

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ MERAM TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

Prof. Dr. Selmin ÖKESLİ
ANABİLİM DALI BAŞKANI

115776

HALOTAN, İZOFLURAN VE SEVOFLURANIN ANESTEZİ CİHAZI
ORTAMINDA PSODOMONAS AERUGINOSA, STAPHYLOCOCCUS AUREUS
VE ESCHERİCHİA COLİNİN ÜREME HIZLARINA ETKİLERİ

115776

UZMANLIK TEZİ
Dr. Ahmet TOPAL

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
REANİMASYON MERKEZİ

TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Ateş DUMAN

KONYA -2002

TEŐEKKÖR

Uzmanlık eğitimin döneminde bilgi, deneyim ve meslek etiği ile yetişmemde emeiği geçen değerli hocalarım Prof. Dr. Selmin ÖKESLİ'ye ve Prof. Dr. Şeref OTELCİÖĞLU'na

Tez çalışmadaki yardım ve desteklerinden dolayı değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Ateş DUMAN'a

Ayrıca değerli hocalarım; Yrd. Doç. Dr. Alper YOSUNKAYA'ya, Yrd. Doç. Dr.Sema TUNCER'e, Yrd. Doç. Dr. Aybars TAVLAN'a, Yrd. Doç. Dr. Cemile ÖĞÜN'e, Yrd. Doç. Dr.Ruhiye REİSLİ'ye, Yrd. Doç. Dr. Jale ÇELİK'e ve Yrd. Doç. Dr. Atilla EROL'a en içten teşekkürlerimi sunarım.

İhtisasım süresince desteklerini esirgemeyen aileme, beraber büyük özverilerle ve hevesle çalıştığım asistan arkadaşlarıma ve ameliyathane çalışanlarına da teşekkür ederim.

Ahmet TOPAL

Konya 2002

İÇİNDEKİLER

sayfa

1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. BAKTERİLERİN YAŞAM SIKLUSUNUN VE ÜREMELERİNİN KONTROLÜ	3
2.2. PSODOMONAS AERUGINOSA	3
2.3. STAPHYLOCOCCUS AUREUS.....	5
2.4. ESCHERİCHİA COLİ.....	6
2.5. STERİLİZASYON.....	7
2.5.1. Isı ile sterilizasyon	8
2.5.2. Kimyasal sterilizasyon	9
2.5.3. Sıvı antiseptikler	9
2.5.4. Gaz antiseptikler	9
2.5.5. Diğer yöntemler	10
2.6. DEZENFEKSİYON.....	10
2.7. HALOTAN	11
2.7.1. Fiziksel özellikleri	11
2.7.2. Metabolizma	12
2.7.3. Sistemler üzerine etkisi	12
2.8. SEVOFLURAN	14
2.8.1. Fiziksel özellikleri	14
2.8.2. Metabolizma	15
2.8.3. Sistemler üzerine etkisi.....	16
2.9. İZOFLURAN	18
2.9.1. Fiziksel özellikleri	18
2.9.2. Metabolizma	19
2.9.3. Sistemler üzerine etkisi.....	19
3. MATERYAL VE METOD	21
4. BULGULAR.....	23
4.1. PSODOMONAS AERUGINOSA BULGULARI	23
4.1.1. <i>Psodomonas aeruginosa</i> halotan grubu bulguları	23
4.1.2. <i>Psodomonas aeruginosa</i> izofluran grubu bulguları.....	25
4.1.3. <i>Psodomonas aeruginosa</i> sevofluran grubu bulguları	26
4.2. STAPHYLOCOCCUS AUREUS BULGULARI.....	28

4.2.1. <i>Staphylococcus aureus</i> halotan grubu bulguları	28
4.2.2. <i>Staphylococcus aureus</i> izofluran grubu bulguları.....	30
4.2.3. <i>Staphylococcus aureus</i> sevofluran grubu bulguları	31
4.3. ESCHERİCHİA COLİ BULGULARI	32
4.3.1. <i>Escherichia coli</i> halotan grubu bulguları.....	33
4.3.2. <i>Escherichia coli</i> izofluran grubu bulguları	34
4.3.3. <i>Escherichia coli</i> sevofluran grubu bulguları.....	35
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	36
6. ÖZET	42
7. SUMMARY	43
8. KAYNAKLAR	44



1. GİRİŞ

Genel anestezi sonrası nosokomiyal enfeksiyon, iyi bilinen ve korkulan postoperatif komplikasyonlardan biridir. Anestezi sonrası görülen solunum sistemi enfeksiyonlarını önleyici yöntemler konusunda ise çelişkili görüşler mevcuttur.

Anestezi cihazlarında kullanılan maske, konnektör, hortum ve benzeri nemli solunum devreleri, enfeksiyon ve kontaminasyon için iyi bir ortamdır. Ancak klinik uygulama sırasında kontaminasyon beklendiği kadar sık görülmemektedir. Bunda; devrelere ulaşan bakterilerin çoğunun solunum sistemi için patojen olmamasının, devrede mevcut metalik iyonların (bakır, krom, çinko), oksijen yoğunluğunun, nem, ısı değişikliklerinin ve anestezi gazların rolü olabilir. Gerçekten de yapılan çalışmalarda; ne steril tek kullanımlık solunum devreleri ne de bakteriyel filtreler anestezi sonrası görülen solunum yolu enfeksiyonu sıklığını etkilememiştir (1).

Halojenli volatil anesteziklerin pulmoner antibakteriyel savunma mekanizmalarını deprese ettiği bilinmektedir. Bu etkiler;

- . Hücreye bağlı immünitede değişiklik,
- . Nötrofil kemotaksisinde azalma,
- . Süperoksidad üretiminde azalma,
- . Natürel killer hücre aktivitesinde azalma,
- . Miks lenfosit cevabında azalma,
- . Alveoler makrofajların sitotoksik ve fagositik fonksiyonunda baskılanma,
- . Mukosiliyer aktivitede değişiklikler şeklindedir (2, 3).

Tüm bu olumsuz etkilere rağmen, volatil anesteziklerle anestetize edilen hastalarda postoperatif pulmoner enfeksiyon beklenenden daha az ortaya çıkmaktadır. Genel anestezi alan hastalarda postoperatif %1,3-%17,5 oranında pnömoni görülür (3). Bu durum, “volatil anesteziklerin antibakteriyel etkileri olabilir mi?” sorusunu akla getirmektedir.

Nosokomiyal pnömoninin % 75’i postoperatif gelişmektedir. Torakoabdominal girişim sonrası risk, diğer hastalara göre 38 kat daha fazladır. En yüksek riski mekanik ventilasyonla solunum desteği alan hastalar taşırlar. Nosokomiyal pnömoninin birinci sebebi, orafarinks veya üst gastrointestinal sistemde kolonize mikroorganizmaların aspirasyonudur. *Psodomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*), *Escherchia coli* (*E. coli*), *Klebsiella* ve *enterobacter* suşları gibi gram negatif basiller ve *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), *streptococcus pneumoniae* gibi gram pozitif koklar en sık izole edilen etkenlerdendirler (4).

Entübasyon ve mekanik ventilasyon hastanın nosokomiyal pnömoni riskini, solunum desteği olmayanlara göre 6-7 kat artırır. Torakoabdominal girişim, entübasyon ve mekanik ventilasyon haricinde diğer risk faktörleri şunlardır;

- . 70 yaşın üstündeki hastalar,
- . Şuuru kapalı hastalar,
- . Altta yatan kronik akciğer hastalığı,
- . Aspirasyon-reflü,
- . H₂ reseptör antagonisti ve/veya antiasitlerle stres ülser profilaksisi,
- . Antimikrobiyal tedavi,
- . Kontamine solunum ekipmanı ile temas (4).

P. aeruginosa, cerrahiye alınacak hastaların % 20'sinin gastrointestinal sisteminde bulunabilmektedir. Bu durum sağlıklı kişide zararsız olmakla birlikte kritik hastalarda pnömoni, üriner enfeksiyon, abdominal kaynaklı sepsis ve septisemiden sorumlu olabilir (5).

Anestezi ve inhalasyon tedavisinde kullanılan bütün aletler ve parçaları, bir deterjanla yıkandıktan sonra, otoklavda sterilizasyona uygunsa 15 psi basınç altında 121°C'de 30 dakika sürede sterilize edilebilirler. Bu yöntem uygun değilse etilen oksitle gaz sterilizasyonu yapılmalıdır (6).

Volatil anesteziklerin bakterilerin üremelerine etkileri konusunda yapılan araştırmalar sınırlıdır. Önceki çalışmalarda anestezi cihazı ortamında mikroorganizma üremesi ve buna volatil anesteziklerin etkileri ile ilgili yeterli bilgi yoktur.

Bu çalışmada genel anestezide en fazla kullanılan volatil anesteziklerden halotan, izofluran ve sevofluranın, postoperatif nosokomiyal enfeksiyonlarda en fazla izole edilen mikroorganizmalardan olan *P. aeruginosa*, *S. aureus* ve *E. coli*'nin üreme hızları üzerine olan etkileri, 1 MAC, 2 MAC volatil anestezik konsantrasyonunda ve 1, 2, 3 ve 4 saat sürelerde, anestezi cihazı ortamında araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. BAKTERİLERİN YAŞAM SIKLUSU VE ÜREMELERİNİN KONTROLÜ

Uygun koşullarda, bakteri hücreleri ortadan ikiye bölünerek çoğalırlar. Hücre bölünmesi üremenin bir aşamasıdır. Bölünme sonucu bir bakteri hücresinden genotip ve fenotipleri birbirinin aynı olan iki yavru hücre oluşur. İçerdiği tüm komponentleri aynı iki yeni yavru hücrenin oluşmasıyla sonlanan bu bölünme tipine amitotik (mitotik olmayan) bölünme denir (7).

Bir kültürde bulunan bakterilerin üreme hızı “jenerasyon zamanı” terimiyle ifade edilir. Mikroorganizmalar için jenerasyon zamanı; ortamda bulunan hücre sayısının iki katına çıkma süresi olarak ifade edilir. Mikroorganizmaların hücre sayıları, jenerasyon zamanları ile doğru orantılı olarak artar. Mikroorganizmaların üremesi, hücre konsantrasyonu (kültürün birim hacmine düşen hücre sayısı) veya hücre dansitesi (kültürün birim hacmindeki hücrelerin kuru ağırlığı) cinsinden ölçülebilir. Bir kültür içindeki hücrelerin sayısı, zamanla logaritmik olarak artar. Bir kültürdeki hücrelerin herhangi bir andaki üreme hızları, mevcut hücre sayısı ile doğru orantılıdır (7).

Bakterilerin üreme dönemleri en iyi şekilde sıvı besiyerinde izlenebilir. Sıvı ortamın içindeki hücreler yer değiştirebildiklerinden, besiyerinin tüm kaynaklarından faydalanabilirler (7).

2.2. PSODOMONAS AERUGINOSA

Gram negatif, basıl veya kokobasildir. Düz veya hafif kıvrık olabilir. 0,5-0,8 µm eninde, 1,5-3 µm boyundadır (7). Sporsuz ve kapsülsüzdür. Çoğu kez uçlarında bir, nadiren iki-üç adet kirpiği vardır ve çok hareketlidir (8). Karbonhidratları fermente etmez. Klinik izolatların yarısından fazlası piyosiyanın yapar, piyosiyanın varlığı *P. aeruginosa* için özgün, ayırıcı bir özelliktir. Piyosiyanın nötral ve alkali pH’da mavi veya yeşilimsi-mavi görülür. Bu pigmentten ötürü *aeruginosa* adı verilmiştir (7). Aerop olmakla beraber anaerop üreyebilen türlerine de rastlanır (9).

