

KLİNİK ÇALIŞMA**SEZARYENDE ANNE VE FETUSTA TİYOPENTAL VE PROPOFOLÜN OKSİDATİF STRES PARAMETRELERİ ÜZERİNE ETKİLERİ**

**Hacer SERDAROĞLU (HS), Şaban YALÇIN (ŞY), Hüsamettin ERDAMAR (HE)
Zekerriyya ALANOĞLU (ZA), Ali Abbas YILMAZ (AAY), Menekşe HASDOĞAN (MH)
Şirali OBA (ŞO), Asuman UYSALEL (AU)**

**(HS, ŞY, ZA, AAY, MH, ŞO, AU) Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD, ANKARA
(HE)Tunceli Devlet Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, TUNCELİ**

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada, elektif sezaryen yapılan hastalarda propofol ve tiyopentalin genel anestezi induksiyonu için kullanımının oksidatif stres üzerine etkilerinin karşılaştırılması planlandı.

Yöntem: Çalışmaya propofol grubunda 19, tiyopental grubunda 21 olmak üzere toplam 40 genel anestezi ile sezaryenle doğum yapacak gebe dahil edildi. Her iki grupta anestezi idamesi sevofluran ile sağlandı. Grupların intraoperatif hemodinamik verileri, periferik oksijen satürasyonları, anestezi, bebek çıkımı ve cerrahi süreler kaydedildi. Anneden bazal ve bebek çıkımında, bebekten kord kanı örnekleri alınarak serumlarında oksidatif stresin göstergesi olan MDA, MPO, Nox, nitrit ve antioksidan kapasitenin göstergesi olan SOD düzeyleri çalışıldı. Bebek çıkımında anneden arteriyel kan gazı ve kord kanından venöz kan gazı örnekleri alındı.

Bulgular: Gruplar arası demografik, hemodinamik verileri, periferik oksijen satürasyonları, anestezi, cerrahi ve bebek çıkım süreleri, Apgar 1. ve 5. dakika skorları açısından istatistiksel olarak bir fark bulunmadı. Gruplar kendi içlerinde bazal değere göre karşılaştırıldığında tiyopental grubunda MPO'da induksiyon sonrasında azalma görüldü. Gruplar arası karşılaştırmada bazal değerler arasında istatistiksel olarak fark bulunmazken, induksiyon sonrası değerlerde tiyopental grubunda SOD düzeyinde artma bulundu. Umbilikal kord kanları karşılaştırıldığında propofol grubunda NOx ve nitrit düzeylerinde azalma bulundu. Bebek çıkımında anne arter kan gazında baz açığı propofol grubunda Grup tiyopentalden daha düşük bulundu. Bebek kord kanından alınan venöz kanda ise oksijen satürasyonu propofol grubunda tiyopental grubundan daha düşük bulundu.

Sonuç: Sezaryende, propofol ve tiyopental, benzer hemodinamik ve klinik etkilere sahip, oksidatif stres ve antioksidan mekanizmaları olumlu etkileyebilen iki ilaçtır. Sezaryende, oksidatif stres ve antioksidan savunma mekanizmaları açısından genel anestezi induksiyonunda her iki ilaçta güvenle kullanılabilir.

ANAHTAR KELİMELELER: Sezaryen; Oksidatif Stres; Propofol; Tiyopental.

SUMMARY**THE EFFECT OF PROPOFOL AND THIOPENTAL ON MATERNAL AND FETAL OXIDATIVE STRESS PARAMETERS IN CESAREAN SECTION**

Aim: In this study, we aimed to compare the effects of propofol and thiopental as induction agents, on oxidative stress in elective cesarean section (C/S) under general anesthesia.

Method: Fourty patients scheduled to undergo C/S under general anesthesia were enrolled in this study. There were 19 patients in propofol group and 21 patients in thiopental group. General anesthesia was maintained with sevoflurane in both groups. Intraoperative hemodynamic data, peripheral oxygen saturations, anesthesia and surgery duration and delivery times were recorded. Blood samples were collected at the baseline and delivery and also umbilical cord blood samples were collected. MDA, MPO, Nox, nitrite as oxidative stress markers and SOD as a marker of antioxidant capacity were studied. At the time of delivery fetal venous blood gas sample from umbilical cord and arterial blood gas sample from mother was collected.

Results: There were no statistically significant differences between groups in demographic and, hemodynamic data, peripheral oxygen saturations, and, anesthesia and surgery duration and delivery times and 1. and 5. minute Apgar scores. In thiopental group MPO levels decreased after induction compared to baseline levels. There were no statistically significant differences in baseline values between groups but after the induction SOD values increased in thiopental group. In umbilical cord blood samples, NOx and nitrite levels were significantly lower in propofol group. Base excess was significantly lower in propofol group in ABG. Oxygen saturation is statistically significantly lower in propofol group in cord blood gas evaluation there were no statistically significant differences in other parameters.

