

Thiopentalin Anestezik Etkisinin Uzatılmasında Pantotenik Asit

Sami AYDOĞAN
Bekir ÇOKSEVEN
Mehmet KARATOY
Çiğdem ÖZESMİ

THE EFFECT OF PANTOTHENIC ACID IN
COMBINATION WITH THIOPIENTAL ON THE
DURATION OF ANESTHESIA

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fizyoloji Anabilim Dalı/ KAYSERİ

Geliş Tarihi: 27 Haziran 1987

ÖZET

Çalışma, uzun süre operasyonu gerektiren deneylerde anestezisi yada uyku süresini uzatabilmek amacıyla yapılmıştır. 16-25 kg ağırlığında 20 köpek kullanılmıştır. Deney boyunca arteriyel kan basıncı, EKG ve EEG kayıtları poligrafik sistemde yazılmıştır. Deney grubunda (25 mg/kg thiopental+125 mg/kg pantotenik asit alan) anestezisi süresinin kontrol grubuna (sadece 25 mg/kg thiopental) göre önemli derecede uzadığı görülmüştür (P<0.001). Kan basıncı ve kalp atım hızı bakımından da iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmuştur (P<0.05). EEG bakımından iki grup arasında bir fark bulunmayıp, EEG aktivitesindeki baskılanma anestezisi süresince devam etmektedir. Sonuç olarak; pantotenik asit hem operasyon sonrası iyileştirici etkisi hem de thiopental ile birlikte kullanıldığında anestezisi süresini uzatması nedeniyle, uzun süre operasyonu gerektiren deneysel çalışmalarda kullanılabilir.

Anahtar kelimeler: Anestezisi süresi. Thiopental, Pantotenik asit.

T Kİ Tıp Bil Ara* Dergisi C.6. S.5. 1986. 388-389

GİRİŞ

Yakın zamanlara kadar deney hayvanlarında anestezik madde olarak Sodyum Nembutal kullanılmaktaydı. Nembutal üretiminin durması nedeniyle deney hayvanlarında anestezik madde olarak Sodyum Thiopental kullanılmaya başlanmıştır. Thiopental, 1934'ten beri klinik anestezide de kullanılan bir maddedir.

Gerek karaciğerdeki metabolizmasının hızlı olması (11,19), gerekse periferel dokulara yayılarak kan ve beyindeki konsantrasyonunun kısa zamanda azalması nedeniyle anestezik etkisi kısa süreli olmaktadır^{1,2,11,13,18,19}. Bu yüzden, uzun anestezisi süresi gerektiren deneysel çalışmalarda, ilave doz thi-

SUMMARY

The studies were performed on 20 healthy dogs weighing 16-25 kg, for increasing the duration of sleep or anesthesia during the experimental studies required long time operation period. Arterial blood pressure, heart rate, EKG and EEG were recorded on a poligraphic system during the anesthesia.

The duration of anesthesia in the treatment groups (received 25 mg/kg thiopental and 125 mg/kg pantothenic acid) was significantly increased (P<0.001), comparing of control groups (received only 25 mg/kg thiopental). Blood pressure and heart rate was also significantly different (P<0.05) from control group means. And reduced blood pressure and also suppression of EEG activity was observed until the termination of anesthesia.

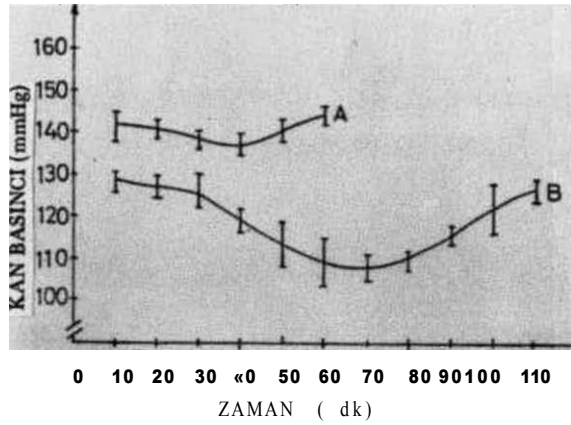
The results demonstrate that pantothenic acid can be used for experimental studies required long time operation period, because of both its wound healing effect and its causing to increase the duration of anesthesia if it is used combination with thiopental.

