. Svim ispitanicama iz obe grupe uzorkovana je krv za laboratorijske analize u tri vremenke tačke: 1. sat vremena pre započinjanja carskog reza (Merenje 1), 2. u trenutku klemovanja pupčane vrpce (Merenje 2) i 3. dva sata po završetku carskog reza (Merenje 3). Uzorci pune krvi uzimani su pomoću heparinskih vakutajnera. Eritrociti i plazma su odmah odvajani postupkom centrifugiranja (5 min, 3000 obrtaja u minuti, 20 °C). Alikvoti eritrocita ispranih tri puta fiziološkim rastvorom (0,9%NaCl) lizirani su u ledeno hladnoj destilovanoj vodi. Eritrociti su lizirani hladnom vodom i isprani tri puta fiziološkim rastvorom (0,9%NaCl). Procena nivoa oksidativnog stresa određivana je merenjem aktivnosti enzima superoksid-dizmutaza (SOD), katalaza (CAT), glutation-peroksidaza (GSH-Px), glutation-reduktaza (GR) i glutation S transferaze (GST), kao i koncentracija ukupnih (proteinskih i neproteinskih) i neproteinskih sulfhidrilnih grupa (SH). Aktivnost antioksidativnih enzima određivana je u lizatima spektrofotometrijskom metodom (U/mg Hb), dok su aktivnost GST (U/mL plazma) i koncentracije ukupnih i neproteinskih SH grupa određivane u plazmi. Vrednosti hemoglobina procenjujane su metodom Drabkina i Ostina. Za određivanje aktivnosti SOD, hemoglobin je uklonjen metodom Tsuchihashija. Ukupna aktivnost SOD određivana je adrenalinskom metodom. Jedna jedinica SOD definisana je kao količina enzima potrebna da smanji brzinu auto-oksidacije adrenalina za 50% pri pH 10,2. Aktivnost CAT određivana je metodom Beutlera. Jedna jedinica CAT aktivnosti definisana je kao količina enzima koja razgrađuje 1 mmol H₂O₂ po minutu na 25°C i pH 7. Aktivnost GPx određivana je redukcijom t-butil hidroperoksida pomoću glutationa, koristeći modifikaciju testa opisanog od strane Paglia i Valentine. Jedna jedinica GPx aktivnosti definisana je kao količina enzima potrebna da oksiduje 1 μmol NADPH po minutu na 37°C i pH 7. Aktivnost GR određivana je prema metodi Glatzle. Jedna jedinica GR aktivnosti definisana je kao količina enzima potrebna da oksiduje 1 μmol NADPH po minutu na 37°C i pH 7,4. Za merenje ukupne aktivnosti glutation-S-transferaza (GST), korišćen je 1-hlor-2,4-dinitrobenzen (CDNB) kao supstrat (21). Jedna jedinica GST aktivnosti definisana je kao količina enzima potrebna da konjuguje 1 μmol CDNB sa glutationom (GSH) po minutu na 25°C. Koncentracije ukupnih -SH grupa merene su prema Elmanovom protokolu prilagođenom za mikrotiter ploču. Uzorci su mešani sa Elmanovim reagensom (5,5'-ditiobis-(2-

nitrobenzojeva kiselina)), a nakon 10 minuta merena je absorbanca na 412 nm. Za određivanje ne-proteinskih -SH grupa, proteini su precipitirani dodavanjem sulfosalicilne kiseline.

Osim antioksidativnih enzima, svim ispitanicama određivani su parametri kompletne krvne slike i biohemije, povezani sa stresom: nivo glukoze naše, prolaktin, kortizol, insulin, hormoni štitaste žlezde, trigliceridi, hemoglobin, hematokrit, fibrinogen, kreatinin, albumini, C-reaktivni protein, elektroliti, alanin transaminaza, aspartat transferaza i lipaza.

Ispitanice u obe grupe nisu konzumirale hranu najmanje šest sati kao ni vodu i druge tečnosti najmanje dva sata pre započinjanja carskog reza. Svi carski rezovi bili su izvedeni u jutarnjim časovima, između 8 i 12 časova. Pre carskog reza, svakoj trudnici bila je plasirana kanila (18G) u levu ruku, kroz koju su trudnice primale preoperativno približno 10 mL/kg Ringer laktat rastvora, 40 mg pantoprazola (Takeda GMBH, Germany) i 4 mg ondasetrona (Vianex s.a.—Plant A, Pallini, Greece) intravenski. U OA grupi uvođenje u opštu anaesteziju je sprovedeno primenom 2–2,5 mg/kg propofola (Fresenius Kabi, Graz, Austria) i 0,6 mL/kg rokuronijuma (Demo SA, Kryoneri, Greece). Anestezija je održavana smesom gasova Sevofluran (Baxter Healthcare Corporation, Deerfield, IL, USA) (1–1,5 Vol%), vazduha i kiseonika (50%) sa protokom od 2 L/min. Nakon klemovanja pupčane vrpce, ispitanice su dobijale 3–5 mcg/kg fentanila (Panpharma, Trittau, Germany), a nakon buđenja iz opšte anestezije, sve ispitanice primile su neostigmin (Cooper S.A. Pharmaceuticals, Athens, Greece) (0,08 mg/kg) i atropin (Sopharma AD, Sofia, Bulgaria) (1 mg intravenski).

U SA grupi, pacijentkinje su dobile spinalnu neuraksijalnu anesteziju u sedećoj poziciji. Poštujući principe asepsa i antiseptičke, interspinozni prostori su prvo identifikovani na nivou L2-L3, zatim je igla (25G) plasirana u subarahnoidalni prostor, koji je identifikovan pojavom cerebrospinalne tečnosti. Nakon toga, u ovaj prostor je aplikovano 1,8-2 mL of 0,5% levobupivakaina (Fresenius Kabi, Graz, Austria). Motorni i senzorni blok su testirani koristeći metodu štipanja i uboda (prick i pinch). Nakon carskog reza, sve pacijentkinje su prevedene u jedinicu intenzivne nege, gde je nastavljeno praćenje vitalnih parametara.

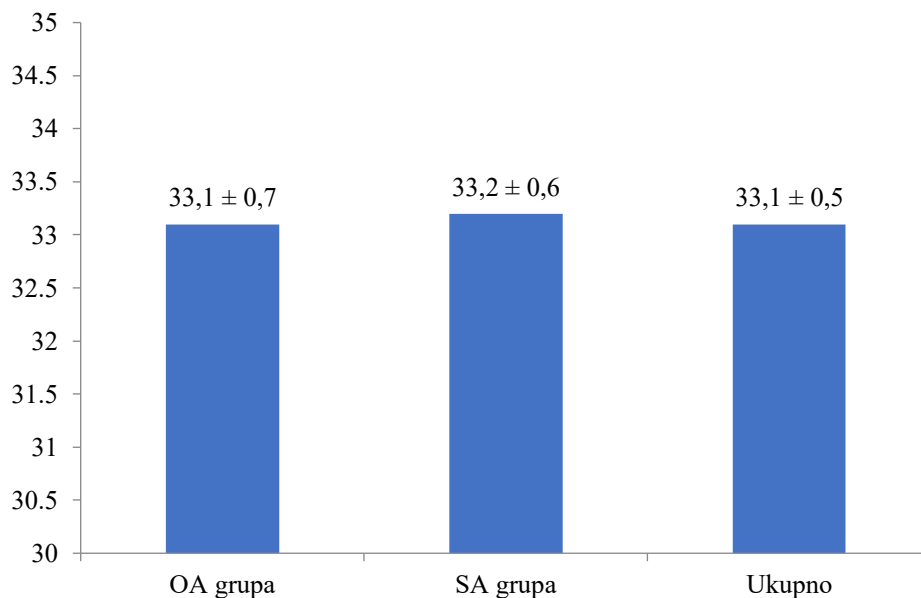
3.4 Statistička analiza

Veličina uzorka dobijena je korišćenjem formule za kohortne studije, koja je pokazala da je za snagu studije od 80% i grešku prvog tipa 0,05 neophodna veličina uzorka 35 po grupi. Obrada podataka uključila je metode deskriptivne i analitičke statistike. U slučaju kontinuiranih numeričkih varijabli podaci su prikazani korišćenjem aritmetičke sredine i standardne devijacije, dok su u slučaju nominalnih i kategorijalnih varijabli korišćeni podaci o učestalostima i procentualnim zastupljenostima. Promene u vrednostima biomarkera oksidativnog stresa u odnosu na tip anestezije ispitane su upotrebom jednofaktorske ANOVE i Tukey's Honestly Significant Difference post hoc testa (statistička značajnost: $p < 0,05$). Za modeliranje odnosa zavisnih varijabli u ponovljenim merenjima sa potencijalnim prediktorima, korišćeni su linearni mešoviti modeli. Multivarijantni regresioni modeli su uključivali prediktore iz univarijantnih analiza sa $p < 0,05$. Sve analize su rađene u Statističkom paketu za društvene nauke (Statistical Package for Social Sciences - SPSS), verzija 20.0, dok su univarijantne i multivarijantne analize modela mešovitih efekata izvršene u softveru R-4.3.3 (The R Foundation for Statistical Computing, Beč, Austrija). Nivo značajnosti je bio postavljen na 0,05.

4. REZULTATI

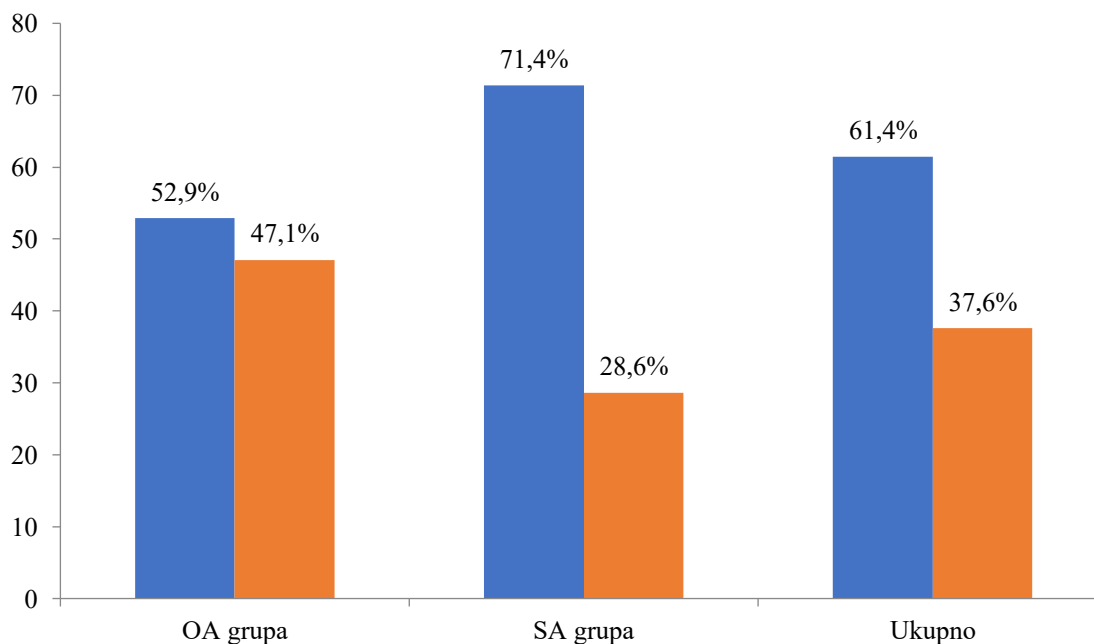
4.1 Demografske i kliničke karakteristike

Prosečan uzrast ispitanica u istraživanju bio je $33,1 \pm 0,5$ godine, odnosno u PA grupi iznosio je $33,1 \pm 0,7$ godine, a u SA grupi $33,2 \pm 0,6$ godine, bez statistički značajne razlike ($p=0,879$) (grafikon 1).



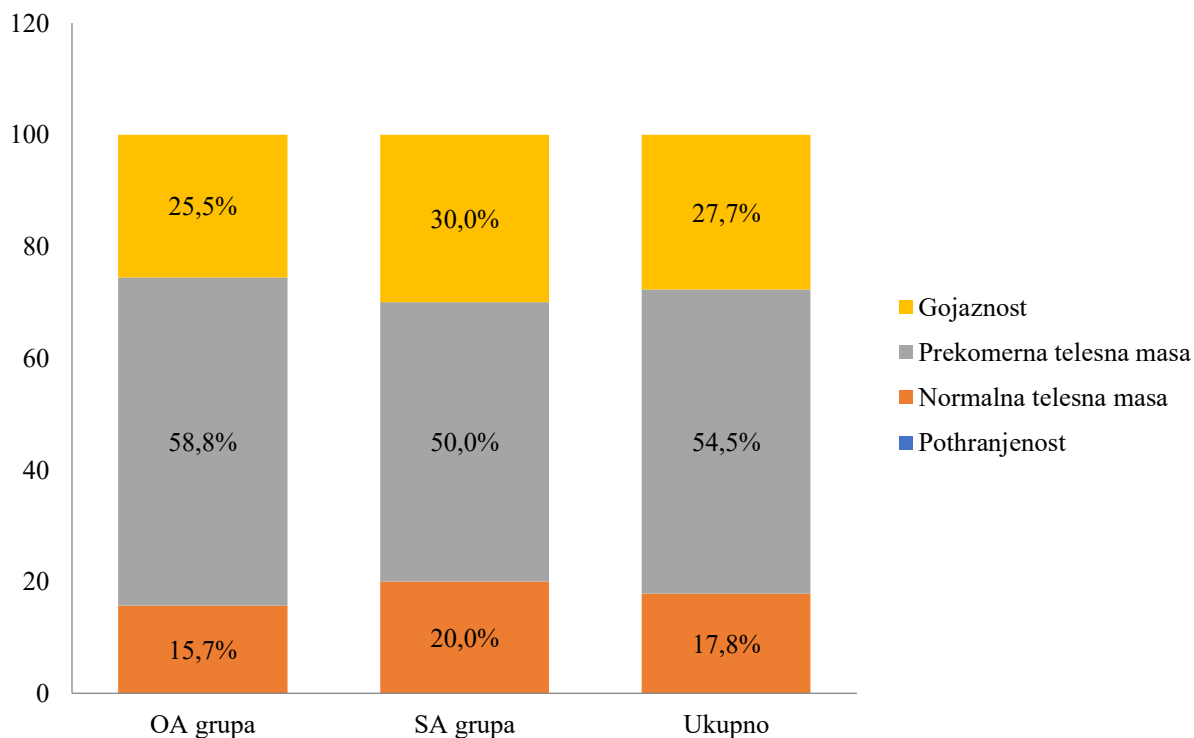
Grafikon 1. Prosečan uzrast ispitanica u studiji

Kada je u pitanju mesto prebivališta, 62 (61,4%) ispitanice živele su u kući, dok je njih 38 (37,6%) živelo u stanovima (grafikon 2). Nije zabeležena razlika između grupa ($p=0,057$).



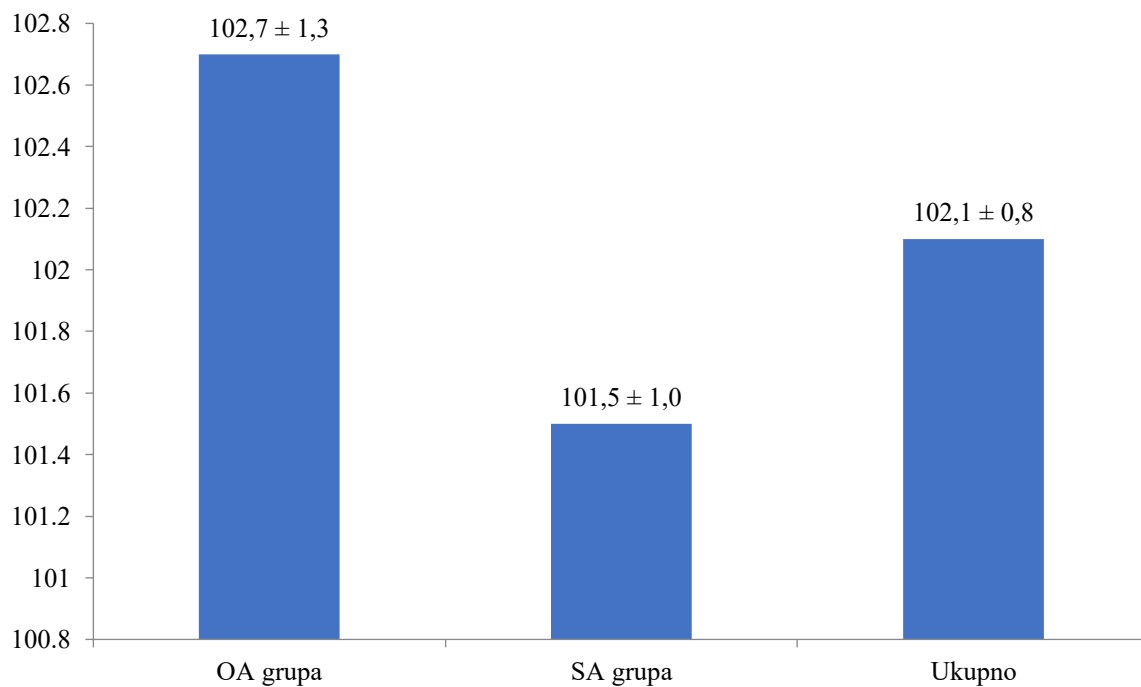
Grafikon 2. Distribucija ispitanica prema mestu prebivališta

Prosečna vrednost ITM iznosila je $28,5 \pm 0,4 \text{ kg/m}^2$, $28,6 \text{ kg/m}^2 \pm 0,6$ u OA grupi i $28,4 \pm 0,6 \text{ kg/m}^2$ u SA grupi ($p=0,734$). Većina ispitanica je po vrednostima ITM bila klasifikovana u kategoriju „prekomerna telesna masa” (54,5%), bez razlike među poređenim grupama ($p=0,828$) (grafikon 3).



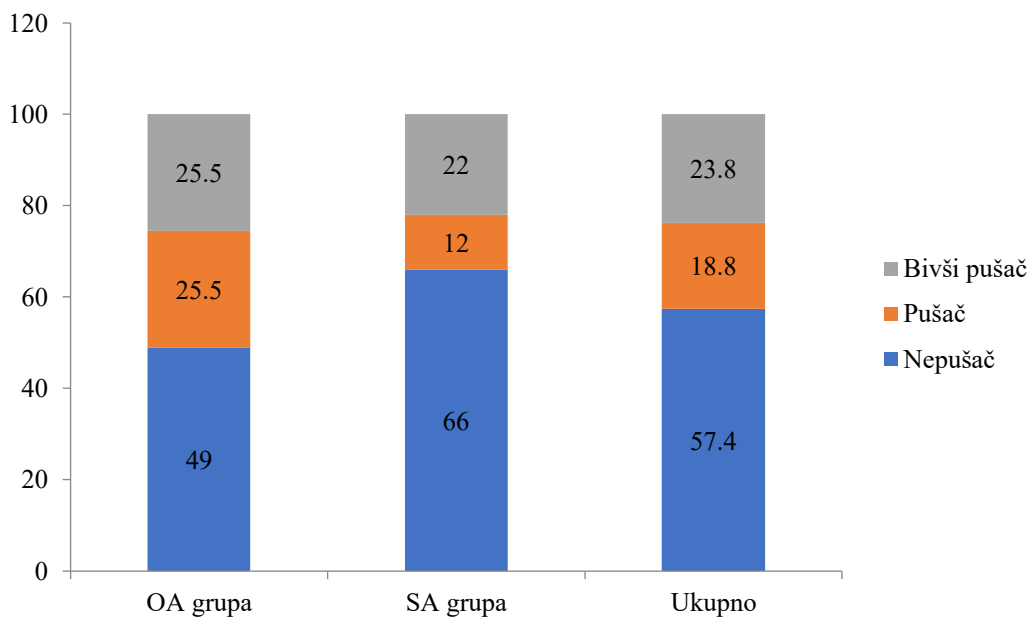
Grafikon 3. Distribucija ispitanica u odnosu na kategoriju vrednosti indeksa telesne mase

Vrednosti obima struka po grupama i u ukupnom uzorku prikazane su na grafikonu 4. Vrednosti u grupama bile su uporedive ($p=0,482$).