Conclusion: Propofol and thiopental are two agents which both have similar hemodynamic effects and positive consequences on oxidative stress and antioxidant mechanisms in newborns and pregnant woman whom have restricted antioxidant capacity. Both drugs might be confidently used in general anesthesia induction in cesarean section considering oxidative stress and antioxidant mechanisms.

KEYWORDS: Cesarean Section; Oxidative Stress; Propofol; Thiopental.

GİRİŞ

Sezaryen ameliyatlarında genel anestezi yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Cerrahi ve genel anestezi esnasında oluşan oksidatif stresin organizmada pek çok olayın tetikleyicisi olduğu, akciğer hasarı yaptığı ve klinik etkiler bakımından kardiyovasküler komplikasyonlarla ilişkili olduğu bilinmektedir (1). Özellikle yenidoğanda periventriküler kanama, prematürite retinopatisi, pulmoner displazi, konik akciğer hasarı gibi komplikasyonların etyolojisinde rol aldığı gösterilmiştir (2). Anestezik ilaçların hücresel düzeyde oksidatif stres ve antioksidan sistem üzerindeki etkileri kullanılan anestezi yöntemini daha da önemli kılmaktadır. Bu çalışmada genel anestezi ile sezaryen planlanan gebelerde indüksiyon ajanı olarak kullanılan propofol ve tiyopentalin anne ve yenidoğanda oksidatif stres ve antioksidan kapasite üzerine olan etkilerinin araştırılması amaçlandı.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmaya; Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı yerel etik kurulunun onayı alındıktan sonra, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği ameliyathanelerinde 1 Şubat ve 31 Mart 2007 tarihleri arasında elektif sezaryen planlanan ASA I/II grubu 21-45 yaş arası, araştırma dışı kalma kriterleri bulunmayan, 40 erişkin hasta dahil edildi.

Hastalar operasyondan 1 gün önce yatağında ziyaret edilerek fizik muayeneleri yapıp rutin tetkikleri incelendi. Kendilerine veya yakınlarına yapılacak olan işlem hakkında bilgi verildikten sonra yazılı onamları alındı. Hastalar ardışık olarak iki gruba ayrıldı.

Gebelik öncesinde sistemik hastalık, malignite tanıları olan, hemodinamik instabilitesi ve anginası olan, solunum fonksiyonlarını etkileyebilecek nöromusküler hastalıkları ve göğüs deformitesi olan, kullanılacak ilaçlara bilinen allerjileri olan, genel anestezi alamayacak hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Operasyon öncesi hastanın adı, soyadı, yaşı, cinsiyeti, boyu, vücut ağırlığı, gravite ve paritesi, gestasyonel yaşı, prezentasyon, gebelik süreci komplikasyonu, mevcut diğer hastalıkları, ilaç kullanımı, daha önceden geçirdiği operasyonları, ASA sınıfı, allerji öyküsü kaydedildi.

Araştırmaya katılmak için bilgilendirilmiş onam formunu imzalayan hastaların demografik verileri kaydedildi. Operasyondan önceki gün gece saat 24'ten sonra aç bırakılan hastalar operasyondan yaklaşık olarak 45 dakika - 1 saat önce travay ünitesine alındı. Operasyon masasına alınan hastalara 20 G (Gauge) branül ile ante-

kubital ven veya el sırtı venlerinden kanülasyon yapılarak damar yolu açıldı ve ilk saat için 10 mL $\text{kg}^{-1}\text{st}^{-1}$, daha sonrası için 5 mL $\text{kg}^{-1}\text{st}^{-1}$ hızında % 0,9'luk NaCl infüzyonu başlandı. Hastalar EKG monitörizasyonu için elektrodlar DII derivasyonu olacak şekilde yerleştirildi. Non-invazif arteriyel kan basıncı ve periferik pulsoksimetre monitörizasyonu (Viridia CMS M1166A, Hewlett Packard, Almanya) yapıldı.

Ranitidin HCl (100 mg i.v) ve metoklopramid (10 mg i.v) ile premedikasyon yapıldıktan sonra Na tiyopental grubundaki hastalara 4 mg kg^{-1} Na tiyopenal (i.v) verildi, kirpik refleksi kaybolduktan sonra % 100 oksijen ile maske ventilasyonuna başlandı ve rahat ventile edildiği görülen hastaya 0,6 mg kg^{-1} dozunda rokuronyum yapıldı.

Propofol grubundaki hastalara 2 mg kg^{-1} propofol (i.v) kirpik refleksi kaybolduktan sonra % 100 oksijen ile maske ventilasyonuna başlandı ve rahat ventile edildiği görülen hastaya 0,6 mg kg^{-1} dozunda rokuronyum yapıldı.

Hastalar iki dakika süre ile önce asiste, sonra kontrollü solutuldu. Yeterli kas gevşemesi sağlandıktan sonra iç çapı 7 mm endotrakeal tüp ile entübe edildi. Her iki akciğer simetrik noktalarda dinlenip yeri doğrulandıktan sonra tespit edildi.

