

KLİNİK ÇALIŞMA / CLINICAL RESEARCH

FARKLI ANESTEZİ YÖNTEMLERİNİN FETAL IL-6 DÜZEYLERİ VE NATURAL KILLER (NK) HÜCRE AKTİVİTESİ ÜZERİNE ETKİLERİ**THE EFFECTS OF DIFFERENT TYPES OF ANESTHESIA ON FETAL IL-6 LEVELS AND NATURAL KILLER CELL ACTIVITY****Banu AYHAN, Fehmi COŞKUN, Elif BAŞGÜL, Ülkü AYPAR****Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Ankara**

Hacettepe University Medical Faculty, Department of Anesthesiology and Reanimation, Ankara, Turkey

ÖZET

Amaç: Yetersiz immüniteye sahip olduklarından, anneye ait immün sistemin modülatör bir etkiye sahip olduğu fetüs için; obstetrikte kullanılan anestezi yöntemleri önem taşımaktadır. Bu çalışmada; iki farklı anestezi yönteminde, fetal IL-6 düzeyleri ve NK hücre aktivitesinin etkilenmesi açısından fark olup olmadığı araştırılmıştır.

Yöntem: Elektif sezeryan planlanan 30 hasta iki gruba ayrıldı: Spinal Anestezi Grubu (n:15)'nda; hiperbarik bupivakain ve fentanil ile anestezi uygulandı. Genel Anestezi Grubu (n:15)'nda, anestezi induksiyonu tiyopental, süksinilkolin ve sevofluran ile yapıldı. Kordon klemplenmesinden sonra fentanil ve veküronyum, eklendi. Annelerde IL-6 seviyelerine operasyon öncesinde ve cilt kapatılırken bakıldı. Yenidoğanda ise; doğduktan sonra IL-6 seviyesi, NK hücre aktivitesi ve kortizol düzeylerine bakıldı.

Bulgular: Spinal anestezi grubunda, anestezi başlama zamanı ile kordon klemplenmesine kadar geçen süre (AbzKkz) uzun bulunmuştur ($p < 0,05$) ve belirtilen süre ile fetal IL-6 seviyeleri arasında negatif bir korelasyon vardır ($p < 0,05$). Preop- ve postoperatif maternal IL-6 ve fetal IL-6 düzeyleri açısından gruplararası fark bulunamamıştır ($p > 0,05$). Fetal kortizol düzeyleri, genel anestezi grubunda daha yüksektir ($p < 0,05$). Her iki grupta; preop- ve postoperatif maternal IL-6 düzeyleri arasında; grup içinde anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p > 0,05$). NK hücre aktivitesi açısından her iki grup benzer bulunmuştur ($p > 0,05$). NK hücre aktivitesi ile fetal IL-6 düzeyleri arasında, genel anestezi grubunda, anlamlı negatif bir ilişki bulunmuştur ($p < 0,05$).

Sonuç: Spinal anestezi grubunda; AbzKkz'nin uzunluğu ve bunun IL-6 ile negatif korelasyonu ve genel anestezi grubundaki yüksek fetal kortizol düzeyi; fetusun enfeksiyon ve strese karşı savunması için önemli olabilir.

ANAHTAR KELİMELELER: Anestezi, Obstetrik; İnterlökin-6; Naturel Killer Hücreleri; Kortizol**SUMMARY**

Objective: That they have insufficient immunity, mothers' immune system have an modulator impact to fetus; obstetrics anesthesia methods used is important. We investigated that the difference between different types of anesthesia on fetal IL-6 levels and NK cell activity in this study.

Method: Thirty patients undergoing elective caesarean section were assigned to two groups: In Spinal Anesthesia Group (n:15), anesthesia was performed with hyperbaric bupivacaine and fentanyl. In General Anesthesia Group (n:15), induction was performed with thiopental, succinylcholine and sevoflurane. After clamping the umbilical cord, fentanyl and vecuronium were administered. Maternal blood was collected for IL-6 levels at preoperative period and final closure of the skin incision. After neonatal delivery, cord blood was collected for NK cell activity, IL-6 and cortisol levels.

Results: The time interval from the beginning of anaesthesia to umbilical cord clamping (AbzKkz) was longer in spinal anaesthesia group ($p < 0.05$) and there was negative correlation between this time and fetal IL-6 levels ($p < 0.05$). Pre- postoperative maternal and fetal IL-6 levels were not influenced by anesthesia techniques ($p > 0.05$). Fetal cortisol levels were higher in general anesthesia group ($p < 0.05$). There was no difference between pre-and postoperative maternal IL-6 levels within groups ($p > 0.05$). NK cell activity was similar in both groups ($p > 0.05$). There was negative correlation between NK cell activity and fetal IL-6 levels in general anesthesia group ($p < 0.05$).

Conclusion: Longer AbzKkz and its negatively correlation with fetal IL-6 level in spinal anesthesia group and higher fetal cortisol level in general anesthesia group may be important for fetal defense to stress and infection.

KEY WORDS: Anesthesia, Obstetric; Interleukin-6; NK Cells; Cortisol.

GİRİŞ

Anestezi ve cerrahi sırasında immün sistemin her aşamasında değişiklikler olur. Bunlar vücudun genel fizyolojik cevabı olup, cerrahinin yaygınlığına, hastanın yaşına, sağlık durumuna, kullandığı ilaçlara ve yapılan kan transfüzyonlarına bağlı olarak değişir (1). Nöroendokrin sistemin aktivasyonu ile; operasyon sırasında ve sonrasında özellikle IL-6 ve TNF- α sitokinleri salınır (2). Doğal immünitenin bir parçası olan natural killer (NK) hücreleri de bu stres cevaptan etkilenir (3).