Epidemiyolojik amaçlar için *P. aeruginosa*’nın çeşitli suşlarını gruplara ayırmada lipopolisakkarit (LPS) yapısında, somatik (O) antijenleri kullanılır (7). *P. aeruginosa* fırsatçı bir patojen olarak kabul edilir. *P. aeruginosa*’nın, piluslar ve tutunucu hücre yüzeyi yapıları (nonpilus adezinler) olmak üzere iki protein adezini vardır. Bu yapılar epitellere tutunmadan sorumludur. *P. aeruginosa* suşları bazı koşullarda polisakkarit kapsül yapar; kapsül bakteriyi konak savunmasından (mukosiliyer aktivite, fagositik hücreler, antikorlar ve kompleman gibi) korur (7).

P. aeruginosa, vejetatif bakteriler içinde, çevre koşullarına kendini en iyi uydurabilenlerdendir. Yeterli nem sağlandığında, çok az besin maddesiyle, uzun süre canlı kalabilir. Hastane ortamında solunum cihazları, duşlar, banyolar, fosekler, soğuk su nemlendiricileri, yataklar, çarşaf, gazlı bezler, tamponlar, yerler gibi çok sayıda alanda izole edilebilir. Dezenfektan olarak kullanılan kimyasal maddelere çok dirençlidir; dörtdü amonyum bileşikler, heksaklorofenli sabunlar ve iyotlu solüsyonlar içinde bile üreyebilir. Psodomonasların dezenfeksiyonunda fenoller ve betaglutaraldehit etkili olabilir. Kaynar su mikroorganizmayı öldürür. 55°C'de 1 saat ve 60°C'de 15 dakikada ölürler (8). Sıklıkla kullanılan çoğu antibiyotikler, özellikle penisilinler ve birinci kuşak sefalosporinler psodomonaslara etkili değildir (7).

Psodomonaslarda çok sayıda plasmidler bulunmaktadır. Bunlar bir yandan metabolizma ile ilgili olaylarda rol alırlar, diğer yandan da çeşitli antibiyotiklere direnç kazanmalarında rol oynarlar (7).

P. aeruginosa doğada yaygındır. İnsan ve memeli hayvanların bağırsağında bulunmaktadır. İnsan ve hayvanlar için fırsatçı bir patojendir. Nemli ve güneş ışığından uzak yerlerde, toprakta ve yiyeceklerde barınmakta, buralarda ve yüzeysel sularda uzun süre canlı kalmaktadır. Hastanelerde zemine, toz ve toprağa, çeşitli aygıtlara yerleşirler (9).

P. aeruginosa insanlarda bir çok enfeksiyona neden olmaktadır. Bu enfeksiyonların son yıllarda hastane ortamında gittikçe fazlaştığı, bakterilerin bu ortamda çok kolay barındığı ve dirençli suşların bir hayli arttığı gözlenmektedir (8).

P. aeruginosa; endokardit, bakteriyemi, solunum sistemi, merkezi sinir sistemi, kulak, göz, kemik ve eklem, üriner sistem, gastrointestinal sistem, deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarına neden olur. *P. aeruginosa* insanların normal florasında da bulunabilir. Hastane dışındaki veya hastaneye başvuran sağlıklı kişilerde düşük oranda bulunur. Deride % 0-2, burun mukozasında % 0-3,3, boğazda % 0-6,6, dışkıda % 2,6-24 arasındadır (7).

Psodomonas enfeksiyonlarından korunmada, özellikle hastane ortamında, temizliğe en iyi derecede uymak önemlidir. Zemin, yatak, çarşaf ve eşya temizliği, sık deterjanlı yıkamalar, bakıcıların ve diğer personelin el temizliği, sonda, kateter, endoskopi ve entübasyon aletlerinin sterilizasyon ve temizlik kurallarına kesinlikle uymak gereklidir (9).

Gerek genel uygulama yolu ile gerekse yanık ve yaralarda yerel uygulanarak kemoterapi ile tedavi yapılır. En çok etkilenebilecekleri antibiyotikler ticarsilin, mezlocillin ve piperacillin gibi betalaktamlardan birisi ile gentamicin, tobramiycin ve amikacin gibi bir aminoglikozid kombinasyonudur. Bunların dışında aztreonam, imipenem ve yeni

kinolonlardan ciprofloxacın, yeni sefalosporinlerden ceftazidime ve cefaproxon da *P. aeruginosa* 'ya etkilidirler (8).

2.3. STAPHYLOCOCCUS AUREUS

Sarı portakal rengi kolonilerinden dolayı *S. aureus* olarak isimlendirilmiştir. 0,5-1,5 µm çapında, yuvarlak, hareketsiz, sporsuz, katı besiyerinde birbirine bakan iki dik yüzeyde bölünerek üreyen ve yavru hücrelerin birbirinden ayrılmaması sonucu üzüm salkımına benzeyen (staphylo:üzüm salkımı, coccus: tanesi), sıvı besiyerinde diplokoklar veya kısa zincirler halinde görülen mikroorganizmalardır. Gram pozitif boyanırlar (7). Sporsuz, hareketsiz ve kapsülsüzdürler (8). Stafilocoklar, geniş bir ısı aralığında (6,5°C-45°C) üreyebilen, aerop ve fakültatif anaerop bakterilerdir. Optimal üreme ısıları 30°C-37°C ve pH 7-7,5 tur. Anaerop koşullarda ve buyyonda pigment yapmazlar. *S. aureus* altın sarısı rengine koloniler oluşturur (7).

Stafilocoklar ısı ve çevre koşullarına oldukça dayanıklı bakterilerdir. Kuruluğa dirençlidirler. Genellikle 60°C'de bir saatte aktivitelerini kaybederler. Yüksek tuz konsantrasyonlarında (%10-15) üreme yeteneğindedirler (7). Betalaktamlara karşı direnç bunları parçalayan betalaktamaz fermenti yapmaları ile oluşur. Bu fermentin oluşumu ekstrakromozomal genetik bir element (plasmid) kontrolu altında olup bu elementler bakteriyofaj aracılığı ile bakteriden bakteriye taşınırlar. *S. aureus*'un novobiocine (MİC < 0.4 mg/ml) duyarlı olması bu antibiyotiğe dirençli olan *Staphylococcus saprophyticus*'dan ayrılmasında önem taşır. Bir kısım kökenlerin üredikleri ortamlara bazı tür bakteriler için antibiyotik etkisi gösteren bazı maddeler yaydıkları saptanmıştır. Teicoic acid stafilocokların hücre duvarında bulunan antijenik yapıda bir madde olup *S. aureus* da ribitol teicoic acid yapısındadır. *S. aureus*'un yüzeyinde peptidoglikana bağlı olarak bulunan protein A kemotaktik, antikomplemanter ve antifagositik etki gösterir. Kapsül polisakkaritleri de antijenik yapıda olup antifagositik etkileri bakteri virülansında rol oynar. İnsanların % 10-40'ının burnunda *S. aureus* bulunabilir. Buna karşılık hastanede yatan ve çalışan kimselerde *S. aureus* burun taşıyıcılığı daha yüksek oranlara ulaşabilir (8). Burunda stafilocok taşıyanlar önemli enfeksiyon kaynağıdır. Bakteri hava yoluyla ve temasla bulaşır, yayılır. Stafilocok enfeksiyonunun ana bulgusu süpürasyondur. İrin dolu apse oluşturur (7).

Deri, solunum sistemi enfeksiyonları, toksik şok sendromu, endokardit, tromboflebit, parotit, osteomiyelit, piyoartrit, besin zehirlenmesi, metastatik stafilocok enfeksiyonlarına neden olur (7). *S. aureus* 'un identifikasyonunda koloni morfolojisi ve boyanma, pigment

üretimi, hemoliz, mannitol fermentasyonu, yüksek tuz konsantrasyonlu ortamda üreme, koagulaz varlığı ve faj özelliği gibi kriterler araştırılır (8).

Metisiline dirençli *S. aureus*, son yıllarda artan hastane infeksiyonlarının etken patojeni konumundadır. Vankomisin, metisiline dirençli stafilokokal enfeksiyonların tedavisi için, seçilecek antibiyotik olduğu bildirilmektedir. Vankomisin; osteomyelit, pnömoni, perikardit, menejit, akciğer apsesi gibi ağır stafilokokkal enfeksiyonlarda hayat kurtarıcıdır (9).

Stafilokokların rezervuarı insandır. Korunmanın temelinde hijyen koşullarına uyulması ve deri temizliğine dikkat edilmesi, gıda elleyicilerin temizlik kurallarına uyması prensipleri bulunmaktadır. Antibiyotiklere dirençli stafilokokları burunlarında taşıdıkları bilinenler, enfeksiyon riskinden dolayı, ameliyathanelerden ve bebek bakıcılığından uzaklaştırılmalıdır (9). Sık el yıkamak, bulaşmış malzemenin (pansuman malzemesi v.b.) kapalı yerlerde taşınıp sterilize edilmesi, yayılımı önleyen en etkili yöntemlerdendir (8).

2.4. ESCHERİCHİA COLİ

E. coli insan için önemli bir patojendir. Doğumdan hemen sonra, birkaç saat sonra veya birkaç gün içinde, sıcak kanlı hayvanların gastrointestinal yoluna yerleşir. Çoğu *E. coli* suşları kalın barsak ve ince barsağın distal bölgesinde yüzeyi kaplayan mukusa tutunabilir. *E. Coli* kalın barsak florası içinde, en yaygın fakültatif anaerob türdür. Barsakların normal flora üyesi olan *E. coli*, barsakların patojen mikroorganizmalar tarafından kolonizasyonunu önlemeye çalışır. Aynı zamanda çoğu bakteriyel enfeksiyonun sorumlusudur. Üriner yol enfeksiyonu, barsak enfeksiyonları ve barsak dışı enfeksiyonları (bakteriyemi, menejit, pnömoni gibi) yapabilir. Barsak dışı enfeksiyonları, genellikle, hastane kaynaklıdır. *E. coli* bakteriyel hastane enfeksiyonu etkenleri arasında ilk sırada yer alır (7).

Yaklaşık olarak 2-6 µm boyunda, 1-1,5 µm eninde, düz, uçları yuvarlak basil şeklindedir (8). Peritriş kirpikleri ile hareketlidir, fakat hareketleri yavaştır. Hareketsiz suşları da vardır. Bazı suşları kapsüllüdür. Gram negatiftir. Adi besiyerlerinde kolay ürerler; optimal üreme ısısı 37°C ve pH 7-7,2 dir. Fakat 20°C-44°C'de de ve pH 5-8 arasında da üreyebilir. Potasyum siyanid (KCN) varlığında üremez (7). *E. Coli* için IMVIC testleri + + - - dir (8).