Mekanik ventilasyon için başlangıç solunum sayısı 12 soluk dk^{-1} , İ:E (inspiryum/ ekspiryum) oranı 1:2, inspiryum süresi 1,7 saniye, TV (tidal volüm) 8 mL kg^{-1} olacak şekilde hacim kontrollü mekanik ventilasyona başlandı.

Bebek çıkıp kord klemplene kadar % 100 oksijen ile hacim kontrollü mekanik ventilasyon yapıldı. Sonrasında % 50 oksijen, % 50 nitroz oksit ve % 1 sevofluran ile anestezi idamesi sağlandı.

Her hasta için anestezi ve cerrahi süreleri hesaplanarak kaydedildi. Cilt dikişi atılırken anestezi idamesi sonlandırıldı. Hasta spontan solutulduktan sonra 0,5 mg atropin ve 1 mg neostigmin (Neostigmine®) ile kas gevşetici antagonize edildikten sonra ekstübasyon gerçekleştirildi. Hasta derlenmesi sözel uyarılara yeterli cevap alınması ile değerlendirildikten sonra hastalar tekrar anestezi sonrası bakım ünitesine alındı.

Hastaların demografik verileri (yaş, boy, vücut ağırlığı, gestasyonel yaş, gravite, parite, prezentasyon, gebelik süreci komplikasyonu ve ilaç kullanımı, gebeliğe eşlik eden hastalık olup olmadığı) ve ASA değeri kaydedildi. Bazal, entübasyon sonu, 3., 5., 10., 15., 20., 30., 60. dakika ve cerrahi bitimindeki hemodinamik parametreler (sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı, ortalama kan basıncı, kalp hızı), periferik oksijen saturasyonu açısından takip ve kayıtları yapıldı.

Hastalar operasyon masasına alındıktan sonra 1. kan örneği, bebek çıkımında 2. kan örneği ve bebeğin kord kanından 3. kan örneği alındı. Örnekler 15 dakika santirifüj edildikten sonra serumlar ayrılarak analize kadar -20°C’de saklandı. Umbilikal kord klemplenmesinden sonra kord kanından ve anneden alınan arter kanından kan gazı çalışıldı.

SOD aktivitesi, ksantin ksantin oksidaz ile O₂ oluşturması ve bunun da NBT ile renkli bir bileşik oluşturarak bu renk şiddetinin spektrofotometrik olarak ölçülmesi esasına göre yapıldı (3). Serum MPO aktivitesi ölçümü H₂O₂’nin homogenat tarafından oksitlenerek O-dianisidinin redüklenmesi ve redükte O-dianisidinin 410 nm’de spektrofotometrik ölçülmesi esasına göre yapıldı (4). Serumda nitrit tayini Green yöntemi esas alınarak yapıldı (5). Serum MDA düzeyleri Uchiyama-Mihara’nın metoduna göre tayin edildi (6). Serumda NOX tayini Griess reaksiyonu temeline dayanan diazotizasyon metodu ile ölçüldü (7).

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için Windows için SPSS 11.0 (Statistical Programme for Social Sciences, Chicago, IL, ABD) istatistik programı kullanıldı. Sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma (Ort $\pm$ SD) biçiminde ifade edildi. Kategorik değişkenler % olarak gösterildi. Grup içinde ve gruplar arasında tekrarlayan hemodinami ölçümlerinin anlamlı bir değişim gösterip göstermediğini tespit etmek için T-testi kullanıldı. Grup içi karşılaştırmalarda ve tekrarlı ölçümlerin gruplar arası değerlendirilmesinde Bonferroni düzeltmesi yapıldı ve p < 0.05 için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Varlar yoklar için ki-kare ve crosstab testleri kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmaya alınan iki grup arasında yaş, vücut ağırlığı, boy, gestasyonel yaş, gravite, parite açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p > 0.05) (Tablo I). Hastaların anestezi süresi, bebek çıkım süresi, toplam cerrahi süre ve 1. ve 5. dakika APGAR skorları arasında fark gözlenmedi (Tablo II).

İntraoperatif Hemodinamik Değişiklikler

Grupların intraoperatif kalp hızı değerleri karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p > 0.05). Gruplar kendi içinde değerlendirildiğinde Grup Propofol bazale göre entübasyonda; Grup Tiyopentalde ise bazale göre entübasyonda ve 3. dakikada anlamlı derecede yüksek bulundu (p < 0.05).

Grupların intraoperatif sistolik kan basıncı (SKB) değerleri karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p > 0.05). Gruplar sistolik kan basınçları bakımından bazal değere göre kendi içlerinde karşılaştırıldığında propofol grubunda fark bulunmadı ancak, tiyopental grubunda entübasyonda, 3., 10., 15. ve 20. dakikalarda fark bulundu (p < 0.05).