Anestezik yöntemler; sitokinlerin ve NK hücrelerin cevabını etkileyebilirler (3,4). Örneğin; bazı çalışmalarda, spinal anestezi yönteminin genel anestezi yöntemine göre; cerrahiye nöroendokrin yanıtı azaltmada avantajlı olduğu gösterilmiştir (5).

Özellikle obstetrikte kullanılan farklı anestezik yöntemlerin ve anesteziklerin; hem anne, hem de yenidoğanın immünitesini etkilediğinden, önemi daha da büyüktür (6,7). Kord kanındaki IL-6'nın, stres ve enfeksiyona karşı yenidoğanın savunma sistemine katkıda bulunduğu düşünülse de; yenidoğanın IL-6 üretimi henüz olgunlaşmamıştır. Yine de kord IL-6 düzeyi genel olarak fetal immüniteyi yansıtmaktadır (8). De Jongh ve ark. (8)'lerinin çalışmalarında; doğum ve anestezi tipiyle ilintili olmasa da, maternal IL-6 ile fetal IL-6 arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon olduğunu ileri sürmüşlerdir.

NK hücreleri; tümör hücrelerini, virüsle enfekte hücreleri, bakterileri ve bazı normal hücreleri önceden sensitizasyona gerek duymadan lizise uğratabilecek özellikteki hücrelerdir. Konakçıyı enfeksiyona karşı koruyan erken savunma sistemi olduğu gösterilmiştir. Özellikle bebeklerde, immün sistemin gelişimini tamamlamadığı dönemde önemlidirler. Term bebeklerde NK aktivitesi erişkinlere göre az olsa da, NK hücre sayısı benzerlik gösterir. Prematürlerde ise, hem NK hücre sayısı hem de NK aktivitesi azdır. NK hücre aktivitesi, kortizol ve adrenalın salınımından etkilenir (9).

Çalışmamızda; iki farklı anestezi yönteminin, maternal ve fetal IL-6 düzeyleri ile fetal NK hücre aktivitesi ve kortizol seviyeleri üzerine etkilerini araştırmak amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma; iki farklı anestezi yönteminin, 30 elektif sezeryan (C/S) olgusunda, fetomaternal immünitede önemli rol alan IL-6 ve NK hücre aktivitesine etkileri araştırmak amacıyla yapılmıştır. Çalışma için; üniversite etik kurulundan onay alınmış olup; ayrıca, çalışmaya dahil edilecek hastalardan, çalışma öncesinde bilgi verilerek yazılı izinleri alındı.

ASA I-II, 30 hasta çalışmaya dahil edildi. Enfeksiyon bulguları bulunan (lökositoz, ateş vb.), kronik medikal hastalığı olan (diyabet, hipertansiyon, vb.), obstetrik

komplikasyonları bulunan (preeklamsi, gestasyonel diyabet vb.), gestasyonel yaşı 36 haftadan küçük olan, ilaç tedavisi alan, çoklu gestasyon öyküsü olan, membran rüptürü üzerinden 24 saat geçmiş olan ve/veya amniotik sıvısı berrak olmayanlar ve fetal APGAR skoru 7'in altında olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hastalarımız; tabakalı randomizasyon yöntemi kullanılarak; hastanın hangi grupta olacağı, hastanın kaydı başlamadan önce hazırlanan blok randomizasyon listesinden, araştırmacı ve hastalardan gizli tutularak üçüncü bir şahıs tarafından bildirildi. Buna göre hastalar iki gruba ayrıldı. Ancak spinal anestezi grubunda, doğan bebeklerden birinin APGAR değerinin 7'nin altında olması nedeniyle, bir hasta çalışma dışı bırakıldı.

Spinal Anestezi Grubu (SAG, n:14): Hastalara operasyon öncesi minimum 750 -1000 ml laktatlı ringer solüsyonu verildi. Oturur pozisyonda L₂-L₃ veya L₃-L₄ lomber vertebra aralıkları belirlenerek, 27 G spinal iğne ile, 10 mg %0,5'lik hiperbarik bupivakain ve 10 mg fentanil subaraknoid aralığa verildi. Tüm hastalarda, operasyon başlamadan önce, sensoriyal blok seviyesi T6-T10 dermatomuna uyacak şekilde uygun anestezi sağlandı. Hastalara operasyon boyunca 4-6 l dk⁻¹'dan nazal O₂ verildi ve arteriyel kan basınçları 3 dakikada bir izlendi. Kan basınçları, bazal değerlerin %20 altına düşen hastalara 5 mg efedrin uygulandı. Bulantı ve/veya kusma gelişen olgularda metoklopropamid 10 mg yapıldı.

Genel Anestezi Grubu (GAG, n:15): Hastalar preoperatif dönemde minimum 5 dakika oksijenize edildiler. İndüksiyonda 5 mg kg⁻¹ tiyopental, 1 mg kg⁻¹ süksinilkolin, %100 O₂ ve %2 sevofluran ile entübasyon sağlandı. İdamede; %60 oksijen (O₂), %40 azot protoksit (N₂O), %1,5 sevofluran kullanıldı. Kordon klemplenmesinden sonra; 1 µg kg⁻¹ fentanil, 0,1 mg kg⁻¹ veküronyum, %60 N₂O, %40 O₂ ve %1-2 sevofluran ile anestezi devamı sağlandı. Ameliyat bitiminde; 0,01 mg kg⁻¹ atropin ve 0,05 mg kg⁻¹ neostigmin yapılan hastalar, ekstübe edildiler.

