

UTJECAJ INTRAVENSKIH ANESTETIKA NA FETUS

Vukičević, Aurelija

Master's thesis / Diplomski rad

2019

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:415893>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-25**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI
MEDICINSKI FAKULTET
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINA

Aurelija Vukičević
UTJECAJ INTRAVENSKIH ANESTETIKA
NA FETUS
Diplomski rad

Rijeka, 2019.

SVEUČILIŠTE U RIJECI
MEDICINSKI FAKULTET
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINA

Aurelija Vukičević
UTJECAJ INTRAVENSKIH ANESTETIKA
NA FETUS
Diplomski rad

Rijeka, 2019.

Mentor rada: izv. prof. dr. sc. Vlatka Sotošek Tokmadžić, dr. med.

Diplomski rad ocijenjen je dana _____ u/na Medicinskom fakultetu,

Sveučilište u Rijeci, pred povjerenstvom u sastavu:

1. Izv. prof. dr. sc. Alen Protić, dr. med.
2. Prof. dr. sc. Alan Šustić, dr. med.
3. Doc. dr. sc. Aleks Finderle, dr. med.

Rad sadrži 29 stranica, 1 sliku, 2 tablice, 37 literaturnih navoda.

Zahvala

Zahvaljujem se mentorici, izv. prof. dr. sc. Vlatki Sotošek Tokmadžić na pomoći, strpljenju tijekom izrade ovog diplomskog rada.

Zahvaljujem se mami Tamari, teti Mariji i ostatku obitelji te prijateljicama na podršci, pomoći, strpljenju tijekom svih godina studiranja i tijekom izrade diplomskog rada.

SADRŽAJ

1. UVOD	1
2. SVRHA RADA	2
3. POVIJEST INTRAVENSKIH ANESTETIKA	3
4. FARMAKOLOGIJA INTRAVENSKIH ANESTETIKA	4
4.1. Propofol	5
4.2. Barbiturati	6
4.3. Ketamin	7
4.4. Etomidat	8
4.5. Benzodiazepini	9
4.6. Deksmetomidin	9
5. FARMAKOKINETIKA INTRAVENSKIH LIJEKOVA U TRUDNOĆI	10
5.1. Fiziološke promjene tijekom trudnoće i maternalna farmakokinetika	10
5.2. Placentarni prijenos lijekova	11
5.3. Farmakokinetika aktivnost u fetusa	12
5.4. Teratogenost intravenskih anestetika	13
5.4.1. Utjecaj na razvoj mozga	14
6. UTJECAJ NA FETUS TIJEKOM CARSKOG REZA	16
7. UTJECAJ NA FETUS TIJEKOM FETALNIH OPERACIJA	17
8. RASPRAVA	19
9. ZAKLJUČAK	21
10. SAŽETAK	22
11. SUMMARY	23
12. LITERATURA	24
13. ŽIVOTOPIS	29

POPIS SKRAĆENICA I AKRONIMA

ALA aminolevulinska kiselina (eng. *aminolevulinic acid*)

CNS središnji živčani sustav (eng. *central nervous system*)

D desno (lat. *dexter*)

FDA Agencija za hranu i lijekove (eng. *Food and Drug Agency*)

F/M fetomaternalni

FRC funkcionalni rezidualni kapacitet (eng. *functional residual capacity*)

GABA gama – aminomaslačna kiselina (eng. *gamma-aminobutyric acid*)

L lijevo (lat. *laevus*)

NMDA N – metil – D – aspartat

TIVA totalna intravenska anestezija

1. UVOD

Intravenski anestetici su klinički dostupne tvari koje ubrizgavanjem u krvotok ostvaruju učinak na središnji živčani sustav (SŽS) i dovode do smanjenja razine svijesti, putem anksiolize i sedacije, sve do duboke sedacije, hipnoze i anestezije. Kao indukcijske tvari imaju prednost nad inhalacijskim anestheticima zbog brzine nastupa anestezije te su u širokoj upotrebi. Osim toga, koriste se i u održavanju opće anestezije (1,2). Iako su intravenski anestetici u kliničkoj upotrebi malo manje od 90 godina, zadnjih 17 godina sve se više raspravlja o njihovom štetnom utjecaju na fetus, točnije utjecaju na mozak u razvoju, koje je potaknuto istraživanjima novijeg datuma koja sve više upućuju na štetnost intravenskih anestetika koji su primijenjeni u trudnoći tijekom neopsteričkih operacija, opstetričkih zahvata i zahvata izvođenih na fetusu (3,4). Naime, fetus se razvija od 9 tjedna gestacije do rođenja i taj period naziva se fetalnim periodom. Dolazi do maturacije tkiva i organa i brzog rasta tijela te je shodno tome razumljivo kako bilo kakav utjecaj izvana može potencijalno biti štetan za razvoj samog fetusa (5).

In vitro i in vivo istraživanja o utjecaju intravenskih anestetika na fetus su puno brojnija od klinički provedenih istraživanja i između njihovih rezultata postoje različiti zaključci (6).

Svakako je potrebno bolje razumijevanje utjecaja intravenskih anestetika na fetus jer se napretkom medicine sve više postupaka u trudnoći i na fetusu može izvoditi koji mogu biti razlog za aplikaciju intravenskih anestetika.

2. SVRHA RADA

Svrha rada je utvrditi postoji li rizik za fetus, i ako postoji na čemu se točno temelji, tokom administracije intravenskih anestetika tijekom ne-opstetričkih kao i opstetričkih operacija na majci kao i, ako je to potrebno, na samome fetusu. Zaključci su izvedeni pregledom stručne literature i članaka na teme usko vezane uz intravenske anestetike kao i fetus.

3. POVIJEST INTRAVENSKIH ANESTETIKA

Važna komponentna anesteziološke struke tijekom više od 70 godina je svakako bila razvitak intravenskih anestetika (3). U povijesti se navodi kako je uvođenje intravenskih anestetika u anesteziološku praksu započelo s tiopentalom kao indukcijskim agensom i to gotovo stoljeće nakon što je William Morton izveo indukciju s eterom, davne 1846. godine. Kao glavna prednost nad inhalatornim anestheticima se navodila brzina nastupa indukcije koju su imali intravenski anestetici (2).

Iako se nije zadržao u upotrebi, koristeći kloral hidrat Pierre – Cyprien Ore se smatra prvim koji je uspješno proveo intravensku anesteziju davne 1872. godine. Nakon toga kratko je korišten tijekom I. svjetskog rata paraldehid, a u isto vrijeme se koristila kombinacija morfija i skopolamina, posebno u obstetričkoj anesteziji. Ova kombinacija je također brzo napuštena zbog nepredvidih nuspojava. Također, nakratko je korišten i tribromoetanol koji je napušten zbog hepatotoksičnosti, respiracijske depresije kao i produženog vremena trajanja zbog čega su znanstvenici nastavili tražiti druge intravenske tvari.