Grupların intraoperatif diyastolik kan basıncı değerleri karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p > 0.05). Gruplar di-

Tablo I. Grupların demografik özellikleri (Ort $\pm$ SD) (n)

	Grup Propofol	Grup Tiyopental	p
Yaş (yıl)	32 $\pm$ 6	31 $\pm$ 5	0.61
Vücut ağırlığı (kg)	79,9 $\pm$ 12	81,3 $\pm$ 11	0.69
Boy (cm)	162,6 $\pm$ 6,0	162,5 $\pm$ 5	0.95
Doğum ağırlığı (g)	3188,2 $\pm$ 461	3327 $\pm$ 555	0.39
Gestasyonel yaş (hafta)	38 $\pm$ 1	38 $\pm$ 2	0.46
Gravite (n)			
1	8	12	0.69
2	8	5	
3	1	3	
4	2	-	
5	-	1	
Parite (n)			
0	8	12	0.68
1	9	7	
2	1	1	
3	1	-	
4	-	1	

Tablo II. Anestezi ve cerrahi süreleri, bebek çıkım süresi ve Apgar skorları (Ort ± SD)

	Grup Propofol	Grup Tiopental	p
Bebek çıkım süresi (dk)	159 ± 14	155 ± 15	0.99
Cerrahi süre (dk)	224 ± 16	211 ± 19	0.61
Anestezi süresi (dk)	232 ± 25	221 ± 12	0.51
Apgar 1. dakika	8,21 ± 0,9	8 ± 1	0.50
Apgar 2. dakika	9,57 ± 0,5	9,47 ± 0,5	0.52

Tablo III. Kalp hızı, periferik oksijen satürasyonu, sistolik, diyastolik ve ortalama kan basınçları ile zaman eğrileri altında kalan alan (Ort ± SD)

	Kalp Hızı	SpO ₂	SKB	DKB	OKB
Grup Propofol	612,0±43,0	589,8±2,7	793,7±104,9	514,0±53,6	612±65
Grup Tiopental	616,5±52,4	589,4±5,6	765,8±74,4	491,6±64,8	581±55

yastolik kan basınçları bakımından bazal değere göre kendi içlerinde karşılaştırıldığında Grup Propofolde bazal değere göre entübasyonda ve 3. dakikada; Grup Tiopentalde ise entübasyonda, 3., 15., 20. ve 30. dakikalarda fark bulundu ($p < 0.05$).

Grupların intraoperatif ortalama kan basıncı değerleri karşılaştırıldığında tiopental grubunda propofol grubunda 10. ve 15. dakikalarda istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptandı ($p < 0.05$). Gruplar ortalama kan basınçları bakımından bazal değere göre kendi içlerinde karşılaştırıldığında Grup Propofolde bazal değere göre entübasyonda ve 3., 20. ve 30 dakikalarda; Grup Tiopentalde ise entübasyonda, 3., 10., 15. ve 20. dakikalarda fark bulundu ($p < 0.05$).

Grupların intraoperatif periferik oksijen satürasyonları karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi ($p > 0,05$). Gruplar periferik oksijen satürasyonu bakımından bazal değere göre kendi içlerinde karşılaştırıldığında Grup propofolde bazal değere göre entübasyonda ve 3., 5., 10. dakikalarda ve cerrahi bitiminde fark bulundu ($p < 0.05$).

İşlem sürecinde hastaların hemodinamik parametrelerini global olarak değerlendirmek amacıyla, kalp hızı, periferik oksijen satürasyonu, sistolik, diyastolik ve ortalama kan basınçları ile zaman eğrileri altında kalan alan hesaplanmıştır (Tablo III). Gruplar arasında eğri altında kalan alan parametreleri açısından fark bulunmamıştır.

Tablo IV. MDA, SOD, MPO, NOx, Nitrit sonuçları (Ort ± SD)

	Propofol Grubu			Tiyopental Grubu		
	Bazal	Bebek Çıkımı	Kord Kanı	Bazal	Bebek Çıkımı	Kord Kanı
MDA nmol mL ⁻¹	20,9 ± 6	20,4 ± 5	18,1 ± 4	24,1 ± 10	22,1 ± 7	20,9 ± 6
SOD Ü mL ⁻¹	21,6 ± 2	20,3 ± 3	24,9 ± 2,8	22,0 ± 4	23,3 ± 4 *	25,3 ± 4,6
MPO Ü L ⁻¹	461,8 ± 124	477,3 ± 109	491,5 ± 97,6	503,0 ± 104	472,2 ± 127	461,4 ± 149
Nox µmol L ⁻¹	131,1 ± 105	143,1 ± 101	125,4 ± 41	178,8 ± 118	159,2 ± 103	185,8 ± 52
Nitrit µmol L ⁻¹	24,2 ± 19	41,6 ± 37	17,5 ± 10 *	30,7 ± 14	37,7 ± 25	38,2 ± 24