Tüm hastalar; operasyon süresince elektrokardiyografi (EKG), non-invazif sistolik-diastolik-ortalama arteriyel basınç ve puls oksimetre ile izlendi. Hastalara, kordon klemplenmesini takiben antibiyotik (1 gr sefazolin sodyum i.v.), plasenta çıktıktan sonra ise; 20 IU (10 IU i.v. yavaş puşe ve 10 IU mayi içinde infüzyon) oksitosin uygulandı.

Hastalara ve fetüslere ait tüm demografik veriler, anestezi başlama zamanı, kordon klemplenme zamanları kaydedildi.

Kan Örneklerinin Alınması:

Annelerden, IL-6 seviyeleri bakmak için indüksiyon öncesi ve cilt kapatılırken 5 ml venöz kan alındı. Fetüsten, kordon klemplenmesi sonrası plasenta daha uterustan ayrılmadan, plasentanın fetal kısmından venöz olarak; IL-6 seviyesi, NK hücre aktivitesi ve kortizol düzeylerinin her biri için 5 ml olmak üzere toplam 15 ml kan alındı.

Analiz Yöntemi:**IL-6 Seviyeleri (8, 18):**

IL-6 seviyelerine serumda ELISA (Enzyme Linked-Immuno-Sorbent Assay- Eurogenetics, Belgium) yöntemi ile bakıldı. Üretici firma, bu immünoesseye göre limiti 0-12,5 pg ml⁻¹ olarak saptamıştır. %95 oranındaki sağlıklı hastada; IL-6 seviyelerinin 5 pg ml⁻¹'nin altında olduğu tespit edilmiştir. Bu test diğer sitokinlerle kros reaksiyon göstermez ve 1000 ng ml⁻¹ üzerindeki çözünür IL-6 reseptör düzeylerinden etkilenmez. Bu yöntemle ölçülebilen IL-6 konsantrasyonu 0-500 pg ml⁻¹'dir.

NK Hücre Aktivitesi (10):

NK aktivitesine bakmak için, heparinize kana, 10 mg ml⁻¹ olacak şekilde "carbonyl iron" ilave edilerek kandaki monositleri uzaklaştırabilmek için 37 derecede 1 saat inkübe edildi. Toplanan monositler hücre kültür flaskına aktarılarak 30 dakika 37 derecede inkübe edildi. Hedef hücreler için, hücre kültüründe logaritmik fazdaki K562 (Kronik Myeloid Lösemi Hücre Hattı) hücreleri toplanarak PI (Propidium Iodine, Sigma) ile canlılıkları kontrol edildi ve %90 canlılıktaki hücreler şekilde süspanse edildi. Effektör ve Hedef hücreler 1/1 oranında hücre kültür tüpünde karıştırıldı. Konjuge CD3/CD16+56 monoklonal antikor, 20 µg ml⁻¹ her 106 hücreye olacak şekilde tüm örnekler eklendi. Flow Cytometry cihazıyla K562 hücresine bağlanmış ve bağlanmamış CD3 negatif, CD16+56 pozitif hücreler değerlendirildi. Bağlanmış hücre sayısı, bağlanmış + bağlanmamış hücre sayısı ile oranlanarak NK aktivitesi hesaplandı.

İstatiksel Analiz:

İstatistiksel analiz için SPSS 11.0 istatistik programı kullanılmıştır. Hastaların dağılımının normal olup olmadığı *Kolmogorov-Smirnov testi* ile yapılmıştır. Normal dağılım gösteren; demografik veriler (yaş, boy ve gestasyonel yaş), NK aktivitesinin her iki teknik için karşılaştırılması ve NK aktivitesinin bebek cinsiyetine göre değişimi; *Student's t-testi* ile analiz edilmiştir. Normal dağılım göstermeyen değerler için – Maternal ve neonatal ağırlık, 1. ve 5. dk.'daki APGAR skorları, plasenta ağırlığı, anestezi başlama zamanı ile kordon klemplenmesine kadar geçen süre, maternal ve fetal IL-6 düzeyleri, fetal kortizol düzeyinin iki grup arasındaki farklarının analizi, spinal ve genel anestezi grubunda fetal IL-6 ve kortizol düzeylerinin bebek cinsiyetlerine göre değişimini karşılaştırmak için- *Mann-Whitney U testi* kullanılmıştır. Pre- ve postoperatif maternal IL-6 düzeylerinin grup içi karşılaştırılması için *Wilcoxon testi* kullanılmıştır. Pre- ve postoperatif maternal IL-6 ile fetal IL-6 düzeylerinin birbirleri ile ilişkisinin her iki grup için değerlendirilmesi, fetal IL-6 ile anestezi başlama zamanı ile kordon klemplenmesine kadar geçen zamanın arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi ve NK hücre aktivitesi ile fetal IL-6 ve kortizol düzeyleri

arasındaki ilişkilerin değerlendirilmesi; *Spearsman korelasyon analizi* ile yapılmıştır. p< 0,05 değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen hastalarda yaş, boy, gestasyonel yaş normal dağılım göstermiş olup; spinal ve genel anestezi grupları arasında istatistiksel olarak belirgin bir fark saptanmamıştır (Tablo I).