E. coli oldukça dirençli bir bakteridir. 60°C ısıda 30 dakika, oda ısısında uygun ortamda olmak koşulu ile uzun süre canlı kalabilir. Soğuğa dirençli olup, dezenfektanlara karşı dirençsizdir. *E. coli* kökenlerinin çoğu bakteriden bakteriye kolayca geçebilen bulaşıcı direnç plasmidleri taşıdıklarından bugün dışkıda izole edilen *E. coli* bakterilerinin bir kısmı ve özellikle hastane ortamından ayrılan kökenlerin önemli bir kısmı ampicillin,

cepholothin, streptomycin, tetracyclinler, sulfonamid; bir kısmı da chloramphenicol, kanamycin ve trimetoprim ve başka kemoterapötiklere direnç kazanmışlardır (8).

E. coli' in somatik (O), kirpik (H), kapsül (K) antijenleri vardır (7).

E. coli normal barsak florasını oluşturan bakterilerdendir. Barsaklarda diyare oluşturan suşların dışında, kommensal olarak yaşarlar. Ancak vücutta başka bir organa, dokuya geçtiklerinde enfeksiyonlara neden olurlar. *E. coli*nin oluşturduğu hastalıkları barsaklarda oluşan ve barsak dışında oluşan hastalıklar olarak ikiye ayırmak gerekir (7).

Barsaklarda oluşturduğu hastalıklar;

Enterotoksijenik *E. coli* (ETEC): Gelişmekte olan ülkelerde iki yaşın altındaki çocuklarda, bebeklerde bakteriyel diyarenin en önemli nedenidir. Bölgeye dışardan gelen erişkinlerde turist diyaresine neden olur. Tablo kendisini sınırlar, kansız, sulu diyare, bulantı, karın ağrıları-krampları ve düşük ateşle seyrederek, mukozaya penetrasyon, invazyon yoktur (7).

Enteropatojenik *E. coli* (EPEC): Ateş, kusma, mukuslu-kansız-sulu diyare ile seyrederek.

Enterohemorajik *E. coli* (EHEC): Kanlı diyare ve hemolitik üremik sendroma yol açarak. Su ve gıda kaynaklı enfeksiyondur (7).

Entero invaziv *E. coli* (EIEC): Direkt kolon mukozasına invazyon yapar. Epitel hücreleri içinde çoğalır ve yerleştiği hücreleri tahrip eder. Ateş, karın ağrısı, kanlı-mukuslu tipik dizanteri veya sulu diyare yapar (7).

Barsak dışında *E. coli* enfeksiyonları:

Üriner yol enfeksiyonlarının en sık rastlanan etkeni *E. coli*'dir. Komplike olmayan üretrit, sistit, pyelonefrite neden olur. Solunum yolu enfeksiyonları hastane kaynaklı olabilir. Nosokomial pnömonilerde %12-50 oranında etken *E. coli*dir. Çoğu hastalar 50 yaşın üzerindedir ve altta yatan bir kronik hastalıkları vardır. Yenidoğan menenjit, K1 kapsül antijeni taşıyan *E. coli* suşları tarafından oluşturulur (7).

E. coli enfeksiyonlarında sağaltım, kemoterapi ile sağlanır. Ampicillin, tetracyclinler, chloramphenicol, sefalosporinler ve aminoglikosidlerin *E. coli* üzerine değişik etkileri vardır. Değişen çapta ve şiddette direnç her zaman vardır. Bu nedenle kemoterapötik seçiminden önce mutlaka antibiyotik dirençlilik testleri yapılmalıdır. Tedavi yeterli süre ve dozda uygulanmalıdır (8).

2.5. STERİLİZASYON

Sterilizasyon mikroorganizmaların vejetatif ve spor şekillerinin, fiziksel veya kimyasal yöntemlerle öldürülme işlemidir. Bir cisim veya ortam sterildir veya değildir (7).

2.5.1. Isı ile Sterilizasyon

Yüksek ısı, proteinleri denatüre ederek bakteri ölümüne neden olur. Isı ile yapılan sterilizasyonda bazı faktörler etkilidir. Örneğin; ısı derecesi, süresi, mikroorganizmaların cinsi, bulundukları üreme dönemi gibi. Sterilizasyon; ortamın nemi arttıkça daha düşük ısı derecelerinde ve daha kısa zamanda sağlanır. Ortamın pH derecesi asit veya alkali tarafa kayarsa ısı daha fazla etkili olur. Mikroorganizmalar logaritmik üreme dönemlerinde, tüm etkilere olduğu gibi ısıya da daha duyarlıdır. Ortam ozmotik basıncının az veya çok olması da ısı etkisini artırıcı faktörlerdendir. Ortamda fazla miktarda organik madde bulunması mikroorganizmaların ısıya karşı direncini artırır. Şekerler, nükleik asitler, proteinler ve yağlar direnç artırıcı etki göstermektedirler. Isı ile sterilizasyonda nemli veya kuru ısı kullanılır. Kuru ısı oksidatif yol ile, nemli ısı ise proteinleri kuagüle ederek bakteriyi öldürür. Proteinler nemli ortamda ısıtıldıklarında, SH grupları ortaya çıkar ve daha küçük peptid zincirlerine ayrılır. Bu peptid zincirleri aralarında yeni bağlar yaparak orijinal protein moleküllerinden farklı yeni kompleksler oluştururlar. Isı ile sterilizasyon yöntemi; en az toksik, en ekonomik, en güvenilir ve en kolay uygulanabilir olanıdır (7).

2.5.1.1. Nemli Isı ile Sterilizasyon

Nemli ısı; kaynatma, akım halinde buhar, basınç altında buhar ve değişik derecelerde fraksiyone ısıtma şeklinde kullanılır (7).

Kaynatma: nemli ısıнын en kolay ve en yaygın kullanılan şekli kaynatmadır. 100 °C’de 5-10 dakika kaynatmakla mikroorganizmaların vejetatif şekilleri ile bazı bakteri sporları ölür. 100°C’de 5-10 dakika kaynatma dezenfeksiyon sağlarken, 100°C’de 30 dakika kaynatma sterilizasyonu sağlayabilir (7).

Buharla sterilizasyon: koch ve arnold kazanında akım halindeki buharla sterilizasyon yapılabilir. Basınçlı buhar ile sterilizasyon otoklavda yapılabilir. Otoklav, doymuş su buharı ve 100°C’den yüksek ısı ile çalışan, basınca dayanıklı, metalden yapılmış bir sterilizatördür. Otoklavda sterilizasyon, 1 atmosfer basıncında 121°C’ de steril edilecek malzemeye göre 15-45 dakikada gerçekleşir. Modern otoklavlarda; 134-135°C’de 3 dakika gibi kısa bir sürede cerrahi malzemeler sterilize edilebilmektedir (7).

Tindalizasyon: yüksek ısıda bozulabilecek sıvı maddeler belirli ısı derecesinde birkaç gün üstüste ısıtılarak sterilize edilir. Burada amaç, ilk ısıtma ile bakterilerin vejetatif şekilleri öldüğü halde sporları ölmediğinden, daha sonraki ısıtmalarla açılan spor şekillerinin de öldürülmesidir (7).

2.5.1.2 Kuru Isı İle Sterilizasyon

Mikroorganizmaların türlerine, vejetatif veya spor şeklinde oluşlarına göre kuru ısıya dirençleri farklıdır. Kızıl dereceye kadar ısıtma, alevden geçirme, kuru sıcak hava ile sterilizasyon şeklinde uygulanabilir. Fırında sterilizasyon, konan malzemenin cinsine göre, 170°C'de 1 saat, 160°C'de 2 saatte yapılır (7).

2.5.2. Kimyasal Sterilizasyon

Kimyasal sterilizasyon amacı ile, sıvı veya gaz maddeler kullanılabilir. Mikroorganizmaları, proteinlerini kuagüle veya alkile ederek öldürürler (7).

2.5.3. Sıvı Antiseptikler

Virüsler, tüberküloz basili ve sporlar bu yöntemle dirençlidir. Kimyasal maddelerin sadece yüzeyleri etkilemesi, metal ile reaksiyona girmesi, kauçuk ve lastik materyali tahrip etmesi, onların içine girerek, hastada irritasyon yapması gibi sakıncaları vardır. Bunlar içinde aşağıdaki maddeler sayılabilir .

Povidoniyodin; alkol içinde %0,5-2 iyot içerir .

Fenol (%1-5); hasta ile temas etmeyen aletlerin yüzeylerinin temizliğinde kullanılabilir .

Etil alkol; %70-80 konsantrasyonda kullanılır .

Hekzalklorfen; %50-70 konsantrasyonda kullanılır .

Klorhekzidin (%0.1-0,5); endotrakeal tüplerin, cildin temizliğinde kullanılabilir .

Glutaraldehid (%2); 15 dakika içinde bakterileri, 3 saat içinde sporları öldürür (6).

2.5.4. Gaz Antiseptikler

2.5.4.1. Formaldehid

Buharı koterler ve endoskopik aletlerin sterilizasyonunda kullanılabilir. Ancak bu aletlerin sterilizasyon sonrası uzun süre havalandırılmaları gerekir. Yine de cildi irrite edebilir (6, 7).

2.5.4.2. Etilen Oksit

Renksiz, 10.6°C'de kaynayan, inhalasyonu toksik olan iyi bir bakterisid gazdır. Hava içinde %3'ten fazla yoğunluğu yanıcıdır. Bu nedenle karbondioksit içindeki %10'luk yoğunluk ve %30-60 bağıl nemlilikte kullanılır. Penetrasyon gücü yüksek olup, bütün mikroorganizmalara karşı etkilidir. Oksijenatörler, protez kalp kapakları, çeşitli anestezi valvleri, plastik ve teflon materyal, solunum devreleri, nemlendiriciler gibi hassas ve diğer yöntemlerin uygun olmadığı materyal için iyi bir sterilizasyon yöntemidir. Kağıt, selofan, plastik ve karton ambalaj içine rahatça girer. Ancak sterilizasyon işlemi 8-12 saat, havalandırma işlemi 5-7 gün alır. Özel vakum havalandırıcılarla bu süre 6-8 saate

indirilebilir. Yine de yavaş bir yöntemdir. Diğer sakıncaları; pahalılığı, cilt ve mukozaları tahriş etmesidir (6, 7).

2.5.5. Diğer Yöntemler

2.5.5.1. Mekanik Filtreler

Mikroorganizmaların anestezi ve ventilatör devresine girişinin önlenmesi, tekrarlanan enjeksiyonlar yapılan kateterlerin enfeksiyondan korunması için özel bakteri filtreleri vardır (7).

2.5.5.2. Işınlandırma İle Sterilizasyon

İyonizan (X, beta, gamma), iyonizan olmayan (ultraviyole ışınları) ışınlar kullanılır.

UV ışınları; 2000-3000 Å dalga boyunda daha çok hava ve yüzey sterilizasyonunda kullanılır. Direk etki ile DNA molekülünün transkripsiyon ve replikasyonunda hatalara neden olur. İndirekt etki ile organik maddeleri değişikliğe uğratar. En etkili olduğu dalga boyu 253,7 nm'dur. Deri ve gözde irritasyona neden olur (7).

X, beta ve gamma ışınları; besin, ilaç sanayiinde ve tıpta kullanılır. Özellikle katgüt, protez, serum seti, kateter, lastik eldiven cerrahi alet gibi malzemenin ambalajlanmasından sonra iyonize edici ışınlarla sterilizasyonu teknik kullanım açısından büyük kolaylık sağlar.