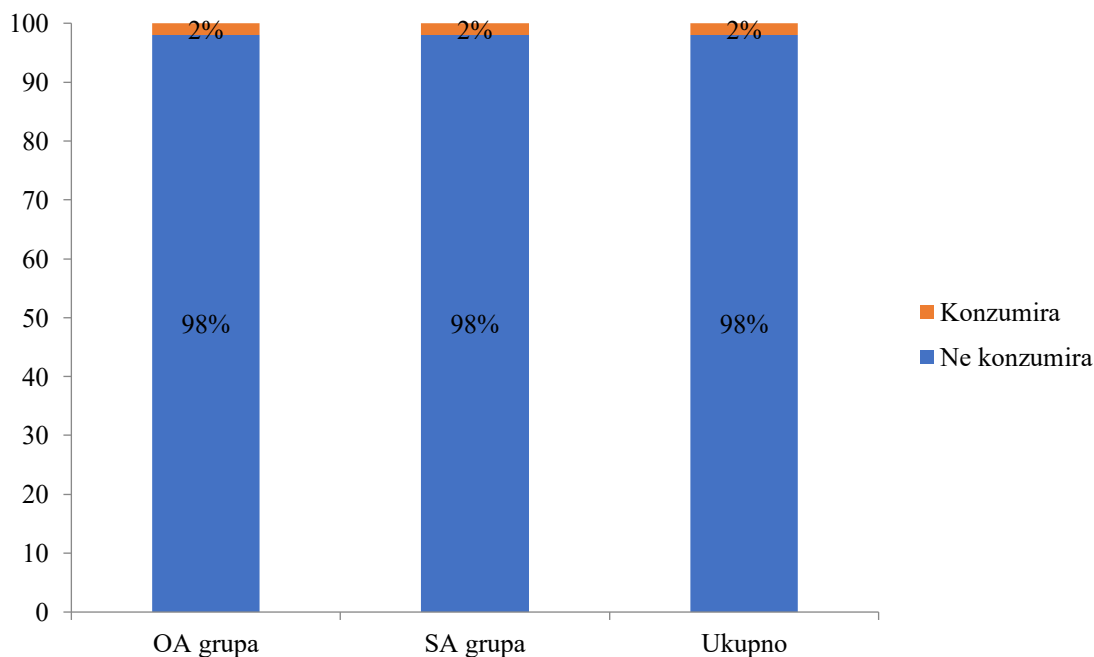
Grafikon 4. Prosečne vrednosti obima struka (cm) u ispitanom uzorku

Podaci o pušačkom statusu ispitanica prikazani su na grafikonu 5. Većina ispitanica (57,4%) izjavila je da nisu pušači (OA grupa 49%; SA grupa 66%, $p=0,147$) (grafikon 5).



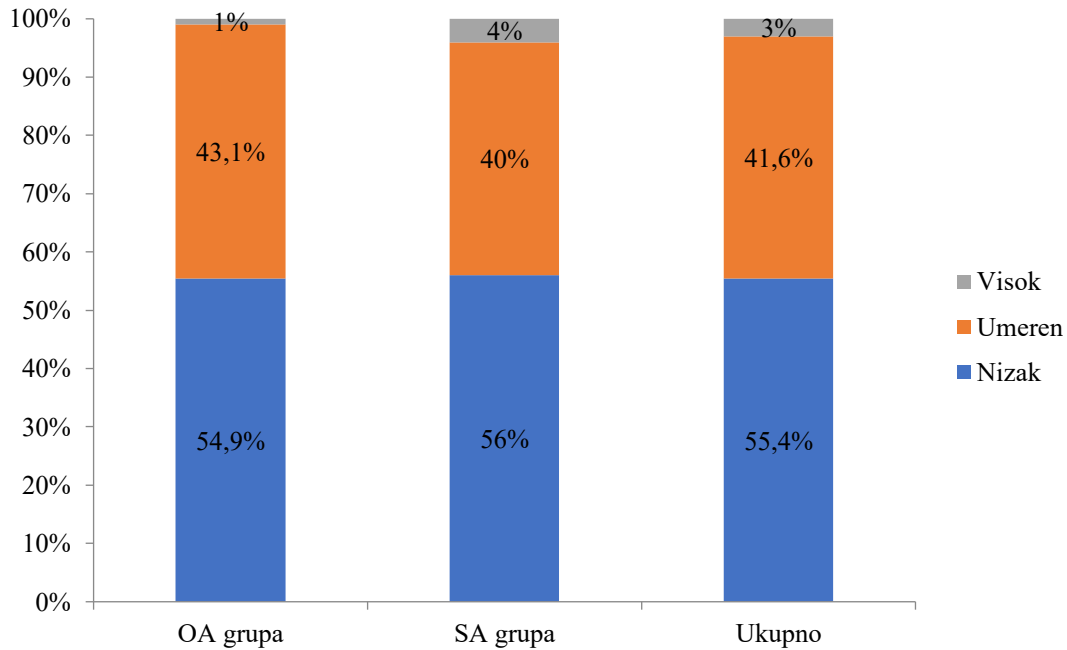
Grafikon 5. Distribucija ispitanica u odnosu na pušački status (%)

Kada je u pitanju konzumiranje alkohola, gotovo sve ispitanice (98%) izjavile su da ne konzumiraju alkohol (OA grupa 98%; SA grupa 98%, $p=0,989$) (grafikon 6).



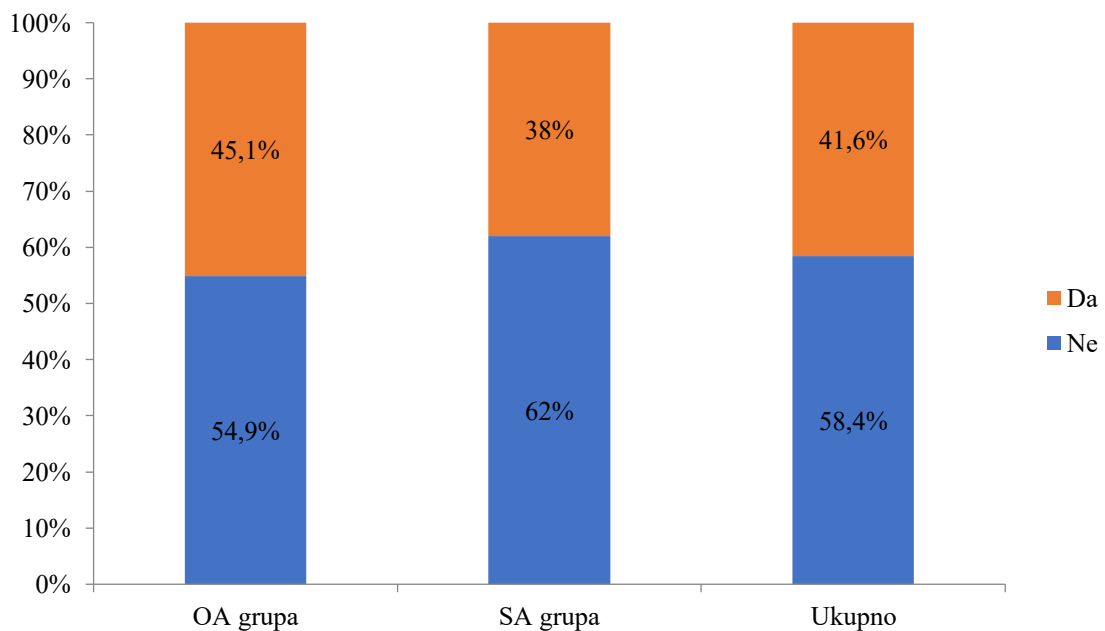
Grafikon 6. Distribucija ispitanica u odnosu na konzumiranje alkohola

Većina ispitanica (55,4%) imala je nizak nivo fizičke aktivnosti, dok je 41,6% ispitanica prijavilo umeren stepen fizičke aktivnosti. Grupe se nisu statistički značajno razlikovale u distribucija nivoa fizičke aktivnosti ($p=0,811$) (grafikon 7).



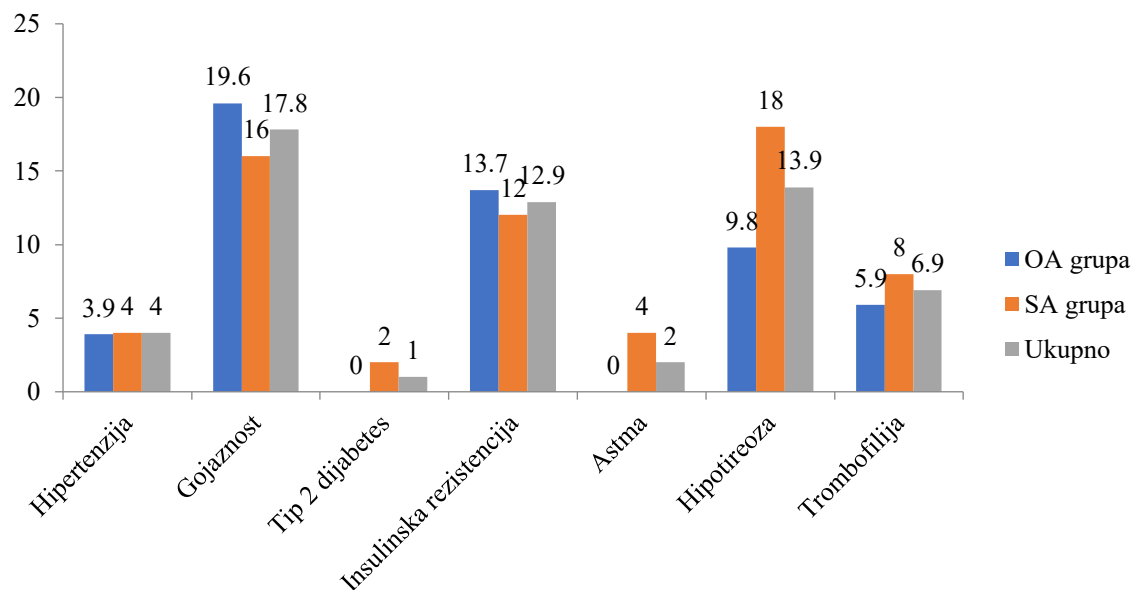
Grafikon 7. Distribucija ispitanica prema nivou fizičke aktivnosti

Prisustvo pridruženih bolesti registrovano je kod 59 ispitanica (58,4%), bez značajne razlike među poređenim grupama (OA grupa 54,9%; SA grupa 45,1%; $p=0,469$) (grafikon 8).



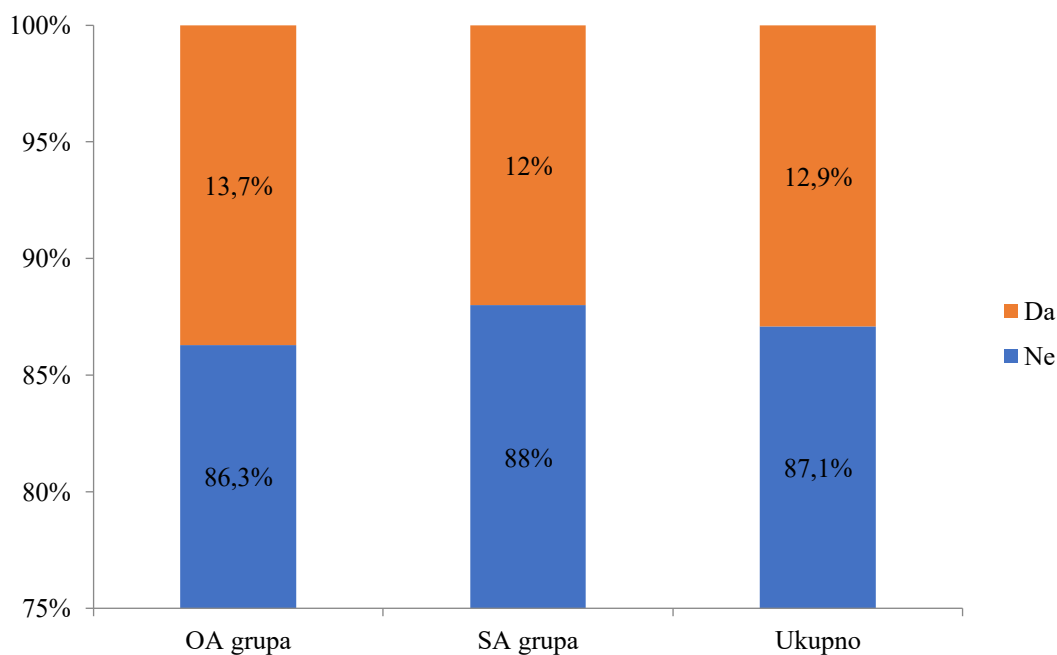
Grafikon 8. Distribucija ispitanica u odnosu na prisustvo komorbiditeta

Najčešći komorbiditeti bili su gojaznost (17,8%), hipotireoza (13,9%) i insulinska rezistencija (12,9%). Nije bilo razlike među grupama u distribuciji različitih komorbiditeta ($p=0,423$) (grafikon 9).



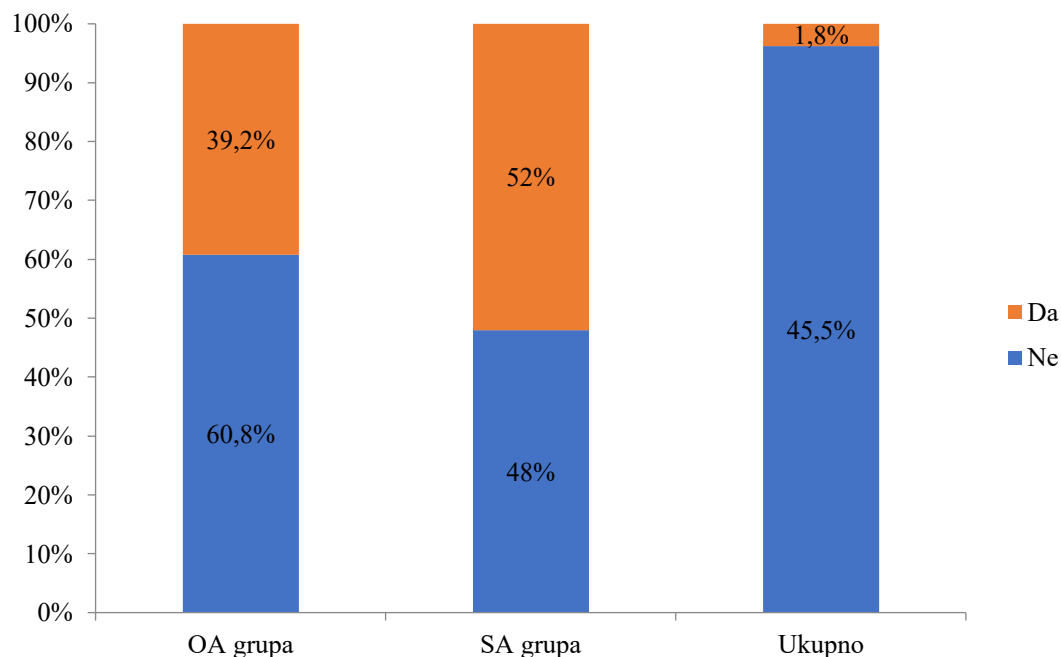
Grafikon 9. Procentualna zastupljenost različitih komorbiditeta u ispitivanom uzorku

Alergije su bile prisutne kod 13 (12,9%) ispitanica, pri čemu nije bilo razlike između OA (13,7%) i SA grupe (12%) (Grafikon 10).



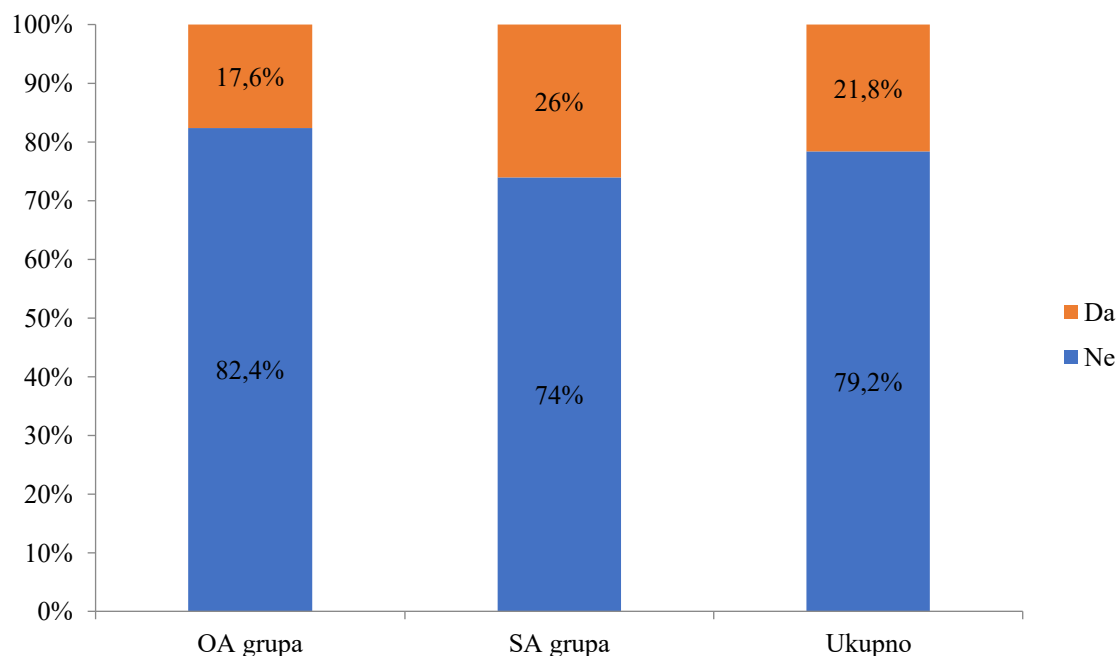
Grafikon 10. Distribucija ispitanica u odnosu na prisustvo alergija

Gotovo polovina ispitanica (n=46, 45,5%) je izjavila da u svojoj porodici imaju nekog obolelog od kardiovaskularnih bolesti, neurodegenerativnih ili malignih bolesti bez razlike po grupama (p=0,197) (grafikon 11).



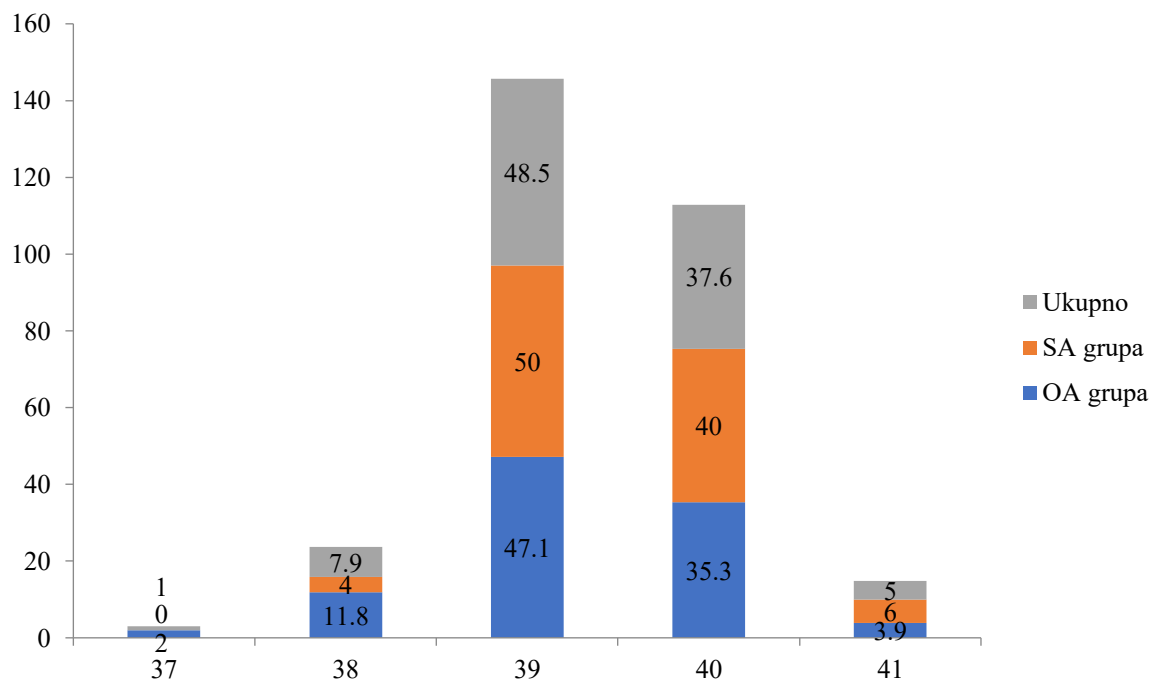
Grafikon 11. Distribucija ispitanica u odnosu na prisustvo pozitivne porodične anamneze za kardiovaskularne, neurodegenerativne i maligne bolesti

Petina ispitanica (n=22, 21,8%) navela je prethodne hirurške intervencije u ličnoj anamnezi, pri čemu su ispitivane grupe bile uporedive (p=0,309) (grafikon 12).