Tablo I: Gebelere ait demografik verilerin dağılımı (ort±SD)

GRUP	YAŞ (yıl)	BOY (cm)	***GESYAŞ (hafta)
*G (n:15)	31±5,6	164,4±6,3	38,5±1,4
**S (n:14)	31,3±5,4	165,6±3,6	38,5±1,02
p	0,864	0,553	0,890

*G: Genel anestezi, **S: Spinal anestezi, ***GESYAŞ: Gestasyonel yaş p> 0,05

Maternal ve neonatal ağırlık, 1 ve 5. dakikalardaki APGAR skorları, plasenta ağırlığı ve anestezi başlama zamanı ile kordon klemplenmesine kadar geçen süre (AbzKkz) değerlendirilmiştir. Spinal anestezi grubunda, genel anestezi grubuna göre; AbzKkz kadar geçen süre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha uzun bulunmuştur (p= 0,003). Bu parametre dışında kalan diğer parametreler ile anestezi teknikleri açısından bir fark bulunamamıştır (p> 0,05) (Tablo II).

Anestezi teknikleri ile pre- postoperatif maternal IL-6, fetal IL-6 ve fetal kortizol düzeyleri tek tek karşılaştırıldığında; kullanılan anestezi yönteminin, maternal ve fetal IL-6 düzeylerine etkisinin olmadığı gösterilmiştir (p> 0,05) (Tablo III). Fetal kortizol düzeyleri genel anestezi grubunda, spinal anestezi grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Ancak; her iki gruptaki değerler de normal sınırlar içindedir (p= 0,008) (Tablo III).

Preoperatif maternal IL-6 ve postoperatif maternal IL-6 düzeyleri arasında; grup içinde anlamlı bir fark bulunamamıştır (p< 0,05). Ayrıca her iki anestezi tekniği için preoperatif maternal IL-6 ile fetal IL-6 (Genel Anestezi grubu için: rho: 0,358, p: 0,190, p>0,01; Spinal Anestezi grubu için: rho: 0,260, p: 0,930, p> 0,01) ve postoperatif IL-6 ile fetal IL-6 düzeyleri arasında (Genel Anestezi grubu için: rho: 0,459, p: 0,085, p> 0,01; Spinal Anestezi grubu için: rho: 0,14, p: 0,963, p> 0,01); istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (Tablo IV).

Spinal anestezi grubunda genel anestezi grubuna göre anestezi başlama zamanı ile kordon klemplenmesine kadar geçen süre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha uzun bulunmuştu. Spinal anestezi grubunda; fetal IL-6 seviyeleri anestezi başlama zamanı ile kordon klemplenmesine kadar geçen süre ile karşılaştırıldığında, aralarında negatif

Tablo II: Maternal ve neonatal ağırlık, 1 ve 5. dakikadaki APGAR skorları, plasenta ağırlığı ve AbzKkz dağılımı.

GRUP		Maternal Ağırlık (kg)	Neonatal Ağırlık (g)	APGAR 1	APGAR 5	Plasenta Ağırlığı (g)	AbzKkz* (dk)
G (n:15)	Mean	78,4667	3473,3333	8,8000	9,8000	494,0000	8,8000
	Median	80,0000	3350,0000	9,0000	10,0000	500,0000	8,0000
	Minimum	58,00	2900,00	8,00	9,00	400,00	5,00
	Maksimum	95,00	4100,00	10,00	10,00	600,00	15,00
S (n:14)	Mean	80,8214	3282,1429	9,1429	9,7857	446,4286	13,2857
	Median	75,0000	3200,0000	9,0000	10,0000	450,0000	13,5000
	Minimum	65,00	3000,00	8,00	9,00	395,00	7,00
	Maksimum	120,00	3800,00	10,00	10,00	520,00	20,00
	p	0,878	0,146	0,245	0,926	0,075	0,003

*AbzKkz: Anestezi başlama zamanı ile kordon klemplenmesine kadar geçen süre

**p<0,05 Gruplararası karşılaştırma

Tablo III: Preop- ve Postoperatif Maternal IL-6, Fetal IL-6 ve Fetal Kortizol düzeylerinin gruplararası karşılaştırılması.

GRUP		Preoperatif Maternal IL-6 (pg ml ⁻¹)	Postoperatif Maternal IL-6 (pg ml ⁻¹)	Fetal IL-6 (pg ml ⁻¹)	Fetal Kortizol (µg dl ⁻¹)
G (n:15)	Mean	25,5320	20,7520	21,400	7,6540
	Median	,7600	1,9000	,0000	5,2200
	Minimum	,00	,00	,00	4,00
	Maksimum	202,39	267,26	25,44	33,60
S (n:14)	Mean	39,6564	10,5557	34,9386	4,4979
	Median	2,7550	,2350	,0000	3,9550
	Minimum	,00	,00	,00	1,91
	Maksimum	486,26	107,47	468,99	16,60
	p	0,560	0,415	0,375	0,008

*p<0,05 [Genel Anestezi grubunda, fetal kortizol düzeyleri daha yüksektir. Sağlıklı yenidoğan kordon kanında kortizol düzeyi, doğum tipi ile değişebilmekle beraber genel olarak: 5-25 µg dl⁻¹dir (7, 11, 12).]