Key words: Pantothenic acid, Thiopental, Duration of anesthesia.

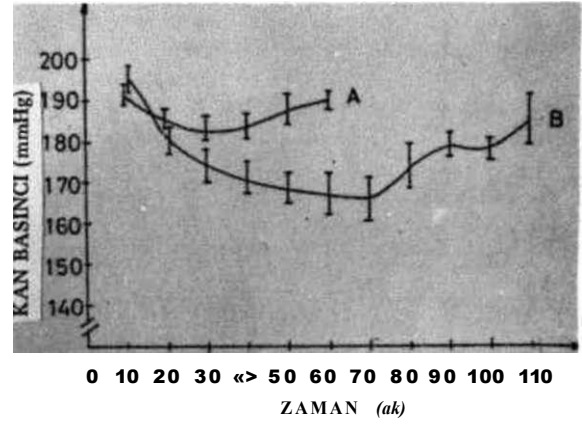
T J Research Mod Sci V.6, N.5. 1988. 385-389

opental verilmesi gerekmektedir. Bu ise, başta santral sinir sistemi olmak üzere çeşitli fizyolojik sistemlerde komplikasyonlara yol açabilmekte ve hattâ yapılan deneylerin güvenilirliğini etkileyebilmektedir^{10,11}.

Pantotenik asit (Bepanten* Rauch amp.) ile yaptığımız başka bir çalışma sırasında, thiopental anestezisi altındaki köpeklerin çok daha uzun süre uyu-duklarını gördük. Bu gözlemden hareket ederek, pantotenik asidin thiopental ile beraber kullanıldığında anestezisi süresini uzatıp uzatamayacağını araştırmak istedik.



Şekil 1. Anestezi süresi boyunca sistolik basınç eğrileri
A: Kontrol grubu (25 mg/kg Thiopental)
B: Deney grubu (25 mg/kg Thiopental+125 mg/kg Pantotenik Asit)
(Düşey çizgiler ort.±SD'yi göstermektedir.)



Şekil 2. Anestezi süresi boyunca diastolik basınç eğrileri
A: Kontrol grubu (25 mg/kg Thiopental)
B: Deney grubu (25mg/kg Thiopental+125 mg/kg Pantotenik Asit)
(Düşey çizgiler ort.tSD'yi göstermektedir.)

Pantotenik asit B grubu vitaminlerden olup, vücutta enzimlerce katalizlenen beş basamaklı bir reaksiyon ile koenzim A'ya dönüşmektedir. Koenzim A, asetil gruplarının transferinde bir kofaktör olarak rol oynamaktadır. Böylece çeşitli maddelerin sentez ve metabolizmalarında yer alan ve kan-beyin settini kolayca geçebilen bir maddedir(21,22,23). Pantotenik asit, deney hayvanları ve insanda istenmeyen veya toksik etkisi görülmemiştir. Nontoksik bir vitamin olan pantotenik asit; yara iyileşmesinde, trombositopenide, bazı deri hastalıklarında, Merkezi Sinir Sistemi (MSS)'nin fonksiyon bozukluklarında tedavi edici olarak kullanılmaktadır(4,17,21).

Amacımız; hem uzun süre operasyonu gerektiren deneylerde anestezi süresini uzatabilmek ve bunu daha düşük dozlarda anestezi madde ile gerçekleştirmek hem de pantotenik asidin operasyon sonrası yara iyileştirici etkisinden yararlanmaktır.

MATERYAL VE METOD

16-25 kg ağırlıklarında yetişkin 20 köpek kullanıldı. Kontrol grubunu oluşturan 10 hayvan, İ.V. 25 mg/kg Thiopental (Sodium Thiopenton, Abbott) verilerek anestezi edildiler. Deney grubunu oluşturan 10 hayvana ise, 25 mg/kg Thiopental ile beraber 125 mg/kg Pantotenik asit (Bepanthen® Amp., Roche) verildi.