* $p < 0.05$ (gruplar arası karşılaştırma), MDA: Malonil dialdehid, SOD: Süper oksit dismutaz, MPO: Miyeloperoksidaz, NOx: Nitrik oksit µmol: Mikromol, nmol: Nanomol, Ü: Ünite, mL: Mililitre, L: Litre

Tablo V. Bebek çıkımında anne ve çıktıktan sonra kord venöz kandan çalışılan kan gazı değerleri (Ort ± SD)

Bebek Çıkımında Anne Arter Kan Gazı							
	pH	PaCO ₂	PaO ₂	SaO ₂	Htc	Hemoglobin	BEecf
Grup Propofol	7,39±0,03	33,6±2,75	241,1±30,15	99,4±0,2	38,1±3,30	12,7±1,08	-4,43±2,22*
Grup Tiopental	7,39±0,05	32,9±3,54	228,1±60,06	99,0±1,5	39,8±5,62	13,1±1,40	-5,92±1,63
Bebek Çıktığında Kord Venöz Kan Gazı							
Grup Propofol	7,32±0,03	45,4±5,75	27,8±6,33	49,7±13,25*	42,7±3,68	14,3±1,16	-3,29±2,22
Grup Tiopental	7,34±0,07	42,8±6,25	31,7±7,26	63,7±11,12	43,6±5,84	14,8±1,70	-3,30±1,66

PaCO₂: Karbondioksit parsiyel basıncı, PaO₂: Oksijen parsiyel basıncı, SaO₂: Oksijen satürasyonu, Htc: Hematokrit,

BEecf: Hücre dışı sıvı baz açığı, * $p < 0.05$; gruplar arası karşılaştırma

Biyokimyasal ölçümler**MDA Sonuçları**

Gruplar bazal ve bebek çıkışında anne kanından bakılan MDA değerleri bakımından karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p > 0.05$) Ayrıca gruplar kendi içinde bazal değere göre değişimleri karşılaştırıldığında fark bulunmadı (Tablo IV). Bebek çıktıktan sonra kord kanından çalışılan MDA değerleri karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel fark bulunmadı (Tablo IV).

SOD Sonuçları

Gruplar bazal ve bebek çıkışında anne kanından bakılan SOD değerleri bakımından karşılaştırıldığında iki grup arasında bazal değerlerde istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmezken ($p > 0.05$); bebek çıkışında alınan anne kanında SOD değeri Grup Tiyopentalde Grup Propofolde daha yüksek bulundu ($p < 0.05$) (Tablo IV). Ayrıca bebek kord kanından alınan örnekler bakımından karşılaştırıldığında gruplar arasında fark bulunmadı. Ayrıca gruplar kendi içinde bazal değere göre değişimleri karşılaştırıldığında fark bulunmadı (Tablo IV).

MPO Sonuçları

Gruplar bazal ve bebek çıkışında anne kanından bakılan MPO değerleri bakımından karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi ($p > 0.05$) Gruplar kendi içinde bazal değere göre değişimleri karşılaştırıldığında tiyopental grubunda bebek çıkımı bazal değere göre düşük bulundu ($p < 0.05$). Ayrıca bebek kord kanından alınan örnekler bakımından karşılaştırıldığında gruplar arasında fark bulunmadı (Tablo IV).

NOx Sonuçları

Gruplar bazal ve bebek çıkışında anne kanından bakılan NOx değerleri bakımından karşılaştırıldığında iki grup arasında bazal değerlerde ve bebek çıkışında alınan örnekler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi ($p > 0.05$) (Tablo IV). Ayrıca gruplar kendi içinde bazal değere göre değişimleri karşılaştırıldığında fark bulunmadı. Bebek kord kanından alınan örnekler bakımından karşılaştırıldığında ise Grup Propofolde daha düşük bulundu (Tablo IV).

Nitrit Sonuçları

Gruplar bazal ve bebek çıkışında anne kanından bakılan nitrit değerleri bakımından karşılaştırıldığında iki grup arasında bazal değerlerde ve bebek çıkışında alınan örnekler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark

gözlenmedi ($p > 0.05$). Ayrıca gruplar kendi içinde bazal değere göre değişimleri karşılaştırıldığında fark bulunmadı (Tablo IV).

Bebek kord kanından alınan örnekler bakımından karşılaştırıldığında Grup propofolde daha düşük bulundu ($p < 0.05$) (Tablo IV).

Anne ve Bebek Kan Gazı Değerleri

Bebek çıkımında anne arter kan gazında sadece baz açığı Grup Propofolde Grup Tiyopentalden daha düşük bulundu ($p < 0.05$). Diğer parametreler bakımından ise fark bulunmadı. Bebek kord kanından alınan venöz kanda ise sadece oksijen saturasyonu Grup propofolde Grup tiyopentalden daha düşük bulundu ($p < 0.05$) (Tablo V).