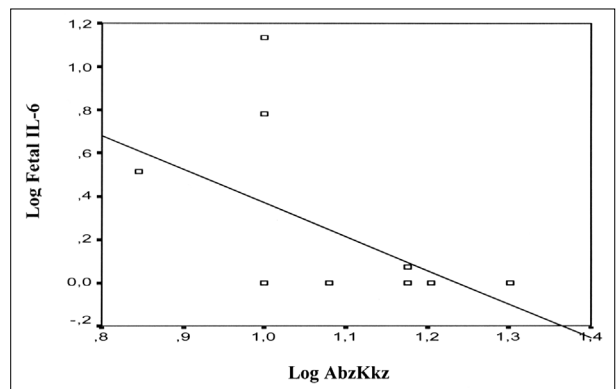
yönde istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmıştır. Dolayısıyla spinal anestezi ile yapılan sezeryan olgularında, belirtilen süre uzadıkça fetal IL-6 seviyeleri azalmaktadır (rho: -0,573, p: 0,041, p<0,05) (Grafik I). Bu ilişki genel anestezi grubunda saptanamamıştır (p=0,901, p>0,05).

Fetal kord kanından elde edilen NK hücrelerinin aktiviteleri incelendiğinde; genel anestezi ve spinal anestezi grupları arasında belirgin bir fark saptanamamıştır. Aynı zamanda; her iki bebek cinsiyeti ile NK hücre aktiviteleri arasında da fark bulunamamıştır (p>0,05) (Tablo V).

NK aktivitesi ile fetal IL-6 düzeyleri incelendiğinde; genel anestezi grubunda, istatistiksel olarak anlamlı, negatif ilişki bir saptanmıştır (rho: -0,580, p: 0,023, p<0,05). Fakat spinal anestezi grubunda, herhangi bir ilişki saptanamamıştır (rho: 0,049, p: 0,869, p>0,05).

NK aktivitesi ile fetal kortizol düzeyleri arasında, her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanamamıştır (Genel anestezi için; rho: -0,204, p: 0,466, p>0,05; Spinal anestezi için; rho: 0,152, p: 0,605, p>0,05).

Doğan bebeklerin cinsiyeti ile her gruptaki fetal kortizol ve IL-6 düzeyi arasındaki ilişki incelendiğinde; istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulunamamıştır (p>0,05) (Tablo VI).



Grafik I: Spinal anestezi grubunda; AbzKkz (Anestezi başlama zamanı - Kordon klemplenme zamanı) ile Fetal IL-6'nın, logaritmik korelasyonu (rho: -0,573, p: 0,041, p<0,05)

Tablo IV: Her iki Grup için; Preop- ve Postoperatif Maternal IL-6 düzeylerinin karşılaştırılması; Preop- IL-6 ve Fetal IL-6, Postop IL-6 ve Fetal IL-6 düzeyleri arasındaki ilişkilerin değerlendirilmesi.

GRUP		Preoperatif Maternal IL-6 (pg.ml ⁻¹)	Postoperatif Maternal IL-6 (pg.ml ⁻¹)	Preoperatif Maternal IL-6 (pg.ml ⁻¹)	Fetal IL-6 (pg.ml ⁻¹)	Postoperatif Maternal IL-6 (pg.ml ⁻¹)	Fetal IL-6 (pg.ml ⁻¹)
G (n:15)	Mean	25,5320	20,7520	25,5320	21,400	20,7520	21,400
	Median	,7600	1,9000	,7600	,0000	1,9000	,0000
	Minimum	,00	,00	,00	,00	,00	,00
	Maksimum	202,39	267,26	202,39	25,44	267,26	25,44
	*P	0,721‡		0,190 (rho:0,358)		0,085 (rho:0,459)	
S (n:14)	Mean	39,6564	10,5557	39,6564	34,9386	10,5557	34,9386
	Median	2,7550	,2350	2,7550	,0000	,2350	,0000
	Minimum	,00	,00	,00	,00	,00	,00
	Maksimum	486,26	107,47	486,26	468,99	107,47	468,99
	†P	0,086‡		0,930 (rho:0,260)		0,916 (rho:0,14)	

*p< 0,001 (Genel anestezi grubunda; preop ve fetal IL-6, postop ve fetal IL-6 düzeyleri arasındaki ilişkiler)

†p> 0,01 (Spinal anestezi grubunda; preop ve fetal IL-6, postop ve fetal IL-6 düzeyleri arasındaki ilişkiler)

‡p> 0,05 (Genel ve spinal anestezi grubunda, grup içi preop- ve postoperatif IL-6 düzeylerinin karşılaştırılması)

Tablo V: Anestezi tekniklerine ve cinsiyetlere göre NK hücre aktivite dağılımı (Ort±SD).

NK HÜCRE AKTİVİTESİ (%)			
Cinsiyet	N	Ort±SD	*P
K	16	30,9±12,85	0,586
E	13	28,32±12,9	
Gruplar			
S	14	29,29±15,29	0,140
G	16	30,25±10,3	

* p> 0,05

TARTIŞMA

Sezeryan operasyonlarında sıkça kullanılan iki farklı anestezi yönteminin; fetal immün sistemi için önem taşıyan IL-6 düzeyi ve NK hücre aktivitesine etkisini incelediğimiz bu çalışmamızda; temel bulgu olarak; spinal anestezi grubunda fetal IL-6 düzeyleri ile AbzKkz süresi arasında negatif bir korelasyon olduğu ve genel anestezi grubunda fetal kortizol seviyelerinin, spinal anestezi grubuna göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Ayrıca; NK hücre aktivitesi ile fetal IL-6 düzeyleri arasında da, genel anestezi grubunda negatif bir ilişki bulunmuştur.