Grafikon 12. Distribucija ispitanica u odnosu na prethodne hirurške intervencije

Približno polovina ispitanica (n=49; 48,5%) u trenutku ispitivanja bila je u 37. nedelji gestacije. Na drugom mestu po učestalosti bila je 39. nedelja gestacije u kojoj je bilo 38 (37,6%) ispitanica. Nije bilo razlike među grupama (p=0,506) (grafikon 13).



Grafikon 13. Distribucija ispitanica (%) u odnosu na gestacijsku nedelju

4.2 Laboratorijski parametri

Prikaz vrednosti najvažnijih laboratorijskih parametara na sva tri merenja i u odnosu na vrstu primenjene anestezije, dat je u tabeli 1.

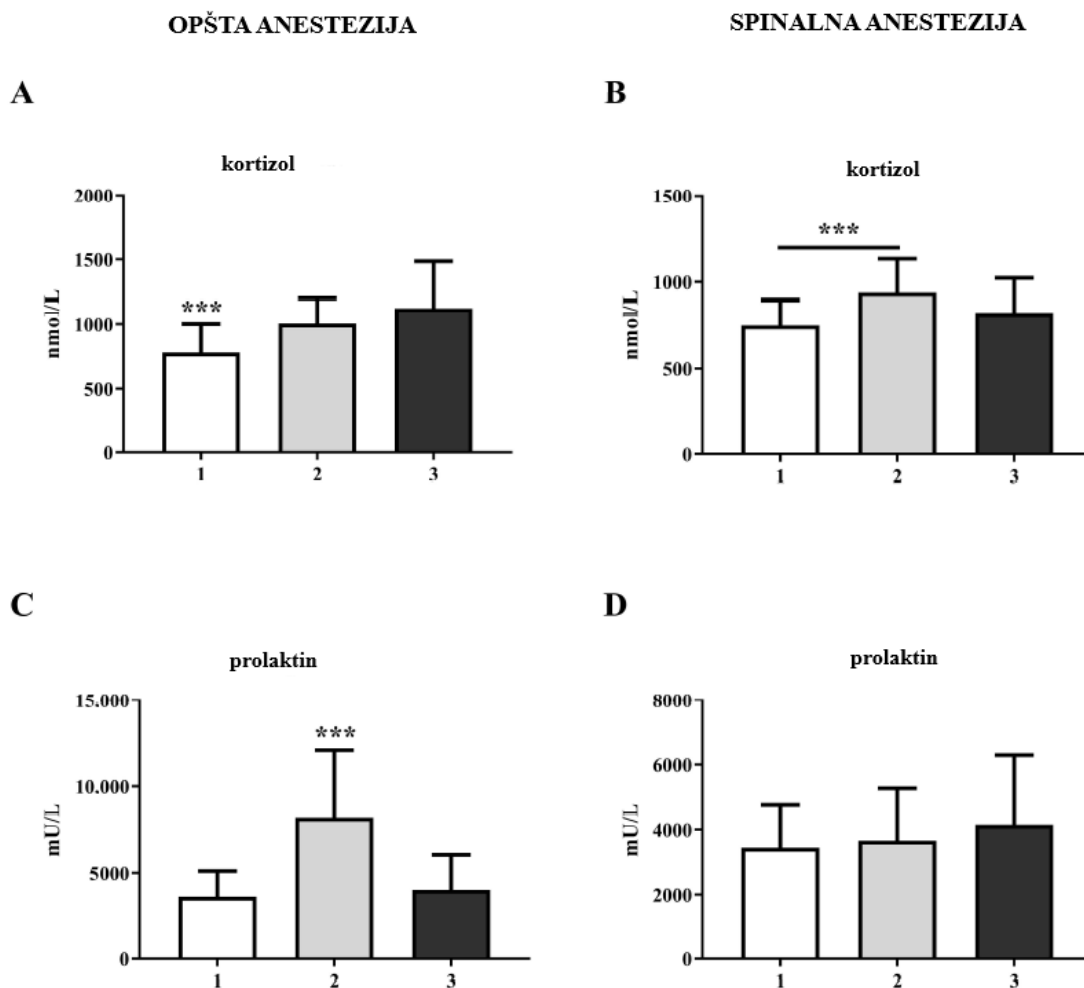
Tabela 1. Vrednosti najvažnijih biohemijskih parametara na tri merenja u odnosu na vrstu primenjene anestezije

Varijabla	Opšta anestezija			Spinalna anestezija		
	I merenje	II merenje	III merenje	I merenje	II merenje	III merenje
Eritrociti	3,95 (0,37)	3,78 (3,22)	3,65 (0,39)	4,08 (0,38)	3,69 (0,33)	3,71 (0,31)
Trombociti	223,04 (68,92)	219,67 (71,75)	207,96 (64,26)	223,62 (42,51)	200,84 (41,56)	197,36 (35,58)
Leukociti	9,90 (2,40)	11,22 (2,55)	15,15 (4,13)	9,62 (2,98)	9,77 (2,31)	11,22 (2,83)
Neutrofili	71,15 (7,00)	69,84 (7,13)	85,65 (4,84)	71,79 (10,34)	81,67 (85,66)	80,97 (5,37)
Bazofili	0,39 (0,27)	0,33 (0,16)	0,22 (0,11)	0,41 (0,21)	0,41 (0,20)	0,28 (0,13)
Limfociti	20,07 (5,78)	21,71 (5,75)	8,91 (3,74)	21,81 (25,92)	21,61 (6,20)	12,48 (4,45)
Trigliceridi	2,90 (1,01)	3,07 (0,94)	2,58 (0,95)	2,89 (1,03)	2,54 (0,78)	2,45 (0,81)
Hemoglobin	117,54 (11,26)	112,92 (10,33)	108,94 (11,49)	122,12 (8,20)	110,51 (8,03)	111,34 (8,31)
Hematokrit	0,36 (0,03)	0,34 (0,03)	0,33 (0,03)	0,37 (0,03)	0,33 (0,02)	0,34 (0,02)
Fibrinogen	4,14 (0,84)	3,84 (0,70)	3,51 (0,65)	4,08 (0,62)	3,54 (0,50)	3,40 (0,45)
Kreatinin	51,02 (10,75)	48,84 (9,90)	50,62 (8,21)	46,56 (6,23)	49,18 (7,14)	46,22 (6,77)
Albumini	35,26 (2,51)	32,58 (1,98)	30,34 (2,72)	36,76 (2,07)	31,49 (1,93)	30,88 (2,13)
C-reaktivni protein	7,80 (8,14)	7,16 (6,10)	7,13 (5,68)	3,93 (2,59)	4,83 (5,21)	4,78 (4,97)
Bikarbonati	19,86 (2,38)	19,14 (2,84)	18,94 (2,37)	19,02 (2,15)	17,96 (1,79)	18,58 (1,70)
Hloridi	105,86 (2,15)	107,37 (2,18)	106,76 (2,45)	106,30 (2,98)	108,31 (2,75)	107,82 (2,42)
Kalijum	4,13 (0,24)	3,85 (0,26)	4,17 (0,34)	4,19 (0,26)	3,90 (0,29)	3,99 (0,29)
Alanin transaminaza	12,28 (5,07)	11,04 (3,52)	11,06 (4,74)	15,48 (8,60)	13,63 (8,37)	13,50 (7,68)
Aspartat transferaza	19,20 (4,57)	18,12 (3,98)	20,94 (5,14)	22,66 (7,92)	20,76 (7,64)	22,22 (7,55)
Lipaza	55,24 (50,95)	46,27 (47,21)	42,69 (41,26)	78,90 (55,38)	73,94 (56,95)	78,30 (60,64)

Vrednosti su prikazane kao srednja vrednost (SD)

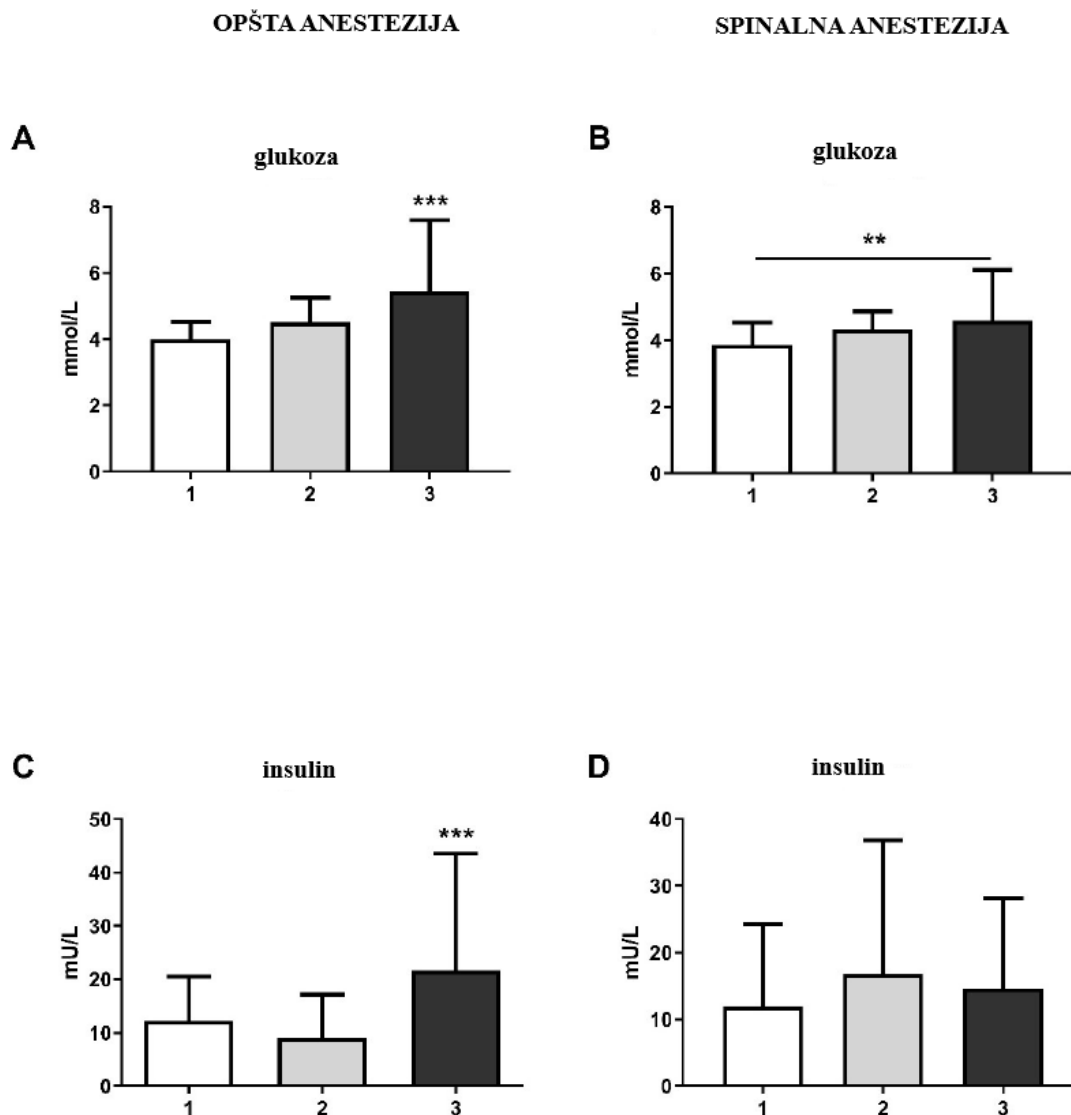
4.3 Poređenje biohemijskih parametara povezanih sa stresom

Poređenje vrednosti laboratorijskih merenja pokazalo je statistički značajan porast nivoa kortizola i prolaktina u OA grupi (grafikon 14, slike A i C). Porast prolaktina je značajan na drugom merenju, u toku samog carskog reza, nakon čega se vraća na prvobitne vrednosti, u trećem merenju, dva sata nakon carskog reza (jednofaktorska ANOVA, $F=44,56$; $p<0,001$). Nivoi kortizola, s druge strane, ostajli su povišeni i nakon dva sata od završetka intervencije (one-way ANOVA, $F=21,89$; $p<0,001$). U SA grupi, nisu registrovane promene u vrednostima prolaktina (grafikon 14, slika D), dok su nivoi kortizola bili povišeni samo na drugom merenju (one-way ANOVA, $F=13,36$; $p<0,001$) (slika B).



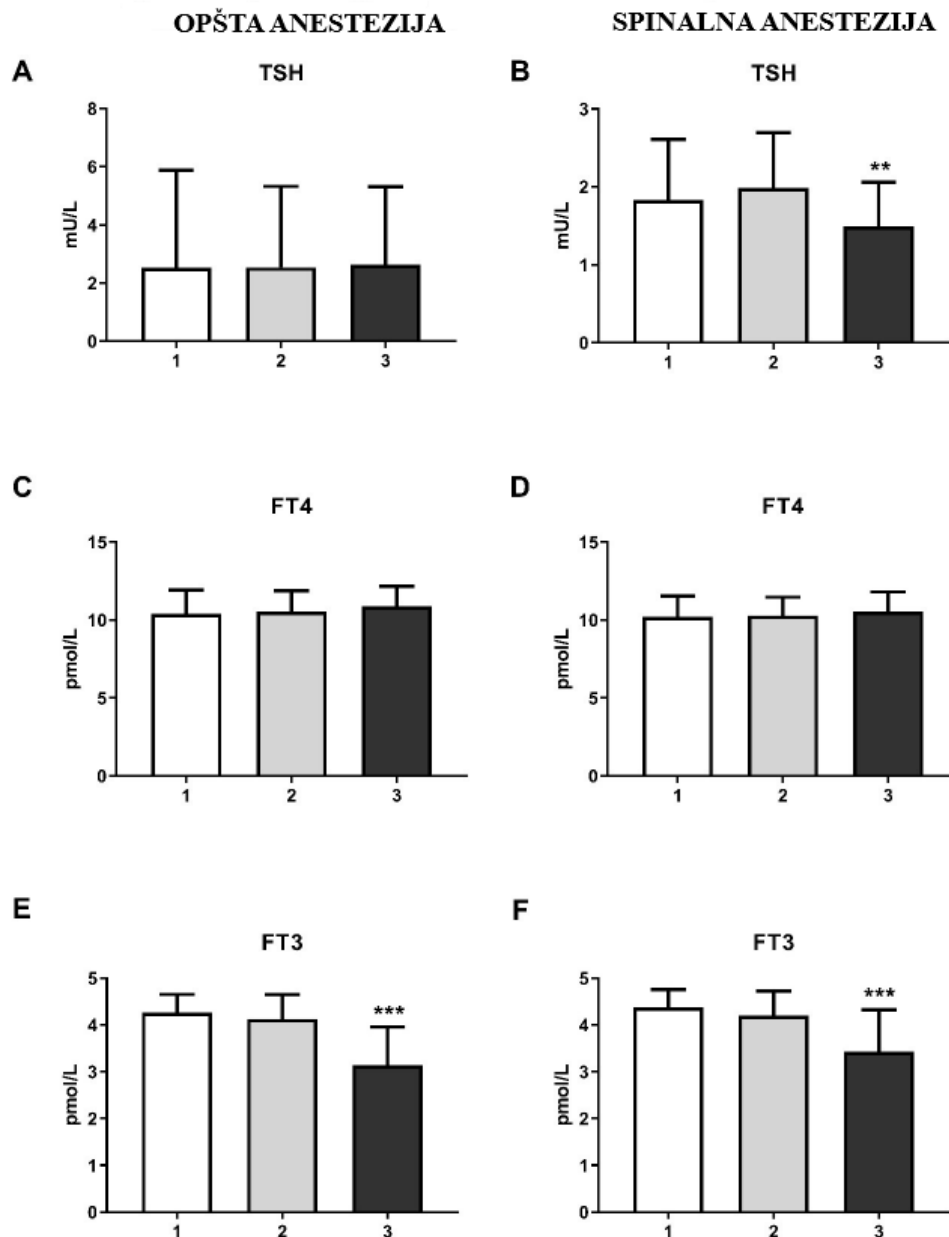
Grafikon 14. Nivoi kortizola i prolaktina u krvi ispitanica u OA (opšta anestezija) i SA (spinalna anestezija) grupama: (A)—GA nivo kortizola; (B)—SA nivo kortizola; (C)—GA nivo prolaktina; (D)—SA nivo prolaktina. Rezultati su predstavljeni kao srednja vrednost (SD). Statistička značajnost je računata korišćenjem jednofaktorskog ANOVA testa i Tukey's HSD post hoc testa. ***— $p < 0,001$.

Rezultati takođe pokazuju povećanje nivoa glukoze na trećem merenju, kako u OA grupi (jednofaktorska ANOVA, $F=14,28$; $p<0,001$) tako i u SA grupi (jednofaktorska ANOVA, $F=6,53$; $p<0,01$) (grafikon 14, slike A i B). Ovu promenu pratio je porast nivoa insulina u OA grupi na trećem merenju (jednofaktorska ANOVA, $F=10,53$; $p<0,001$), dok u SA grupi nije bilo promena (slike C i D).



Grafikon 15. Nivoi glukoze i insulina u krvi u opštoj anesteziji (OA) i spinalnoj anesteziji (SA): (A) — nivo glukoze u OA; (B) — nivo glukoze u SA; (C) — nivo insulina u OA; (D) — nivo insulina u SA. Rezultati su izraženi kao srednja vrednost (SD). Statistička značajnost je dobijena jednofaktorskom ANOVA analizom i Tukijevim HSD post hoc testom. *** — $p<0,001$; ** — $p<0,01$.