Čovjek odgovoran za otkriće prvog barbiturata je bio Adolf von Bayer 1864. godine, ali on nije imao sedacijsko djelovanje. Tako je 1903. godine Emil Fischer sintetizirao prvi sedacijski barbiturat, ali je prvi kratkodjelujući barbiturat heksobarbital predstavljen 30 godina poslije. Sljedbenik je bio tiopental, kojeg je prvi detaljno analizirao John Lundy 1934. godine. Lundy je bio zagovaratelj balansirane anestezije, koja je danas jedna od najčešće korištenih tehnika. Korištenje tiopentala je pomoglo kao potvrda njegovoj tezi kojom je smatrao opću anesteziju sigurnijom zbog korištenja više tvari u manjim dozama čime se mogu izbjeći nuspojave nekih od anestetika. Tako je jedna od zabrinjavajućih nuspojava tiopentala duboka depresija na kardiovaskularni sustav. Sve do razvitka etomidata, bilo je nekoliko neuspješnih pokušaja s tvarima kao što su althesin, propanidid i eltanolon koji su povučeni zbog izazivanja hipersenzitivnosti. Etomidat je predstavljen 1973. godine kao dobar intravenski anestetik za

pacijente s hipovolemijom i značajnom kardiovaskularnom bolešću, suprotno tiopentalu. Od nuspojava su zabilježeni mioklonusi u nekih pacijenata.

Benzodiazepini, prvi sintetizirani diazepam, potom lorazepam te na kraju midazolam, se smatraju korisnima u sedaciji izbjegavajući sedacijske učinke barbiturata. Istraživanje na ovoj skupini lijekova je počelo 1930. godine, a diazepam je predstavljen 1963. godine te midazolam 1978. godine.

Ketamin, derivat fenciklidina, sintetiziran je 1962. godine kako bi se zaobišli teški učinci na psihu koju su izazivali fenciklidini. Kao anestetik je korišten od 1966. godine, iako se brzo odustalo od samostalne primjene te se koristi u kombinaciji s drugim anestheticima zbog nuspojava kao što su halucinacije.

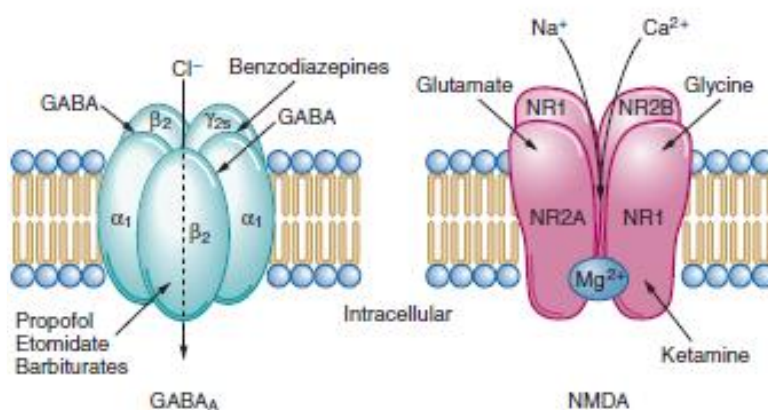
Propofol je predstavljen klinički 1977. godine kao spoj koji je imao određene prednosti pred tiopentalom. Osim antiemetičkog učinka radi bolju supresiju laringealnog refleksa. Postao je jedan od najkorištenijih indukcijskih agensa zbog brzog oporavka pacijenta nakon operacije. Također, zbog svojih svojstava pomogao je u razvitku totalne intravenske anestezije (TIVA-e). Negativne strane su izazivanje boli tijekom injekcije kao i kardiovaskularna depresija zbog čega znanstvenici i danas ne prestaju tražiti idealniji intravenski anestetik (3,7).

4. FARMAKOLOGIJA INTRAVENSKIH ANESTETIKA

Većina intravenskih anestetika svoju primarnu funkciju obavlja pojačavanjem inhibitornih signala putem gama – aminomaslačne kiseline tipa A ($GABA_A$) receptora. Ketamin je iznimka te on svoju funkciju obavlja preko N-metil D-aspartat (NMDA) receptora dok deksmedetomidin svoju hipnotsku funkciju obavlja preko α_2 receptora u locusu coruleosu.

Gama – aminomaslačne kiseline tip A ($GABA_A$) receptori su ciljne mete za benzodiazepine, barbiturate, etomidat i propofol. Generalno je prihvaćen stav kako se endogeni ligand, gama –

aminomaslačna kiselina (GABA), veže preko receptora u džepu između α i β podjedinice. Mnogi od intravenskih anestetika imaju glavni učinak na aktivnost ovog proteina preko transmembranskog dijela β podjedinice, dok benzodiazepini moduliraju protein interakcijom s transmembranskim kiselinama između α i γ podjedinice bliže unutarstaničnom dijelu. N-metil D-aspartat (NMDA) receptori se aktiviraju putem glutamata i ko-agonista glicina samo kada dođe do promjene voltaže zbog Mg^{2+} iona. Ketamin primarno djeluje mehanizmom blokade kanala na N-metil D-aspartat (NMDA) receptorima (Slika 1.) (8).



Slika 1. Ciljne mete intravenskih anestetika (Garcia Paul S., Whalin Matthew K., Sebel Peter S. Pharmacology of Intravenous Anesthetics. U: Hemmings Jr. Hugh C., Egan Talmage D., editors. Pharmacology and Physiology for Anesthesia: Foundations and clinical application. 2nd ed. Philadelphia: Elsevier;2019. str. 193-216)

4.1. Propofol

Propofol je najčešće korišteni intravenski indukcijski anestetik, a popularnost može zahvaliti brzom nastupu djelovanja, kao i brzom prestanku djelovanja nakon primjene samog lijeka čime je pogodan za preciznu titraciju te se koristi i u TIVA. Također, omogućava laku intubaciju zbog opuštanja supraglotičkog dišnog puta, ima relativno benigne nuspojave, ne ulazi s puno lijekova u interakciju te se lako skladišti. Osim toga spominje se njegov

antiemetički učinak te kako ne vrši adrenokortikalnu supresiju. Prezentiran je kao uljno – vodena emulzija zbog čega je karakteristične bijele boje (2, 8).

Farmakokinetička svojstva, točnije distribucija je objašnjena s teorijom raspodjele u tri odjeljka. Volumen raspodjele je relativno malen, ali brz te je također kratak krajnji poluživot. Intravenskom primjenom 98% propofola se veže za albumine plazme, a nakon bolus doze početna doza propofola ubrzano pada zbog raspodjele u različite odjeljke pa je zabilježeno poluvrijeme distribucije od 2-4 minute. Tijekom eliminacije propofol se smanjuje sporije te poluvrijeme iznosi 30-60 minuta. Treći ili kasni odjeljak se javlja kada se propofol preraspoređuje iz slabije prokrvljenih tkiva (3).

Ubrzani metabolizam propofola se događa u jetri konjugacijom u glukuronid i sulfat, metaboliti su neaktivni, kako bi se potom izlučio bubrežima.

Štetni učinci uključuju bol prilikom ubrizgavanja koja se umanjuje dodavanjem lidokaina, apneja tijekom indukcije uz druge induksijske agense, poput tiopentala. Također, dolazi do hipotenzije u kombinaciji s utjecajem na sistemska vaskularna rezistencija kao i depresiju srčane akcije. Utjecaj na sistemska vaskularna rezistencija smatra se većim od drugih intravenskih anestetika. Propofol je licenciran za korištenje u djece starije od mjesec dana za proceduralne zahvate i anesteziju, ali u intenzivnom liječenju se ne smije koristiti do 16 godina (2.).