TARTIŞMA

Bu çalışmanın sonuçlarına göre; sezaryende genel anestezi indüksiyonunda kullanılan propofol ve tiyopental, benzer hemodinamik ve klinik etkilere sahiptir ve anne ve fetusta oksidatif stres ve antioksidan mekanizmaları olumlu etkilemektedirler.

Serbest oksijen radikallerinin yenidoğanlarda kronik akciğer hastalığı, prematürite retinopatisi, nekrotizan enterokolit, periventriküler lökomalazi, patent duktus arteriosus gibi ciddi ve karmaşık bazı hastalıklarda önemli rol aldığı düşünülmektedir. Bu hastalıkların hayatın ilk gününde gelişen peroksidasyon ürünlerinin artışıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (1,2,8-11). Retinopati ve bronkopulmoner displazi hiperoksijenizasyon periyodundaki serbest radikal oluşumu ile direkt olarak bağlantılıdır (12). Serbest radikaller özellikle antioksidan kapasiteleri düşük olan preterm yenidoğanlar için zararlıdır. Buhimschi ve ark. (13) yaptıkları çalışmada preterm gebelerde nonenzimatik antioksidan kapasitenin term gebelere göre daha düşük olduğunu göstermişlerdir. Düşük doğum ağırlıklı yenidoğanların kord kanında antioksidan kapasitenin incelendiği bir çalışmada, antioksidan kapasite ile gestasyonel yaş arasında negatif korelasyon tespit edilmiştir (14). Görüldüğü gibi yenidoğanlarda oluşan oksidatif stres ve mevcut antioksidan kapasite pek çok patoloji ile ilişkili olabilmektedir. Annede kullanılacak anestezi yönteminin olası etkilerinin antioksidan kapasitesi sınırlı olan yenidoğanlarda önemli olabileceği düşüncesiyle sezaryende genel anestezi indüksiyonunda kullanılan propofol ve tiyopentalin anne ve yenidoğanda oksidatif stres ve antioksidan mekanizmalar üzerine etkilerini karşılaştırdık.

Aktif doğum eyleminde olan term gebelerin serumlarında lipid peroksidasyonunu gösteren belirteçlerin aktif doğum eyleminde olmayan term gebelerden daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Fainaru ve ark. (15)

yaptıkları çalışmada gebelik süresinden bağımsız olarak oksidatif stresin doğum eylemi ile arttığını vurgulamaktadırlar. Keren ve ark. (16), elektif sezaryen uygulanan hastalarla, komplikasyonsuz vajinal doğum yapan gebelerin antioksidan kapasite göstergesi olarak venöz kord kanında glutatyon konsantrasyonunu karşılaştırdıklarında, elektif sezaryen ile doğanların venöz kord kanında glutatyon konsantrasyonunu, vajinal yolla doğanlardan daha düşük bulunmuşlardır (16). İnanç ve ark. (17) yaptıkları benzer bir çalışmada antioksidan kapasitenin bir diğer belirteci olan SOD düzeyini elektif sezaryen grubunda vajinal doğum grubuna kıyasla (kord kanında) daha yüksek bulmuşlardır. Gebelikte fetal durumla ilişkili olarak lipid peroksidasyonu ve antioksidan kapasite de değişiklik gösterir. Dede ve ark.'nın (18) yaptıkları çalışmada; normal gebe ile fetal durumu stabil olmayan gebelerde lipid peroksidasyon ürünleri ve antioksidan sistem aktivitesi plasental dokuda ve kord kanında (oksidatif stres için MDA, antioksidan kapasite için SOD) ölçülmüştür. Fetal kalp hızı paterni stabil olmadığından çalışma grubundaki tüm hastalara sezaryen yapılmış ve spinal anestezi kullanılmıştır. Çalışma grubunda 2 yenidoğanın 1. dakika Apgar skoru ≤ 6 , 5. dakika Apgar skoru > 8 bulunmuştur. Kontrol grubunda 1. dakika Apgar skoru 6'nın altında olan yenidoğan yokken, 1. dakika Apgar skorlarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Çalışma grubunda plasental doku ve umbilikal arteriyel kord kanında MDA ve SOD düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek tespit edilmiştir. Plasental MDA ve SOD, çalışma grubunda anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Fetusun stabil olmayan durumunun lipid peroksidasyonu ve antioksidan kapasiteyi arttırdığı gösterilmiştir. Doğum sırasındaki fetal hipoksi belirteci olarak MDA ve SOD aktivitesinin kullanılabilmesi bu çalışmalarla desteklenmiştir (19).