Kontrol ve deney grubu hayvanların femoral arter ve venleri heparinize polietilen kateter ile kanüle edildi. Femoral ven ilaç, sıvı vermek ve kan örneği almak için kullanıldı. Arteriyel kanülden MPU-0.5 basınç transduseri ve AP GOIG amplifikatörü yardımıyla arteriyel kan basıncı kaydedildi. Ortalama kan basıncı, diastolik basınca nabız basıncının 1/3'ü ilave edilerek hesaplandı. Kalbin atım hızı (vurum/dk), arteriyel kan basıncı sinyalleri veya EKG'deki R dalgaları sayılarak bulundu. Extremitte elekt-

rotları yardımıyla DI, DiI, DiII, aVR, aVL ve aVF derivasyonları yazdırılarak EKG, yüzeysel EEG elektrotları yardımıyla da EEG kaydedildi.

Kan basıncı, EKG ve EEG değişiklikleri Nihon Kohden Model 6000 Poligrafik sistemde anestezi süresince devamlı olarak kaydedilmiştir. Ayrıca bütün hayvanlar endotrakeal tüp yardımıyla spontan olarak solunum yapmışlar ve rektal termometre kullanılarak hayvanların vücut ısıları sürekli kontrol altında tutulmuştur.

Hayvanların anesteziden kurtulma zamanları, 5 dk'lık aralıklarla, pupilla refleksi ve mekaniksel uyanlara verdikleri kassal refleks'ler kontrol edilerek saptanmıştır.

Elde edilen bulguların ortalama ve ± standart sapma değerleri hesaplanarak t testi ile önemlilik dereceleri saptanmıştır.

BULGULAR

Hem deney hem de kontrol grubunu oluşturan hayvanlardan elde edilen anestezi süresi, arteriyel kan basıncı, ortalama sistemik kan basıncı ve kalp atım hızı ile ilgili bulguların bir özeti Tablo I'de sunulmuştur. Kontrol grubunu oluşturan ve sadece 25 mg/kg thiopental alan hayvanlarda anestezi süresi ortalama 44 dk bulunmuştur. Bu dakikadan itibaren pupilla refleksi geri gelmekte ve uygulanan mekaniksel uyanlara karşı kassal refleks cevabı elde edilerek hayvanlar anesteziden kurtulmaktadır. Arteriyel kan basıncı; sistolik 186.8 mmHg, diastolik 140.4 mmHg, ortalama sistemik kan basıncı ise 155.8 mmHg dolaylarında seyretmektedir. Anestezinin indüklenmesiyle arteriyel kan basıncı düşmekte ve bu düşüş anestezi derinliği arttıkça daha fazla olmaktadır. Anestezinin etkisi azalmaya başlayınca da başlangıçtaki değerlere yeniden geri dönmektedir (Şekil 1 ve 2).

Tablo - I

Kontrol ve Deney Grubu Hayvanlarda Anestezi Süresi, Arteriyel Kan Basıncı, Ortalama Kan Basıncı ve Kalp Atım Hızı Değerleri.

Gruplar	Deney Sayısı (°)	Anestezi Süresi (dk)	Arteriyel Kan Basıncı (mmHg)		Ortalama Kan Basıncı (mmHg)	Kalp Atım Sayısı (Vumm/dk)
			Sistolik	Diastolik		
Kontrol Grubu (25 mg/kg Thiopental)	10	44.0±9.54	186.8±3.34	140.4±2.32	155.8±2.63	187.5±6.01
Deney Grubu (25 mg/kg Thiopental + 125 mg/kg Pantotenik asit)	10	104.5±10.5*	176.0±8.76**	119.0±7.65**	138.2±3.75**	214.4±4.95