4.2. Barbiturati

Barbiturati su hipnotski aktivne tvari koje su derivati barbituratne kiseline. Dvije velike podjele se rade s obzirom na to koja molekula se nalazi na 2. poziciji. Shodno tome ako je kisik na drugoj poziciji govori se o oksibarbituratima, a ako je sumpor na drugoj poziciji govori se o tiobarbituratima (3). Tiobarbiturati su bolje topljivi u mastima od oksibarbiturata.

Tiopenton ili natrij tiopental je najčešće korišten (tio)barbiturat u anesteziološkoj praksi. S obzirom na pripremu i skladištenje na hladnome potrebno ga je primijeniti unutar 24 – 48 sati. Također, s obzirom na alkalni pH nije kompatibilan s brojim kiselim lijekovima te zbog toga čini precipitate te također izaziva iritaciju krvnih žila. Kao i drugi barbiturati inducira jetrene enzime, povećavajući aktivnosti citokroma P450. Nakon jedne doze dolazi do brze redistribucije u dobro prokrvljene organe (mozak, jetra, bubrezi). Sljedi ju sporija faza gdje dolazi do ulaska u mišiće i kožu, a napokon toga postoji terminalno spuštanje plazmatske koncentracije ovisne o sporom metabolizmu jetre. Ako dođe do infuzije velike količine jetreni enzimi se zasite u potpunosti što će usporiti oporavak te zbog ove činjenice nije pogodan za TIVA (2).

Tiopental dijeli brojne karakteristike s propofolom što se može objasniti istim farmakodinamskim mehanizmom. Djelovanje brzo nastupa te radi kardiovaskularnu i respiracijsku depresiju, ali je propofol preferiraniji zbog sporog kognitivnog oporavka koji je primijećen u pacijenata kojima je administriran tiopental. Ima slabu analgetsku aktivnost, ali je primijećen mogući cerebroproteksijski učinak tiopentala te je korišten u brojnim neurokirurškim operacijama, iako meta analize nisu potvrdile ove činjenice (8).

Od štetnih nuspojava navodi se indukcija enzima ALA sintetaza (čime je usporena sinteza porfirina) te je zbog toga kontraindiciran u porfiriji (9).

4.3.Ketamin

Ketamin je arilciloheksalmin koji je strukturalno sličan fenciklidinima. Ima dva izomera. D-izomer je potentniji od L – izomera, ali intravenska injekcija je racemična mješavina. 5 – 10x je topljiviji u mastima od tiopentala, ali se slabije veže za plazmatske proteine. Zbog redistribucije dolazi do prekida anestezije dok rani metabolizam igra manju ulogu.

Metabolizira se putem jetre do hidroksinorketamina koji može dovesti do nepoželjnih funkcija jer sadrži 20 – 30 % aktivnosti ketamina.

Ketamin tipično izaziva disocijativno anesteziološko stanje. Kao induksijski agent specifičan je jer pozitivno djeluje na kardiovaskularni sustav podižući srednji arterijski tlak, srčani ritam i središnji venski tlak. Dakle, radi se o korisnom agensu u hipotenzivnih i hipovolemičnih bolesnika, ali zahtjeva oprez kod srčanih bolesnika s ishemijskom bolešću, aritmijom ili hipertenzijom (9). Također se radi o moćnom analgetiku i bronhodilatatoru. Iako se koristi u pedijatrijskoj populaciji nepoželjan je za bolesnike kod kojih se očekuje brzi izlazak iz anestezije zbog psihomimetičke aktivnosti koje mogu uključivati halucinacije i delirijum. Također, podiže intrakranijalni tlak te je relativna kontraindikacija povišeni intrakranijalni tlak (2).

4.4. Etomidat

Etomidat je imidazolski derivat koji postoji u obliku dva izomera. Topljiv je u mastima te se veže za proteine plazme. Eliminacija je šest puta brža nego kod tiopentala. Ubrzano se metabolizira putem jetrenih enzima i plazma esteraze u inaktivne metabolite. Trauma pacijenti, stariji te hipovolemični pacijenti su kandidati zbog minimalnih učinaka na kardiovaskularni sustav. Glavni razlog zašto se ne koristi rutinski je supresija kortikoidne sinteze u nadbubrežnim žlijezdama što je direktno povezano za negativnim ishodom kritičnih pacijenata (2,9).

4.5. Benzodiazepini

Benzodiazepini posjeduju anksiolitičko, sedacijski, hipnotičko, amnestičko i antikonvulzivno svojstvo u SŽS. Rijetko su korišteni kao indukcijsko sredstvo, ali se često koriste u premedikaciji u kombinaciji s drugim indukcijskim anestheticima ili samo za sedaciju.

Tri najkorištenija benzodiazepina u anesteziološkoj praksi su diazepam, lorazepam i midazolam. Dok su diazepam i lorazepam lipofilni i zbog toga tradicionalno povezani s boli tijekom intravenske injekcije, imidazolski prsten omogućuje topljivost midazolama u vodi i time minimalnu bol prilikom primjene.

Duže djelujući diazepam je metaboliziran u jetri mikrosomalni enzimskim sustavom te su mnogi od metabolita farmakološki aktivni pri čemu pridonose njihovom kliničkom učinku te produljuju efektivni polu-život. Srednjdjelujući lorazepam te kratkodjelujući midazolam su inaktivirani glukuronidacijom te eliminirani bubrezima.

Midazolam se danas koristi kao glavni agens u premedikaciji s obzirom na to da benzodiazepini za indukciju ne osiguravaju dovoljnu relaksaciju i uglavnom postoji oblik svjesnosti. Također, ne posjeduju analgetska svojstva, ali potenciraju svojstva opioda. Rade depresiju disanja i odgovora na hipoksiju te niske doze CO₂ te imaju minimalni učinak na kardiovaskularni sustav pa se zbog toga dobro kombiniraju s propofolom i tiopentalom. Ako pacijent tijekom operacije postane predoziran ili pokazuje usporeno buđenje iz opće anestezije, a sumnja je na benzodiazepinima može se upotrijebiti farmakološki antagonist zvan Flumazenil (2,8).

4.6. Deksmetomidin

Radi se o α adrenergičkom agonistu koji niti pri velikim dozama ne dovodi do opće anestezije, ali se smatra bitnim sedativom. Osim na spomenutom locus coeruleus učinke ima i

na kralježničnoj moždini. Dovodi do hiperpolarizacije putem ulaska K^+ iona pri čemu smanjuje otpuštanje noradrenalina. Distribucijski poluvijek je brz i iznosi 6 minuta dok eliminacijski iznosi 2 sata. Također smanjuje koncentraciju cAMP-a blokirajući adenilat ciklazu. Tijekom početne doze izaziva hipertenzivni učinak dominantno djelujući na α_{2b} i α_{2a} receptore dok u nižim dozama djelujući centralno izaziva bradikardiju i hipotenziju. Ova spoznaja ga čini zanimljivim u preoperativnom periodu djelujući kao kardioprotektivni agens. Nadalje, ne radi depresiju disanja (2,8).