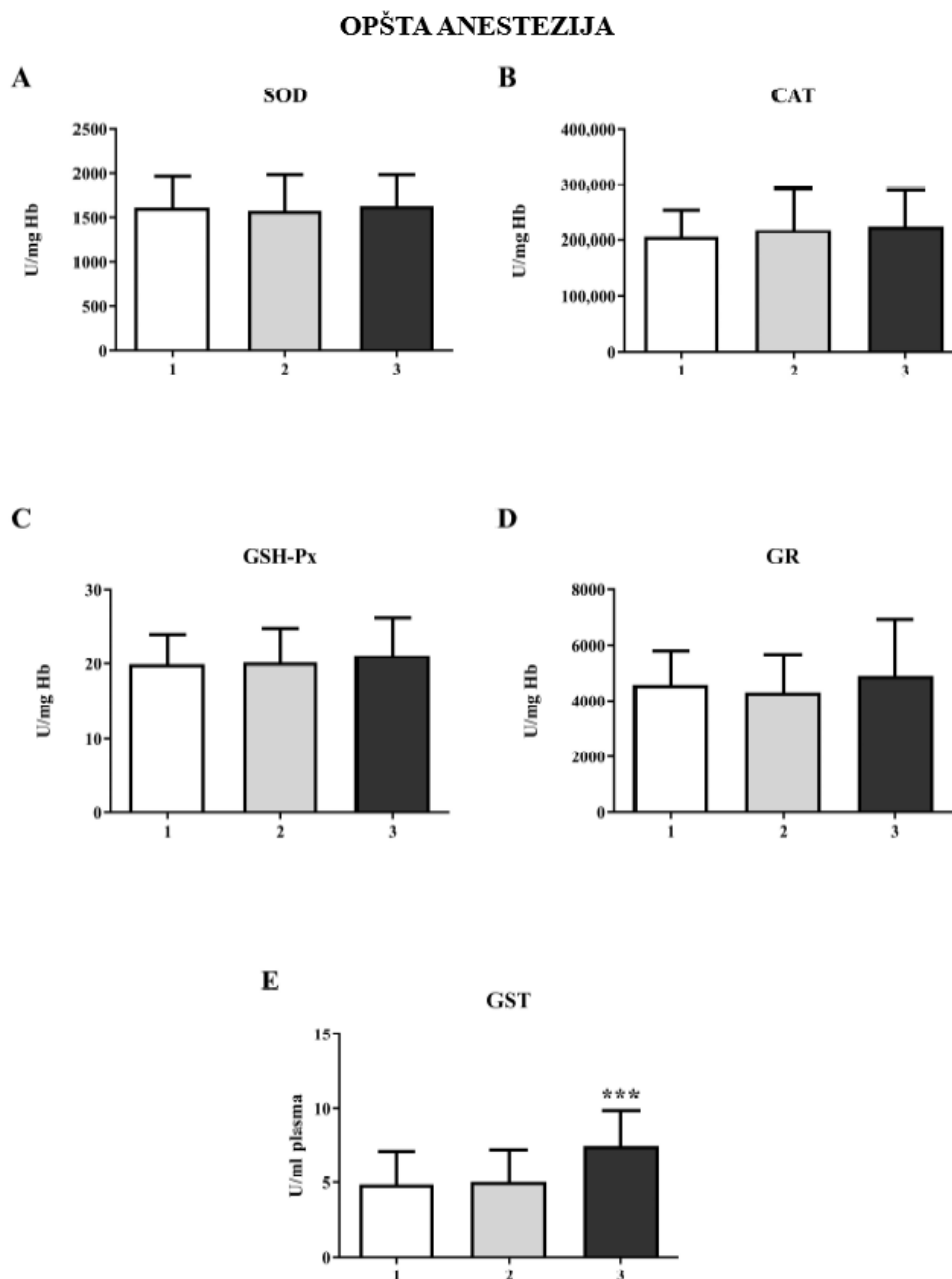
Nivo tiroidnih hormona, tačnije trijodotironina (FT3), bio je snižen pri trećem merenju i u OA (jednofaktorska ANOVA, $F=51,6$; $p<0,001$) i u SA grupi (jednofaktorska ANOVA, $F=31,01$; $p<0,001$) (grafikon 15, slike E i F). Zanimljivo je primetiti da je nivo tireostimulirajućeg hormona (TSH) značajno snižen samo u SA grupi (slika B) pri trećem merenju (jednofaktorska ANOVA, $F=6,59$; $p<0,01$). Nivo tiroksina (FT4) ostao je nepromenjen u obe grupe (slike C i D).



Grafikon 16. Nivoi tiroidnih hormona u krvi u opštoj anesteziji (OA) i spinalnoj anesteziji (SA): (A)— OA TSH nivo; (B)— SA TSH nivo; (C)— GA FT4 nivo; (D)— SA FT4 nivo; (E)— GA FT3 nivo; (F)— SA FT3 nivo. Rezultati su izraženi kao srednja vrednost (SD). Statistička značajnost je dobijena jednofaktorskom ANOVA i Tukijevim HSD post hoc testom ***— $p<0,001$; **— $p<0,01$.

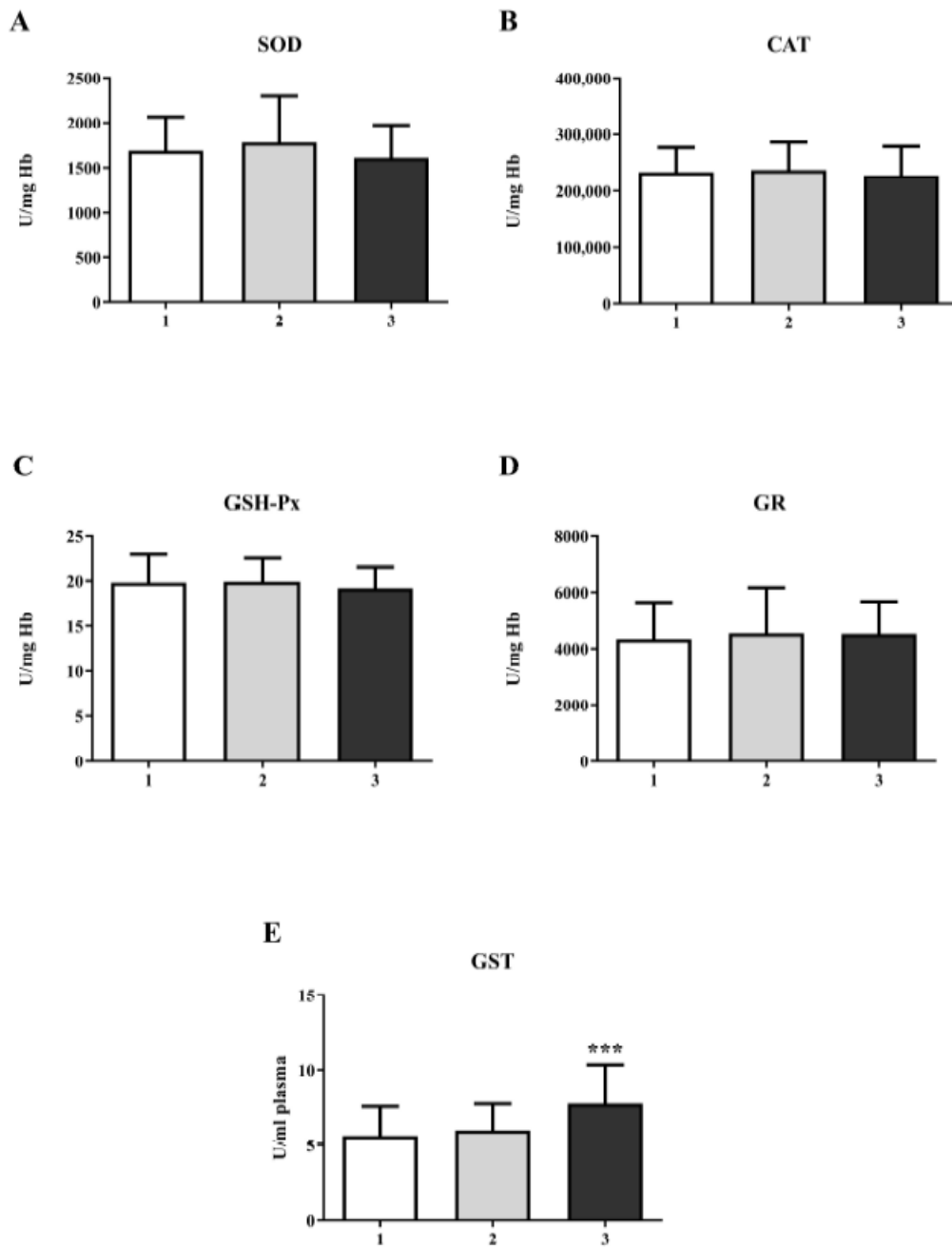
4.4 Poređenje promena u biomarkerima oksidativnog stresa kroz tri merenja, između grupa

Rezultati su pokazali značajno povećanje GST aktivnosti u trećem merenju i u OA (jednofaktorska ANOVA, $F=20,63$; $p<0,001$) i u SA grupi (jednofaktorska ANOVA, $F=14,16$; $p<0,001$) (slika 17E i slika 18E). Za ostale biomarkere oksidativnog stresa (SOD, CAT, GR i GSH-Px), nije bilo značajnih promena tokom vremena.



Grafikon 17. Aktivnost antioksidativnih enzima u tri različite vremenske tačke u opštoj anesteziji (OA): (A) — superoksid dismutaza (SOD); (B) — katalaza (KAT); (C) — glutation peroksidaza (GSH-Px); (D) — glutation reduktaza (GR); (E) — glutation S-transferaza (GST). Rezultati su izraženi kao srednja vrednost (SD). Statistička značajnost je dobijena jednofaktorskim ANOVA testom i Tukey-jevim HSD post hoc testom. *** — $p<0,001$.

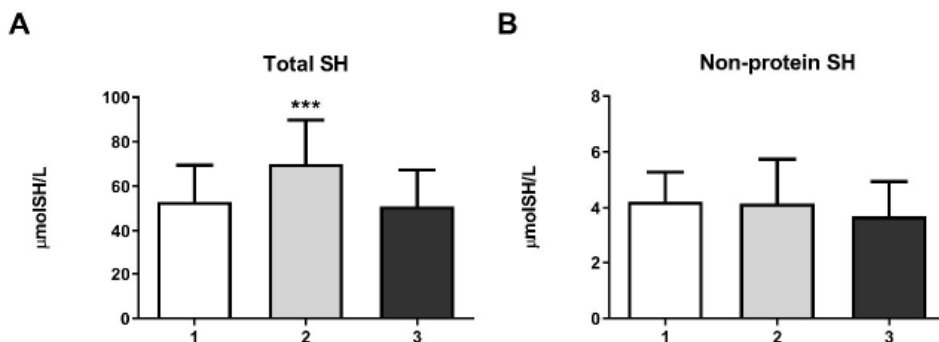
SPINALNA ANESTEZIJA



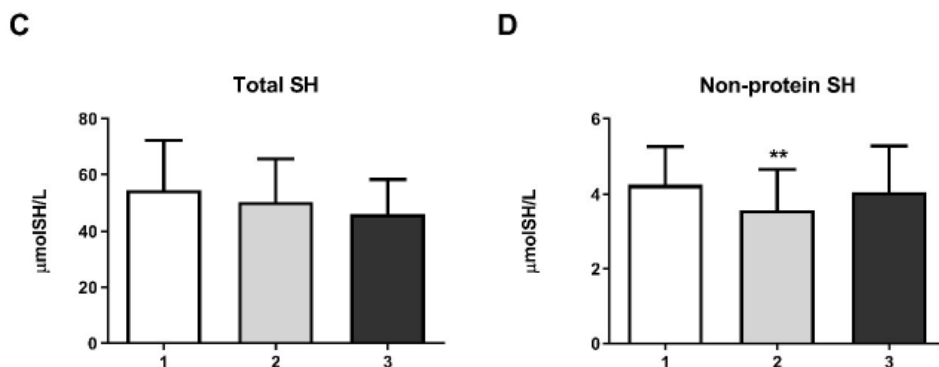
Grafikon 18. Aktivnost antioksidativnih enzima u tri različite vremenske tačke u spinalnoj anesteziji (SA): (A) — superoksid dismutaza (SOD); (B) — katalaza (KAT); (C) — glutation peroksidaza (GSH-Px); (D) — glutation reduktaza (GR); (E) — glutation S-transferaza (GST). Rezultati su izraženi kao srednja vrednost (SD). Statistička značajnost je dobijena jednofaktorskim ANOVA testom i Tukey-jevim HSD post hoc testom. *** — $p < 0,001$.

Značajno povećanje koncentracije ukupnih SH grupa primećeno je u OA grupi (Grafikon 19, slika A) tokom drugog merenja (jednofaktorska ANOVA, $F = 17,73$, $p < 0,001$). Međutim, smanjenje koncentracije neproteinskih SH grupa primećeno je u drugom merenju u SA grupi (jednofaktorska ANOVA, $F = 4,77$, $p < 0,01$) (slika D).

OPŠTA ANESTEZIJA



SPINALNA ANESTEZIJA



Grafikon 19. Koncentracije ukupnih SH grupa i neproteinskih SH grupa u opštoj anesteziji (OA) i spinalnoj anesteziji (SA): (A)—Koncentracija ukupnih SH grupa u OA grupi; (B)—Koncentracija neproteinskih SH grupa u OA grupi; (C)—Koncentracija ukupnih SH grupa u SA grupi; (D)—Koncentracija neproteinskih SH grupa u SA grupi. Rezultati su izraženi kao srednja vrednost (SD). Statistička značajnost je izračunata jednofaktorskim ANOVA testom i Tukey-jevim HSD post hoc testom; ***— $p < 0,001$; **— $p < 0,01$.

4.5 Prediktori promena u nivoima biomarkera oksidativnog stresa tokom tri merenja, između poređenih grupa

Rezultati analize modela mešovutih efekata prikazani su u Tabeli 2. Sledeće varijable su se izdvojile kao nezavisni prediktori promene parametara oksidativnog stresa tokom tri merenja: broj limfocita ($p < 0,05$) kao prediktor nivoa GST, alanin transaminaza ($p < 0,05$) kao prediktor nivoa GSH-Px i gojaznost ($p < 0,01$), prisustvo trombofilije ($p < 0,01$) i broj leukocita ($p < 0,05$) kao prediktori nivoa GR.

Tabela 2. Rezultati analize modela mešovutih efekata za prediktore promene parametara oksidativnog stresa tokom tri merenja: lista varijabli sa p-vrednošću $< 0,100$ u univarijantnoj i $0,05$ u multivarijantnoj (boldovano) analizi

GST	CAT	GPx	GR	SOD	SH groups	Non-protein SH
Indeks telesne mase	Trombofilija	Prisustvo komorbiditeta	Konsumacija alkohola	Konsumacija alkohola	Mesto prebivališta	Komorbidna plućna bolest
Pušački status	Karlična prezentacija	Hipotireoza	Omega-3 suplementacija	Suplementacija folnom kiselinom	Komorbidne alergije	Hipotireoza
Prednjačeća posteljica	Broj limfocita	Trombofilija	Gojaznost	Suplementacija magnezijumom	Hemoglobin	Trombofilija
Broj neutrofila	Kalijum	Prednjačeća posteljica	Trombofilija	Komorbidna plućna bolest	Hematokrit	Broj bazofila
Broj limfocita	Lipaza	ALT	Broj leukocita	Kalijum	Broj neutrofila	Lipaza
Bikarbonati	ALT	TSH	AST		Broj leukocita	Insulin
Kalijum	TSH					
CRP						
Kortizol						
Prolaktin						

5. DISKUSIJA

Rezultati ove prospektivne kohortne studije pokazuju da carski rez predstavlja značajan fiziološki stresor koji dovodi do aktivacije neuroendokrinog, metaboličkog i oksidativnog odgovora organizma. Naši rezultati ukazuju da tip primenjene anestezije može modifikovati intenzitet stresnog odgovora i pojedine komponente redoks homeostaze. Kod ispitanica podvrgnutih opštoj anesteziji registrovan je izraženiji porast hormona stresa, uključujući kortizol i prolaktin, kao i značajne metaboličke promene u vidu povećanja koncentracija glukoze i insulina. Istovremeno, promene u biomarkerima oksidativnog stresa bile su najizraženije u okviru glutationskog antioksidativnog sistema, što se manifestovalo povećanjem aktivnosti glutacion-S-transferaze (GST) i promenama koncentracije sulfhidrilnih grupa. Dodatno, identifikovano je više kliničkih i laboratorijskih parametara kao nezavisnih prediktora promena u oksidativnom statusu tokom perioperativnog perioda.

Carski rez predstavlja kompleksan hirurški događaj koji može značajno modifikovati redoks ravnotežu organizma. Tokom operativnog zahvata dolazi do aktivacije inflamatornog odgovora, regrutacije leukocita i pojačane produkcije ROS. Hirurška trauma i manipulacija tkivima dovode do lokalne inflamacije i aktivacije neutrofila, koji predstavljaju jedan od glavnih izvora ROS putem aktivacije NADPH-oksidadnog sistema. Istovremeno, promene u perfuziji i oksigenaciji tkiva mogu dovesti do epizoda relativne ishemije i reperfuzije, što dodatno amplifikuje produkciju ROS putem mitohondrijskih mehanizama. Tokom reperfuzije dolazi do naglog porasta produkcije superoksidnog anjona i vodonik-peroksida, koji mogu pokrenuti lančane reakcije lipidne peroksidacije i oksidativnih modifikacija proteina i DNK (74). Naši rezultati su u skladu sa kliničkim istraživanjima koja su pokazala da carski rez može biti praćen porastom markera oksidativnog stresa i smanjenjem antioksidativnog kapaciteta u ranom postoperativnom periodu. Hracsko i saradnici su pokazali da kod žena podvrgnutih carskom rezu dolazi do povećanja markera lipidne peroksidacije i promena u aktivnostima antioksidativnih enzima, što potvrđuje da operativni zahvat predstavlja značajan redoks izazov za organizam (28). Slične rezultate opisali su i Burlev i saradnici, koji su pokazali da carski rez može dovesti do izraženog disbalansa između prooksidativnih i antioksidativnih mehanizama u ranom postoperativnom periodu (29).

Kada je u pitanju oksidativni stres, naši rezultati ukazuju da je najizraženiji odgovor registrovan u okviru glutationskog antioksidativnog sistema. Glutacion predstavlja najvažniji intracelularni antioksidans i ima centralnu ulogu u održavanju redoks homeostaze. Enzimi glutacion ciklusa, uključujući glutacion-peroksidazu, glutacion-reduktazu i glutacion-S-transferazu, učestvuju u neutralizaciji peroksida i detoksikaciji reaktivnih metabolita. U našem istraživanju registrovano je značajno povećanje aktivnosti GST enzima u kasnoj fazi perioperativnog perioda, što ukazuje na aktivaciju detoksikacionih mehanizama kao odgovor na povećano oksidativno opterećenje. Glutacion-S-transferaze, ključni enzimi faze II detoksikacije, katalizuju konjugaciju redukovano glutaciona sa reaktivnim elektrofilnim jedinjenjima, uključujući produkte lipidne peroksidacije. Povećanje aktivnosti GST može se interpretirati kao adaptivni odgovor organizma na povećanu produkciju reaktivnih metabolita tokom operacije. Slični rezultati opisani su u studijama koje su pokazale da hirurški stres može dovesti do aktivacije glutationskog sistema kao primarne linije antioksidativne odbrane (75,76).

Rezultati naše studije ukazuju da opšta anestezija (OA) dovodi do izraženijih promena u parametrima oksidativnog stresa i metaboličkog odgovora u odnosu na spinalnu anesteziju. U grupi ispitanica podvrgnutih opštoj anesteziji zabeležen je značajan porast hormona stresa, uključujući kortizol i prolaktin, uz istovremeno povećanje nivoa glukoze i insulina, što ukazuje na intenzivniji neuroendokrini i metabolički odgovor na hirurški stres. Istovremeno, u ovoj grupi registrovane su promene u parametrima antioksidativne odbrane, uključujući značajan porast aktivnosti GST, kao i promene u koncentracijama sulfhidrilnih grupa, što ukazuje na aktivaciju kompenzatornih mehanizama u uslovima pojačanog oksidativnog opterećenja. Odsustvo značajnih promena u drugim antioksidativnim enzimima sugerise da redoks disbalans u opštoj anesteziji može biti selektivan i vremenski zavisian fenomen. Dodatno, izraženiji inflamatorni odgovor u opštoj anesteziji, praćen

porastom leukocita i neutrofila, ukazuje na povezanost oksidativnog stresa i inflamatorne aktivacije, što dodatno doprinosi narušavanju redoks homeostaze. Ovakav obrazac promena ukazuje da opšta anestezija stvara kompleksno metaboličko i redoks okruženje karakterisano povećanom produkcijom ROS i aktivacijom adaptivnih antioksidativnih mehanizama, što zahteva razmatranje osnovnih patofizioloških mehanizama koji stoje u osnovi ovih efekata.