Kobalt-60'tan elde edilen iyonize radyasyon (gamma ışınları), genellikle ticari olarak, bir kullanımlık tüpler ve kateterlerin sterilizasyonunda kullanılabilir (7) .

Ultraviyole ışınları ameliyathanedeki mikroorganizmaları öldürmekte kullanılır. Cilt ve gözlerin ışınlardan korunması gerekir (7).

2.5.5.3. Mikrodalga İle Sterilizasyon

Sporsuz bakterileri 1 dakikada, sporlu bakterileri 20 dakikada inaktive ettiği saptanmıştır (7).

2.5.5.4. Süzme İle Sterilizasyon

Filtrelerin sıklıkla kullanıldığı uygulama alanlarından biri, ortam havasının temizlenmesi işlemidir. Bu amaçla en çok hepa filtreleri kullanılmaktadır (7).

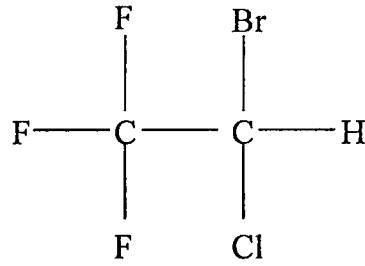
2.6. DEZENFEKSİYON

Bir cisim veya maddenin patojen mikroorganizmalardan arındırılma işlemidir. Canlı dokuya uygulanabilen bileşikler genel olarak antiseptik madde, cansız eşyaya uygulanan maddeler de dezenfektan madde olarak adlandırılır. Antiseptik madde mikroorganizmaların aktivitelerini inhibe eden, üremelerini durduran veya temas süresi uzadığında onları öldüren ve canlı dokulara uygulanabilen maddeleri ifade eder (7).

2.7. HALOTAN

Halotan volatil bir anesteziik olup 1951 yılında Raventos tarafından bulunmuştur. 1956'da Johnstone, Bryce Smith ve O'Brien tarafından klinik uygulamaya sokulmuştur (6).

Şekil 1: Halotanın açık formülü



2-Bromo-2-Kloro 1-1-1 Trifloro etan

2.7.1. Fiziksel Özellikleri

Halotan bir halojenli alkandır (şekil 1). Berrak, renksiz, uçucu bir sıvıdır. Kloroforma benzeyen hoş bir kokusu vardır. Yanıcı ve patlayıcı değildir. Işıktan etkilenir, bu nedenle koyu renkli şişelerde saklanır. Bozulmaya karşı, % 0,01'lik timol ilave edilmiştir (6).

Halotan yüksek konsantrasyonda kullanıldığında solunum devresindeki kauçuk borular tarafından kısmen absorbe edilir. Sıvı haldeki halotan metallerle reaksiyona girer. Sodalime ile temasla bozulmaz (10).

Kan/gaz partisyon katsayısı 2,4, yağ/kan partisyon katsayısı 60, kas/kan partisyon katsayısı 3,5, beyin/kan partisyon katsayısı 2,9'dur. Konvansiyonel vaporizatörlerle kullanıma elverişlidir (10).

Halotan potent bir inhalasyon ajanıdır. Minimum alveolar konsantrasyonu (MAC; insan ya da deney hayvanlarının yarısında, bir atmosfer basıncında, ağırlı uyaranlara cevapsızlık oluşturan alveoler anesteziik yoğunluğu) %100 oksijen içinde, yetişkinde % 0,76 olarak tespit edilmiştir (11) .

2.7.2. Metabolizma

Vücuda giren halotanın % 60-80'i 24 saat içerisinde solunum yolu ile atılır. % 20-40 kadarı ise karaciğerde mikrozomal enzimlerce metabolize edilir. Metabolizma ürünleri idrarla atılır. Oksidatif metabolizma sonucu trifloroasetik asidin sodyum tuzu, klor ve brom açığa çıkar. Redüktif metabolizma sonucunda oluşan metabolitler ise brom, klor ve iki volatil metabolittir (12).

2.7.3. Sistemler Üzerine Etkisi

2.7.3.1. Kardiyovasküler Sisteme Etkisi

Halotan myokard depresyonuna neden olarak kardiyak outputu düşürür. Ayrıca koronerler de dahil olmak üzere bütün damarlarda vazodilatasyon, sempatik ganglion blokajı ve santral vazomotor depresyonla kan basıncında düşmeye yol açar. Kan plazma katekolamin seviyesinde bir artış meydana getirmez (13).

Sempatik yanıtın azalması, sinoatrial düğüm ve iletim sistemine direkt etki ile impuls üretimi ve iletimin yavaşlaması, kalp hızında yavaşlamaya ve nadiren aritmiye neden olabilir. Perioperatif karbondioksit retansiyonu, yüzeysel anestezi, beta stimülan etkili ilaçlar halotanın hassaslaştırdığı myokardda ventriküler aritmi eşiğini daha da düşürür. Aritmiler nodal ve prematür ventriküler kontraksiyon şeklinde olabilir. Endojen ve eksojen katekolaminler bu etkiyi arttırarak, ventriküler taşikardi ve fibrilasyona kadar giden aritmilere neden olabilir (14). Halotan ve aminofilinin birlikte kullanılması ciddi ventriküler aritmilere yol açabilir (15).

Halotan, baroreseptör reflekslerini deprese eder, hatta ortadan kaldırır. Bu nedenle akut kan kaybı gibi durumlara verilen dolaşımsal yanıtlar azalır veya kaybolur. Bu durum kardiyak outputun, özellikle kalp atım sayısına bağlı olduğu pediatrik yaş grubunda daha da önem kazanır (13, 16).

2.7.3.2. Solunum Sistemine Etkisi

Halotan solunum yollarında irritasyona neden olmaz. Santral ve periferik etkilerle solunumu deprese eder. İnspire edilen konsantrasyonun artması, solunum sayısından çok volümün azalmasına yol açar (10). Periferik kemoreseptörleri deprese ederek, solunumun hipoksi ve hiperkapniye yanıtını azaltır (17).

Bronş düz kası üzerine direkt ve vagolitik refleks etkisi ile bronşlarda tonusu azaltır. Histaminin neden olduğu bronş spazmını önler (6). Sürfaktan maddesinin özelliklerini etkilemez ancak pulmoner makrofaj aktivitesi ve mukus transportu üzerine olumsuz etkisi postoperatif pulmoner komplikasyonları arttırabilir (11, 18).

2.7.3.3. Santral Sinir Sistemine Etkisi

Serebral vazodilatasyona neden olarak serebral vasküler rezistansı düşürür, serebral kan akımını arttırır. Normal arteriyel karbondioksit tansiyonunda beyin omurilik sıvısı basıncında bir artışa neden olur. İntrakraniyal basınçtaki yükselme halotan verilmeden önce hiperventilasyon yaptırılarak önlenebilirse de nöroşirurji anestezisinde halotan kullanımı önerilmez (6).

Halotanın serebral aktivitede yol açtığı azalma EEG'de yavaşlamaya neden olur ve santral sinir sistemi metabolik oksijen ihtiyacı azalır (10).

2.7.3.4. Böbreklere Etkisi

Arteriyel kan basıncındaki düşmenin sonucu olarak, renal kan akımı, glomerüler filtrasyon hızı ve idrar outputu azalabilir. Ancak halotan normalde belirgin olarak deflorizasyona uğramaz ve nefrotoksik olarak kabul edilmez (10).

2.7.3.5. Karaciğere Etkisi

Kardiyak debideki düşme sonucunda, hepatik arter kan akımı ve portal ven akımı azalır. Bazı ilaçların (fentanil, fenitoin, verapamil) metabolizma ve klirensi halotanla yavaşlar (10).

Halotan kullanımına bağlı klinik sarılık ve postoperatif karaciğer nekrozu bildirilmiştir (12). Halotan hepatitinin çocuklarda görülme sıklığı yetişkinlere göre daha az olup insidansı 1/82.000-200.000 olarak bildirilmiştir. Halotanın, hepatik kan akımını azalttığı ve serbest radikal metabolitler oluşturduğu gösterilmiştir (11).

Son yıllarda hepatik toksisitenin en çok taraf toplayan mekanizması anestezik maddenin hepatik biotransformasyonu sonucu oluşan reaktif ara metabolitlerin, karaciğerde makromoleküllerle birleşip immün cevaba neden olmasıdır. Halotanın oksidatif metabolizması sonucu oluşan trifloroasetik asit, karaciğer proteinlerine bağlanır. Bu kompleks de ajana veya metabolitlerine spesifik antikorları indükler. Oluşan antijen-antikor kompleksi de hipersensitivite reaksiyonlarını ve immün cevabı başlatır (12).

2.7.3.6. Nöromüsküler Etkisi

Halotan santral sinir sisteminde, kas tonusunun korunmasından sorumlu refleks yollarının doza bağlı inhibisyonu ile iskelet kasında gevşeme yapar. Nöromüsküler blokerlerin etkisini doza bağlı olarak artırır. Ayrıca kavşak sonrası bölgeye olan inhibitör etkisi de kas gevşemesinde rol oynar (6).

Tüm volatil ajanlarda olduğu gibi halotan da malign hipertermiyi tetikleyebilir ve bu en korkulan yan etkidir (10).

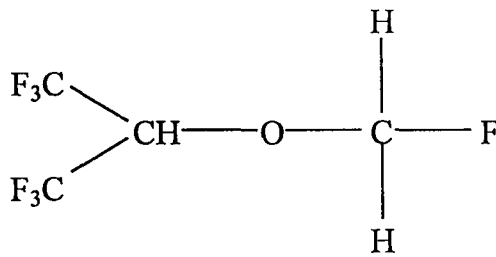
2.7.3.7. Uterusa Etkisi

Halotan plasenta bariyerini kolaylıkla geçer. Anestezi derinliği ile orantılı olarak uterus kaslarında gevşemeye neden olur. Bu gevşemenin uterustaki adrenerjik beta reseptörlerin stimülasyonu ile ilgili olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle post-partum kanamaya neden olabileceğinden obstetrikte kullanılması önerilmez (6).

2.8. SEVOFLURAN

Metil izopropil eterin florlanmış bir türevi olan sevofluran, 1960'larda sentezlenmiştir (Şekil 2). CO₂ absorbanlarıyla etkileşmesi, sentezinin pahalı olması, flor iyonu salması ve ilk bakışta toksik bir ajan gibi görünmesi nedeniyle gelişimi gecikmiştir. Yapılan klinik ve laboratuvar çalışmaları sonucu ilacın güvenli olduğu tespit edildikten sonra 1990'da tescil edilip klinik kullanıma girmiştir (19, 20).

Şekil 2: Sevofluranın açık formülü;



florometil-2,2,2-trifloro-1-(triflorometil) etil eter

2.8.1. Fiziksel Özellikleri

Sevofluran, renksiz, yanıcı ve patlayıcı olmayan hoş kokulu bir sıvıdır. Ultraviyole ışığında stabildir. Metallerle reaksiyona girmez ve antioksidan gerektirmez (21).

Molekül ağırlığı 200,05, 760 mmHg da kaynama noktası 58,6°C, 25°C de özgül ağırlığı 1,53, 20°C'de su buharı basıncı 157 mmHg dır (19).