5. FARMAKOKINETIKA INTRAVENSKIH LIJEKOVA U TRUDNOĆI

Tijekom gestacijskog doba dolazi do mnogobrojnih fizioloških promjena na relaciji majka – placenta - fetusa koji utječu na farmakokinetiku lijekova. S obzirom na to da su anesteziološki lijekovi nerijetko potrebni tijekom trudnoće za liječenje majke i fetusa potrebno je uzeti u obzir kako sama trudnoća može promijeniti farmakokinetiku određenih lijekova kako ne bi došlo do toksičnog utjecaja na sam fetus (10).

5.1. Fiziološke promjene tijekom trudnoće i maternalna farmakokinetika

Trudnica prolazi dobro poznate fiziološke adaptacije na trudnoću potaknute hormonima rano u trudnoći, a kasnije mehanički potaknute fetusom, povećanim metaboličkim zahtjevima te niskom otpornošću na uteroplacentarnu cirkulaciju. U respiracijskom sustavu dolazi do smanjenja funkcionalnog rezidualnog kapaciteta (FRC, eng. functional residual capacity), potražnja za O_2 se povećava 20% pri čemu maternalna pretilost ili preeklampsija mogu povećati rizik od hipoksemije prilikom opće anestezije. Zbog promjena u dišnom putu teže je intubirati i ventilirati trudnice. Hemodinamske promjene uključuju povećanje volumena krvi za 40%, izbačaj srca i razrjeđenje hematokrita od 20% zbog čega postoji fiziološka anemija.

Također pritiskom rastućeg uterusa dolazi do sporijeg pražnjenja venskog rezervoara te i onako povećanog rizika od tromboembolije. Zabrinjavajuća je i hipotenzija koja nastaje zbog položaja trudnice i kompresije na sami uterus (11).

Povećani volumen krvi kod nekih lijekova zahtjeva veću početnu dozu lijeka, a zbog povećanja masnog tkiva za tiopental koji je lipofilan može doći do zadržavanja veće koncentracije anestetika. Također se ubrzava metabolizam lijeka zbog promjena u jetrenim enzimima, a većina intravenskih lijekova se metabolizira u jetri, što može zahtijevati veće doze anestetika, ali i može uzrokovati veću toksičnost jer neki sadrže aktivne metabolite (10).

5.2. Placentarni prijenos lijekova

Svi intravenski anestetici u većoj ili manjoj mjeri prelaze placentarnu barijeru (11). Humana placentarna barijera sastoji se samo od jednog reda embrionalnog tkiva zvanog sinciciotrofoblast. Placentarnu barijeru čini porozan endotel i sinciciotrofoblast koji pripada fetusu. Zbog toga placenta djeluje kao lipidna membrana kroz koju većina lijekova, a pogotovo anesteziološki lijekovi, prolaze pasivnom difuzijom. Kako rastu tjedni gestacije placentarna membrana postaje tanja i time se transferna površina za intravenske lijekove povećava (10).

Visoka topljivost lijeka u lipidima može rezultirati njegovim zarobljavanjem u placenti. Također, vezanje lijekova za proteine ima varijabilan efekt ovisno o određenom lijeku kao i proteinskoj interakciji.

Lijekovi koji prelaze placentu mogu se kategorizirati u tri tipa. U tipu 1 (npr. tiopental), dolazi do potpunog prelaska pri čemu se koncentracije s obje strane membrane izjednačavaju. U tipu 2 (npr. ketamin), lijekovi dostižu veću koncentraciju u fetalnom krvotoku od one u majčinom. U tipu 3 (npr. suksinilkolin) samo minimalne koncentracije prelaze u fetalni krvotok. U

Tablici 1. prikazani su najčešće korišteni intravenski anestetici te njihove placentarne karakteristike (12).

Tablica 1. Placentarne karakteristike najčešće korištenih lijekova (Prilagođeno prema: Upadya M., Saneesh PJ. Anesthesia for non-obstetric surgery during pregnancy. Indian Journal of Anesthesia. 2016. 60(4) 16-23)

Anestetik	Svojstva	Placentarni prijenos	Opaske
Tiopental	Visoko topljivi u lipidima, slaba kiselina	+++	F/M omjer je 1
Propofol	Topljivi u lipidima	+++	F/M omjer ≤ 1
Ketamin	Slaba baza	++++	F/M omjer 1.26 unutar 2 min od bolusne doze
Benzodiazepini	Visoko topljivi u lipidima	++	Midazolam slabije prelazi membranu od diazapema

F/M – fetomaternalni

5.3. Farmakokinetika aktivnost u fetusa

Lijekovi koji prođu placentu nošeni su do fetusa umbilikalnom venom i ulaze u fetalnu cirkulaciju. Intravenski anestetici se brzo raspoređuju u dobro prokrvljene fetalne organe i većina njih mora proći kroz jetru prije ulaska u sustavnu cirkulaciju. Jetra ima sposobnost metaboliziranja lijekova koja je 1% funkcije odrasle jetre. Iako jetreni enzimi mogu metabolizirati lijekove u fazi I pretvorbe većina lipofilnih anestetika se izlučuje putem maternalne cirkulacije. Primijećen je efekt vezivanja i akumulacije tiopentala u fetalnoj jetri.

Dobivanje informacija o farmakokinetici intravenskih anestetika u trudnoći limitirano je zbog poteškoća pri proučavanju zbijanja fetoplacentarne jedinice sve do porođaja. Humane studije

limitirane su etički, brigama koje uključuju sigurnost fetusa i majke, dok su životinjske studije ograničene time što je placenta organ specifičan za sisavce (10).

5.4. Teratogenost intravenskih anestetika

Teratogena je ona tvar koja povećava incidenciju određenih defekata u fetusa koji se ne mogu pripisati slučajnoj pojavi. Teratogen se mora davati određeno vrijeme u određenoj dozi kako bi izazvao neželjeni efekt.

Američka agencija za administraciju hrane i lijekova je davne 1979. godine stvorila sustav kategoriziranja lijekova koji se odnosio na teratogenost istih, iako agencija u najnovijim priopćenjima predlaže zanemarivanje tih istih kategorija te traži da pri novoj kategorizaciji uz svaki lijek postoji i sažetak njegovog korištenja u trudnoći i tijekom laktacije (12). U sljedećoj Tablici 2. navodi se za intravenske anestetike i njihova FDA kategorija, iako zastarjela, korisna je za shvaćanje potencijalne štetnosti za fetus.

Tablica 2. Lista najčešće korištenih anestetika i njihova klasifikacija prema agenciji za hranu i lijekove (FDA) (10,13)

Anestetik	FDA kategorija
tiopental	C
propofol	B
etomidat	C
dexmedetomidin	C
benzodiazepini	D

Za svaku od kategorija vrijedilo je sljedeće:

A- na humanim studijama rizik za fetus nije dokazan.

B- životinjske studije pokazuju fetalni rizik koji nije potvrđen humanim studijama, ili štetan efekt u životinja nije potvrđen kontroliranim humanim studijama,

C- ne postoje adekvatne humane ili životinjske studije, ili dokazan štetan učinak u životinjskim, ali humane studije ne postoje,

D- dokazi o fetalnom riziku, ali dobrobit nadvladava štetnost,

X- dokazi o fetalnom riziku, štetnost nadvladava dobrobit(13, 14).