Tablo VI: Genel ve Spinal anestezi grubunda cinsiyete göre fetal IL-6 ve kortizol dağılımı.

Cinsiyet	GENEL ANESTEZİ GRUBU			SPİNAL ANESTEZİ GRUBU	
		Fetal IL-6 (pg ml ⁻¹)	Fetal Kortizol (µg dl ⁻¹)	Fetal IL-6 (pg ml ⁻¹)	Fetal Kortizol (µg dl ⁻¹)
	n	9	9	4	4
E	Mean	3,5667	8,9267	1,2600	3,7275
	Median	0,0000	5,2200	,0000	4,0250
	Minimum	0,00	4,00	,00	2,19
	Maksimum	25,44	33,60	5,04	4,67
K	N	6	6	10	10
	Mean	0,0000	5,7450	48,4100	4,8060
	Median	0,0000	5,1900	,0000	3,7800
	Maksimum	0,00	9,85	468,99	16,60
Total	N	15	15	14	14
	Mean	2,1400	7,6540	34,9386	4,4979
	Median	0,0000	5,2200	,0000	3,9550
	Minimum	0,00	4,00	,00	1,91
	Maksimum	0,00	4,27	468,99	16,60
	*P	0,129	1,000	0,621	0,888

*p> 0,05

Önceki yıllarda yapılan çalışmalarda; IL-6 düzeyinin annenin kanında (13) ve amniotik sıvıda (13-14) doğum sırasında arttığı saptanmıştır. Fetal IL-6 üretimi immatür olduğundan (15), annenin doğum sırasında artan bu IL-6 düzeyleri önem kazanmaktadır. Çünkü; annenin bu artmış IL-6 düzeyi sayesinde pasif difüzyonla, IL-6 sitokinleri fetusa geçebilir (15-16). Bu transplasental geçişte; IL-6 sitokininin moleküler ağırlığı ve elektriksel yapısının yanında; bu pasif geçiş için annenin IL-6 düzeylerinin yüksek olmasının da önemi büyüktür (17). Aynı şekilde; yine önceki çalışmalarda, kord kanındaki NK hücre aktivitesinin, erişkin periferik kanındakinden daha düşük olduğu gösterilmiştir (18). Dolayısıyla; bu iki parametreyi hem anne açısından hem de fetus açısından etkileyen, sezeryan ameliyatlarının oluşturduğu stres ve doku hasarının neden olduğu cevabın önlenmesi açısından, kullandığımız anestezi tekniklerinin önemi büyüktür. Bu yüzden biz çalışmamızda, sık kullanılan bu iki tür anestezi yönteminin hem anne hem de fetus açısından etkilerini araştırdık.

De Jongh ve ark. (1)'lerinin yaptıkları bir çalışmada; neonatal IL-6 seviyeleri üzerinde maternal IL-6 seviyelerinin etkili olduğu; bu ilişkinin, doğum ve anestezi tipiden bağımsız olduğu belirtilmektedir. Ancak bu tür bir ilişki, benzer başka çalışmalarda bulunamamıştır (19). Yine De Jongh ve ark. (20)'lerinin yaptıkları başka bir çalışmada; normal spontan vajinal doğum (Epidural olmadan n:31, Epidural ile : 20) ve elektif C/S (Epidural olmadan n:10, Epidural ile n:20) ile doğum yapan 81 hastada; vajinal doğumda (epiduralli ve epiduralsız) IL-6 hemen doğum sonrası yükselirken; C/S ile doğumda (epiduralli ve epiduralsız), doğum esnasında düşük, fakat doğumdan 12 saat sonra artmış olduğunu göstermişlerdir. Görünüşe göre cerrahinin etkisi o kadar çoktur ki; diğer özgün değişkenlerin etkileri maskelenmektedir. Genel olarak C/S sonrası IL-6 seviyeleri elektif cerrahideki gibi olmaktadır. Bu çalışmada; cerrahi sırasındaki IL-6 seviyeleri ile neonatal (yenidoğanın ve plasentanın ağırlığı), maternal (gestasyonel yaş, parite, gravite, annenin ağırlığı) ve anestezi değişkenleri (epidural analjezi) arasında anlamlı ilişki saptanamamıştır. Doğum sırasındaki (vajinal ya da C/S) IL-6 seviyeleri ve anestezinin tipi; 12. saat ve 24. saatteki IL-6 seviyelerini belirlemediştir. Uzamış doğum; postpartum IL-6 seviyelerini yükseltmiştir. Bizim çalışmamızda da; anestezi yöntemleri ile maternal ve fetal IL-6 seviyeleri arasında bir ilişki gösterilememiştir. Yani çalışmamıza göre; maternal ve fetal IL-6 düzeyleri; anestezi yönteminden etkilenmemektedir. Yine; preoperatif ve postoperatif IL-6 seviyeleri ile fetal IL-6 seviyeleri arasında; De Jongh ve ark. (1)'lerinin buldukları gibi, IL-6 düzeyleri açısından fetomaternal bir bağlılık bulunamamıştır. Ancak çalışmamızda; spinal anestezi grubunda AbzKkz intervali, genel

anestezi grubuna göre daha uzun bulunmuş ve fetal IL-6 düzeyleri ile bu zaman intervali arasında negatif bir korelasyon saptanmıştır. Bu bulgumuz; De Jongh ve ark. (20)'lerinin yaptıkları çalışmada buldukları, uzamış doğumun; postpartum IL-6 seviyelerini yükseltmesi sonucu ile çelişmektedir. Bu korelasyonun bu şekilde olma nedeni; ya erken C/S yapılması, ya da cerrahinin uzadıkça strese maruziyetin artmış olmasıdır. Ayrıca araştırmacılar bu sonuca, postoperatif 12 ve 24. saatlerdeki IL-6 düzeylerine bakarak ulaşmışlardır. Bizim bulgularımız ise; erken postoperatif döneme aittir.