* Kontrol grubuna göre önem değeri P<0.001

** Kontrol grubuna göre önem değeri P< 0.05

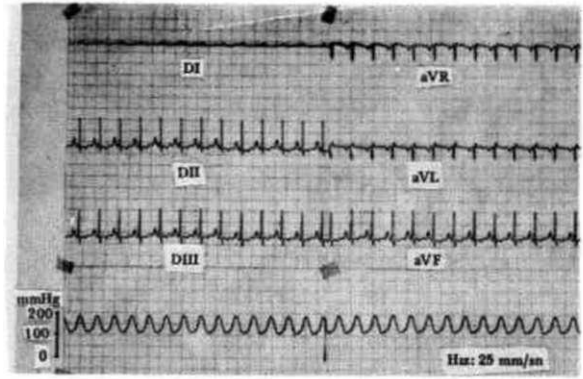
25 mg/kg thiopental ile birlikte 125 mg/kg pantotenik asit verilen deney grubu hayvanlarda ise, anestezi süresi ortalama 104.5 dk'ya çıkmış ve kontrol grubuna göre önemli derecede (P<0.001) uzamıştır (Tablo 1). Sistolik ve diastolik kan basıncı ile, ortalama kan basıncı ve kalp atım hızı değerlerinde de kontrol grubuna göre önemli (P<0.05) düşüşler kaydedilmiştir (Tablo I, Şekil 1 ve 2). Bu daha düşük basınç ve kalp hızındaki yavaşlama, deney grubunda saptanan 104.5dk'lık anestezi süresince devam etmekte ve bu sürenin sonunda tekrar başlangıç değerlerine yükselmektedir. Bu periyodun sonunda da hayvanlar anesteziden kurtulmaktadır.

Resim 1 ve 2'den görüldüğü gibi anestezi süresince EKG'de önemli bir değişiklik saptanamamış ancak kalp hızındaki artışa paralel olarak PR süresi kısalmıştır.

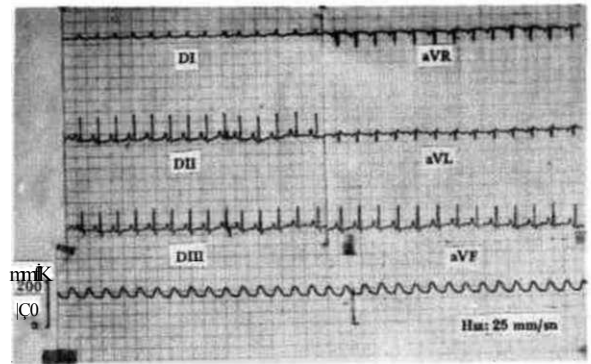
Kontrol ve deney grubu hayvanların EEG'leri Resim 3 ve 4'te görülmektedir. Her iki grupta da, anestezi maddelerinin etkisine bağlı olarak meydana gelen tipik EEG eğrileri elde edilmiştir. Anestezi süresince EEG'de frekans düşmüş, amplitüt ise yükselmiştir. Pantotenik asit verilen deney grubu hayvanlarda EEG aktivitesindeki bu baskılama ortalama 104 dk süresince devam etmiştir.

TARTIŞMA

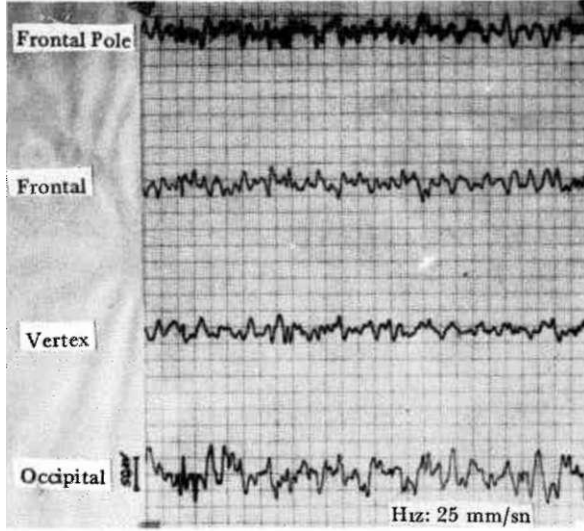
Bu çalışmadaki amacımız, uzun süre operasyonu gerektiren deneysel çalışmalarda, deney hayvanını daha uzun süre anestezi altında ya da uykuda tutabilmektir. Son yıllarda, nembulatin yerine kullanılmaya başlanan thiopental, barbitüratlar sınıfına dahil katkı anestetiklerdendir. Kan-beyin settini hızlı geçmesi nedeniyle hem çabuk etki göstermekte hemde etkisi kısa sürede sona ermektedir(6,11,13,18). Anestezi süresini uzatabilmek için ise ya ilave doz thiopental verilmesi ya da başka ilaç ile kombine kullanılması gerekmektedir. Bu durumda kullanılan anestetik madde