Sezaryen esnasında genel anestezi indüksiyonunda kullanılan propofol ve tiyopentalin incelendiği çalışmamızda hemodinamik veriler, bebeklerin Apgar skorları açısından her iki grupta benzer şekilde güvenli olduğu bulunmuştur. Oksidatif stres göstergesi kabul edilen MPO tiyopental grubunda annede bazal değere göre azaldığı tespit edilirken, gruplar birbiri ile karşılaştırıldığında antioksidan kapasiteyi gösteren SOD'de bazal değerlerde fark olmamasına karşın, bebek çıkımında alınan anne kan örneğinde tiyopental grubunda artış olmuştur. Her iki grubun bebek kord kanı örnekleri karşılaştırıldığında ise oksidatif stresi gösteren NOx ve nitrit ölçümlerinin propofol grubunda daha düşük olduğu görülmüştür. Her iki ilacın da oksidatif stres ve antioksidan mekanizmaları etkilediği gösterilmiştir. Tiyopentalin hem oksidatif stresi azaltıcı hem de düşükte olsa antioksidan

özellikleri ön plana çıkarken, propofolün özellikle bebekte oksidatif stres üzerine olumlu etkileri görülmüştür. Sonuç olarak, propofol ve tiyopentalin sezaryenlerde indüksiyon dozlarında birbirlerine paralel etkileri olduğu görülmüştür.

Propofol yüksek derecede yağda çözünen bir anestezik olduğundan lipid peroksidasyonuna karşı güçlü antioksidan aktivitesi in vivo ve in vitro çalışmalarda gösterilmiştir (20,21). Propofol, insanlarda iskemi reperfüzyonun indüklediği lipid peroksidasyonunu azaltır (22,23). Propofolün antioksidan özelliklerinin yapısal olarak α - tokoferol, butilat hidroksitoluen ve butilat hidroksianizole benzemesine bağlı olabileceği öne sürülmüştür (24). Tiyopental de yağda çözünürlüğü yüksek olan bir anesteziktir, lipid peroksidasyonu inhibisyonu ile antioksidan özellikleri in vitro olarak eritrositlerin serbest radikal aracılı hemolizini düşük derecede önlediği gösterilmiştir (25,26). Nishina ve ark.'nın (27) yaptığı çalışmada klinik konsantrasyonlarda reaktif oksijen ürünlerinin lenfositlerden salınımını anlamlı ölçüde baskıladığı bildirilmiştir. Yağmurdur ve ark.'nın (28) ratlarda yaptığı testiküler iskemi reperfüzyon hasarında propofol ve tiyopentalin önleyici etkileri üzerine olan çalışmalarında propofolün tiyopentale göre germ hücre apoptozisini zayıflattığı gösterilmiştir. Bu sonuçlarla propofolün lipid peroksidasyonunu inhibe ettiği bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda tiyopentalin hem lipid peroksidasyonunu azaltıcı (MPO'yu azaltmış) hem de antioksidan kapasiteyi artırdığı (SOD'u artırmıştır) gösterilirken, propofolün de oksidatif stresi azaltıcı özelliği ile uyumlu sonuç bulunmuştur (NOx ve nitriti azaltmış). Propofol ve tiyopentalin karşılaştırıldığı az sayıda çalışmadan birinde; Murphy ve ark. (25) eritrositlerde serbest oksijen radikallerinin oksidatif stres üzerine propofol ve tiyopentalin etkilerini karşılaştırdıkları çalışmalarında in vitro olarak propofolün daha potent serbest radikal azaltıcı etkisi olduğu ve bu etkisini hemoglobinin yüksek oksidasyon durumunu azaltmasına bağlı olabileceğini bildirmişlerdir. Ayrıca tiyopentalin in vitro olarak lipid peroksidasyonunu inhibe ettiği gösterilmesine rağmen bunun mekanizması tanımlanamamıştır. Bizim çalışmamızda da hem propofol, hem de tiyopentalin lipid peroksidasyonunu azalttığı gösterildi.

Sezaryenlerde genel anestezi indüksiyonunda kullanılan propofol ve tiyopental, benzer hemodinamik ve klinik etkilere sahip, oksidatif stres ve antioksidan mekanizmaları olumlu etkileyebilen iki ilaçtır. Oksidatif stres ve antioksidan savunma mekanizmaları açısından birbirlerine belirgin bir üstünlükleri tespit edilemezken, etki mekanizmalarının daha geniş gruplarda ileri araştırmalarla ortaya konmasına ihtiyaç vardır.

Yazışma Adresi: Dr. Hacer SERDAROĞLU

Yukarı Bahçelievler Mah. 65. Sok.
(eski 25. Sok.) Erkan Apt. 4/4
Çankaya/ANKARA
Tel: 0 5052177800
e-posta: drhacerserdaroglu@yahoo.com.tr