Dobijeni rezultati koji ukazuju na izraženije oksidativno opterećenje u opštoj anesteziji mogu se objasniti i farmakološkim efektima anestetičkih agenasa na mitohondrijsku funkciju i redoks ravnotežu. U našem istraživanju primenjivali smo balansiranu opštu anesteziju, tačnije za uvod u anesteziju se koristio propofol, intravenski anestetik sa dokazanim antioksidativnim svojstvima, dok je za održavanje anestezije korišćen sevofluran, inhalacioni anestetik sa dominantno prooksidativnim profilom. Potencijalni protektivni efekat propofola, prilikom uvoda u anesteziju, nije bio dovoljan da u potpunosti neutrališe oksidativno opterećenje zabeleženo u ovoj grupi. Strukturno, propofol (2,6-diizopropilfenol) sadrži fenolnu grupu koja mu omogućava da deluje kao efikasan hvatač slobodnih radikala, slično vitaminu E, čime direktno učestvuje u prekidanju lančanih reakcija lipidne peroksidacije i smanjenju oksidativnog oštećenja ćelijskih membrana. Pored toga, eksperimentalne i kliničke studije ukazuju da propofol može stabilizovati mitohondrijsku funkciju, smanjiti produkciju ROS i očuvati aktivnost ključnih antioksidativnih enzima, uključujući superoksid-dizmutazu i glutation-peroksidazu (50,77). Klinički značaj antioksidativnog efekta propofola potvrđen je i u studiji Corcoran i saradnika, sprovedenoj kod pacijenata podvrgnutih elektivnoj hirurgiji koronarne revaskularizacije, gde je pokazano da primena propofola dovodi do značajnog smanjenja markera lipidne peroksidacije u poređenju sa drugim anestetičkim režimima. U ovoj studiji, koncentracije produkata lipidne peroksidacije, uključujući malondialdehid, bile su niže kod pacijenata koji su primali propofol, što ukazuje na njegovu sposobnost da ograniči oksidativno oštećenje ćelijskih membrana. Istovremeno, zabeleženo je i smanjenje inflamatornog odgovora, uključujući niže nivoe proinflamatornih citokina, što sugerise da antioksidativni efekat propofola nije ograničen samo na neutralizaciju slobodnih radikala, već uključuje i modulaciju redoks-zavisnih inflamatornih signalnih puteva. Takođe, autori su pokazali da propofol može delovati zaštitno u uslovima povećanog oksidativnog opterećenja, kakvo je prisutno tokom kardiohirurških procedura sa ishemijsko-reperfusionim komponentama, čime se dodatno potvrđuje njegov potencijal u očuvanju ćelijskog integriteta i funkcije. Mehanistički, ovaj efekat se pripisuje njegovoj sposobnosti da prekine lančane reakcije lipidne peroksidacije i smanji akumulaciju reaktivnih aldehida, čime se ograničava sekundarno oštećenje biomolekula, uključujući proteine i DNK (78).

Savremeni eksperimentalni podaci dodatno potvrđuju antioksidativni potencijal propofola na molekularnom nivou. U studiji Zhang i saradnika pokazano je da propofol značajno smanjuje intracelularnu produkciju ROS, uz istovremeno smanjenje lipidne peroksidacije i nivoa malondialdehida, što ukazuje na njegovu sposobnost da direktno ograniči oksidativno oštećenje ćelijskih struktura. Pored toga, propofol ispoljava zaštitni efekat na mitohondrijsku funkciju, smanjujući poremećaje membranskog potencijala i inhibirajući mitohondrijski posredovanu apoptozu. Značajan doprinos ovog rada odnosi se na ulogu propofola u regulaciji ćelijskih signalnih puteva uključenih u oksidativni stres. Autori su pokazali da propofol deluje putem modulacije JAK/STAT3 signalnog puta, čime utiče na ekspresiju gena povezanih sa inflamacijom, oksidativnim stresom i ćelijskim preživljavanjem. Inhibicija ovog puta dovodi do smanjenja inflamatornog odgovora i oksidativnog oštećenja, što ukazuje da propofol ne deluje samo kao pasivni hvatač slobodnih radikala, već i kao aktivni regulator redoks signalizacije. Dodatno, propofol je pokazao sposobnost regulacije intracelularne homeostaze gvožđa, čime se smanjuje Fenton-ova reakcija i produkcija visoko reaktivnih hidrosilnih radikala, što predstavlja još jedan važan mehanizam njegove antioksidativne zaštite. Ovi nalazi ukazuju da antioksidativni efekat propofola uključuje višestruke mehanizme, od direktne neutralizacije ROS do modulacije signalnih puteva i ćelijskog metabolizma (79).

Međutim, uprkos ovim svojstvima, u uslovima balansirane opšte anestezije njegov antioksidativni efekat može biti ograničen delovanjem istovremenih prooksidativnih faktora. Pre svega, primena inhalacionih anestetika, poput sevoflurana, može uticati na mitohondrijski lanac

transporta elektrona, naročito na aktivnost kompleksa I i III, što dovodi do povećanog „curenja“ elektrona i nastanka ROS. Nastali superoksidni anjon se dalje konvertuje u vodonik-peroksid i hidroksilne radikale, koji mogu pokrenuti lančane reakcije lipidne peroksidacije i oksidativnog oštećenja ćelijskih struktura. Eksperimentalni modeli ukazuju da poremećaj mitohondrijske respiratorne funkcije predstavlja jedan od centralnih mehanizama nastanka oksidativnog stresa tokom opšte anestezije. Niatsetsckaya i saradnici su ispitali doprinos mitohondrijskog respiratornog lanca, posebno kompleksa I, u nastanku oksidativnog oštećenja nakon hipoksijsko-ishemijskog (HI) događaja kod miševa, polazeći od hipoteze da upravo reperfuzioni period predstavlja kritičnu fazu pojačane produkcije ROS. Parcijalna inhibicija kompleksa I primenom inhibitora (pyridaben) pre HI događaja značajno smanjuje obim moždanog oštećenja, što ukazuje da su kiseonični slobodni radikali porekla iz kompleksa I važan patofiziološki generator oksidativnog stresa nakon reoksigenacije. Tokom reperfuzije dolazi do naglog porasta mitohondrijski generisanih ROS, koji zatim doprinose oksidativnim modifikacijama ćelijskih struktura i amplifikaciji oštećenja nervnog tkiva (80). Kliničke i eksperimentalne studije takođe pokazuju da inhalacioni anestetici mogu dovesti do prolaznog porasta markera oksidativnog stresa, uključujući povećanje produkata lipidne peroksidacije i promene u aktivnosti antioksidativnih enzima. Ovaj efekat pripisuje se kombinaciji mitohondrijske disfunkcije, povećane produkcije ROS i promena u sistemske oksigenaciji tokom anestezije. Poseban doprinos oksidativnom opterećenju može imati i hiperoksija koja se često primenjuje tokom opšte anestezije, jer visoke koncentracije kiseonika mogu dodatno stimulisati mitohondrijsku produkciju ROS i prevazići kapacitet antioksidativnih sistema (43).

U našem istraživanju, primena inhalacionog anestetika, sevoflurana, u grupi ispitanica podvrnutih opštoj anesteziji, ali i hiperoksija mogu biti odgovorni za povećanje oksidativnog stresa tokom carskog reza. Kliničke i eksperimentalne studije su pokazale da sevofluran može dovesti do porasta markera lipidne peroksidacije uz istovremene promene aktivnosti antioksidativnih enzima, što se pripisuje njegovom direktnom dejstvu na mitohondrijsku respiratornu funkciju i povećanoj produkciji ROS tokom anestezije. Kod pacijenata izloženih sevofluranu zabeleženo je povećanje koncentracija malondialdehida, uz relativno smanjenje ukupnog antioksidativnog kapaciteta, što ukazuje na pomeranje redoks ravnoteže ka prooksidativnom stanju, naročito tokom dužih hirurških procedura. U in vitro studiji na humanim perifernim polimorfonuklearnim neutrofilima, Wong i saradnici su pokazali da sevofluran direktno indukuje oksidativni stres i ćelijsko oštećenje, nezavisno od prisustva hirurškog ili inflamatornog stimulusa. Izloženost neutrofila sevofluranu dovela je do značajnog povećanja intracelularne produkcije ROS, uključujući superoksidni anjon i vodonik-peroksid, što je praćeno porastom lipidne peroksidacije i oksidativnih modifikacija ćelijskih membrana. Takođe registrovano je značajno povećanje koncentracija malondialdehida, što ukazuje na intenzivno oksidativno oštećenje fosfolipidnih komponenti ćelijske membrane. Sevofluran izaziva smanjenje aktivnosti antioksidativnih enzima u neutrofilima, uključujući superoksid-dizmutazu i katalazu, čime se kompromituje endogeni antioksidativni kapacitet ćelije i dodatno favorizuje prooksidativno okruženje. Poremećaj redoks ravnoteže je praćen promenama u mitohondrijskom membranskom potencijalu i povećanom permeabilnošću mitohondrijske membrane, što sugerise da mitohondrijska disfunkcija predstavlja jedan od centralnih mehanizama sevofluranom indukovano oksidativnog stresa. Povećana produkcija ROS aktivira kaskadu ćelijskog oštećenja koja uključuje oksidativnu fragmentaciju DNK i indukciju apoptoze neutrofila. Aktivacija kaspaza i povećana ekspresija proapoptotskih signala ukazuju da oksidativni stres predstavlja ključni posrednik sevofluranom indukovane ćelijske smrti. Ovi efekti su vremenski i dozno zavisni, pri čemu duža izlaganja i veće koncentracije sevoflurana rezultiraju izraženijim oksidativnim oštećenjem i gubitkom ćelijske viabilnosti (44).

U eksperimentalnom modelu na pacovima, Türkan i saradnici su ispitali oksidativne i antioksidativne efekte inhalacionih anestetika desflurana i sevoflurana na različita tkiva i pokazali da oba anestetika dovode do značajnih promena u parametrima oksidativnog stresa. Autori su registrovali porast markera lipidne peroksidacije, uz istovremene promene aktivnosti ključnih antioksidativnih enzima, uključujući superoksid-dizmutazu, katalazu i glutation-peroksidazu, što ukazuje na narušavanje redoks ravnoteže tokom izloženosti volatilnim anestetima. Posebno je

istaknuto da inhalaciona anestezija favorizuje prooksidativno okruženje kroz povećanu produkciju ROS i relativno smanjenje kapaciteta enzimske antioksidativne odbrane. Iako su oba anestetika pokazala sličan obrazac delovanja, uočene su kvantitativne razlike u intenzitetu oksidativnog odgovora između desflurana i sevoflurana, što sugerise da pojedinačni volatilni anestetici mogu imati različit potencijal za indukciju oksidativnog stresa. Klinički značaj ovih razlika postaje posebno izražen u vulnerabilnim populacijama i u prisustvu dodatnih perioperativnih stresora, što naglašava potrebu za individualizovanim izborom volatilnog anestetika u cilju minimizacije oksidativnog opterećenja (81).

Perioperativna hiperoksija, koja se često primenjuje tokom opšte anestezije, može dodatno pojačati oksidativno opterećenje povećanjem parcijalnog pritiska kiseonika i stimulacijom mitohondrijske produkcije ROS, čime se prevazilazi kapacitet endogenih antioksidativnih sistema. Naši rezultati, koji pokazuju izraženiji porast markera oksidativnog stresa i promene u antioksidativnim parametrima u grupi opšte anestezije, ukazuju da ukupni redoks odgovor u ovim uslovima predstavlja rezultat kompleksne interakcije između protektivnih i štetnih faktora. U tom kontekstu, iako propofol doprinosi smanjenju oksidativnog stresa, njegov efekat može biti nadjačan dominantnim prooksidativnim stimulusima, uključujući delovanje volatilnih anestetika, metabolički odgovor na hirurški stres i promene u sistemske oksigenaciji. Dodatno, činjenica da u našoj studiji nije zabeležena značajna promena aktivnosti pojedinih antioksidativnih enzima, poput glutathion reduktaze, uz istovremeni porast aktivnosti glutathion S-transferaze, sugerise da odgovor glutathionskog sistema može biti selektivan i usmeren pre svega ka detoksikaciji reaktivnih produkata lipidne peroksidacije, a ne ka potpunoj regeneraciji antioksidativnog kapaciteta. Ovakav obrazac dodatno potvrđuje da antioksidativni efekat propofola u kliničkim uslovima ima ograničen domet i da ne može u potpunosti sprečiti pomeranje redoks ravnoteže ka prooksidativnom stanju.

S druge strane, spinalna anestezija (SA) može imati povoljniji uticaj na redoks homeostazu prvenstveno kroz redukciju neuroendokrinog stresnog odgovora na operaciju. Rezultati naše studije ukazuju da spinalna anestezija obezbeđuje stabilniji neuroendokrini i metabolički odgovor u odnosu na opštu anesteziju. U ovoj grupi nisu zabeležene značajne promene u nivou prolaktina, dok je porast kortizola bio prolazan i ograničen na intraoperativni period, što ukazuje na blaži stresni odgovor. Takođe, iako je uočeno povećanje nivoa glukoze u kasnijoj fazi, izostanak značajnog porasta insulina sugerise manji stepen metaboličke aktivacije u poređenju sa opštom anestezijom. Posmatrano sa aspekta oksidativnog stresa, u grupi sa spinalnom anestezijom registrovane su suptilnije promene u antioksidativnim parametrima. Aktivnost GST je pokazala porast u kasnijoj fazi, što ukazuje na aktivaciju adaptivnih mehanizama detoksikacije, dok su ostali enzimski antioksidansi ostali relativno stabilni. Istovremeno, uočeno je smanjenje koncentracije neproteinskih sulfhidrilnih grupa tokom intraoperativnog perioda, što može ukazivati na prolaznu potrošnju antioksidativnih rezervi u uslovima oksidativnog izazova. Ovakav obrazac promena sugerise da spinalna anestezija održava relativno očuvanu redoks homeostazu, uz ograničenu aktivaciju oksidativnog i inflamatornog odgovora, ali uz potencijalne tranzijentne promene povezane sa hemodinamskim fluktuacijama tokom neuraksijalne blokade.

U opstetričkom kontekstu, naročito tokom carskog reza, dostupni podaci sugerisu da su regionalne anesteziološke tehnike povezane sa povoljnijim maternalnim i neonatalnim redoks profilom u poređenju sa opštom anestezijom, što se prvenstveno pripisuje slabijoj sistemske stresnoj reakciji, boljoj hemodinamskoj stabilnosti i očuvanoj uteroplacentarnoj perfuziji. Ovakav fiziološki obrazac naročito dolazi do izražaja u odnosu na scenarije karakterisane izraženijim hemodinamskim oscilacijama i većim farmakološkim opterećenjem, koji su tipični za opštu anesteziju (64).

Efekti spinalne anestezije na oksidativni stres mogu se razumeti kroz njen uticaj na sistemski stresni odgovor. Blokada aferentnih nociceptivnih puteva ograničava aktivaciju HHA ose i simpatičkog nervnog sistema, čime se smanjuje oslobađanje kortizola i kateholamina, uz posledično povoljniji hemodinamski profil i smanjeno metaboličko opterećenje organizma usled stresne reakcije. SA može efikasnije od OA ublažiti neuroendokrinu, simpatičku i inflamatornu komponentu stresnog odgovora, uz smanjenje proinflamatornih medijatora, očuvanje imunološke funkcije i redukciju

postoperativnog bola i potrošnje opioida—što je klinički relevantno jer inflamacija i aktivacija leukocita predstavljaju važan izvor ROS u perioperativnom periodu (82).

Das i saradnici su pokazali da pacijenti podvrgnuti spinalnoj anesteziji imaju značajno niže postoperativne koncentracije kortizola i glukoze, što ukazuje na efikasniju supresiju aktivacije HHA ose. Ovaj efekat se pripisuje blokadi aferentnih nociceptivnih impulsa na nivou kičmene moždine, čime se sprečava centralna simpatička i hormonska stresna aktivacija izazvana hirurškom traumom. Nasuprot tome, kod pacijenata u opštoj anesteziji zabeležen je izraženiji porast stresnih biomarkera, što sugerira da OA, uprkos farmakološkoj supresiji svesti i nocicepcije, ne obezbeđuje potpunu inhibiciju neuroendokrinog odgovora na operativni stimulus (83). Ovi nalazi potvrđuju da SA, kroz efikasnu blokadu nociceptivne i simpatičke transmisije, omogućava superiornu kontrolu neuroendokrinog stresnog odgovora u odnosu na opštu anesteziju. S obzirom na poznatu povezanost između neuroendokrine aktivacije, inflamacije i produkcije ROS, smanjenje sistemskog stresnog odgovora tokom spinalne anestezije može imati potencijalno povoljan uticaj i na oksidativni status pacijenata, što je od posebnog značaja u kontekstu carskog reza i peripartalnog perioda.

U studiji Amiri i saradnika, SA je bila povezana sa stabilnijim hemodinamskim parametrima i povoljnijim metaboličkim odgovorom u poređenju sa opštom anestezijom. Iako razlike u nivou glukoze nisu u svim vremenskim tačkama dostigle statističku značajnost, zabeležena je tendencija smanjene simpatičke aktivacije i blažeg sistemskog stresnog odgovora u grupi sa spinalnom anestezijom. SA, prekidajući aferentne impulse sa mesta hirurške traume, efikasnije ograničava centralnu neuroendokrinu aktivaciju, čime doprinosi metaboličkoj i hemodinamskoj stabilnosti tokom operacije (84).

Ipak, važno je naglasiti da SA nije u potpunosti lišena potencijalnih mehanizama koji mogu uticati na redoks status. Ona može biti praćena izraženom simpatičkom blokadom i pojavom hipotenzije, što dovodi do smanjenja sistemskog vaskularnog otpora i potencijalne hipoperfuzije tkiva. Epizode relativne tkivne hipoksije praćene naknadnom reperfuzijom mogu dovesti do pojačane mitohondrijske produkcije ROS putem mehanizama sličnih ishemijsko–reperfuzionom oštećenju. U tom kontekstu, adekvatna hemodinamska kontrola tokom spinalne anestezije predstavlja ključni faktor u prevenciji sekundarnog oksidativnog stresa. Dyer je u svojoj studiji pokazao da primena fenilefrina omogućava stabilnije održavanje srednjeg arterijskog pritiska u poređenju sa efedrinom, uz manju varijabilnost srčane frekvence, što ukazuje na efikasniju kontrolu vaskularnog tonusa tokom neuraksijalne blokade. Adekvatna hemodinamska kontrola tokom spinalne anestezije nije važna samo za očuvanje maternalne stabilnosti, već i za održavanje uteroplacentarne perfuzije i optimalnog fetalnog oksigenacionog statusa. Takođe je pokazano da istovremena primena oksitocina može dodatno kompromitovati hemodinamsku stabilnost usled njegovog vazodilatatornog dejstva, što zahteva pažljivo titriranje vazopresorske terapije. Ovi nalazi potvrđuju da SA kod carskog reza zahteva aktivno hemodinamsko upravljanje, jer stabilizacija arterijskog pritiska predstavlja ključni faktor u prevenciji sekundarnih posledica hipotenzije, uključujući smanjenu tkivnu perfuziju i potencijalno aktiviranje ishemijsko–reperfuzionih mehanizama, koji mogu doprineti perioperativnom oksidativnom stresu (85).