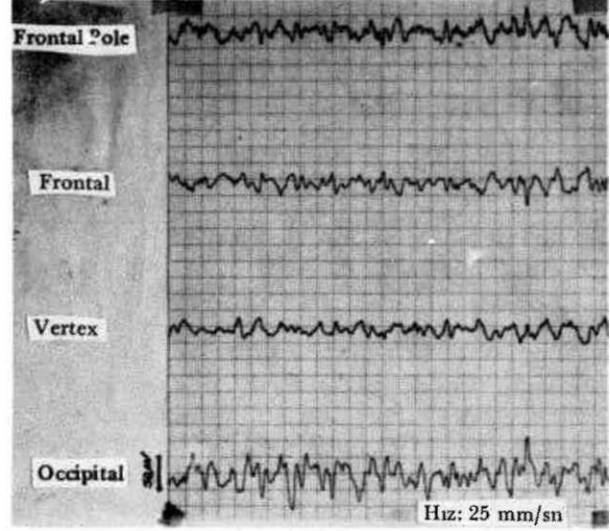
Resim 1. Kontrol grubu (Thiopental) EKG ve arteriyel kan basıncı kayıtları



Resim 2. Deney grubu (Thiopental + Pantotenik asit) EKG ve arteriyel kan basıncı kayıtları



Resim 3. Kontrol grubu (Thiopental) EEG kayıtları.



Resim 4. Deney grubu (Thiopental + Pantotenik asit) EEG kayıtları.

miktarı artmış olduğundan, başta santral sinir sistemi olmak üzere canlılık vital fonksiyonlarında istenmeyen yan etkiler meydana gelebilmektedir(10,U). Çünkü bu ilaçlar, santral sinir sistemini deprese ederek etkilerini göstermektedirler. Burada önemli olan, vital fonksiyonlara zarar vermeden ağrının kesilmesi ve rahat bir uykunun sağlanmasıdır(11).

Çalışmamızda, ilave doz thiopental veya başka bir anestezik madde kullanmadan anestezi süresini uzatabilmeyi ve pantotenik asidin operasyon sonrası iyileştirici etkisinden yararlanmayı amaçladık. Kontrol grubunda anestezi süresi 44 dk, deney grubunda ise 104 dk olarak tesbit edilmiştir. Hayvanların anesteziden kurtulma zamanları pupilla refleksleri ve mekaniksel uyarılara verdiği kassal refleksler kontrol edilerek saptanmıştır. Anestezi süresince poligrafik sistemden alınan kayıtlara göre, anestezinin indüklenmesiyle arteriyel kan basıncında görülen düşüş anestezi derinliği ile artmakta, anestezinin sona ermesine yakın başlangıç değerlerine dönmektedir(Şekil 1 ve 2). Yapılan çeşitli çalışmalarda da anestezi esnasında kan basıncında benzer düşüşler bildirilmektedir(1,2,11-12,14,15). Çalışmamızda, deney grubunu oluşturan hayvanlarda kan basıncındaki düşüş kontrol grubuna göre daha fazla olmuştur. Bu düşüş pantotenik asitten kaynaklanmamaktadır. Zira tek başına pantotenik asidin bu yönde etkili olmadığını, ancak thiopental ile birlikte verildiğinde etkili olabildiğini gözledik. Yaptığımız literatür taramasında da pantotenik asitin bu yönde bir etkisine rastlayamadık(20,21).