Kan/gaz partisyon katsayısı 0,59, yağ/kan partisyon katsayısı 48, kas/kan partisyon katsayısı 3,1, beyin/kan partisyon katsayısı 1,7'dir. Düşük eriyebilirlik özelliği klinikte hızlı uyuma, anestezi derinliğinin hızlı, kolay ve tam olarak kontrolü ve hızlı derlenmeyi sağlar (10, 22).

Sevofluranın buhar basıncı, geleneksel konvansiyonel vaporizatörlerle kullanılmasına olanak sağlar (21).

Sevofluran, desfluran hariç diğer ajanlardan daha az potenttir. Anestezik potensi, izoflurandan %50 daha az, desflurandan %30 daha fazladır. MAC değeri hem yaş hem de azot protoksit ile değişmektedir. %100 oksijen içinde MAC değeri erişkinde 2.1'dir (23, 24).

Sevofluran, güçlü asitlerin, ısının veya ultraviyole ışınlarının varlığında fark edilebilir bir degradasyona uğramaz. Ancak güçlü bazların etkisiyle degradasyona uğradığından sevofluranın CO₂ absorbanları (sodalime, baralime) ile direkt teması, klinik ortamda, aynı zamanda Bileşik A olarak da bilinen pentafluoroisopropenyl floromethyl ether (PIFE) ve çok az miktarda Bileşik B (pentafloromethoxyisopropyl fluoromethyl ether) oluşumuna yol açar. Sevofluranın ve bileşik A'nın alkaliler etkisiyle hidrolizi sonucu meydana gelen formaldehit, bir cannizarro reaksiyonu geçirerek metanole dönüşür (25, 26).

CO₂ absorbanlarında sevofluranın bozulma hızı anestezik ajanın konsantrasyonuna, CO₂ absorbanının ısısına ve içerdiği su miktarına bağlıdır (27, 28).

Ratlarda yapılan bir çalışmada Bileşik A'nın renal kortikomedüller bileşke hücrelerinde nekroza neden olduğu gösterilmiştir. Renal hasar doza bağlıdır ve Bileşik A konsantrasyonu 50 ppm üzerinde olduğunda artar. İnsanlarda Bileşik A'ya bağlı renal hasar bildirilmemiştir (29).

2.8.2. Metabolizma

Sevofluranın düşük kan/gaz çözünürlüğü hızlı bir uptake ve hızlı bir eliminasyon sağlar. (21, 30).

Sevofluran hızla pulmoner eliminasyona uğradığından, metabolize edilecek anestezik oranı % 2-5 arasındadır. İzofluran, enfluran ve desfluran gibi sevofluranın deflorizasyonu

da karaciğerde sitokrom P450-2E1 üzerinden gerçekleşmektedir. Bütün florlanmış volatil anestezikler gibi sevofluran da organik ve inorganik flor metabolitlerine biotransforme olur. Metabolizma hemen hemen tümüyle florometoksi karbon üzerinden gerçekleşir. Burada oksidasyon, organik flor ve heksafloroisopropanole (HFIP) ayrılan geçici bir ara bileşik oluşturur (25). Sevofluranın metabolizması hızlıdır. HFIP hızla glukronik asitle konjuge olup idrarla atılır. İnorganik flor konsantrasyonları sevofluran uygulaması bittikten sonra hızla düşer ve postoperatif 1. günde pik düzeyinin oldukça altına iner. (31, 32).

2.8.3. Sistemler Üzerine Etkisi

2.8.3.1 Kardiyovasküler Sisteme Etkisi

Sevofluran, diğer anestezikler gibi kardiyovasküler sistemde depresyona yol açar. Doza bağlı olarak kan basıncını düşürür. Bu azalma izofluran ile benzer, halotan ve enflurandan anlamlı olarak daha azdır. 1,2 MAC'da ortalama arter basıncında %30 azalma oluşturur (33).

İnhalasyon indüksiyonu sırasında kalp hızı ve kan basıncında halotana göre stabil bir durum oluşturur. 1 MAC üzerindeki dozlarda izofluran gibi taşikardi yapmaz (34).

Halotan ve enflurandan farklı ve izofluran ile benzer olarak myokardın katekolaminlere olan duyarlılığını değiştirmez (35).

Kardiyak outputu 1,2 MAC'da değiştirmezken 2 MAC düzeyinde düşürür. MAC'ın artışı ile periferik rezistans belirgin ve progresif olarak azalır. Sevofluran diğer inhalasyon ajanlarında olduğu gibi barorefleks fonksiyonunu azaltır (33).

Sevofluranın hepatik, renal ve serebral kan akımına etkisi izoflurana benzer. Koroner arterlerde izoflurana göre daha az vazodilatasyon yapmakta ve koroner steal sendromuna neden olmamaktadır (34).

2.8.3.2. Solunum Sistemine Etkisi

Doza bağlı olarak solunumu deprese eder. Anestezi derinliği arttıkça, tidal volüm azalır ve PaCO₂ (parsiyel arteriyel karbondioksit basıncı) yükselir (36).

Solunumu deprese edici etkisi halotandan daha belirgin, izofluranla benzer şekildedir (37).

Sevofluranın hava yollarına iritan etkisi diğer ajanlarla karşılaştırıldığında önemsenmeyecek kadar azdır. Öksürük refleksine neden olmaz (38, 39).

Doza bağılı olarak bronkospazmı azaltır. Bronkospazmı azaltıcı etkisi izofluran ile benzerdir (22).

2.8.3.3 Santral Sinir Sistemine Etkisi

Diğer inhalasyon ajanları gibi sevofluran da doza bağılı olarak serebrovasküler rezistansı düşürür. İntrakraniyal basıncı artırır. Serebral metabolizmayı dolayısıyla oksijen ihtiyacını azaltır (40).

Sevofluran anestezisi sırasında, serebral kan akımı (CBF), arteriyel karbondioksit basıncındaki artışa paralel olarak artar. (40, 41).

EEG üzerine olan etkileri desfluran ve izoflurana benzer. Hayvan çalışmalarında, sevofluranın 1 MAC ve üzerindeki değerlerde EEG'yi süprese ettiği gösterilmiştir. Sevofluran 0,5-1,5 MAC'da doza bağımlı olarak somatosensoriyal evok potansiyellerde süpresyon oluşturur (42).

2.8.3.4. Böbreklere Etkisi

Son yıllarda yapılan çalışmalarla bir inhalasyon ajanı ile nefrotoksisite oluşabilmesi için, o anestezi ajanının renal metabolizmaya uğraması gerektiği gösterilmiştir. İzofluran, enfluran ve sevofluran çok düşük oranda renal metabolizmaya uğrarlar. İnorganik flor düzeyinin 50 µm'ün üzerine çıkmasına karşılık, sevofluran anestezisinde nefrotoksisite görülmemesi; düşük kan/gaz ve yağ/gaz katsayılarına, genel metabolizma düşüklüğüne, böbrekte minimal deflorizasyona ve plazma inorganik flor yüksekliğinin daha kısa süre devam etmesine bağlanmıştır (26, 29, 31).

2.8.3.5. Karaciğere Etkisi

Anestezi ajanların hepatosellüler hasar mekanizmasının, hepatik biyotransformasyonla oluşan reaktif metabolitlerin, karaciğer makromoleküllerine bağlanarak immün cevap oluşturmaya bağlı olduğu kabul edilmektedir (12).

Sevofluran ile yapılan çok sayıda çalışmanın sonucuna göre, kendisi ve metabolik ürünleri hepatik hasar yapmamaktadır (43).

Hayvan deneylerinde 2 MAC altındaki değerlerde, iyi bir hepatik kan akımı sağladığı ve karaciğer oksijenizasyonunu devam ettirdiği gösterilmiştir (43)

2.8.3.6. Nöromüsküler Etkisi

Nöromüsküler kavşaktaki etkisi diğer inhalasyon ajanlarına benzer. Bir miktar kas gevşekliği sağlar. Nondepolarizan kas gevşetici ajanların etkisini halotana kıyasla daha fazla potansiyelize eder ve nöromüsküler blok süresini uzatır (44).

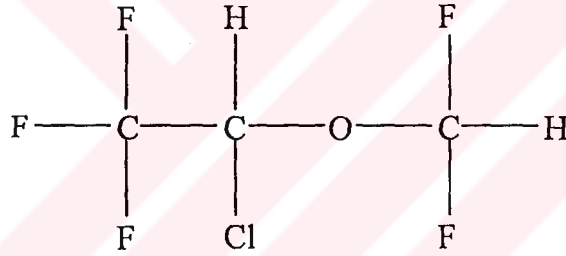
Yetişkin ve çocuklarda nöromusküler bloke edici ajan ilavesi olmaksızın trakeal entübasyon koşulları sağlayabilir (45, 46).

Bütün halojenli inhalasyon ajanları gibi sevofluran da malign hipertermiyi tetikleyebilir (47).

2.9. İZOFLURAN

Enfluranın izomeri olan bir metil etil eter olup, onun birçok özelliklerini taşır. İzofluran da 1965'te Terrell tarafından sentezlenmiş ve 1978'de klinik kullanımı başlamıştır (14).

Şekil 3: İzofluranın açık formülü;



1-kloro-2,2,2-trifloroetil diflorometil eter

2.9.1. Fiziksel Özellikleri

Renksiz, patlayıcı ve yanıcı olmayan, koruyucu içermeyen, kimyasal olarak stabil bir maddedir (Şekil 3). İzofluran ultraviyole ışığı ve soda lime ile bozulmayan, orta keskinlikte kokusu olan, metal ile reaksiyon vermeyen bir gazdır (6). Molekül ağırlığı 184,5 g, kaynama noktası 48,5 °C, özgül ağırlığı 1,5'tur. Buhar basıncı (20°C'de) 238 mmHg olup halotana yakındır. Bu nedenle bir halotan buharlaştırıcısı ile doğru yoğunluklar elde edilebilir (6).

MAC değeri erişkinlerde %100 oksijen içinde %1,15'tir (48). İzofluranın MAC değeri; yaşın ilerlemesiyle, vucut ısısının düşmesiyle ve gebelikte azalır (49, 50). Yenidoğan dönemi dışında izofluranın MAC değeri çocuklarda daha yüksektir. Kronik alkol alınması,

efedrin ve amfetaminler gibi merkezi sinir sisteminde katekolamin düzeylerini yükselten ilaçların kullanılması MAC değerini artırır (51).

Kan/gaz partiyon katsayısı 1,4, yağ/kan partiyon katsayısı 45, kas/kan partiyon katsayısı 4, beyin/kan partiyon katsayısı 2,6'dır. Bu değerler, halotan ve enfluranın partiyon katsayılarından düşük olduğundan, uyuma ve uyanma onlardan daha hızlıdır. Bu özellikler anestezi derinliğinin de daha iyi kontrol edilmesine olanak verir (6, 10).

İndüksiyon ve ayılma hızlıdır; ancak, hafif eter kokusunda olması inhalasyonu güçleştirebilir. Ayılma döneminde öksürme, sekresyon artışı ve huzursuzluk olabilir. Çocuklarda indüksiyon sırasında öksürük, laringospazm ve sekresyon artışına neden olabilir. Atropin premedikasyonu ve yoğunluğun yavaş yavaş artırılması ile bu sakınca ortadan kaldırılabilir. Düşük yoğunlukta sezaryan girişiminde kullanılabilir. Konvülsif etkisinin olmayışı, intrakranial basınç ve serebral perfüzyonun hiperventilasyonla stabil tutulabilmesi, uyarılmış sensorial yanıtlar ve serebral metabolizmanın korunması, kontrollü hipotansiyon sağlayabilmesi gibi nedenlerle, inhalasyon anestezikleri içinde nöroanestezi için tercih edilen ilaçtır (6).