Çalışmamızda NK hücre aktivitesi açısından; genel anestezi ve spinal anestezi grupları arasında fark bulunamamıştır. Oysa De Amici ve ark. (7,21)'lerinin 64 hasta üzerinde yaptığı çalışmada (n:24 genel anestezi ile C/S; n:21 epidural anestezi ile C/S; n: 19 vajinal doğum) NK hücre aktivitesinin doğum metodundan etkilendiği ve bu etkinin anneye verilen anesteziklerle ilişkili olabileceği belirtilmiştir. Aynı çalışmada; kortizolün NK hücre aktivitesini inhibe ettiği ve bu yüzden fetal kortizol seviyelerinin çok önemli olduğu bildirilmiştir. Epidural anestezi ile yapılan C/S'larda; umbilikal ven kortizolünün yüksek olduğu gösterilmiştir ve NK hücre aktivitesinin, genel anestezi altında ya da vajinal yolla yapılanlara oranla, belirgin olarak düşük olduğu gösterilmiştir. Bu sonuç; genel anestezi altında ya da vajinal yolla doğum sırasında, annelerin kortizol seviyelerinin yüksek olması nedeniyle, bebeğe geçen bu kortizolün, hipotalamo-hipofizer aksta negatif feedback oluşturarak; düşük fetal kortizol seviyeleri sağlaması ile açıklanmıştır. Dolayısıyla; epidural yolla yapılan C/S'larda; kullanılan lokal anestezikler, fetal hipotalamusta CRH ve dolayısıyla ACTH düzeyini artırarak, fetal kortizolün de artmasını sağlamaktadırlar. Bu da yine NK hücre aktivitesinin baskılanmasına neden olur (21). Biz de, stres cevabı en iyi gösteren parametrelerden biri olduğundan ve hem IL-6 hem de NK aktivitesini etkileyebileceğinden; fetal kortizol düzeylerini de inceledik. Lindahl ve ark. (22), yaptıkları bir çalışmada elektif C/S hastalarında (genel anestezi grubu:9, epidural anestezi grubu:8), histerotomi sırasında, genel anestezi grubunda epidural anestezi grubuna göre, adrenokortikotropik hormon düzeyi, istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha yüksek bulunmuştur. Epidural anestezi grubunda kortizol düzeyleri histerotomiden 30 dakika sonra anlamlı şekilde düşmüştür. Yine Purtuloğlu T ve ark. (12)'lerinin, elektif sezeryan uygulanan olgularda, genel ve spinal anestezinin maternal ve fetal etkilerini karşılaştırdıkları çalışmalarında; genel anestezi grubunda fetal kortizol düzeylerini normal düzeyde fakat spinal anestezi grubuna göre yüksek bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda da buna paralel bir sonuç elde edilmiştir. Genel anestezi

grubunda spinal anestezi grubuna göre, fetal umbilikal ven kortizol düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ancak her iki anestezi grubunda da kortizol düzeyleri normal sınırlar içindedir. Bunun yanında, bizim çalışmamızda; NK hücre aktivitesi ile fetal kortizol düzeyleri arasında, genel anestezi grubunda kortizol düzeyleri daha yüksek olmasına rağmen, her iki grup açısından bir ilişki saptanmamıştır. Bu durum; genel anestezi grubunda, spinal anestezi grubuna göre kortizol seviyelerinin yüksek olmasına rağmen yine de normal sınırlarda olması ile açıklanabilir. Yine çalışmamızda; NK hücre aktivitesi ile fetal IL-6 arasında, sadece genel anestezi grubunda negatif bir ilişki saptanmıştır. Bu ilişkinin nedeni yine; genel anestezi grubundaki kortizol seviyesinin daha yüksek olması olabilir.

Çalışmamızda; başka çalışmalarda da gösterildiği gibi, doğan bebeklerin cinsiyeti ile fetal IL-6 ve kortizol düzeyleri açısından fark bulunmadığı gibi (23-25); ayrıca bizim çalışmamızda; NK hücre aktivitesi ile bebek cinsiyetleri arasında da her iki grup açısından fark saptanamamıştır.

Sonuç olarak; spinal anestezi grubunda; AbzKkz'nın uzunluğu ve bunun IL-6 ile negatif korelasyonu ve genel anestezi grubundaki yüksek fetal kortizol düzeyi; fetusun infeksiyon ve strese karşı savunması için önemli olabilir. Bu konunun daha iyi aydınlatılabilmesi için; geniş hasta popülasyonu kullanılarak yapılan; anneye uygulanan doğum yöntemleri ile perinatal infeksiyonlar arasındaki ilişkiyi inceleyen yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Yazışma Adresi (Correspondence):