Kontrol ve deney grubu hayvanlardan alınan EKG ve EEG örneklerinde ise anormal bir bulgu gözlemlenmedi. Anesteziye bağlı olarak kalp hızında

artış çeşitli barbitürat türü veya inhalasyon anestezikleriyle de görülebilen bir bulgudur(16).

Yapılan değişik çalışmalarda, anestezik maddelerin EEG aktivitesini baskıladığı ve bunun anestezi derinliğine bağlı olarak anestezi süresince devam ettiğine işaret edilmektedir(10,11,20). Bizim gözlemlerimizde de, gerek kontrol grubundaki 104 dk'lık süre boyunca EEG aktivitesindeki bu baskılanma devam etmekte, frekans azalırken amplitüt artmaktadır (Resim 3 ve 4).

Sonuç olarak, pantotenik asit thiopental ile birlikte kullanıldığında anestezi süresi uzayabilmekte ve hayvan üzerine daha uzun süre deney yapılabilmektedir.

Nontoksik ve B grubu vitaminlerden olan ve başta yara iyileşmesi olmak üzere çeşitli amaçlarla tedavi edici olarak klinikte de kullanılan pantotenik asitin (3,21,22,23), çalışmamızda anestezi süresini uzatmadaki etkisi ne olabilir? Bu soruya cevap vermek bu aşamada zordur. Cevaplandırabilmek için, pantotenik asit ile thiopental etkileşimini veya pantotenik asidin bu yöndeki etki mekanizmasını araştırmak gerekmektedir.

İntravenöz yolla verilen thiopental plazma proteinlerine, özellikle albumine, bağlanmaktadır. Farmakolojik etki gösteren şekli ise, serbest olmaktadır(5,8,U). Pantotenik asit thiopentalin, bu proteinlere bağlanmasını önüyor ya da azaltıyor olabilir.

Thiopental karaciğer tarafından metabolize edilmektedir(19). Burada pantotenik asidin ilacın metabolize edilmesini yavaşlatması söz konusu olabilir. Thiopentalin etkisinin sona ermesinde etkili olan diğer bir faktör ise, yağ ve kas gibi dokulara hızlı dağılımıdır(6,7,11,13,18). Pantotenik asit bu dağılıma engel

olarak thiopentalin daha uzun süre dolaşımında kalmasını sağlayabilir.

Noradrenerjik eksitasyon uyanıklılığı, serotonerjik ve kolinerjik eksitasyon ise uykuyu indüklemektedir.(21). -Pantotenik asit GABA reseptörlerine bağlanarak santral sinir sisteminde kolinerjik nörotransmisyonu ve serebral korteks tarafından da kolün tutulmasını arttırmaktadır. Bu etki de kolinerjik aktiviteyi yansıtmaktadır(21). Bu bulgulara göre, pantotenik asidin uykunun ya da anestezi süresinin uzamasına yol açması mümkün görülmektedir. Üstelik pantotenik asit yetersizliğinde ya da yokluğunda uyku bozukluğu meydana gelebilmektedir(9,21). -Pantotenik asit ayrıca hafif bir sedatif etkiye de sahiptir. Atropin

ve Scopolamin'in indüklediği lokomotor aktiviteyi inhibe etmektedir. Ancak bu inhibisyon etkisi, onun santral kolinerjik sistemle olan ilişkisinden kaynaklanmaktadır(16). Belki de pantotenik asit thiopental ile birlikte kullanıldığında, bu sedatif etkisi nedeniyle uykunun ya da anestezi süresinin uzamasına yol açmakta, bundan dolayı da hayvanlar daha uzun süre hareketsiz ve şuursuz yatabilmektedir. Fakat bu etki pantotenik asit tek başına kullanıldığında oluşmamakta, thiopental ile birlikte kullanıldığında görülmektedir.

Devam etmekte olan çalışmalarımızın konuya açıklık getireceğini ümit ediyoruz.