2.9.2. Metabolizma

Oldukça stabildir, ancak %0.2' si metabolize olur ve üriner metabolitler olarak atılır. 2-3 MAC/saat sonunda plazma flor düzeyi 2-3 mmol/l'dir. Bütün bu özellikler, izoflurana akut veya kronik toksisite yönünden diğer ajanlara göre daha güvenilir bir nitelik kazandırmaktadır. Uzun süreli veya tekrarlanan uygulamaları renal hasara neden olmaz ve böbrek hastalığı olanlarda kullanılabilir. Çok az metabolize olması ve molekülünün stabil olması nedeniyle hepatotoksik etkisi olmayacağı belirtilmektedir (6).

2.9.3. Sistemler Üzerine Etkisi

2.9.3.1. Kardiyovasküler Sisteme Etkisi

İzofluran doza bağlı olarak myokardın kontraktilesini deprese eder (52). Ancak bu etki halotandan azdır. Ventriküler iletimi deprese etmez; bu nedenle katekolaminlerin endojen veya ekzojen olarak arttığı durumlarda myokardın sensitizasyonu halotan ve enflurana göre çok daha azdır (6).

İzofluran potent hipotansif bir ajandır. Sistemik vasküler dirençteki düşme ile kan basıncını düşürebilir (53). Kardiak autputa etkisi önemsizdir (54). Kardiak autputa etkileri açısından volatil anestezikler halotan > izofluran = sevofluran şeklinde sıralanabilir. Eşdeğer MAC değerlerinde diğer volatil anesteziklere oranla izofluran ile kardiak autput daha iyi korunurken, sistemik vasküler rezistanstaki düşüş daha belirgin olmaktadır. İzofluranın pulmoner vasküler rezistans üzerine olan etkisi minimaldir (55).

İzofluran potent bir koroner vazodilatatördür. Ancak esas olarak proksimal arterlerde değil de distal arteriollerde genişleme yaptığı için bu etkinin koroner arter hastalarında zararlı olabileceği belirtilmektedir. Koroner çalma fenomeni olarak da ifade edilen bu etki, koroner kan akımının hem yüzeysel hem de derinlik (epi, miyo ve endokard katları) yönünden dağılımındaki değişikliğin sonucudur. İzofluranın koroner kalp hastalarında kullanımının güvenilirliğinde görüş birliği yoktur (56).

2.9.3.2. Solunum Sistemine Etkisi

Solunum depresyonu yapıcı etkisi halotan ve enfluran arasındadır. Bronkodilatatör etkisi ile birlikte aritmi yapıcı etkisi olmayışı astmatik hastalarda tercih nedenidir. Gerekğinde aminofilin ve β_2 agonistlerde birlikte verilebilir (57).

İzofluran spontan soluyan hastada tidal volümü ve dakika ventilasyonunu azaltırken, solunum hızında artışa neden olur. Genel anestezi altındaki hastalarda bronkospazm gibi solunum problemleri oldukça sık ortaya çıktığı için izofluranın bronkodilatatör etkisinin oldukça önemli olduğu görülmektedir (58).

İzofluran doza bağımlı olarak solunumu deprese ederek PaCO_2 'yi artırır, tidal volümü azaltır. Cerrahi uyarı ile solunum sayısı artarak PaCO_2 düşer. Hipoksik pulmoner vazokonstrüksiyonu enaz inhibe eden volatil anesteziiktir. Keskin kokusu ile öksürük, laringospazm, sekresyon artışına neden olabilir (59).

2.9.3.3. Santral Sinir Sistemine Etkisi

Serebral oksijen tüketimini azaltır. Yüksek yoğunluklarda serebral kan akımını, dolayısı ile intrakranial basıncı artırır. Ancak bu etki halotanınkinden daha az olup, yer tutan lezyon varlığında bile hiperventilasyonla kontrol edilebilir (6). İntrakranial basınç artışı olan vakalarda izofluranın kullanım üstünlüğü vardır (60). 1 MAC altında izofluran kullanımı ile serebral kan akımı değişmemektedir (61).

2.9.3.4. Böbreklere Etkisi

İzofluran doza bağlı olarak böbrek kan akımını ve glomerüler filtrasyon hızını minimal düzeyde etkilemekte ise de bu etkiler postoperatif dönemde çok çabuk ortadan kalkmaktadır (62).

2.9.3.5. Karaciğere Etkisi

Hepatotoksik etkisi yoktur (63). Karaciğer kan akımına önemli bir etkisi yoktur (64).

2.9.3.6. Nöromusküler Etkisi

Kas tonusunu deprese eder. Nondepolarizan kas gevşetici etkisini potansiyalize eder (65).

3. MATERYAL VE METOD

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı laboratuvarında *P. aeruginosa* (ATCC 27853), *E. coli* (ATCC 25922) suşları, eosin methylene blue agara (Oxoid-England), *S. aureus* (ATCC 25923) suşu ise, %5 kanlı agara (Oxoid-England) ekildi. Kültürler 37°C'de 24 saatlik inkübasyona bırakıldı. Inkübasyon sonunda bu kültürlerden alınan mikroorganizmalar tekrar 0.5 McFarland yoğunlukta olacak şekilde 4 ml buyyon içine ekildi. Buyyonlar *P. aeruginosa* 1 saat, *P. aeruginosa* 2 saat, *P. aeruginosa* 3 saat, *P. aeruginosa* 4 saat, *S. aureus* 1 saat, *S. aureus* 2 saat, *S. aureus* 3 saat, *S. aureus* 4 saat, *E. coli* 1 saat, *E. coli* 2 saat, *E. coli* 3 saat, *E. coli* 4 saat şeklinde numaralandırılarak her bir mikroorganizmayı içeren buyyondan dörder adet alındı.

Buyyon içindeki mikroorganizmaların ışık kırıcılığı Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı laboratuvarında spektrofotometre ile [UV-1601 spectrophotometer, Shimadzu, Japan] 450 nm dalga boyunda okundu (66, 67). Bu değerler giriş mikroorganizma yoğunluk değeri olarak kaydedildi.

Anestezi cihazının (Dräger SA 2, Drägerwerk-AG, Lübeck, Germany) gerekli parçaları steril edildi. Steril ekspiriyum ve inspiriyum solunum devreleri (1,5 m) uç kısımlarında steril bakteri filtreleri olacak şekilde anestezi cihazına takıldı. İçi boşaltılarak steril edilmiş sodalime kanisteri (Jumbo Hundred, AMS, Türkiye) inspiriyum ve ekspiriyum devrelerinin ucuna bağlandı. Kanisterin rezervuar balonu bağlanan kısmına 3 litrelik steril anestezi balonu direkt bağlandı. Boş kanisterin içine *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *E. coli* mikroorganizmalarını içeren buyyonlar dörder adet dik ve ağızları açık olarak yerleştirildi. Anestezi cihazı tidal volüm 700 ml, solunum sayısı 12/dakika olacak şekilde otomatik ventilasyona ayarlandı. Gaz akımı 5 litre/dakika olacak şekilde, Oksijen %50 konsantrasyonda kuru hava ile karıştırılarak ayarlandı. Gaz monitörü olarak kapnograf (CSI Criticare Systems Inc., USA) kullanıldı. Monitör sensörü buyyonların bulunduğu sodalime kanisterindeki inspiriyum yoluna takıldı.

Anestezi cihazına yerleştirilen mikroorganizmalar 1 MAC volatil anesteziğe 1 saat maruz bırakıldıktan sonra, *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *E. coli* buyyonlarının 1 saat şeklinde numaralandırılanlar alınarak spektrofotometrede ışık kırıcılıkları tekrar okundu. Bu değerler birinci saat mikroorganizma çıkış değeri olarak kaydedildi.

Aynı şekilde 1 MAC volatil anesteziğe iki saat maruz bıraktıktan sonra, *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *E. coli* buyyonlarının iki saat şeklinde numaralandırılanları alınarak

spektrofotometrede ışık kırıcılıkları tekrar okundu. Bu değerler ikinci saat mikroorganizma çıkış değeri olarak kaydedildi.

Daha sonra 1 MAC volatil anesteziğe üç saat maruz bırakılan, *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *E. coli* buyyonlarının üç saat şeklinde numaralandırılanları alınarak spektrofotometrede ışık kırıcılıkları okundu. Bu değerler üçüncü saat mikroorganizma çıkış değeri olarak kaydedildi.

Son olarak 1 MAC volatil anesteziğe dört saat maruz bırakılan, *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *E. coli* buyyonlarının dört saat şeklinde numaralandırılanları alınarak spektrofotometrede ışık kırıcılıkları okundu. Bu değerlerde dördüncü saat mikroorganizma çıkış değeri olarak kaydedildi.

Tüm bu işlemler 1 MAC'da her bir volatil anestezik için üç kez tekrarlandı. İki MAC'da her bir volatil anestezik için de aynı işlemler üçer kez yapıldı.

Volatil anestezik konsantrasyonları ise şöyleydi: halotan 1 MAC; %0,76, 2 MAC; %1,52, izofluran 1 MAC; %1,15, 2 MAC; %2,3 ve sevofluran; 1MAC %2,1, 2MAC; %4,2.

Kontrol grubu için aynı şekilde numaralandırılan *P. aeruginosa*, *S. aureus* ve *E. coli* buyyonları kullanıldı. Bu buyyonlar volatil anestezik olmadan aynı işlemlere tabi tutuldu.

Her bir bakteri için kontrol grubu, 1MAC halotan grubu, 2 MAC halotan grubu, 1MAC izofluran grubu, 2 MAC izofluran grubu, 1MAC sevofluran grubu, 2 MAC sevofluran grubu olarak yedi grup oluşturuldu.

Her bakteri türü için, başlangıç değerinin 1, 2, 3 ve 4 saat sonunda gösterdiği değişim yüzdesi ile kontrol gurubunun aynı saatler sonunda gösterdiği değişim yüzdesi arasında istatistiksel değerlendirme yapıldı.

Çalışma sonunda elde edilen veriler SPSS 10.0 for Windows istatistik paket programı ile değerlendirildi. Gruplar arası istatistiksel değerlendirilmede tek yönlü varyans analizi ve tukey HSD testi kullanılarak $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. *P. aeruginosa* bulguları

P. aeruginosa volatil anestezik olmadan, üç kez, 1, 2, 3 ve 4 saat süreyle, % 50 O₂'li ortamda, buyyon içinde, anestezi cihazında üremesi için bekletildi. Buradan elde edilen veriler volatil anesteziğe maruz bırakılan *P. aeruginosa* grupları için kontrol değeri olarak kullanıldı (Tablo I.1).