Promene u koncentraciji sulfhidrilnih grupa (SH) u našem istraživanju dodatno potvrđuju značaj glutationskog sistema u regulaciji oksidativnog stresa tokom carskog reza. Sulfhidrilne grupe predstavljaju važan indikator redoks statusa jer reflektuju koncentraciju redukovanih tiolnih jedinjenja, uključujući glutation i proteinske tiolne grupe. Povećanje ukupnih SH grupa tokom operacije u opštoj anesteziji može predstavljati kompenzatorni odgovor organizma na povećanu produkciju ROS, dok smanjenje neproteinskih SH grupa u spinalnoj anesteziji može odražavati povećanu potrošnju glutationa u procesima neutralizacije slobodnih radikala i manje ukupno oksidativno opterećenje, jer SA smanjuje stresni odgovor. Ovi rezultati sugeriraju da je oksidativno opterećenje verovatno veće u opštoj anesteziji, jer organizam aktivira antioksidativne mehanizme koji kompenzuju oksidativni stres. Slični mehanizmi opisani su u literaturi koja se bavi redoks regulacijom ćelijskog odgovora na oksidativni stres. Jones navodi da tiolni redoks sistemi, uključujući glutation i proteinske sulfhidrilne grupe, predstavljaju centralni regulator ćelijske redoks homeostaze. Koncentracija redukovanih tiola smatra se jednim od najvažnijih pokazatelja redoks statusa ćelije, jer

tiolne grupe imaju ključnu ulogu u neutralizaciji ROS i zaštiti ćelijskih struktura od oksidativnog oštećenja. Promene u koncentraciji ukupnih i neproteinskih tiola mogu odražavati adaptivni odgovor organizma na povećano oksidativno opterećenje, pri čemu dolazi do njihove povećane potrošnje u procesima detoksikacije i održavanja redoks ravnoteže (86).

Ovi mehanizmi mogu objasniti razlike u oksidativnom odgovoru između opšte i spinalne anestezije, pri čemu je u opštoj anesteziji oksidativno opterećenje verovatno dominantno povezano sa farmakološkim efektima anestetika i sistemskom hiperoksijom, dok u spinalnoj anesteziji potencijalni porast oksidativnog stresa može biti posledica hemodinamskih promena i perfuzionih oscilacija. Rezultati naše studije, koji ukazuju na izraženiju aktivaciju glutationskog sistema u opštoj anesteziji, uklapaju se u ovakav mehanistički okvir i sugerišu da tip anesteziološke tehnike može predstavljati važan modulator perioperativne redoks homeostaze.

Zanimljivo je da u našem istraživanju nije registrovana značajna promena u aktivnostima enzima SOD, CAT i GPx tokom perioperativnog perioda. Ovi enzimi predstavljaju primarnu liniju antioksidativne odbrane i učestvuju u neutralizaciji superoksidnog anjona i vodonik-peroksida. Izostanak značajnih promena može ukazivati da trajanje oksidativnog stresa tokom carskog reza nije bilo dovoljno dugo da izazove izražene promene u njihovoj aktivnosti ili da je glutationski sistem preuzeo dominantnu ulogu u neutralizaciji oksidativnog opterećenja. Izostanak značajnih promena u aktivnostima enzima SOD, CAT i GPx u našem istraživanju može ukazivati da intenzitet i trajanje oksidativnog stresa tokom carskog reza nisu bili dovoljni da izazovu izraženu aktivaciju primarne enzimske antioksidativne odbrane. Istovremeno, rezultati koji ukazuju na promene u parametrima glutationskog sistema i koncentraciji sulfhidrilnih grupa sugerišu da je na povećano oksidativno opterećenje najpre reagovao neenzimski deo antioksidativnog sistema, koji predstavlja prvu liniju odbrane u regulaciji redoks homeostaze. Povećanje ukupnih tiolnih grupa registrovano u grupi opšte anestezije može se tumačiti kao kompenzatorni odgovor organizma na povećanu produkciju ROS, pri čemu dolazi do mobilizacije redukovanih tiolnih jedinjenja, pre svega glutaciona i proteinskih tiola. Tek u uslovima intenzivnijeg ili dugotrajnijeg oksidativnog stresa dolazi do izraženijih promena u aktivnostima enzimskih antioksidanasa, kao što su superoksid-dismutaza, katalaza i glutation-peroksidaza. U tom kontekstu, veće povećanje tiolnih grupa u opštoj anesteziji može ukazivati na izraženije oksidativno opterećenje u odnosu na spinalnu anesteziju, dok je stabilna aktivnost enzimskih antioksidativnih sistema verovatno posledica relativno kratkog trajanja operativnog stresa i efikasne kompenzacije putem glutationskog sistema. Slični nalazi opisani su u literaturi koja se bavi oksidativnim stresom tokom operacije. Stevens i saradnici navode da procena perioperativnog oksidativnog stresa često uključuje određivanje aktivnosti antioksidativnih enzima kao što su SOD, CAT i GPx, kao i promene u odnosu redukovanih i oksidovanih tiolnih jedinjenja, uključujući glutation. Autori ističu da promene u ovim markerima ne moraju biti paralelne, jer različite komponente antioksidativnog sistema mogu reagovati različitom dinamikom. U uslovima kratkotrajnog oksidativnog opterećenja, kao što je operativni stres tokom carskog reza, neenzimski antioksidativni sistemi, posebno glutationski i tiolni sistemi, mogu preuzeti dominantnu ulogu u održavanju redoks ravnoteže (87).

U našem istraživanju starost trudnica nije identifikovana kao značajan prediktor promena u parametrima oksidativnog stresa. Između ispitivanih grupa nije postojala statistički značajna razlika u starosti ispitanica, što može predstavljati jedan od razloga zbog kojih ovaj faktor nije pokazao značajan uticaj na aktivnost antioksidativnih enzima ili druge analizirane parametre redoks statusa. Takođe, većina ispitanica u našoj studiji pripadala je relativno uskom rasponu reproduktivne dobi, što je dodatno smanjilo mogućnost detekcije potencijalnog efekta starosti na oksidativni stres. Dokazano je da je na ćelijskom nivou, oksidativni stres u starijoj reproduktivnoj populaciji povezan sa disfunkcijom mezenhimalnih matičnih ćelija, smanjenim reparativnim potencijalom tkiva i izmenjenom sekrecijom parakrinih faktora, što dodatno kompromituje sposobnost adaptacije na akutne stresore. Starosno uslovljeni redoks disbalans je udružen sa povećanom osetljivošću na inflamatorne i metaboličke izazove, čime se prag tolerancije na hirurški i anestetički stres značajno snižava. U tom kontekstu, trudnice starije životne dobi mogu biti posebno predisponirane izraženijem oksidativnom odgovoru tokom carskog reza, jer se akutni perioperativni stres nadovezuje na već

postojeće stanje hronično povišenog oksidativnog opterećenja i oslabljenih antioksidativnih rezervi (34).

Jedan od ključnih nalaza našeg istraživanja odnosi se na izraženiju aktivaciju neuroendokrinog stresnog odgovora kod pacijentkinja u opštoj anesteziji. Kortizol predstavlja centralni hormon stresnog odgovora i ima važnu ulogu u metaboličkoj adaptaciji organizma na hiruršku traumu. Aktivacija HHA ose dovodi do povećanog lučenja adrenokortikotropnog hormona i stimulacije nadbubrežne žlezde, što rezultira povećanjem koncentracije kortizola u cirkulaciji. Kortizol ima brojne metaboličke efekte, uključujući stimulaciju glukoneogeneze, mobilizaciju slobodnih masnih kiselina i modulaciju imunskog odgovora. Istovremeno, povećane koncentracije kortizola mogu doprineti oksidativnom stresu kroz stimulaciju kataboličkih metaboličkih puteva i povećanje mitohondrijske produkcije ROS. Naši rezultati pokazali su da su nivoi kortizola ostali povišeni i dva sata nakon završetka operacije u grupi opšte anestezije, dok su u spinalnoj anesteziji promene bile prolazne i manje izražene. Slični nalazi opisani su u radu Cusack et al., u kojem autori ističu da hirurški stres dovodi do aktivacije HHA ose i povećanog lučenja kortizola. Tokom operacija u opštoj anesteziji dolazi do izraženog porasta koncentracije kortizola, jer opšta anestezija ne blokira u potpunosti aferentne nociceptivne impulse iz operativnog polja. Nasuprot tome, regionalne anesteziološke tehnike mogu značajno ublažiti neuroendokrini odgovor na operativni stres, budući da prekidaju prenos nociceptivnih impulsa ka centralnom nervnom sistemu i time smanjuju aktivaciju simpatičkog nervnog sistema i lučenje kortizola (88).

Povećanje koncentracije prolaktina tokom operacije predstavlja dodatni marker neuroendokrine aktivacije. Prolaktin ima važnu ulogu u imunomodulaciji i metaboličkom odgovoru organizma na stres. Njegovo povećanje tokom hirurških intervencija povezano je sa smanjenjem dopaminergične inhibicije u hipotalamusu i povećanom aktivnošću hipofize. U našem istraživanju prolaktin je značajno porastao tokom operacije u opštoj anesteziji, dok u spinalnoj anesteziji nije registrovana slična promena. Ovaj nalaz dodatno potvrđuje da regionalne anesteziološke tehnike mogu efikasnije modulirati stresni odgovor organizma. Slični rezultati opisani su u studiji Junuzović i saradnika, koji su pokazali da je tokom transvezikalne prostatektomije porast prolaktina bio značajno izraženiji kod pacijenata u opštoj anesteziji u odnosu na spinalnu anesteziju. Autori su zaključili da SA, blokirajući aferentne nociceptivne impulse iz operativnog polja, može ublažiti aktivaciju hipotalamo–hipofiznog sistema i smanjiti perioperativni hormonski stresni odgovor (89).

Metaboličke promene zabeležene u našem istraživanju, koje uključuju povećanje koncentracija glukoze i insulina, predstavljaju tipičnu komponentu perioperativnog stresnog odgovora. Hirurški stres dovodi do aktivacije simpatičkog nervnog sistema HHA ose, uz povećano lučenje kateholamina, kortizola i proinflatornih citokina. Ove neuroendokrine i inflamatorne promene rezultiraju povećanom hepaticnom produkcijom glukoze, istovremeno uzrokujući smanjenje periferne osetljivosti na insulin i razvoj insulinske rezistencije. Posledično nastaje perioperativna hiperglikemija, koja predstavlja značajnu metaboličku komponentu odgovora organizma na operativni stres. Pored toga, hiperglikemija sama po sebi može delovati kao snažan induktor oksidativnog stresa, jer dovodi do povećane produkcije ROS putem više mehanizama, uključujući mitohondrijsku disfunkciju, aktivaciju NADPH oksidaza i formiranje naprednih produkata glikacije. Slične mehanizme opisao je Duggan sa saradnicima, gde je pokazao da aktivacija neuroendokrinih puteva tokom operacije dovodi do povećane glukoneogeneze, razvoja insulinske rezistencije i pojave perioperativne hiperglikemije kao ključne metaboličke manifestacije stresnog odgovora organizma (90).

Analiza prediktora promena u biomarkerima oksidativnog stresa dodatno je osvetlila kompleksnost redoks regulacije tokom carskog reza. Broj limfocita identifikovan je kao značajan prediktor aktivnosti GST, što ukazuje na potencijalnu povezanost između imunskog odgovora i aktivacije antioksidativnih sistema. Ovaj nalaz može biti povezan sa poznatom ulogom imunskog sistema u regulaciji oksidativnog odgovora. Aktivacija imunskih ćelija tokom inflamatornog odgovora dovodi do povećane produkcije ROS, koje imaju važnu ulogu u signalnim procesima i odbrani organizma, ali istovremeno mogu doprineti oksidativnom oštećenju ćelijskih struktura. Zbog toga organizam paralelno aktivira antioksidativne mehanizme koji ograničavaju štetne efekte

oksidativnog stresa i održavaju redoks ravnotežu. Mittal i saradnici navode da ROS predstavljaju ključne molekule u regulaciji inflamatornog odgovora, pri čemu njihova produkcija u imunskim ćelijama može stimulirati različite antioksidativne i citoprotektivne mehanizme usmerene na očuvanje ćelijskog integriteta i sprečavanje prekomernog oksidativnog oštećenja. Ovakva interakcija između imunskog sistema i redoks regulacije može objasniti zašto je broj limfocita u našem istraživanju povezan sa aktivnošću enzima uključenih u glutationski detoksikacioni sistem (91).

Alaninska transaminaza (ALT) identifikovana je kao prediktor aktivnosti glutathion-peroksidaze. Ovaj nalaz može odražavati povezanost oksidativnog stresa sa funkcijom jetre, koja predstavlja centralni organ metabolizma i detoksikacije. Jetra ima ključnu ulogu u sintezi i regeneraciji glutathiona, pa promene u njenoj funkciji mogu direktno uticati na aktivnost enzima uključenih u antioksidativnu odbranu. Poznato je da je glutathion najvažniji intracelularni antioksidans i ključni regulator redoks homeostaze, pri čemu jetra predstavlja glavni organ njegove sinteze i metabolizma. Lu navodi da hepatociti imaju centralnu ulogu u održavanju sistemskog nivoa glutathiona, jer su odgovorni za sintezu, regeneraciju i distribuciju ovog tripeptida, koji učestvuje u neutralizaciji ROS i detoksikaciji reaktivnih metabolita. S obzirom na to da je glutathion osnovni supstrat za delovanje glutathion-peroksidaze, promene u funkcionalnom statusu jetre mogu uticati na dostupnost glutathiona i time indirektno modifikovati aktivnost ovog enzima. Ovakva povezanost može objasniti zašto je u našem istraživanju ALT identifikovan kao prediktor aktivnosti glutathion-peroksidaze, ukazujući na potencijalnu interakciju između hepatocelularne funkcije i antioksidativnog odgovora tokom perioperativnog perioda (92).

Posebno značajan nalaz našeg istraživanja odnosi se na ulogu gojaznosti i trombofilije kao prediktora aktivnosti glutathion-reduktaze. Gojaznost je poznata kao stanje hroničnog niskogradijentnog inflamatornog odgovora praćenog povećanom produkcijom ROS u adipocitima i infiltriranim makrofagima masnog tkiva. Furukawa i saradnici pokazali su da povećana produkcija ROS u adipocitima predstavlja važan mehanizam koji povezuje gojaznost sa razvojem insulinske rezistencije i metaboličkog sindroma, naglašavajući značaj oksidativnog stresa u patofiziologiji metaboličkih poremećaja. U takvim uslovima dolazi do aktivacije antioksidativnih sistema, uključujući enzime glutationskog ciklusa, koji učestvuju u neutralizaciji reaktivnih metabolita i održavanju redoks ravnoteže (35). Trombofilija, sa druge strane, može doprineti oksidativnom stresu putem promena u mikrocirkulaciji i povećane aktivacije endotelnih ćelija. Poznato je da oksidativni stres ima značajnu ulogu u patogenezi vaskularnih poremećaja, pri čemu povećana produkcija ROS u endotelu dovodi do inflamatorne aktivacije, disfunkcije endotela i poremećaja vaskularne homeostaze. Madamanchi i saradnici ističu da ROS predstavljaju ključne medijatore vaskularne disfunkcije i trombotskih procesa, jer utiču na signalne puteve koji regulišu inflamaciju, proliferaciju ćelija i vaskularni tonus (93).

U našem istraživanju broj leukocita identifikovan je kao nezavisni prediktor aktivnosti glutathion-reduktaze. Ovaj nalaz ukazuje na značajnu povezanost između inflamatornog odgovora i regulacije redoks homeostaze tokom perioperativnog perioda. Leukociti, naročito neutrofili i monociti, predstavljaju jedan od glavnih izvora ROS u organizmu. Aktivacija leukocita tokom hirurškog stresa dovodi do intenzivne produkcije superoksidnog anjona putem NADPH-oksidaznog sistema, koji se dalje transformiše u vodonik-peroksid i druge reaktivne oksidativne molekule. Ova povećana produkcija ROS ima važnu ulogu u imunološkoj odbrani, ali istovremeno može dovesti do oksidativnog oštećenja biomolekula ukoliko prevaziđe kapacitet antioksidativnih sistema (94). Hirurška trauma i operativni stres predstavljaju snažne stimulanse sistemskog inflamatornog odgovora koji uključuje mobilizaciju leukocita iz koštane srži i njihovu aktivaciju u perifernoj cirkulaciji. Povećanje broja leukocita tokom perioperativnog perioda već je opisano u brojnim studijama koje su pokazale da operativni zahvati dovode do izraženog porasta neutrofila i monocita, uz istovremenu aktivaciju oksidativnih i inflamatornih signalnih puteva (32). Ovaj proces može doprineti povećanoj produkciji ROS i dodatno opteretiti antioksidativne sisteme organizma. U tom kontekstu, nalaz da broj leukocita predstavlja značajan prediktor aktivnosti glutathion-reduktaze može se interpretirati kao odraz adaptivnog odgovora antioksidativnih sistema na inflamatorno-posredovano oksidativno opterećenje. Povećana aktivnost glutathion-reduktaze omogućava efikasniju

regeneraciju redukovanog glutationa i održavanje redoks ravnoteže u uslovima povećane produkcije ROS. Ovaj mehanizam može imati posebno važnu ulogu tokom perioperativnog perioda, kada se oksidativni stres javlja kao posledica kombinovanog dejstva hirurške traume, inflamatornog odgovora i metaboličkih promena.

Rezultati ovog istraživanja imaju značajne kliničke implikacije za perioperativni menadžment pacijentkinja podvrnutih carskom rezu. Razumevanje faktora koji utiču na oksidativni stres tokom operativnog zahvata može doprineti optimizaciji anesteziološke strategije i smanjenju potencijalnih komplikacija kod majke i novorođenčeta. Oksidativni stres predstavlja važnu komponentu perioperativnog stresnog odgovora i povezan je sa inflamacijom, metaboličkim poremećajima i disfunkcijom ćelijskih struktura. Stoga identifikacija faktora koji utiču na njegov intenzitet ima značajnu praktičnu vrednost u svakodnevnoj kliničkoj praksi.

Jedna od najvažnijih kliničkih implikacija našeg istraživanja odnosi se na izbor anesteziološke tehnike. Rezultati pokazuju da opšta anestezija može biti povezana sa izraženijim neuroendokrinim i metaboličkim stresnim odgovorom u poređenju sa spinalnom anestezijom. Regionalne anesteziološke tehnike, uključujući spinalnu i epiduralnu anesteziju, blokiraju aferentne nociceptivne impulse iz operativnog polja i time smanjuju aktivaciju simpatičkog nervnog sistema i HHA ose. Ovaj mehanizam dovodi do smanjenja lučenja hormona stresa, poput kortizola i kateholamina, čime se ublažava sistemski stresni odgovor organizma. U kontekstu oksidativnog stresa, ovakav efekat može doprineti smanjenju produkcije ROS i očuvanju antioksidativnog kapaciteta organizma. Stoga se regionalne tehnike anestezije, kada god su klinički izvodljive, mogu smatrati povoljnijom strategijom u pogledu modulacije perioperativnog stresnog i oksidativnog odgovora.

Poseban značaj ima i adekvatna kontrola hemodinamske stabilnosti tokom carskog reza. Hemodinamske oscilacije, naročito epizode hipotenzije, mogu dovesti do smanjene perfuzije tkiva i pojave relativne ishemije. Naknadna reperfuzija može dovesti do naglog porasta produkcije ROS putem mitohondrijskih mehanizama, čime se dodatno pojačava oksidativno opterećenje organizma. Održavanje stabilnog srednjeg arterijskog pritiska primenom adekvatne volumenske terapije i vazopresora može doprineti očuvanju tkivne perfuzije i smanjenju reperfuzionog oksidativnog stresa. U tom kontekstu, pažljivo titriranje vazopresorske terapije i kontinuirani hemodinamski monitoring predstavljaju ključne komponente perioperativnog menadžmenta.

Racionalna primena kiseonika tokom operacije predstavlja još jedan važan faktor koji može uticati na oksidativni stres. Iako se suplementacija kiseonikom rutinski primenjuje tokom carskog reza radi optimizacije fetalne oksigenacije, visoke koncentracije inspiratornog kiseonika mogu dovesti do povećane produkcije ROS u mitohondrijama. Hiperoksija može stimulisati formiranje superoksidnog anjona i vodonik-peroksida i time prevazići kapacitet antioksidativnih sistema. Stoga racionalna oksigenacija, sa izbegavanjem nepotrebno visokih koncentracija kiseonika, može predstavljati važnu strategiju u smanjenju perioperativnog oksidativnog opterećenja.