Teratogenost tiopentala je dokazana samo u kokošjem embriju, za propofol ne postoje animalne studije koje pokazuju teratogenost iako su dokazane visoke razine u folikularnoj tekućini prilikom in vitro fertilizacije. Etomidat nije teratogen iako je u štakora dokazan učinak embriocidnosti. Ketamin je u kokošnjih embrija izazvao defekte na neuralnoj cijevi te je pronađen učinak na uterine kontrakcije rano u trudnoći koji se ne javlja i u kasnoj trudnoći te se tada može koristiti sa sigurnošću (12). Deksmetomidin je teratogen u štakora (10). Brojne studije navode, a neke samo spominju kako se radi o retrospektivnim studijama gdje su benzodiazepini povezani s povećanom incidencijom pojave rascjepa nepca. Jedna doza benzodiazepina nije povezana sa teratogenošću. Za kraj se spominje kako su svi intravenski anestetici sigurni te se u kliničkim koncentracijama mogu koristiti u trudnoći (15). Isto potvrđuje i studija gdje su Doppler ultrazvukom procjenjivali hemodinamiku umbilikalnih arterija te kako su propofol i etomidat nakon administracije sigurni u trudnoći (16).

5.4.1. Utjecaj na razvoj mozga

Novije studije sve češće spominju utjecaj intravenskih anestetika na mozak u razvoju. Također, spominje se kako dolazi do ubrzane smrti neuronskih stanica u glodavaca koji su izloženi općim anestheticima. Većina intravenskih lijekova djeluje preko blokade N-metil-D-aspartat (NMDA) receptora ili pojačavanjem svojstava gama-aminomaslačne kiseline (GABA). Radi se o receptorima koji su vrlo rasprostranjeni u CNS-u te je interakcija s ovim receptorima vrlo bitna za neuronsku sinaptogenezu, diferencijaciju i preživljavanje tokom razvoja. Fetalni razvoj mozga čini složeni proces pretjerane proizvodnje neurona koji nakon

toga ulaze u apoptozu. Tako se smatra kako u 28 tjednu gestacije gotovo 50% kortikalnih neurona odlazi u apoptozu. Tijekom ovog perioda mozak je podložan raznim metaboličkim događajima kao i anestheticima.

U prekliničkim studijama od intravenskih anestetika spominje se ketamin koji djeluje preko NMDA receptora i potiče neuroapoptozu, a razlog nije samo brojnost receptora za NMDA već i raspored podjedinica koje čine NMDA receptor te se također navodi kako je blokada od 4 sata dovoljna za poticanje neuroapoptoze (17,18).

Također, spominju se intravenski anestetici koji pretežno djeluju agonistički na gama-aminomaslačne (GABA) receptore, točnije propofol te od benzodiazepina midazolam kao uzročnici neuroapoptoze (19). Zanimljivo je navesti kako su u in vitro studijama otkrivene razlike između nezrelih i zrelih neurona u odnosu na njihov odgovor na propofol. Prema tome ulazak kloridnih iona izaziva inhibiciju u odraslih neurona dok u nezrelim neuronima dovodi do ekscitacije neurona i neprikladne neuralne ekscitacije, premda je još upitno može li se ovim otkrićem objasniti neurotoksičnost propofola. Većina istraživanja koja podupiru teoriju neurotoksičnosti dolazi od animalnih studija provedenih na glodavcima te majmunima. Određena studija provedena na štakorima 2014. godine potvrdila je tvrdnje neurotoksičnosti zbog povećanja razine kaspaza 3 pri čemu se povećala delecija neurona. Također je tom studijom zaključeno kako je smrt neurona tranzitorna zbog toga što je volumen neuralnih stanica toliki da čak i sa neuroapoptozom postoji kompenzacijski mehanizam za izgubljene neurone (20). Iako kliničke studije ne podupiru tvrdnje o neurotoksičnosti te navode kako nema dokaza o rezervoaru lijeka koji djeluje na fetus, predlaže se oprez pri duljini i dozama propofola kojima su podložne trudnice i fetus tokom operacija (21, 22). Osim navedenih anestetika predlaže se oprez tokom administracije midazolama (19).

Zanimljiva je činjenica kako među intravenskim anestheticima postoji lijek zvan deksmedetomidin čijom administracijom se mogu umanjiti štetni učinci lijekova koji djeluju

preko NMDA receptora, primjerice spomenutog ketamina. Također, sam lijek mehanizmom djelovanja preko α_2 adrenergičkih receptora rezultira neuroprotektivnim svojstvima atenuirajući efekte izofluranom inducirane apoptoze (23,24).

6.UTJECAJ NA FETUS TIJEKOM CARSKOG REZA

Kako je već navedeno, intravenski anestetici su većinom lipofilni agensi, i kao takvi prolaze placentarnu barijeru bez ikakvih problema, a s obzirom na to da se radi o indukcijskim agensima koji imaju i sedativni učinak te se mogu koristiti i u općoj anesteziji postavlja se pitanje koliki učinak mogu imati na fetus tijekom njegove ekspozicije u toku opstetričkih operacija, konkretnije carskog reza. Bitan faktor neonatalnog ishoda je vrijeme od indukcije u anesteziju do vremena klamanja pupčane vrpce što predstavlja vrijeme fetalnog izlaganja maternalno administriranim lijekovima. Drugi faktor je vrijeme od incizije do porođanja djeteta. Dugo vrijeme incizije povezano je s fetalnom acidozom. Ako je moguće, vrijeme potrebno od indukcije do klamanja, ne smije biti dulje od 10 minuta dok vrijeme od incizije do porođaja ne smije trajati dulje od 3 minute. Farmakološki efekti intravenskih anestetika na fetus i neonatus ovise o količini lijeka koji je došao do fetusa. Procijeniti količinu nije laka stvar te postoje in vitro te in vivo studije.

Midazolam i propofol povezani su s duljim vremenom indukcije, nižim stupnjem maternalne anestezije te nižim Apgar scorom (25). U kliničkom istraživanju je primijećeno kako brzi placentarni prelazak propofola ponekad može zahtijevati administraciju većih doza, pri čemu je zbog fetalnih učinaka određen oprez (26).

Animalna studija Zaratea i sur. navodi kako ketamin može poštediti mozak fetusa ako je došlo do produljenog porođaja ili akutne asfiksije pri čemu spekuliraju kako je ketamin smanjio metabolizam animalnog modela (27).

Zanimljivo je što od intravenskih anestetika deksmedetomidin, kako animalne studije sugeriraju, ima neuroprotektivno svojstvo na fetalni mozak vezano uz period perinatalne asfiksije (24). Deksmetomidin pod epiduralnom analgezijom prolazi fetaomaternu barijeru u omjeru od 0.68 i ne izaziva štetne učinke (28).