Tablo: I.1. *P. aeruginosa* kontrol grubu bulguları

Zaman	Örnek No	Giriş	Çıkış	%Değişim	Ort.%Değ.
1.SAAT	1	0,206	0,239	16	19,33±3,06
	2	0,168	0,205	22	
	3	0,277	0,332	20	
2.SAAT	1	0,209	0,284	36	33,00±2,65
	2	0,288	0,381	32	
	3	0,291	0,381	31	
3.SAAT	1	0,165	0,301	82	79,33±2,52
	2	0,211	0,378	79	
	3	0,267	0,473	77	
4.SAAT	1	0,195	0,369	89	91,00±4,36
	2	0,207	0,389	88	
	3	0,181	0,355	96	

Ort. % Değ.: Ortalama % değişim (± SD)

4.1.1. *P. aeruginosa* halotan grubu bulguları

Bir MAC halotana, 1, 2, 3 ve 4 saat süreyle maruz bırakılan *P. aeruginosa* ile elde edilen değerler (Tablo I.2), *P. aeruginosa* kontrol grubu değerleri (Tablo I.1) ile karşılaştırıldı. Bir MAC halotan, *P. aeruginosa*'nın üreme hızını birinci, ikinci, üçüncü ve dördüncü saatlerde kontrole göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde inhibe etti ($p<0,05$).

P. aeruginosa 2 MAC halotana 1, 2, 3 ve 4 saat süreyle maruz bırakıldığında elde edilen değerler (tablo I.3), *P. aeruginosa* kontrol grubu değerleri (tablo I.1) ile karşılaştırıldı. İki MAC halotan, *P. aeruginosa*'nın üreme hızını birinci, ikinci, üçüncü ve dördüncü saatlerde kontrole göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde inhibe etti. ($p<0,05$).

Sonuçta halotan hem 1 MAC, hem de 2 MAC'da *P. aeruginosa*'nın üreme hızı üzerine birinci, ikinci, üçüncü ve dördüncü saatlerde inhibe edici etki gösterdi.

Tablo: I.2. *P. aeruginosa* 1 MAC halotan grubu bulguları

Zaman	Örnek No	Giriş	Çıkış	% Değişim	Ort.%Değ.
1.SAAT	1	0,288	0,297	3	5,33±2,52*
	2	0,221	0,237	8	
	3	0,206	0,216	5	
2.SAAT	1	0,226	0,239	6	7,67±1,53*
	2	0,161	0,175	9	
	3	0,231	0,249	8	
3.SAAT	1	0,211	0,276	31	23,67±6,35*
	2	0,153	0,184	20	
	3	0,168	0,202	20	
4.SAAT	1	0,213	0,324	52	64,67±11,68*
	2	0,179	0,313	75	
	3	0,167	0,279	67	

Ort. % Değ.: Ortalama % değişim ($\pm$ SD) *: $p<0,05$ (kontrol grubuna göre)

Tablo: I.3. *P. aeruginosa* 2 MAC halotan grubu bulguları

Zaman	Örnek No	Giriş	Çıkış	%Değişim	Ort.%Değ.
1.SAAT	1	0,167	0,179	7	6,67±1,53*
	2	0,176	0,185	5	
	3	0,158	0,171	8	
2.SAAT	1	0,191	0,219	15	13,00±2,65*
	2	0,166	0,189	14	
	3	0,161	0,177	10	
3.SAAT	1	0,202	0,232	15	17,33±2,08*
	2	0,189	0,225	19	
	3	0,192	0,227	18	
4.SAAT	1	0,166	0,186	12	11,00±1,00*
	2	0,163	0,181	11	
	3	0,208	0,229	10	

Ort. % Değ.: Ortalama % değişim ($\pm$ SD) *: $p<0,05$ (kontrol grubuna göre)

4.1.2. *P. aeruginosa* izofluran grubu bulguları

P. aeruginosa 1 MAC izoflurana 1, 2, 3 ve 4 saat süreyle maruz bırakıldığında elde edilen değerler (tablo I.4), *P. aeruginosa* kontrol grubu değerleri (tablo I.1) ile karşılaştırıldı. Bir MAC izofluran, *P. aeruginosa*'nın üreme hızını birinci, üçüncü ve dördüncü saatlerde kontrole göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde inhibe etti ($p<0,05$). Bir MAC izofluran *P. aeruginosa*'nın üreme hızını İkinci saatte istatistiksel olarak anlamlı şekilde inhibe etmedi ($p>0,05$).

P. aeruginosa 2 MAC izoflurana 1, 2, 3 ve 4 saat süreyle maruz bırakıldığında elde edilen değerler (tablo I.5), *P. aeruginosa* kontrol grubu değerleri (tablo I.1) ile karşılaştırıldı. İki MAC izofluran, *P. aeruginosa*'nın üreme hızını birinci, üçüncü ve dördüncü saatlerde kontrole göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde inhibe etti ($p<0,05$). İki MAC izofluran *P. aeruginosa*'nın üreme hızını ikinci saatte inhibe etmedi.

İzofluran 2 MAC'da ikinci saatte *P. aeruginosa*'nın üreme hızını inhibe etmedi. Bir MAC ve 2 MAC'da diğer sürelerde *P. aeruginosa*'nın üreme hızını inhibe etti.

Tablo: I.4. *P. aeruginosa* 1 MAC izofluran grubu bulguları

Zaman	Örnek No	Giriş	Çıkış	%Değişim	Ort.%Değ.
1.SAAT	1	0,233	0,268	15	12,33±2,31*
	2	0,161	0,179	11	
	3	0,318	0,353	11	
2.SAAT	1	0,193	0,239	24	27,67±3,21
	2	0,182	0,237	30	
	3	0,283	0,365	29	
3.SAAT	1	0,171	0,217	27	30,67±3,51*
	2	0,151	0,198	31	
	3	0,291	0,389	34	
4.SAAT	1	0,181	0,311	72	73,00±1,73*
	2	0,219	0,377	72	
	3	0,206	0,361	75	

Ort. % Değ.: Ortalama % değişim ($\pm$ SD) *: $p<0,05$ (kontrol grubuna göre)

Tablo: I.5. *P. aeruginosa* 2MAC izofluran grubu bulguları

Zaman	Örnek No	Giriş	Çıkış	%Değişim	Ort.%Değ.
1.SAAT	1	0,323	0,362	12	12,33±1,53*
	2	0,361	0,401	11	
	3	0,228	0,259	14	
2.SAAT	1	0,263	0,347	32	34,67±9,29
	2	0,368	0,534	45	
	3	0,211	0,268	27	
3.SAAT	1	0,271	0,401	48	56,00±7,55*
	2	0,247	0,388	57	
	3	0,219	0,357	63	
4.SAAT	1	0,226	0,389	72	69,33±2,52*
	2	0,308	0,521	69	
	3	0,221	0,396	67	

Ort. % Değ.: Ortalama % değişim (± SD) *: $p<0,05$ (kontrol grubuna göre)

4.1.3. *P. aeruginosa* sevofluran grubu bulguları

P. aeruginosa 1 MAC sevoflurana 1, 2, 3 ve 4 saat süreyle maruz bırakıldığında elde edilen değerler (tablo I.6), *P. aeruginosa* kontrol grubu değerleri (tablo I.1) ile karşılaştırıldı. Bir MAC sevofluran, *P. aeruginosa*'nın üreme hızını birinci, ikinci, üçüncü ve dördüncü saatlerde kontrole göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde inhibe etti. ($p<0,05$).

P. aeruginosa 2 MAC sevoflurana 1, 2, 3 ve 4 saat süreyle maruz bırakıldığında elde edilen değerler (tablo I.7), *P. aeruginosa* kontrol grubu değerleri (tablo I.1) ile karşılaştırıldı. İki MAC sevofluran, *P. aeruginosa*'nın üreme hızını birinci, ikinci, üçüncü ve dördüncü saatlerde kontrole göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde inhibe etti ($p<0,05$).

Sevofluran *P. aeruginosa*'nın üreme hızını 1 ve 2 MAC'da birinci, ikinci, üçüncü ve dördüncü saatlerde inhibe etti.

Tablo: I.6. *P. aeruginosa* 1 MAC sevofluran grubu bulguları

Zaman	Örnek No	Giriş	Çıkış	%Değişim	Ort.%Değ.
1.SAAT	1	0,382	0,421	10	8,67±2,31*
	2	0,186	0,197	6	
	3	0,211	0,232	10	
2.SAAT	1	0,373	0,418	12	15,67±3,21*
	2	0,241	0,282	17	
	3	0,188	0,222	18	
3.SAAT	1	0,348	0,456	31	33,33±3,21*
	2	0,191	0,262	37	
	3	0,172	0,227	32	
4.SAAT	1	0,353	0,512	45	50,67±6,66*
	2	0,229	0,341	49	
	3	0,198	0,313	58	

Ort % Değ.: Ortalama % değişim (± SD) *: p<0,05 (kontrol grubuna göre)

Tablo: I.7. *P. aeruginosa* 2 MAC sevofluran grubu bulguları

Zaman	Örnek No	Giriş	Çıkış	%Değişim	Ort.%Değ.
1.SAAT	1	0,156	0,172	10	11,33±1,15*
	2	0,204	0,228	12	
	3	0,297	0,333	12	
2.SAAT	1	0,175	0,201	15	17,00±2,00*
	2	0,157	0,184	17	
	3	0,367	0,437	19	
3.SAAT	1	0,174	0,189	9	10,00±1,00*
	2	0,177	0,196	11	
	3	0,348	0,383	10	
4.SAAT	1	0,224	0,246	10	10,67±4,04*
	2	0,185	0,213	15	
	3	0,231	0,247	7	

Ort. % Değ.: Ortalama % değişim (± SD) *: p<0,05 (kontrol grubuna göre)

4.2. *S. aureus* bulguları

S. aureus volatil anestezi olmadan üç kez, 1, 2, 3 ve 4 saat süreyle, % 50 O₂'li ortamda, anestezi cihazında üremesi için bekletildi. Elde edilen veriler volatil anesteziye maruz bırakılan *S. aureus* grupları için kontrol değeri olarak kullanıldı (Tablo II.1).

Tablo: II.1. *S. aureus* kontrol grubu bulguları

Zaman	Örnek No	Giriş	Çıkış	%Değişim	Ort.%Değ.
1.SAAT	1	0,331	0,414	25	27,67±2,31
	2	0,221	0,285	29	
	3	0,264	0,341	29	
2.SAAT	1	0,201	0,255	27	26,67±3,51
	2	0,311	0,383	23	
	3	0,291	0,378	30	
3.SAAT	1	0,222	0,357	61	53,67±7,51
	2	0,366	0,534	46	
	3	0,267	0,411	54	
4.SAAT	1	0,259	0,502	94	95,00±4,58
	2	0,318	0,607	91	
	3	0,318	0,636	100	

Ort. % Değ.: Ortalama % değişim (± SD)

4.2.1. *S. aureus* halotan grubu bulguları

Bir MAC halotana üç kez, 1, 2, 3 ve 4 saat süreyle, maruz bırakılan *S. aureus*'un % değişim değerleri (tablo II.2), *S. aureus*'un kontrol grubu değerleri (tablo II.1) ile karşılaştırıldı. Bir MAC halotan *S. aureus*'un üreme hızını birinci, ikinci, üçüncü ve dördüncü saatlerde kontrole göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde inhibe etti ($p<0,05$).