Dr. Banu AYHAN

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve

Reanimasyon Anabilim Dalı

06100 Sıhhiye / ANKARA

E-posta (e-mail): banu.ayhan@gmail.com

KAYNAKLAR

- Salo M. Effects of Anaesthesia and surgery on the immune response. *Acta Anaesthesiol Scand* 1992;36(3):201-20.
- Delogu G, Famularo G, Luzzi S, et al. General anesthesia model does not influence endocrine or immunologic profile after open or laparoscopic cholecystectomy. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 1999;9(5):326-32.
- Yokoyama M, Itano Y, Mizobuchi S, Nakatsuka H. et. al. The effects of epidural block on the distribution of lymphocyte subsets and natural-killer cell activity in patients with and without pain. *Anesth Analg* 2001;92(2):463-9.
- Høgevoid HE, Lyberg T, Kähler H, Haug E, Reikeras O. Changes in plasma IL-1 β , TNF- α and IL-6 after total hip replacement surgery in general or regional anaesthesia. *Cytokine* 2000;12(7):1156-9.
- Bar-Yosef S, Melamed R, Page GG, Shakhar G, Shakhar K, Ben-Eliyahu S. Attenuation of the tumor-promoting effect of surgery by spinal blockade in rats. *Anesthesiology* 2001;94(6):1066-73.
- Edwards AE, Gemmell LW, Mankin PP, Smith CJ, Allen JC, Hunter A. The effects of three differing anaesthetics on the immune response. *Anaesthesia* 1984;39(11):1071-8.
- De Amici D, Gasparoni A, Chirico G et al. Natural killer cell activity and delivery: Possible influence of cortisol and anesthetic agents. A study on newborn cord blood. *Biol Neonate* 1999;76(6):348-54.
- De Jongh RF, Puylaert M, Bosmans E, Ombelet W, Maes M, Heylen R. The fetomaternal dependency of cord blood interleukin-6. *Am J Perinatol* 1999;16(3):121-28
- McDonald T, Sneed J, Valenski WR, Dockter M, Cooke R, Herrod HG. Natural killer cell activity in very low birth weight infants. *Pediatric Research* 1992;31(4 Pt 1):376-80.
- Tanaka H, Kai S, Yamaguchi M et al. Analysis of natural killer (NK) cell activity cells from umbilical cord blood. *Eur J Haematol* 2003;71(1):29-38.
- Thomas S, Murphy JF, Dyas J, Ryalls M, Hughes IA. Response to ACTH in the newborn. *Arch Dis Child* 1986;61(1):57-60.
- Purtuloğlu T, Özkan S, Teksöz E, Dere K, Şen H, Yen T, Dağlı G. Elektif sezeryan uygulanan olgularda genel ve spinal anestezinin maternal ve fetal etkilerinin karşılaştırılması. *Güllhane Tıp Dergisi* 2008;50:91-7.
- Opsjln SL, Wathen NC, Tingulstad S et al. Tumor necrosis factor, IL-1, and IL-6 in normal human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169(2 Pt 1):397-404.
- Santhanam U, Avila C, Romero R et al. Cytokines in normal and abnormal parturition elevated amniotic fluid IL-6 levels in women with premature rupture of membranes associated with intrauterine infection. *Cytokine* 1991;3(2):155-63.
- Pillay V, Savage N, Laburn H. Circulating cytokine concentrations and cytokine production by monocytes from newborn babies and adults. *Pflügers Arch* 1994;428(3-4):197-201.
- Schibler KR, Liechty KW, White WL, Rothstein G, Christensen RD. Defective production of interleukin-6 by monocytes: A possible mechanism underlying several host defense deficiencies of neonates. *Pediatr Res* 1992;31(1):18-21.
- Wolvekamp MC, Marquet RL. Interleukin-6: historical background, genetics and biological significance. *Immunol Lett* 1990;24(1):1-9.
- Nair MP, Schwartz SA, Menon M. Association of decreased natural and antibody dependent cellular cytotoxicity and production of natural killer cytotoxic factor and interferon in neonates. *Cell Immun* 1985;94(1):159-71.
- Lehrnbecher T, Schrod L, Kraus D, et al. Interleukin-6 and soluble Interleukin-6 receptor in cord blood in the diagnosis of early onset sepsis in neonates. *Acta Paediatr* 1995;84(7):806-8.
- De Jongh RF, Bosmans EP, Puylaert MJ, Ombelet WU, Vandepuit HJ, Berghmans RA, Maes M, Heylen RJ. The influence of anaesthetic techniques and type of delivery on peripartum serum interleukin-6 concentrations. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997;41(7):853-60.
- Martinotti R. Natural Killer cell activity and method of delivery. *Biol Neonate* 2000;78(1):70-2.
- Lindahl S, Norden N, Nybell-Lindahl G, Westgren M. Endocrine stress response during general and epidural anaesthesia for elective caesarean sections. *Acta Anaesthesiol Scand* 1983;27(1):50-5.
- Bamberg C, Fotopoulou C, Linder M et al. Mid-trimester amniotic fluid concentrations of the proinflammatory cytokines IL-6, IL-8, TNF- α , and lipopolysaccharide binding protein in normal pregnancies: a prospective evaluation according to parity, gestational age, and fetal gender. *J Perinat Med* 2011;39(4):403-9.
- Poggi SH, Spong CY, Ghidini A, Ossandon M. Gender differences in amniotic fluid cytokine levels. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2004;15(6):367-71.
- Mericq V, Medina P, Kakarieka E, Márquez L, Johnson MC, Iñiguez G. Differences in expression and activity of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 and 2 in human placentas of term pregnancies according to birth weight and gender. *Eur J Endocrinol* 2009; 161(3):419-25.