KAYNAKLAR

1. Aisaka K, Y Hattoni, T Kihara: Hypotensive action of 3«:-Dihydrocad-ambine, an Indole alkaloid glycoside of uncaria hooks, *Planto Medica*, 5:424-428, 1985.
2. Albrecht RF, DJ Miletich, R Rosenberg, B Zahed: Cerebral blood flow and metabolic changes, from induction to onset of anesthesia with halothane or pentobarbital, *Anesthesiology*, 47: 252-256, 1977.
3. Aprahamian M and et al: Effects of supplemental pantothenic acid on wound healing: experimental study in rabbit, *Am J Clin Nutr*, 41: 578-589. 1985.
4. Ashida SI, Y Abiko: Protective effect of pantethine on experimental thrombocytopenia in the rat, *Thrombos Diathes Haemorrh*, 33:528-539, 1975.
5. Becker KE: Gas chromatographic assay for free and total plasma levels of thiopental, *Anesthesiology*, 45: 656-660, 1976.
6. Brodie BB, E Bernstein, LC Mark: The role of body fat in limiting the duration of action of thiopental, *J Pharmacol Exp Ther*, 105: 421-426, 1952.
7. Burch PG, DR Stanski: The role of metabolism and protein binding in thiopental anesthesia, *Anesthesiology*, 58:146-152, 1983.
8. Ghoneim MM, HB Pandya, SE Kelley, LJ Fischer, RJ Corry: Binding of thiopental to plasma proteins: Effect of distribution in the brain and heart, *Anesthesiology*, 45:635-639, 1976.
9. Oilman AG, LS Goodman: *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, MacMillan Publishing Comp, New York, 1980, pp 1562-1563.
10. Gordon E: *A Basis and Practice of Neuroanesthesia*, Excerpta Medica, American Elsevier Publishing Comp Inc, 1975, pp 14-188.
11. Gray TC, JF Nunn, JE Utting: *General Anaesthesia*, Butterworth and Co (Publishers) Ltd, London, Vol 1, 1980, pp 223-287.
12. Hodes JE, TT Soncrant, DM Larson, SG Carlson, SI Rapoport: Selective changes in local cerebral glucose utilization induced by phenobarbital in the rat, *Anesthesiology*, 63:633-639, 1985.
13. Hudson RJ, DR Stanski, PG Burch: Pharmacokinetics of methohexital and thiopental in surgical patients, *Anesthesiology*, 59:215-219, 1983.
14. Karpawich PP, CH Gumbiner, PC Gillette, et al: Comparative electrophysiologic effects of digoxin in the non-sedated chronically instrumented puppy, *Am Heart J*, 103:1001-1007, 1982.
15. Kortilla K, M Linnoila, P Ertama, S Häkkinen: Recovery and simulated driving after intravenous anesthesia with thiopental, methohexital, propanidid or alphadione, *Anesthesiology*, 43:291-299, 1975.
16. Nakahiro M, N Fujita, I Fukuchi, K Saito, T Nishimura and H Yoshida: Pantoyl- Y-Aminobutyric acid facilitates cholinergic function in the central nervous system, *J Pharm Exp Therap*, 232:501-506, 1985.
17. Ogawa N, I Nukina, Y Hirase, M Fukushima and A Mori: Effects of calcium hopantenate on neurotransmitter receptors in the rat brain, *Japan J Pharmacol*, 37:45-50, 1960.
18. Price H': A dynamic concept of the distribution of thiopental in the human body, *Anesthesiology*, 21:40-45, 1960-
19. Saidman LJ, EI Eger: The effect of thiopental metabolism on duration of anesthesia, *Anesthesiology*, 27: 118-126, 1966.
20. Saidman LJ, N Ty Smith: *Monitoring in Anesthesia*, John Wiley and Sons, Inc U S A, 1978, pp 11-13.
21. Smith LH, SO Their: *Pathophysiology. The Biological Principles of Disease*, WB Saunders Company, Second Edition, 1985, pp 474, 1144.
22. Spector R: Pantothenic acid transport and metabolism in the central nervous system, *Am J Physiol*, 250: R292-297, 1986.
23. Spector R: Development and characterization of pantothenic acid transport in brain, *J Neurochemistry*, 47: 563-568, 1986.