Anesteziološke strategije, u perioperativnom periodu, predstavljaju snažne modulatore perioperativnog oksidativnog i inflamatornog odgovora. U okviru multimodalnog pristupa kontrole postoperativne bola, efikasna analgezija ima centralnu ulogu u supresiji hirurški indukovano stresnog odgovora, jer redukcija nociceptivne sprovodljivosti direktno ograničava aktivaciju simpatoadrenalnog sistema i HHA ose. Posledično dolazi do smanjenog oslobađanja kateholamina i kortizola, stabilizacije hemodinamike, redukcije metaboličkog zahteva i ublažavanja inflamatorne kaskade. Regionalna anestezija omogućava segmentnu inhibiciju nociceptivnih impulsa i efikasnije prekida refleksne neuroendokrine odgovore u poređenju sa opštom anestezijom. Ovakav pristup rezultira nižim koncentracijama stresnih hormona, smanjenjem perifernog vaskularnog otpora i boljom tkivnom perfuzijom, čime se indirektno redukuje mitohondrijska produkcija ROS. Regionalna anestezija, ne utiče samo na subjektivni doživljaj bola, već fundamentalno menja fiziološki odgovor organizma na hiruršku traumu, dovodeći do manjeg katabolizma, očuvanje imunološke funkcije i brže funkcionalne rehabilitacije. Nasuprot tome, nedovoljno kontrolisan postoperativni bol održava aktivaciju simpatičkog nervnog sistema i prolongira inflamatorno-oksidativni odgovor, što se manifestuje povišenim markerima oksidativnog stresa, produženim kataboličkim stanjem i sporijim

oporavkom. Ovakvo stanje pogoduje razvoju insulinske rezistencije, mišićne slabosti i poremećaja mikrocirkulacije, dodatno amplifikujući oksidativno oštećenje tkiva (95).

Rezultati našeg istraživanja takođe ukazuju na značaj identifikacije individualnih prediktora oksidativnog stresa. Identifikacija ovih faktora može omogućiti preoperativnu stratifikaciju rizika i individualizaciju anesteziološkog pristupa. Pacijentkinje sa povećanim rizikom za razvoj oksidativnog stresa mogu imati koristi od optimizovanog perioperativnog menadžmenta koji uključuje pažljiv izbor anesteziološke tehnike, stabilizaciju hemodinamike, adekvatnu kontrolu bola i racionalnu primenu kiseonika. Efikasna multimodalna analgezija može smanjiti aktivaciju simpatičkog nervnog sistema i inflamatornih signalnih puteva, čime se indirektno smanjuje i produkcija ROS. Takođe, adekvatna kontrola metaboličkih parametara, uključujući glikemiju, može dodatno doprineti očuvanju redoks ravnoteže tokom perioperativnog perioda.

Ovo istraživanje ima i određena metodološka ograničenja koja treba uzeti u obzir prilikom interpretacije rezultata. Studija je sprovedena u jednom kliničkom centru, što može ograničiti eksternu validnost i mogućnost generalizacije dobijenih nalaza na širu populaciju trudnica podvrgnutih carskom rezu u različitim zdravstvenim sistemima i kliničkim okruženjima. Iako je veličina uzorka bila statistički adekvatna za planirane analize, veći multicentrični uzorci mogli bi omogućiti precizniju procenu efekata pojedinih prediktora oksidativnog stresa i identifikaciju dodatnih faktora koji mogu uticati na redoks ravnotežu tokom carskog reza. Dodatno, procena oksidativnog stresa u ovom istraživanju zasnivala se prvenstveno na analizi aktivnosti antioksidativnih enzima i koncentracije sulfhidrilnih grupa, čime je obuhvaćen važan, ali ipak ograničen segment kompleksnog redoks sistema organizma. Oksidativni stres predstavlja multifaktorski biološki proces koji uključuje različite molekularne mehanizme oksidativnog oštećenja lipida, proteina i nukleinskih kiselina. U ovom istraživanju nisu analizirani pojedini specifični markeri oksidativnog oštećenja, kao što su produkti lipidne peroksidacije (npr. malondialdehid ili F2-izoprostani), markeri oksidacije proteina (npr. AOPP) ili markeri oksidativnog oštećenja DNK, poput 8-hidroksi-2'-deoksiguanozina. Uključivanje šireg panela biomarkera u budućim studijama moglo bi omogućiti sveobuhvatnije sagledavanje oksidativnog statusa i preciznije definisanje mehanizama oksidativnog stresa tokom carskog reza. Još jedno potencijalno ograničenje odnosi se na relativno kratak period praćenja ispitanica. Biomarkeri oksidativnog stresa određivani su u tri vremenske tačke tokom ranog perioperativnog perioda, što omogućava uvid u akutne promene redoks statusa, ali ne pruža informacije o dugoročnim efektima oksidativnog stresa nakon operativnog zahvata. Dugotrajnije praćenje moglo bi pružiti dodatne informacije o dinamici oksidativnog opterećenja i njegovom potencijalnom uticaju na postoperativni oporavak majke i neonatalnu adaptaciju. Uprkos ovim ograničenjima, rezultati ove studije pružaju važan doprinos razumevanju oksidativnog stresa tokom carskog reza i ukazuju na značaj glutationskog antioksidativnog sistema kao centralnog mehanizma adaptacije organizma na perioperativni stres.

6. ZAKLJUČAK

Na osnovu rezultata našeg rada zaključili smo:

1. Carski rez predstavlja značajan fiziološki stresor koji dovodi do aktivacije neuroendokrinog, metaboličkog i oksidativnog odgovora organizma tokom perioperativnog perioda.
2. Tip primenjene anestezije utiče na intenzitet perioperativnog stresnog odgovora. Kod pacijentkinja u opštoj anesteziji registrovan je izraženiji porast koncentracija kortizola, prolaktina, glukoze i insulina u poređenju sa pacijentkinjama u spinalnoj anesteziji.
3. Perioperativni oksidativni stres tokom carskog reza najizraženije se manifestuje kroz promene u glutationskom antioksidativnom sistemu. Zabeleženo je značajno povećanje aktivnosti glutathion-S-transferaze tokom perioperativnog perioda.
 - U opštoj anesteziji zabeležen je izraženiji odgovor glutationskog sistema, uključujući povećanje aktivnosti glutathion-S-transferaze i porast ukupnih sulfhidrilnih grupa, što ukazuje na aktivaciju kompenzatornih antioksidativnih mehanizama
 - U spinalnoj anesteziji oksidativni odgovor je manje izražen i karakteriše se diskretnim promenama u glutationskom sistemu, uključujući smanjenje neproteinskih sulfhidrilnih grupa, što može ukazivati na prolaznu potrošnju antioksidativnih rezervi
4. Promene u koncentraciji sulfhidrilnih grupa ukazuju na aktivaciju tiolnog antioksidativnog sistema, što potvrđuje značaj glutationskog sistema u održavanju redoks homeostaze tokom operativnog zahvata.
5. Aktivnost primarnih antioksidativnih enzima, uključujući superoksid-dizmutazu, katalazu i glutathion-peroksidazu, nije pokazala značajne promene tokom ispitivanog perioperativnog perioda, što sugeriše dominantnu ulogu glutationskog sistema u adaptivnom odgovoru na oksidativni stres tokom carskog reza.
6. Broj limfocita predstavlja značajan prediktor aktivnosti glutathion-S-transferaze, što ukazuje na povezanost imunološkog odgovora i regulacije oksidativnog stresa tokom operativnog zahvata.
7. Alaninska transaminaza identifikovana je kao prediktor aktivnosti glutathion-peroksidaze, što ukazuje na potencijalnu povezanost funkcije jetre i antioksidativne odbrane tokom perioperativnog perioda.
8. Gojaznost, trombofilija i povećan broj leukocita predstavljaju značajne prediktore aktivnosti glutathion-reduktaze, što ukazuje na važnu ulogu inflamatornih i metaboličkih faktora u modulaciji oksidativnog stresa tokom carskog reza.
9. Identifikacija prediktora oksidativnog stresa može imati značajne kliničke implikacije, jer omogućava preoperativnu procenu rizika i individualizaciju anesteziološkog pristupa pacijentkinjama podvrgnutim carskom rezu.

7. LITERATURA:

1. Boerma T, Ronsmans C, Melesse DY, Barros AJD, Barros FC, Juan L, et al. Global epidemiology of use of and disparities in caesarean sections. *The Lancet*. 2018 Oct;392(10155):1341–8. doi:10.1016/S0140-6736(18)31928-7
2. Betran AP, Ye J, Moller AB, Souza JP, Zhang J. Trends and projections of caesarean section rates: global and regional estimates. *BMJ Glob Health*. 2021 Jun;6(6):e005671. doi:10.1136/bmjgh-2021-005671
3. Thorell A, MacCormick AD, Awad S, Reynolds N, Roulin D, Demartines N, et al. Guidelines for Perioperative Care in Bariatric Surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society Recommendations. *World j surg*. 2016 Sep;40(9):2065–83. doi:10.1007/s00268-016-3492-3
4. Jones DP. Redefining Oxidative Stress. *Antioxidants & Redox Signaling*. 2006 Sep;8(9–10):1865–79. doi:10.1089/ars.2006.8.1865
5. Aouache R, Biquard L, Vaiman D, Miralles F. Oxidative Stress in Preeclampsia and Placental Diseases. *IJMS*. 2018 May 17;19(5):1496. doi:10.3390/ijms19051496
6. Senoner T, Velik-Salchner C, Luckner G, Tauber H. Anesthesia-Induced Oxidative Stress: Are There Differences between Intravenous and Inhaled Anesthetics? *Oxid Med Cell Longev*. 2021;2021:8782387. doi:10.1155/2021/8782387
7. Kalogeris T, Bao Y, Korthuis RJ. Mitochondrial reactive oxygen species: A double edged sword in ischemia/reperfusion vs preconditioning. *Redox Biology*. 2014;2:702–14. doi:10.1016/j.redox.2014.05.006
8. Sies H. Oxidative stress: a concept in redox biology and medicine. *Redox Biology*. 2015 Apr;4:180–3. doi:10.1016/j.redox.2015.01.002
9. Finkel T. Signal transduction by reactive oxygen species. *Journal of Cell Biology*. 2011 Jul 11;194(1):7–15. doi:10.1083/jcb.201102095
10. Winterbourn CC, Kettle AJ. Redox Reactions and Microbial Killing in the Neutrophil Phagosome. *Antioxidants & Redox Signaling*. 2013 Feb;18(6):642–60. doi:10.1089/ars.2012.4827
11. Schieber M, Chandel NS. ROS Function in Redox Signaling and Oxidative Stress. *Current Biology*. 2014 May;24(10):R453–62. doi:10.1016/j.cub.2014.03.034
12. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MTD, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. 2007;39(1):44–84. doi:10.1016/j.biocel.2006.07.001
13. Ayala A, Muñoz MF, Argüelles S. Lipid Peroxidation: Production, Metabolism, and Signaling Mechanisms of Malondialdehyde and 4-Hydroxy-2-Nonenal. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2014;2014:1–31. doi:10.1155/2014/360438
14. Dizdaroglu M, Jaruga P. Mechanisms of free radical-induced damage to DNA. *Free Radical Research*. 2012 Apr;46(4):382–419. doi:10.3109/10715762.2011.653969
15. Milne GL, Yin H, Hardy KD, Davies SS, Roberts LJ. Isoprostane Generation and Function. *Chem Rev*. 2011 Oct 12;111(10):5973–96. doi:10.1021/cr200160h
16. Naito Y, Lee MC il, Kato Y, Nagai R, Yonei Y. Oxidative Stress Markers. *Anti-Aging Med*. 2010;7(5):36–44. doi:10.3793/jaam.7.36
17. Myatt L, Cui X. Oxidative stress in the placenta. *Histochem Cell Biol*. 2004 Oct;122(4):369–82. doi:10.1007/s00418-004-0677-x
18. Burton GJ, Jauniaux E. Oxidative stress. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2011 Jun;25(3):287–99. doi:10.1016/j.bpobgyn.2010.10.016
19. Jauniaux E, Poston L, Burton GJ. Placental-related diseases of pregnancy: involvement of oxidative stress and implications in human evolution. *Human Reproduction Update*. 2006 Dec 1;12(6):747–55. doi:10.1093/humupd/dml016

20. Al-Gubory KH, Fowler PA, Garrel C. The roles of cellular reactive oxygen species, oxidative stress and antioxidants in pregnancy outcomes. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. 2010 Oct;42(10):1634–50. doi:10.1016/j.biocel.2010.06.001
21. Poston L, Raijmakers MTM. Trophoblast Oxidative Stress, Antioxidants and Pregnancy Outcome—A Review. *Placenta*. 2004 Apr;25:S72–8. doi:10.1016/j.placenta.2004.01.003
22. Lappas M, Hiden U, Desoye G, Froehlich J, Mouzon SH de, Jawerbaum A. The Role of Oxidative Stress in the Pathophysiology of Gestational Diabetes Mellitus. *Antioxidants & Redox Signaling*. 2011 Dec;15(12):3061–100. doi:10.1089/ars.2010.3765
23. Hung TH, Burton GJ. Hypoxia and Reoxygenation: a Possible Mechanism for Placental Oxidative Stress in Preeclampsia. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2006 Sep;45(3):189–200. doi:10.1016/S1028-4559(09)60224-2
24. Sultana Z, Maiti K, Aitken J, Morris J, Dedman L, Smith R. Oxidative stress, placental ageing-related pathologies and adverse pregnancy outcomes. *American J Rep Immunol*. 2017 May;77(5):e12653. doi:10.1111/aji.12653
25. Romero R, Gotsch F, Pineles B, Kusanovic JP. Inflammation in Pregnancy: Its Roles in Reproductive Physiology, Obstetrical Complications, and Fetal Injury. *Nutrition Reviews*. 2008 Jun 28;65:S194–202. doi:10.1111/j.1753-4887.2007.tb00362.x
26. Gitto E, Reiter RJ, Karbownik M, Tan D xian, Gitto P, Barberi S, et al. Causes of Oxidative Stress in the Pre- and Perinatal Period. *Neonatology*. 2002;81(3):146–57. doi:10.1159/000051527
27. Tok A, Özer S, Özer A, Kurutaş EB, Baylan FA, Kılınc M. The effect of mode of delivery on oxidative stress and antioxidant parameters in the mother, neonate and maternal milk. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2025 Jul 4;25(1):726. doi:10.1186/s12884-025-07832-5
28. Hracsko Z, Safar Z, Orvos H, Novak Z, Pal A, Varga IS. Evaluation of oxidative stress markers after vaginal delivery or Caesarean section. *In Vivo*. 2007;21(4):703–6. PubMed PMID: 17708370.
29. Burlev AV, Burlev VA, Il'iasova NA, Shifman EM. [Oxidative stress in perioperative period of cesarean section]. *Anesteziol Reanimatol*. 2014;59(6):23–8. PubMed PMID: 25831698.
30. Nejad RK. Comparison of Oxidative Stress Markers and Serum Cortisol between Normal Labor and Selective Cesarean Section Born Neonates. *JCDR*. 2016. doi:10.7860/JCDR/2016/16935.7974
31. Oldman AH, Martin DS, Feelisch M, Grocott MPW, Cumpstey AF. Effects of perioperative oxygen concentration on oxidative stress in adult surgical patients: a systematic review. *British Journal of Anaesthesia*. 2021 Mar;126(3):622–32. doi:10.1016/j.bja.2020.09.050
32. Desborough JP. The stress response to trauma and surgery. *British Journal of Anaesthesia*. 2000 Jul;85(1):109–17. doi:10.1093/bja/85.1.109
33. Ackland GL, Abbott TEF. Hypotension as a marker or mediator of perioperative organ injury: a narrative review. *British Journal of Anaesthesia*. 2022 Jun;128(6):915–30. doi:10.1016/j.bja.2022.01.012
34. Ra K, Park SC, Lee BC. Female Reproductive Aging and Oxidative Stress: Mesenchymal Stem Cell Conditioned Medium as a Promising Antioxidant. *IJMS*. 2023 Mar 6;24(5):5053. doi:10.3390/ijms24055053
35. Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, Iwaki M, Yamada Y, Nakajima Y, et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest*. 2004 Dec 15;114(12):1752–61. doi:10.1172/JCI21625
36. Saucedo R, Ortega-Camarillo C, Ferreira-Hermosillo A, Díaz-Velázquez MF, Meixueiro-Calderón C, Valencia-Ortega J. Role of Oxidative Stress and Inflammation in Gestational Diabetes Mellitus. *Antioxidants*. 2023 Sep 29;12(10):1812. doi:10.3390/antiox12101812
37. Karakelleoğlu G, Arslan G, Kırmılı Yanık ECN. Elective cesarean preserves maternal–fetal redox homeostasis, whereas emergency cesarean disrupts it: a prospective observational study: Delivery mode and oxidative stress. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2026 Dec 31;39(1):2615543. doi:10.1080/14767058.2026.2615543

38. Sies H, Berndt C, Jones DP. Oxidative Stress. *Annu Rev Biochem.* 2017 Jun 20;86(1):715–48. doi:10.1146/annurev-biochem-061516-045037
39. Dimic ND, Maric GD, Orescanin Dusic ZS, Grahovac TM, Vidonja Uzelac TF, Djuric MD, et al. Physiological and Oxidative Stress in General and Spinal Anesthesia for Elective Cesarean Section in Women: Is There Any Difference? *Life.* 2025 Jul 22;15(8):1158. doi:10.3390/life15081158
40. Khoshraftar E, Ranjbar A, Kharkhane B, Tavakol Heidary S, Gharebaghi Z, Zadkhosh N. Antioxidative effects of propofol vs. ketamin in individuals undergoing surgery. *Arch Iran Med.* 2014 Jul;17(7):486–9. PubMed PMID: 24979561.
41. Kehlet H, Dahl JB. Anaesthesia, surgery, and challenges in postoperative recovery. *Lancet.* 2003 Dec 6;362(9399):1921–8. doi:10.1016/S0140-6736(03)14966-5 PubMed PMID: 14667752.
42. Drejza MA, Rylewicz K, Majcherek E, Gross-Tyrkin K, Mizgier M, Plagens-Rotman K, et al. Markers of Oxidative Stress in Obstetrics and Gynaecology—A Systematic Literature Review. *Antioxidants.* 2022 Jul 28;11(8):1477. doi:10.3390/antiox11081477
43. Kundović SA, Rašić D, Popović L, Peraica M, Črnjar K. Oxidative stress under general intravenous and inhalation anaesthesia. *Arh Hig Rada Toksikol.* 2020 Sep 1;71(3):169–77. doi:10.2478/aiht-2020-71-3437 PubMed PMID: 33074169; PubMed Central PMCID: PMC7968496.
44. Wong CH, Liu TZ, Chye SM, Lu FJ, Liu YC, Lin ZC, et al. Sevoflurane-induced oxidative stress and cellular injury in human peripheral polymorphonuclear neutrophils. *Food and Chemical Toxicology.* 2006 Aug;44(8):1399–407. doi:10.1016/j.fct.2006.03.004
45. Ni C, Li C, Dong Y, Guo X, Zhang Y, Xie Z. Anesthetic Isoflurane Induces DNA Damage Through Oxidative Stress and p53 Pathway. *Mol Neurobiol.* 2017 Jul;54(5):3591–605. doi:10.1007/s12035-016-9937-8
46. Türkan H, Aydın A, Sayal A, Karahalil B. The effect of sevoflurane and desflurane on markers of oxidative status in erythrocyte. *Toxicol Ind Health.* 2011 Mar;27(2):181–6. doi:10.1177/0748233710384911
47. Wrońska-Nofer T, Nofer JR, Jajte J, Dziubałtowska E, Szymczak W, Krajewski W, et al. Oxidative DNA damage and oxidative stress in subjects occupationally exposed to nitrous oxide (N₂O). *Mutation Research - Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis.* 2012 Mar;731(1–2):58–63. doi:10.1016/j.mrfmmm.2011.10.010
48. Sahinovic MM, Struys MMRF, Absalom AR. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Propofol. *Clin Pharmacokinet.* 2018 Dec;57(12):1539–58. doi:10.1007/s40262-018-0672-3
49. Runzer TD, Ansley DM, Godin DV, Chambers GK. Tissue Antioxidant Capacity During Anesthesia: Propofol Enhances In Vivo Red Cell and Tissue Antioxidant Capacity in a Rat Model: *Anesthesia & Analgesia.* 2002 Jan;94(1):89–93. doi:10.1097/00005539-200201000-00017
50. Vasileiou I, Xanthos T, Koudouna E, Perrea D, Klonaris C, Katsargyris A, et al. Propofol: A review of its non-anaesthetic effects. *European Journal of Pharmacology.* 2009 Mar;605(1–3):1–8. doi:10.1016/j.ejphar.2009.01.007
51. De Oliveira L, Dos S. Spiazzi CM, Bortolin T, Canever L, Petronilho F, Gonçalves Mina F, et al. Different sub-anesthetic doses of ketamine increase oxidative stress in the brain of rats. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry.* 2009 Aug;33(6):1003–8. doi:10.1016/j.pnpbp.2009.05.010
52. Fröhlich D, Wittmann S, Rothe G, Schmitz G, Taeger K. Thiopental impairs neutrophil oxidative response by inhibition of intracellular signalling. *EJA.* 2002 Jul;19(07):474. doi:10.1017/S0265021502000789
53. Li R, Fan L, Ma F, Cao Y, Gao J, Liu H, et al. Effect of etomidate on the oxidative stress response and levels of inflammatory factors from ischemia-reperfusion injury after tibial fracture surgery. *Experimental and Therapeutic Medicine.* 2017 Mar;13(3):971–5. doi:10.3892/etm.2017.4037
54. Zahmatkesh, PhD M, Kadkhodae, PharmD, PhD M, Salarian, Md, PhD Student A, Seifi, PhD B, Adeli, PhD S. Impact of opioids on oxidative status and related signaling pathways: An integrated view. *J of Opioid Management.* 2017 Jul 1;13(4):241–51. doi:10.5055/jom.2017.0392