7.UTJECAJ NA FETUS TIJEKOM FETALNIH OPERACIJA

Za mnoga prenatalno dijagnosticirana stanja, postoji tretman prije rođenja. Procedure mogu biti minimalno invazivne kao što su ultrazvukom vođena iglena biopsija, intrauterina transfuzija ili se mogu provoditi i otvorene fetalne operacije gdje prenatalna operacije daje bolje izgleda za preživljavanje kao i neurološko funkcioniranje. Bilo da se radilo o minimalno invazivnoj operaciji ili otvorenoj fetalnoj operaciji od neizostavne važnosti je ne micanje fetusa zbog čega je bitna anestezija. S obzirom na to kako se operacije provode u fazi kada je fetus u ubrzanom stupnju razvoja rizik za sami fetus može biti veći. Drugi problem predstavlja način izvođenja anestezije koja se ubrizgava majci te anestetici potom prelaze preko placente do fetusa. Fetus se također ponekad i sam anestezira (29) tako što se direktno u umbilikalnu venu injicira anestetik. Kada je korišten diazepam kod direktnih fetalnih procedura primijećene su komplikacije poput teške bradikardije i kardijalnog aresta iako nije utvrđen točan mehanizam zbog kojeg je došlo do zastoja (30). U studijama gdje se vagao rizik od korištenja opioda, zaključeno je kako je korisnije analgezirati fetus jer stres koji bol proizvodi je povezan s lošijim ishodom u neonatusa od učinka koji su izazivali anestetici (31). U pozitivnom kontekstu se spominje korištenje propofola u balansiranoj anesteziji čime se smanjuje koncentracija inhalacijskih anestetika koji su potrebni za održavanje anestezije, a neki od njih su materno hipotenzija i samim time i fetalna depresija. Također, istraživanja spominju smanjenu incidenciju fetalne acidoze kada se propofol kombinira sa sufentanilom kada je taj rizik povećan zbog inhalatornih anestetika (desflurana konkretno) (32). S druge

strane, nakon upozorenja koje je izdala američka agencija za hranu i lijekove (FDA, eng. Food and drug agency) zbog sve više istraživanja koja govore o štetnom utjecaju propofola i midazolama na razvoj mozga brojni članci spominju oprez pri upotrebi istih u fetalnim procedurama (19).

8. RASPRAVA

Iako je tiopental za potrebe anestezije upotrijebljen još davne 1934. posljednjih 17 godina izlaze različita istraživanja o štetnosti anestetika korištenih u općoj anesteziji (3,4).

Otkada je američka FDA izdala 2016. upozorenje o intravenskim anestheticima i njihovu korištenju u trudnoći te kod fetalnih procedura na temelju niza pretkliničkih istraživanja izašao je niz članaka koji postavljaju pitanje koliko su zapravo opći anestetici, zbog potreba rada intravenski anestetici, štetni. Ikonomidou i sur. opisuju štetan učinak na mozak preko NMDA receptora. Kasnije izlaze određene in vitro i vivo studije o učincima propofola, midazolama, ketamina, dexmedetomidina i ostalih anestetika korištenih u općoj anesteziji. Ono što in vitro i in vivo studije javljaju jeste značajno oštećenje mozga kroz proces programirane stanične smrti zvan apoptoza. Zbog velikih etičkih dilema klinička, humana istraživanja su puno rjeđa, ali se ne podudaraju s rezultatima u pretkliničkim studijama (15, 17-21).

Iako su rezultati u pretkliničkim studijama konzistentni i ponovljivi, imaju puno nedostataka. Nedostatci se ogledaju u nedostatku kirurške stimulacije u većini studija. To je problematično zato što stres i bol stimulirane kirurškim procedurama kao i njihov učinak na neurodegeneraciju nisu razjašnjeni. Također, netretirana bol u animalni modelima dovodi do povećane neuroapoptoze i neurodegeneracije. Isto tako, treba uzeti u obzir razlike u razvitku mozga među životinjama i ljudima (11, 33). Spominje se i kako je korištenje doza u in vitro i in vivo studijama značajno veće od doza anestetika koji se inače primjenjuju u kliničkoj praksi tokom administracije intravenskih anestetika za izvođenje fetalnih procedura, operacija, ne – opstetričkih operacija (6). Iako su spoznaje jako napredovale, još uvijek nije u potpunosti poznata farmakokinetika lijekova u fetusu i placenti. Razlog je etički jer je primjerice placenta specifična za sisavce (10, 16).

Općenito je priznato kako in vitro podaci također ponekad pokazuju nepodudarnosti s podacima in vivo studija. Valeeva i sur. je demonstrirala nepodudarnost u rezultatima između razvijanja ekscitacijskih/inhibicijskih prekidača u signaliziranju GABA u in vivo i vitro uvjetima (34, 35).

Zbog ovih nepodudarnosti kao i važnosti kliničkih istraživanja u tijeku su dvije studije financirane od strane SmartTotsa-a koje bi trebale procijeniti utjecaj anestezije na mozak u razvitku. Radi se o studiji Opća anestezija u usporedbi sa spinalnom anestezijom (GAS) i Pedijatrijska anesteziološka procjena neurorazvoja (PANDA). GAS je prospektivna studija otvorenog tipa. Kao sekundarni ishod studije su djeca testirana s dvije godine i nije prikazana značajna razlika u neurorazvojnom testiranju. PANDA je kohortna studija gdje se uspoređuju braća i sestre i njihov razvoja u rasponu od 8 – 15 godine života s obzirom na to jesu li imali operacije prije 3 godine života i imaju li brata ili sestru koji nisu bili izloženi. Preliminarni rezultati PANDA studije nisu pokazali razlike među braćom i sestrama. Za obje studije vrijede dobiveni rezultati za već rođenu djecu, no daju nadu kako anestetici nemaju loš učinak na mozak u razvoju. Mayo anesteziološka sigurnost u djece (MASK) studija je analizira veliki broj djece do 3 godine života koja ili nisu bila, ili su bila jednom ili više puta izložena općim anestheticima. Pokazali su kako anesteziološka izloženost nije bila povezana sa smanjenom općom inteligencijom, ali su pažljivom analizom predložili hipotezu u kojoj izloženost anestheticima može dovesti do promjena u ponašanju i teškoćama u učenju (36, 37).

9. ZAKLJUČAK

U brojnim je in vitro i in vivo studijama dokazan štetni utjecaj intravenskih anestetika na mozak u razvoju. Konkretno spominje se štetni učinak propofola, ketamina i midazolam, ali se ne mogu isti rezultati ponoviti u humanim studijama. Oprez je potreban pri korištenju većih doza intravenskih anestetika u trudnoći kao i prilikom fetalnih intervencija i carskog reza. Također, vrijeme ekspozicije fetusa intravenskim anestheticima mora biti što manje.

Izvođenje većine zahvata koji zahtijevaju korištenje intravenskih anestetika u fetalnom periodu nadvlada moguću štetnost koju mogu uzrokovati intravenski anestetici jer se radi o zahvatima koji spašavaju život i kasnije omogućuju bolji razvoj djeteta. Bitno je napomenuti potrebu za ulaganjem daljnjeg napora za razvijanjem boljih modela u istraživanjima koji će omogućiti bolju reproducibilnost kao i težiti razvijanju boljih intravenskih anestetika.