KAYNAKLAR

- Drury JA, Nycyk JA, Baines M, Cooke RW: Does total antioxidant status relate to outcome in very preterm infants? Clin Sci 1998; 94: 197-201.
- Gupta P, Narang M, Banerjee BD, Basu S. Oxidative stress in term small for gestational age neonates born to undernourished mothers: a case control study. BMC Pediatr 2004; 4: 14.
- Sun Y, Oberley LW, Li Y. A simple method for clinical assay of superoxide dismutase. Clin Chem 1988; 34: 497-500.
- Glowick SP, Kaplan SD. Methods in Enzymology. New York, Academic Press 1955; 769-82.
- Green LC, Wagner DA, Glogowski J, Skipper PL, Wishnok JS, Tannenbaum SR. Analysis of nitrate, nitrite, and [15N]nitrate in biological fluids. Anal Biochem 1982; 126:131-8.
- Mihara M, Uchiyama M. Determination of MDA precursor in tissues by thiobarbituric acid test. Ann Biochem 1978; 86: 271-8.
- Miranda KM, Espey MG, Wink DA. A rapid, simple spectrophotometric method for simultaneous detection of nitrate and nitrite. Nitric Oxide 2001; 5: 62-71.
- Saugstad OD. Update on oxygen radical disease in neonatology. Curr Opin Obstet Gynecol 2001; 13: 147-53.
- The Stop-Rop Multicenter Study Group. Supplemental therapeutic oxygen for pretreshold retinopathy of prematurity (Stop-Rop), a randomized, controlled trial: primary outcomes. Pediatrics. 2000; 105: 295-310.
- Van Marter LJ, Allred EN, Pagano M, et al. Do clinical markers of barotrauma and oxygen toxicity explain interhospital variation in rates of chronic lung disease? Pediatrics 2000; 105: 1194-201.
- Jankov RP, Negus A, Tanswell AK. Antioxidants as therapy in the newborn: some words of caution. Pediatr Res 2001; 50: 681-7.
- Buhimschi IA, Buhimschi CS, Pupkin M, Weiner CP. Beneficial impact of term labor: nonenzymatic antioxidant reserve in the human fetus. Am J Obstet Gynecol 2003; 189:181-8.
- Many A, Hubel CA, Roberts JM. Hyperuricemia and xanthine oxidase in preeclampsia, revisited. Am J Obstet Gynecol 1996; 174: 288-91.
- Luukkainen P, Aejmelaeus R, Alho H, Metsä-Ketelä T, Ikonen SR, Salo MK. Plasma chain-breaking antioxidants in preterm infants with good and poor short-term outcome. Free Radic Res 1999; 3: 189-97.
- Rajdl D, Racek J, Steinerova A, et al. Markers of oxidative stress in diabetic mothers and their infants during delivery. Physiol Res 2005; 54: 429-36.
- Inanc F, Kilinc M, Kiran G, Guven A, Kurutas EB, Cikim IG, Akyol O. Relationship between oxidative stress in cord blood and route of delivery. Fetal Diagn Ther 2005; 20: 450-3.
- Dede FS, Guney Y, Dede H, Koca C, Dilbaz B, Bilgihan A. Lipid peroxidation and antioxidant activity in patients in labor with nonreassuring fetal status. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2006; 124: 27-31.
- Dubina EE, Sofronova LN, Ramenskaia NP, Efimova LF, Petrova ZA. Status of the antioxidant system of erythrocytes in newborn infants in acute and chronic hypoxia. Vopr Med Khim 1989; 35: 56-9.
- Kelly MC, Fitzpatrick KT, Hill DA. Respiratory effects of spinal anaesthesia for caesarian section. Anaesthesia 1996; 51: 1120-2.
- 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. Anesth Analg 2002; 94: 89-93.
- Kahraman S, Kilinc K, Dal D, Erdem K. Propofol attenuates formation of lipid peroxides in tourniquet-induced ischemia reperfusion injury. Br J Anaesth 1997; 78: 279-81.
- Cheng YJ, Wang YP, Chien CT, Chen CF. Small dose propofol sedation attenuates the formation of reactive oxygen species in tourniquet-induced ischemia-reperfusion injury under spinal anesthesia. Anesth Analg 2002; 94: 1617-20.
- Murphy PG, Davies MJ, Columb MO, Stratford N. Effect of propofol and thiopentone on free radical mediated oxidative stress of the erythrocyte. Br J Anaesth 1996; 76: 536-43.
- Tsuchiya M, Asada A, Maeda K, et al. Propofol versus midazolam regarding their antioxidant activities. Am J Respir Crit Care Med 2001; 163: 26-31.
- Murphy PG, Davies MJ, Columb MO, Stratford N. Effect of propofol and thiopentone on free radical mediated oxidative stress of the erythrocyte. Br J Anaesth 1996; 76: 536-43.
- Nishina K, Akamatsu H, Mikawa K, et al. The inhibitory effects of thiopental, midazolam, and ketamine on human neutrophil functions. Anesth Analg 1998; 86: 159-65.
- Radi R, Beckman JS, Bush KM, Freeman BA. Peroxynitrite-induced membrane lipid peroxidation: the cytotoxic potential of superoxide and nitric oxide. Arch Biochem Biophys 1991; 288: 481-7.
- Yagmurdu H, Ayyildiz A, Karaguzel E. The preventive effects of thiopental and propofol on testicular ischemia-reperfusion injury. Acta Anaesthesiol Scand. 2006; 50: 1238-43.