55. Jeong JS, Suh JK, Cho ES, Kim DW, Jeong MA. Antioxidant effect of muscle relaxants (vecuronium, rocuronium) on the rabbit abdominal aortic endothelial damage induced by reactive oxygen species. *Korean J Anesthesiol.* 2013;65(6):552. doi:10.4097/kjae.2013.65.6.552
56. Paolini C, Quarta M, Wei-LaPierre L, Michelucci A, Nori A, Reggiani C, et al. Oxidative stress, mitochondrial damage, and cores in muscle from calsequestrin-1 knockout mice. *Skeletal Muscle.* 2015 Dec;5(1):10. doi:10.1186/s13395-015-0035-9
57. Helmerhorst HJF, Schultz MJ, Van Der Voort PHJ, De Jonge E, Van Westerloo DJ. Bench-to bedside review: the effects of hyperoxia during critical illness. *Crit Care.* 2015 Dec;19(1):284. doi:10.1186/s13054-015-0996-4
58. Batçık Ş, Kazancıoğlu L, Arpa M, Bahçeci İ, Erel Ö. The effect of minimal-flow and high-flow hypotensive anesthesia on oxidative stress. *Middle Black Sea Journal of Health Science.* 2021 Aug 31;7(2):221–9. doi:10.19127/mbsjohs.936739
59. Finnerty CC, Mabvuure NT, Ali A, Kozar RA, Herndon DN. The Surgically Induced Stress Response. Martindale RG, McClave SA, Kozar RA, Heyland DK, editors. *J Parenter Enteral Nutr.* 2013 Sep;37(5S). doi:10.1177/0148607113496117
60. Picard M, McEwen BS. Psychological Stress and Mitochondria: A Systematic Review. *Psychosom Med.* 2018 Feb;80(2):141–53. doi:10.1097/PSY.0000000000000545
61. Black PH. Stress and the inflammatory response: A review of neurogenic inflammation. *Brain, Behavior, and Immunity.* 2002 Dec;16(6):622–53. doi:10.1016/S0889-1591(02)00021-1
62. Silverman M, Zwolinski N, Wang E, Lockwood N, Ancuta M, Jin E, et al. Regional Analgesia for Cesarean Delivery: A Narrative Review Toward Enhancing Outcomes in Parturients. *JPR.* 2023 Nov;Volume 16:3807–35. doi:10.2147/JPR.S428332
63. Lato K, Bekes I, Widschwendter P, Friedl TWP, Janni W, Reister F, et al. Hypotension due to spinal anesthesia influences fetal circulation in primary caesarean sections. *Arch Gynecol Obstet.* 2018 Mar;297(3):667–74. doi:10.1007/s00404-017-4641-0
64. Jaruga K, Puścion-Jakubik A, Jakubów P. Regional Anesthesia: A Narrative Review of Impact on Oxidative Stress Biomarkers. *J Clin Med.* 2025 Oct 23;14(21):7503. doi:10.3390/jcm14217503 PubMed PMID: 41226899; PubMed Central PMCID: PMC12608378.
65. Meng L. Heterogeneous impact of hypotension on organ perfusion and outcomes: a narrative review. *British Journal of Anaesthesia.* 2021 Dec;127(6):845–61. doi:10.1016/j.bja.2021.06.048
66. Zhang J, Che J, Sun X, Li Y, Ren W. Analysis of the risk difference in post-spinal anesthesia hypotension between primiparas and multiparas in cesarean section. *Front Surg.* 2025 Jun 18;12:1617342. doi:10.3389/fsurg.2025.1617342
67. Simsek EM, Aksoy SM, Nurettin Manti N, Erel O, Neselioglu S, Firat A. The Effect of Spinal and General Anesthesia on Thiol-Disulfide Balance During Ischemia/Reperfusion of the Leg in Patients Undergoing Knee Replacement Surgery. *JARSS.* 2023 Jul 31;31(3):222–9. doi:10.54875/jarss.2023.35492
68. Kavčič H, Jug U, Mavri J, Umek N. Antioxidant activity of lidocaine, bupivacaine, and ropivacaine in aqueous and lipophilic environments: an experimental and computational study. *Front Chem.* 2023 Jun 20;11:1208843. doi:10.3389/fchem.2023.1208843
69. Boone CHT, Grove RA, Adamcova D, Seravalli J, Adamec J. Oxidative stress, metabolomics profiling, and mechanism of local anesthetic induced cell death in yeast. *Redox Biology.* 2017 Aug;12:139–49. doi:10.1016/j.redox.2017.01.025
70. Chapman CR, Tuckett RP, Song CW. Pain and Stress in a Systems Perspective: Reciprocal Neural, Endocrine, and Immune Interactions. *The Journal of Pain.* 2008 Feb;9(2):122–45. doi:10.1016/j.jpain.2007.09.006
71. Sommer C, Kress M. Recent findings on how proinflammatory cytokines cause pain: peripheral mechanisms in inflammatory and neuropathic hyperalgesia. *Neuroscience Letters.* 2004 May;361(1–3):184–7. doi:10.1016/j.neulet.2003.12.007
72. Savic Vujovic K, Zivkovic A, Dozic I, Cirkovic A, Medic B, Srebro D, et al. Oxidative Stress and Inflammation Biomarkers in Postoperative Pain Modulation in Surgically Treated Patients with Laryngeal Cancer—Pilot Study. *Cells.* 2023 May 14;12(10):1391. doi:10.3390/cells12101391

73. Salvemini D, Little JW, Doyle T, Neumann WL. Roles of reactive oxygen and nitrogen species in pain. *Free Radical Biology and Medicine*. 2011 Sep;51(5):951–66. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2011.01.026
74. Aycan N, Akduman H, Dilli D, Soysal Ç, Akduman F, Fettah ND, et al. Comparison of oxidative stress markers in umbilical cord blood of vaginal and cesarean babies. *Ir J Med Sci*. 2025 Oct;194(5):1727–33. doi:10.1007/s11845-025-04031-1
75. Koksall GM, Sayilgan C, Aydin S, Uzun H, Oz H. The effects of sevoflurane and desflurane on lipid peroxidation during laparoscopic cholecystectomy: *European Journal of Anaesthesiology*. 2004 Mar;21(3):217–20. doi:10.1097/00003643-200403000-00010
76. Hayes JD, Flanagan JU, Jowsey IR. GLUTATHIONE TRANSFERASES. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2005 Sep 22;45(1):51–88. doi:10.1146/annurev.pharmtox.45.120403.095857
77. Murphy PG, Myers DS, Davies MJ, Webster NR, Jones JG. THE ANTIOXIDANT POTENTIAL OF PROPOFOL (2,6-DIISOPROPYLPHENOL) †. *British Journal of Anaesthesia*. 1992 Jun;68(6):613–8. doi:10.1093/bja/68.6.613
78. Corcoran TB, Engel A, Sakamoto H, O’Callaghan-Enright S, O’Donnell A, Heffron JA, et al. The effects of propofol on lipid peroxidation and inflammatory response in elective coronary artery bypass grafting. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2004 Oct;18(5):592–604. doi:10.1053/j.jvca.2004.07.018
79. Zhang Y, Zuo Y, Li B, Xie J, Ma Z, Thirupathi A, et al. Propofol prevents oxidative stress and apoptosis by regulating iron homeostasis and targeting JAK/STAT3 signaling in SH-SY5Y cells. *Brain Research Bulletin*. 2019 Nov;153:191–201. doi:10.1016/j.brainresbull.2019.08.018
80. Niatsetskaya ZV, Sosunov SA, Matsiukevich D, Utkina-Sosunova IV, Ratner VI, Starkov AA, et al. The Oxygen Free Radicals Originating from Mitochondrial Complex I Contribute to Oxidative Brain Injury Following Hypoxia–Ischemia in Neonatal Mice. *J Neurosci*. 2012 Feb 29;32(9):3235–44. doi:10.1523/JNEUROSCI.6303-11.2012
81. Türkan H, Aydin A, Sayal A, Eken A, Akay C, Karahalil B. Oxidative and Antioxidative Effects of Desflurane and Sevoflurane on Rat Tissue in Vivo. *Archives of Industrial Hygiene and Toxicology*. 2011 Jun 1;62(2):113–9. doi:10.2478/10004-1254-62-2011-2096
82. Reysner T, Wiczorowska-Tobis K, Kowalski G, Grochowicka M, Pyszczorska M, Mularski A, et al. The Influence of Regional Anesthesia on the Systemic Stress Response. *Reports*. 2024 Nov 2;7(4):89. doi:10.3390/reports7040089
83. Das W, Bhattacharya S, Ghosh S, Saha S, Mallik S, Pal S. Comparison between general anesthesia and spinal anesthesia in attenuation of stress response in laparoscopic cholecystectomy: A randomized prospective trial. *Saudi Journal of Anaesthesia*. 2015 Apr;9(2):184–8. doi:10.4103/1658-354X.152881
84. Amiri F, Ghomeishi A, Aslani SMM, Nesioonpour S, Adarvishi S. Comparison of Surgical Stress Responses During Spinal and General Anesthesia in Curettage Surgery. *Anesth Pain Med*. 2014 Aug 13;4(3). doi:10.5812/aapm.20554
85. Dyer RA, Reed AR, Van Dyk D, Arcache MJ, Hodges O, Lombard CJ, et al. Hemodynamic Effects of Ephedrine, Phenylephrine, and the Coadministration of Phenylephrine with Oxytocin during Spinal Anesthesia for Elective Cesarean Delivery. *Anesthesiology*. 2009 Oct 1;111(4):753–65. doi:10.1097/ALN.0b013e3181b437e0
86. Jones DP. Radical-free biology of oxidative stress. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. 2008 Oct;295(4):C849–68. doi:10.1152/ajpcell.00283.2008
87. Stevens JL, Feelisch M, Martin DS. Perioperative Oxidative Stress: The Unseen Enemy. *Anesthesia & Analgesia*. 2019 Dec;129(6):1749–60. doi:10.1213/ANE.0000000000004455
88. Cusack B, Buggy DJ. Anaesthesia, analgesia, and the surgical stress response. *BJA Education*. 2020 Sep;20(9):321–8. doi:10.1016/j.bjae.2020.04.006
89. Junuzovic D, CelicSpuzic E, Hasanbegovic M. The Correlation Between Type of Anesthesia and the Hormones Levels During and After Transvesical Prostatectomy. *Acta Inform Med*. 2011;19(4):216. doi:10.5455/aim.2011.19.216-219

90. Duggan EW, Carlson K, Umpierrez GE. Perioperative Hyperglycemia Management: An Update. *Anesthesiology*. 2017 Mar;126(3):547–60. doi:10.1097/ALN.0000000000001515
91. Mittal M, Siddiqui MR, Tran K, Reddy SP, Malik AB. Reactive Oxygen Species in Inflammation and Tissue Injury. *Antioxidants & Redox Signaling*. 2014 Mar;20(7):1126–67. doi:10.1089/ars.2012.5149
92. Lu SC. Regulation of glutathione synthesis. *Molecular Aspects of Medicine*. 2009 Feb;30(1–2):42–59. doi:10.1016/j.mam.2008.05.005
93. Madamanchi NR, Vendrov A, Runge MS. Oxidative Stress and Vascular Disease. *ATVB*. 2005 Jan;25(1):29–38. doi:10.1161/01.ATV.0000150649.39934.13
94. Finkel T, Holbrook NJ. Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing. *Nature*. 2000 Nov;408(6809):239–47. doi:10.1038/35041687
95. Kehlet H. Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation. *British Journal of Anaesthesia*. 1997 May;78(5):606–17. doi:10.1093/bja/78.5.606

Publikovani radovi iz teze:

1. Dimic ND, Maric GD, Orescanin Dusic ZS, Grahovac TM, Vidonja Uzelac TF, Djuric MD, Nenadic IB, Bobos MM, Stevanovic PD, Mihajlovic SJ, Stojanovic MM. Physiological and Oxidative Stress in General and Spinal Anesthesia for Elective Cesarean Section in Women: Is There Any Difference? *Life*. 2025 Jul 22;15(8):1158. doi:10.3390/life15081158 (M21, IF 3.4)
2. Dimic ND, Stojanovic MM. Comparative effects of general and regional anesthesia on oxidative stress in elective cesarean delivery. *Medicinski podmladak* 2029;80(6). doi:10.5937/mp80-64139

Biografija autora

Dr Nemanja Dimić rođen je 24. februara 1989. godine u Beogradu. Osnovnu školu i srednju medicinsku školu završio je u Beogradu sa odličnim uspehom.

Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu upisao je 2007. godine, a diplomirao je 3. oktobra 2013. godine sa prosečnom ocenom 8,52 (osam i pedeset dva).

Specijalističke akademske studije završio je 26. decembra 2017. godine na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu, na modulu Klinička transfuziologija, prosečnom ocenom 9,18 (devet i osamnaest), odbranom rada pod nazivom Primena „Point of care” metoda u perioperativnom zbrinjavanju bolesnika, pred komisijom Prof. dr Nebojša Lađević, Prof. dr Milena Todorović i N.sar. dr Mirjana Kovač.

Specijalizaciju iz anesteziologije, reanimatologije i intenzivne terapije završio je 29. januara 2019. godine, položivši usmeni ispit sa odličnom ocenom (5) pred komisijom u sastavu: Prof. dr Nevena Kalezić, Prof. dr Dušica Simić i Prof. dr Branko Milaković.

Subspecijalističke studije iz medicine bola završio je 18. septembra 2025. godine, položivši usmeni ispit pred komisijom u sastavu: Prof. dr Nebojša Lađević, Prof. dr Jasna Jančić, Prof. dr Silvio de Luka i Prof. dr Miroslav Radenković, kao i odbranom rada pod nazivom „Značaj TAP bloka u perioperativnom periodu kod laparoscopske holecistektomije“, pred komisijom u sastavu: Prof. dr Nebojša Lađević, Prof. dr Predrag Stevanović i Doc. dr Marina Stojanović.

Profesionalnu karijeru započeo je 2014. godine na Odeljenju anesteziologije Instituta za ortopedsko-hirurške bolesti „Banjica“. Od 2020. godine zaposlen je na Klinici za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivnu terapiju Kliničko-bolničkog centra „Dr Dragiša Mišović – Dedinje“.

Dobitnik je Baxterove stipendije za prezentaciju naučnog rada: Bupivacaine Versus L-Bupivacaine for Perioperative Pain Control in Spinal Anesthesia for Total Hip Arthroplasty Patients with Arthrosis na Svetskom kongresu anesteziologa u Hong Kongu 2016. godine.

Dobitnik godišnje nagrade za 2019. godinu „Prof. dr Velizar-Velja Blagojević“ za stručno-naučni doprinos mladih specijalista-anesteziologa od strane Srpskog lekarskog društva

Aktivno je uključen u stručni i naučni rad i obavlja više značajnih funkcija. Autor je i koautor više od 50 publikacija koje su objavljene ili prezentovane na stručnim sastancima u Srbiji i inostranstvu od kojih je 15 radova indeksirano na JCR listi. Autor je i koautor 14 poglavlja u udžbenicima Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, Kragujevcu, kao i inostranim knjigama. Predsednik je Aktiva za regionalnu anesteziju Srpskog lekarskog društva, kao i predsednik Komiteta za regionalnu anesteziju i terapiju bola Srpskog udruženja za terapiju bola. Rukovodio je projektom „Reciklaža DA“ u okviru Ministarstva zaštite životne sredine 2012. godine. Član je srpskog i evropskog udruženja za anesteziologiju i intenzivnu terapiju.

Govori engleski jezik. Oženjen je i živi sa suprugom Ivanom, ćerkom Katarinom i sinom Matijom. Ima dve sestre, Ivanu i Bogdanu.

Prilog 1.

Izjava o autorstvu

Potpisani Nemanja Dimić
broj indeksa 2019/5042

Izjavljujem

da je doktorska disertacija pod naslovom „Prediktori nivoa oksidativnog stresa u carskom rezu u zavisnosti od tipa primenjene anestezije“

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada,
- da predložena disertacija u celini ni u delovima nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršio/la autorska prava i koristio intelektualnu svojinu drugih lica.

Potpis doktoranda



U Beogradu, 26.06.2026.

Prilog 2.

Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora Nemanja Dimić

Broj indeksa 2019/5042

Studijski program Epidemiologija

Naslov rada „Prediktori nivoa oksidativnog stresa u carskom rezu u zavisnosti od tipa primenjene anestezije“

Mentor Doc.dr Marina Stojanović

Komentori Doc.dr Gorica Marić, N.sav. dr Zorana Oreščanin Dušić

Potpisani Nemanja Dimić

izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao/la za objavljivanje na portalu Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu.

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog zvanja doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada.

Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

Potpis doktoranda



U Beogradu, 26.06.2026.

Prilog 3.

Izjava o korišćenju

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković" da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

„Prediktori nivoa oksidativnog stresa u carskom rezu u zavisnosti od tipa primenjene anestezije“

koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim priložima predao/la sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu mogu da koriste svi koji postuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlucio/la.

1. Autorstvo
2. Autorstvo – nekomercijalno
3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerada
4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima
5. Autorstvo – bez prerada
6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima

Potpis doktoranda



U Beogradu, 26.06.2026.

1. Autorstvo. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence, čak i u komercijalne svrhe. Ovo je najslobodnija od svih licenci.

2. Autorstvo – nekomercijalno. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela.

3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerada. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, bez promena, preoblikovanja ili upotrebe dela u svom delu, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela. U odnosu na sve ostale licence, ovom licencom se ograničava najveći obim prava korišćenja dela.

4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence i ako se prerada distribuira pod istom ili sličnom licencom. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela i prerada.

5. Autorstvo – bez prerada. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, bez promena, preoblikovanja ili upotrebe dela u svom delu, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca dozvoljava komercijalnu upotrebu dela.

6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence i ako se prerada distribuira pod istom ili sličnom licencom. Ova licenca dozvoljava komercijalnu upotrebu dela i prerada. Slična je softverskim licencama, odnosno licencama otvorenog koda.