10. SAŽETAK

Posljednja dva desetljeća postoji sve više istraživanja koja spominju štetni utjecaj intravenskih anestetika na fetus i malo dijete u razvoju, a najviše zabrinjava njihov utjecaj na razvoj mozga. Tako je američka agencija za hranu i lijekove (FDA) izdala upozorenje o općim anestheticima zbog reproducibilnih dokaza u pretkliničkim studijama, a upozorili su na korištenje intravenskih anestetika u intervencijama na trudnicama i fetalnim operacijama.

Ovaj rad pregledom pretkliničkih i kliničkih istraživanja na temu štetnosti intravenskih anestetika tijekom ne-opstetričkih operacija, izvođenja carskog reza te fetalnih zahvata i operacija pokušava razlučiti o njihovoj štetnosti i poželjnim učincima. Pojam koji se u in vitro i in vivo studijama pojavljuje često je neuroapoptotičko djelovanje intravenskih anestetika na mozak, a najistraživaniji je utjecaj propofola i ketamina preko gama-aminomaslačnih (GABA) i N-metil D-aspartat (NMDA) receptora. Osim štetnog utjecaja rad se dotiče i korisnih karakteristika, pa čak i poželjnog učinka na fetus i majku, koji određeni intravenski anestetici, poput dexmedetomidina i ketamina, mogu imati kada se kombiniraju sa drugim intravenskim ili inhalatornim anestheticima.

Na kraju, u radu se uspoređuju rezultati kliničkih i pretkliničkih istraživanja s obzirom da klinička istraživanja nisu mogla ponoviti iste teze o štetnosti intravenskih anestetika koje su utvrđene pretkliničkim istraživanjima. Konačni zaključci o štetnosti intravenskih anestetika nisu doneseni jer je potrebno više kliničkih studija koje bi potvrdile štetnost, a u sadašnjoj primjeni njihova korist nadvladava moguću štetnost. Oprez se savjetuje pri titriranju doza kod duže izloženosti intravenskim anestheticima.

Ključne riječi: intravenski anestetici, klinička istraživanja, pretklinička istraživanja, štetni utjecaj na fetus

11. SUMMARY

Over the span of the last two decades there have been reports of adverse effects of intravenous anesthetics on the fetus and children in developing stages but most concerning is the effect on the brain development. The FDA has issued a warning concerning this fact about general anesthetics because of the multitude of preclinical evidence about adverse effects and warned the medical community about use of intravenous anesthetics in interventions regarding a pregnant woman and fetus.

This paper reviewing the preclinical and clinical research on adverse effects of intravenous anesthetics during non-obstetric operations, cesarean section and fetal interventions is trying to distinguish the desirable effects and adverse effects that anesthetics can harbour. In vitro and in vivo studies have shown that anesthetics such as propofol and ketamine have neuroapoptotic effect on brain in fetuses. This mechanism they've attributed to the receptors of intravenous anesthetics that are predominantly GABA and NMDA receptors. Besides the widely reported adverse effects, this paper reviews some of the desirable effects that have been reported with use of dexmedetomidine and ketamine when combined with other intravenous anesthetics or inhalation anesthetics.

In the end, paper compares the results of preclinical and clinical studies based on the fact that in the clinical studies the same results of adverse effects could not have been replicated. Final conclusion concerned with whether intravenous anesthetics have harmful effects have not been made. It is noted that caution is needed when titrating the dose during longer exposition to intravenous anesthetics.

Key words: adverse effects on the fetus, clinical research, intravenous anesthetics, preclinical research

12. LITERATURA

1. Orlić Karbić V, Kuharić J. Intravenski anestetici i opiodi. U: Šustić A, Sotošek Tokmadžić V i sur. Priručnik iz anesteziologije, reanimatologije i intenzivne medicine za studente preddiplomskih, diplomskih i stručnih studija. Rijeka: Medicinski fakultet sveučilišta u Rijeci. 2014; str. 46.
2. Ode K. Intravenous anaesthetic agents. *Anaesth Intensive Care Med* 2019; 20(2): 118-25.
3. Reves JG, Glass PSA, Lubarsky DA, McEvoy MD, Martinez – Ruiz R. Intravenous Anesthetics. U: Miller RD, Eriksson LI, Fleisher LA, Wiener-Kronish LP, Young WL. *Miller's Anesthesia*. 7th ed. London: Churchill Livingstone. 2009; str. 719-56.
4. Andropoulos DB, Greene MF. Anesthesia and developing brains – implications of the FDA warning. *N Engl J Med* [Internet]. 9.3.2017. [citirano 30.5..2019.]; 2017; 376:905-7. Dostupno na: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMp1700196>
5. Sadler TW. Third month to birth: The fetus and placenta. U: Sadler TW. *Langman's medical embryology*. 12th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer, Lippincott Williams & Wilkins. 2012; str. 96.
6. Prozesky J. Anaesthesia and the developing brain. *Southern African J Anaesth Analg* 2014; 20(4): 167-69.
7. White Paul F. A History of Intravenous Anesthesia. U: Eger II E. I et al. eds. *The Wondrous Story of Anesthesia*. New York: Springer – Verlag. 2014; str. 629-39.
8. Garcia Paul S, Whalin K. Matthew, Sebel Peter S. Pharmacology of Intravenous Anesthetics U: Hemmings, Jr. Hugh C, Egan Talmage D, eds. *Pharmacology and Physiology for Anesthesia: Foundations and Clinical Application*. 2 ed. Philadelphia: Elsevier. 2019; str. 193 – 216.

9. Soto RG. Anesthesia student survival guide: A case – based approach. New York: Springer; 2010.
10. Ginosar Y, Reynolds F, Halpern S, Weiner CP. Anesthesia and the fetus. Chichester: Wiley – Blackwell; 2013.
11. Reitman E, Flood P. Anesthetic considerations for non-obstetric surgery during pregnancy. BJA 2011;107(51):72-8.
12. Upadya M., Saneesh PJ. Anesthesia for non-obstetric surgery during pregnancy. Ind J Anesth. 2016; 60(4): 16-23.
13. Sukhminder JSB, Sukhwinder KB. Anaesthetics challenges and management during pregnancy: Strategies revisited. Anaesth Essays Res.[Internet]. 26.9.2013. [citirano 1.6.2019.]; 2013; 7(2):160-7. Dostupno na: <http://www.aeronline.org/article.asp?issn=0259-1162;year=2013;volume=7;issue=2;spage=160;epage=167;aulast=Bajwa>
14. FDA.gov. FDA Drug Safety Communication: FDA review results in new warnings about using general anesthetics and sedation drugs in young children and pregnant women [Internet].[ažurirano: 14.12.2016.;citirano: 1.6.2019.]. Dostupno na: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-review-results-new-warnings-about-using-general-anesthetics-and>
15. Nejdlova M, Johnson T. Anaesthesia for non-obstetric procedures during pregnancy. Continuing education in anesthesia, critical care & pain. 2012;12(4): 203-6.
16. Dominguez E, Rivera del Almo MM, Novellas R, Espada Y, Santos L, Garcia F, Andaluz A, Fresno L. Doppler evaluation of the effects of propofol, etomidate and alphaxalone on fetoplacental circulation hemodynamics in the pregnant ewe. Placenta[Internet].18.6.2013.

[citirano: 5.6.2019]; 2013;34(9):738-44. Dostupno na:
<https://www.sciencedirect.com/journal/placenta/vol/34/issue/9>

17. Cheek TG, Baird E, Anesthesia for nonobstetric surgery: maternal and fetal considerations. Clin Obst Gynecol 2009; 52(4): 535-45.

18. Ikonomidou C, Bosch F, Miksa M, Bittugau P, Vockler J, Dikranian K, Tenkov TI, Stefovskaa V, Turski L, Olney JW. Blockade of NMDA receptors and apoptotic neurodegeneration in the developing brain. Science 1999; 283(5398): 70-4.

19. Olutoye OA, Baker BW, Belfort MA, Olutoye OO. FDA warning on anesthesia and brain development: Implications for obstetric and fetal surgery. Amer J Obst Gynecol 2018; 218(1): 98-102.

20. Li J, Xiong M, Alhashem HM, Zhang Y, Tilak V, Patel A, Siegel A, Hong YE J, Bekker A. Effects of prenatal propofol exposure on postnatal development in rats. Neurotoxicology and Teratology [Internet]. 13.4.2014. [citirano 7.6.2019]; 2014;43:51-58. Dostupno na: <https://www.sciencedirect.com/journal/neurotoxicology-and-teratology/vol/43/suppl/C>

21. Malhotra A, Yosh E, Xiong M. Propofol's effects on the fetal brain for non-obstetric surgery. Brain Sciences [Internet]. 18.8.2017. [citirano 7.6.2019.]; 2017;7(8): 107. Dostupno na: <https://www.mdpi.com/journal/brainsci>

22. Jauniaux E, Gulbis B, Shannon C, Maes V, Bromley L, Rodeck C. Placental propofol transfer and fetal sedation during maternal general anaesthesia in early pregnancy. Lancet 1998; 352(9124):290-01.

23. Sanders RD, Sun P, Patel S, Li M, Maze M, Ma D. Dexmedetomidine provides corticalneuroprotection: impact on anaesthetic-induced neuroapoptosis in the rat developing brain. ActaAnaesthesiol Scand 2010;54(6):710-16.

24. Alam A, Suen KC, Hana Z, Sanders RD, Maze M, Ma D. Neuroprotection and neurotoxicity in the developing brain: an update on the effects of dexmedetomidin and xenon. *Neurotoxicology and teratology* [Internet]. 3-4.2017. [citiran 10.6.2019.]; 2017;60:102-16.
25. Littleford J. Effects on the fetus and newborn of maternal analgesia and anesthesia: a review. *Canad J Anesth* 2004; 51(6):586-606.
26. Sanchez – Alcaraz A, Quintana MB, Laguarda M. Placental transfer and neonatal effects of propofol in caesarean section. *J Clin Pharm Ther* 1998;23(1):19-23.
27. Zarate MA, Chang EI, Antolic A, Wood CE, Ketamine modulates fetal hemodynamic and endocrine responses to umbilical cord occlusion. *Physiological Reports* [Internet]. 4.9.2017. [citiran 15.6. 2019]; 2017; 4(17):1-8. Dostupno na: <https://physoc.onlinelibrary.wiley.com/toc/2051817x/2016/4/17>
28. Wang C, Liu S, Han C, Yu M, Hu Y, Liu C. Effect and placental transfer of dexmedetomidin during caesarean section under epidural anaesthesia. *J Int Med Resear* 2017; 45(3): 964-72.
29. Van de Velde M, De Buck F. Fetal and maternal analgesia/anesthesia for fetal procedures. *Fetal Diagn Ther* 2012; 32:201-09.
30. Ohashi Y, Terui K, Tamura K, Tanaka M, Baba K. Success rate and challenges of fetal anesthesia for ultrasound guided fetal intervention by maternal opioid and benzodiazepine administration. *J Mater Fetal Neonat Med* 2012; 26(2):158-60.
31. Bellieni CV, Vannuccini S, Petraglia F. Is fetal analgesia necessary during prenatal surgery?. *J Mater Fetal Neonat Med* 2017; 31(9): 1241-45.

32. Brusseau R. Fetal Intervention and the EXIT procedure. U: Cote C, Lerman J, Anderson B, A Practice of Anesthesia for Infants and Children. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2009. str. 785-813.
33. Andropoulos DB, Effect of anesthesia on the developing brain: infant and fetus. Fetal Diagnosis and Therapy[Internet]. 7.6.2017. [citirano 10.6.2019]; 2017 43(1);1-11. Dostupno na: <https://www.karger.com/Article/FullText/475928>
34. Shibuta S, Morita T, Kosaka J. Intravenous anesthetic – induced calcium dysregulation and neurotoxic shift with age during development in primary cultured neurons. Neurotoxicology [Internet]. 12.2018. [citirano: 14.6.2019.]2018; 69:320-329. Dostupno na: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0161813X1830322X>
35. Dzhalal V, Valeeva G, Glykys J, Khazipov R, Staley K. Traumatic alterations in GABA signaling disrupt hippocampal network activity in the developing brain. J. Neurosci 2012; 32: 4017–31.
36. Kamat PP, Kudchadkar SR, Simon HK. Sedative and anesthetic neurotoxicity in infants and young children: not just an operating room concern. The Journal of Pediatrics [Internet]: 1.2019. [citirano 18.6.2019.]; 2019;204:285-90. Dostupno na: [https://www.jpeds.com/article/S0022-3476\(18\)31213-7/fulltext](https://www.jpeds.com/article/S0022-3476(18)31213-7/fulltext)
37. Warner DO, Zaccariello MJ, Katusic SK, Schroeder DR, Hanson AC. et al. Neuropsychological and Behavioral Outcomes after Exposure of Young Children to Procedures Requiring General Anesthesia: The Mayo Anesthesia Safety in Kids (MASK) Study. Anesthesiology [Internet]. 7.2018. [citirano 22.6.2019.]; 2018; 129: 89-105. Dostupno na: <https://anesthesiology.pubs.asahq.org/article.aspx?articleid=2679328>

13. ŽIVOTOPIS

Aurelija Vukičević rođena je 31. 07. 1993. u Šibeniku. Osnovnu školu pohađala je u Osnovnoj školi Vladimir Nazor u Vinkovcima uz koju je paralelno trenirala tenis te rukomet. Od 2008. do 2012. pohađa Gimnaziju Matije Antuna Reljkovića, matematički smjer te volontira za Crveni križ u Vinkovcima. Integrirani preddiplomski i diplomski sveučilišni studij medicine završava u akademskoj godini 2018./2019. Tijekom faksa je sudjelovala u sklopu studentske udruge CroMSIC Rijeka u brojnim aktivnostima te je bila u organizacijskom odboru Tjedan mozga za 2018. i 2019. godinu. U rujnu 2018. godine obavlja jednomjesečnu praksu u Sveučilišnoj bolnici Patras (Grčka) u sklopu IFMSA programa razmjene. Sudjelovala je 2018. kao aktivni sudionik simpozija DiaTransplant. 2019. godine, volontirala je kao medicinski djelatnik u sklopu 100 milja Istre 2019. Materinji jezik joj je moldavski kojim se kao i engleskim te španjolskim aktivno služi te poznaje osnove ruskog i talijanskog.