S. aureus 2 MAC halotana 1, 2, 3 ve 4 saat süreyle maruz bırakıldığında elde edilen değerler (tablo II.3), *S. aureus*'un kontrol grubu değerleri (tablo II.1) ile karşılaştırıldı. İki MAC halotan *S. aureus*'un üreme hızını üçüncü ve dördüncü saatlerde kontrole göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde inhibe etti ($p<0,05$). İki MAC halotanın *S. aureus*'un üreme hızı üzerine birinci ve ikinci saatlerde gösterdiği inhibitör etki istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$).

Tablo: II.2. *S. aureus* 1 MAC halotan grubu bulguları

Zaman	Örnek No	Giriş	Çıkış	%Değişim	Ort.%Değ.
1.SAAT	1	0,212	209	-1	2,67±4,73*
	2	0,175	177	1	
	3	0,259	279	8	
2.SAAT	1	0,164	0,166	1	3,67±3,06*
	2	0,172	0,184	7	
	3	0,252	0,259	3	
3.SAAT	1	0,207	0,234	13	11,33±1,53*
	2	0,204	0,226	11	
	3	0,238	0,262	10	
4.SAAT	1	0,217	0,302	39	38,33±5,03*
	2	0,195	0,259	33	
	3	0,215	0,307	43	

Ort. % Değ.: Ortalama % değişim (± SD) *: p<0,05 (kontrol grubuna göre)

Tablo: II.3. *S. aureus* 2 MAC halotan grubu bulguları

Zaman	Örnek No	Giriş	Çıkış	%Değişim	Ort.%Değ.
1.SAAT	1	0,188	0,224	19	19,67±2,08
	2	0,179	0,218	22	
	3	0,191	0,225	18	
2.SAAT	1	0,159	0,199	25	22,00±6,08
	2	0,165	0,189	15	
	3	0,174	0,219	26	
3.SAAT	1	0,208	0,243	17	20,00±3,61*
	2	0,175	0,217	24	
	3	0,187	0,223	19	
4.SAAT	1	0,231	0,271	17	20,33±3,06*
	2	0,198	0,239	21	
	3	0,153	0,188	23	

Ort. % Değ.: Ortalama % değişim (± SD) *: p<0,05 (kontrol grubuna göre)

4.2.2. *S. aureus* izofluran grubu bulguları

S. aureus 1 MAC izoflurana 1, 2, 3 ve 4 saat süreyle, maruz bırakıldığında elde edilen değerler (tablo II.4), *S. aureus*'un kontrol grubu değerleri (tablo II.1) ile karşılaştırıldı. Bir MAC izofluran *S. aureus*'un üreme hızını ikinci saatte kontrole göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde inhibe etti ($p<0,05$). Birinci, üçüncü, dördüncü saatlerde izofluran *S. aureus*'un üreme hızını kontrole göre inhibe etmedi.

S. aureus 2 MAC izoflurana 1, 2, 3 ve 4 saat süreyle maruz bırakıldığında elde edilen değerler (tablo II.5), *S. aureus*'un kontrol grubu değerleri (tablo II.1) ile karşılaştırıldı. İki MAC izofluran *S. aureus*'un üreme hızı üzerine birinci, ikinci, üçüncü, dördüncü saatlerde kontrole göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde inhibitör etki gösterdi ($p<0,05$).

İzofluran 2 MAC'da *S. aureus*'un üreme hızını bütün saatler sonunda inhibe ederken, 1 MAC'da sadece ikinci saat sonunda inhibe etmektedir. Bir MAC'da birinci, üçüncü ve dördüncü saatlerde *S. aureus*'un üreme hızını inhibe etmedi.

Tablo: II.4. *S. aureus* 1 MAC izofluran grubu bulguları

Zaman	Örnek No	Giriş	Çıkış	%Değişim	Ort.%Değ.
1.SAAT	1	0,381	0,526	38	28,67±8,14
	2	0,282	0,353	25	
	3	0,196	0,241	23	
2.SAAT	1	0,247	0,284	15	16,67±1,53*
	2	0,324	0,379	17	
	3	0,164	0,194	18	
3.SAAT	1	0,296	0,559	89	80,67±8,02
	2	0,307	0,531	73	
	3	0,227	0,409	80	
4.SAAT	1	0,319	0,705	121	103,67±15,82
	2	0,371	0,705	90	
	3	0,203	0,406	100	

Ort. % Değ.: Ortalama % değişim ($\pm$ SD) *: $p<0,05$ (kontrol grubuna göre)

Tablo: II.5. *S. aureus* 2 MAC izofluran grubu bulguları

Zaman	Örnek No	Giriş	Çıkış	%Değişim	Ort.%Değ.
1.SAAT	1	0,383	0,425	11	10,67±0,58*
	2	0,551	0,612	11	
	3	0,345	0,379	10	
2.SAAT	1	0,379	0,432	14	12,00±1,73*
	2	0,239	0,265	11	
	3	0,331	0,367	11	
3.SAAT	1	0,252	0,279	11	15,67±5,69*
	2	0,573	0,653	14	
	3	0,232	0,283	22	
4.SAAT	1	0,272	0,316	16	19,67±4,04*
	2	0,381	0,453	19	
	3	0,328	0,407	24	

Ort. % Değ.: Ortalama % değişim (± SD) *: p<0,05 (kontrol grubuna göre)

4.2.3. *S. aureus* sevofluran grubu bulguları

S. aureus sevoflurana 1MAC ve 2 MAC’da bir, iki, üç ve dört saat süreyle maruz bırakıldı. Bir MAC sevofluran ile elde edilen sonuçlar (tablo II.6) ve 2 MAC sevofluran ile elde edilen sonuçlar (tablo II.7), *S. aureus* kontrol grubu verileri (tablo II.1) ile karşılaştırıldı. Sevofluran 1 MAC’da birinci saatte, 2 MAC’da birinci, ikinci, üçüncü ve dördüncü saatlerde *S. aureus*’un üreme hızını kontrole göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde inhibe etti (p<0,05). Sevofluran 1 MAC’da *S. aureus*’un üreme hızını ikinci, üçüncü ve dördüncü saatlerde inhibe etmedi.

Tablo: II.6. *S. aureus* 1 MAC sevofluran grubu bulguları

Zaman	Örnek No	Giriş	Çıkış	%Değişim	Ort.%Değ.
1.SAAT	1	0,402	0,431	7	4,67±2,52*
	2	0,291	0,307	5	
	3	0,225	0,229	2	
2.SAAT	1	0,435	0,596	37	33,67±3,51
	2	0,356	0,463	30	
	3	0,226	0,303	34	
3.SAAT	1	0,412	0,643	56	62,00±7,94
	2	0,268	0,458	71	
	3	0,243	0,386	59	
4.SAAT	1	0,415	0,901	117	100,67±16,01
	2	0,278	0,514	85	
	3	0,221	0,442	100	

Ort. % Değ.: Ortalama % değişim (± SD) *: p<0,05 (kontrol grubuna göre)

Tablo: II.7. *S. aureus* 2 MAC sevofluran grubu bulguları

Zaman	Örnek No	Giriş	Çıkış	%Değişim	Ort.%Değ.
1.SAAT	1	0,181	0,185	2	0,33±2,08*
	2	0,186	0,188	1	
	3	0,196	0,192	-2	
2.SAAT	1	0,198	0,214	8	7,33±1,15*
	2	0,165	0,178	8	
	3	0,343	0,364	6	
3.SAAT	1	0,174	0,184	6	5,00±1,73*
	2	0,155	0,159	3	
	3	0,353	0,374	6	
4.SAAT	1	0,191	0,275	44	37,00±6,08*
	2	0,177	0,235	33	
	3	0,291	0,389	34	

Ort. % Değ.: Ortalama % değişim ($\pm$ SD) *: $p<0,05$ (kontrol grubuna göre)

4.3. *E. coli* bulguları

E. coli volatil anestezi olmadan üç kez 1, 2, 3 ve 4 saat süreyle % 50 O₂'li ortamda anestezi cihazında üremesi için bekletildi. Buradan elde edilen değerler volatil anesteziye maruz bırakılan *E. coli* grupları için kontrol değeri olarak kullanıldı (Tablo III.1).

Tablo: III.1. *E. coli* kontrol grubu bulguları

Zaman	Örnek No	Giriş	Çıkış	%Değişim	Ort.%Değ.
1.SAAT	1	0,214	0,246	15	14,67±3,51
	2	0,202	0,224	11	
	3	0,228	0,269	18	
2.SAAT	1	0,166	0,194	17	20,33±4,16
	2	0,208	0,261	25	
	3	0,241	0,287	19	
3.SAAT	1	0,187	0,245	31	32,67±1,53
	2	0,201	0,267	33	
	3	0,276	0,369	34	
4.SAAT	1	0,182	0,269	48	54,00±6,56
	2	0,231	0,353	53	
	3	0,278	0,448	61	

Ort. % Değ.: Ortalama % değişim ($\pm$ SD)

4.3.1. *E. coli* halotan grubu bulguları

E. coli halotana 1 MAC ve 2 MAC'da üçer kez, bir, iki, üç ve dört saat süreyle maruz bırakıldı. Bir MAC halotan ile elde edilen sonuçlar (tablo III.2) ve 2 MAC halotan ile elde edilen sonuçlar (tablo III.3), *E. coli* kontrol grubu verileri (tablo III.1) ile karşılaştırıldı.

Halotan 1 MAC'da ikinci, üçüncü ve dördüncü saatte 2 MAC'da birinci, ikinci, üçüncü ve dördüncü saatlerde *E. coli*'nin üreme hızını kontrole göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde inhibe etti ($p<0,05$). Bir MAC'da birinci saatteki *E. coli*'nin üreme hızını inhibe etmesi istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$).

Tablo: III.2. *E. coli* 1 MAC halotan grubu bulguları

Zaman	Örnek No	Giriş	Çıkış	%Değişim	Ort.%Değ.
1.SAAT	1	0,241	0,265	10	11,33±1,15
	2	0,171	0,191	12	
	3	0,242	0,271	12	
2.SAAT	1	0,284	0,293	3	4,00±2,65*
	2	0,181	0,194	7	
	3	0,225	0,229	2	
3.SAAT	1	0,227	0,243	7	5,67±1,15*
	2	0,186	0,195	5	
	3	0,238	0,249	5	
4.SAAT	1	0,181	0,194	7	5,00±2,00*
	2	0,172	0,177	3	
	3	0,211	0,222	5	

Ort. % Değ.: Ortalama % değişim ($\pm$ SD) *: $p<0,05$ (kontrol grubuna göre)

Tablo: III.3. *E. coli* 2 MAC halotan grubu bulguları

Zaman	Örnek No	Giriş	Çıkış	%Değişim	Ort.%Değ.
1.SAAT	1	0,221	0,223	1	0,33±2,08*
	2	0,195	0,191	-2	
	3	0,178	0,182	2	
2.SAAT	1	0,201	0,227	13	9,33±5,51*
	2	0,191	0,214	12	
	3	0,186	0,192	3	
3.SAAT	1	0,198	0,204	3	3,33±1,53*
	2	0,242	0,247	2	
	3	0,156	0,164	5	
4.SAAT	1	0,224	0,233	4	3,67±0,58*
	2	0,255	0,265	4	
	3	0,205	0,211	3	

Ort. % Değ.: Ortalama % değişim ($\pm$ SD) *: $p<0,05$ (kontrol grubuna göre)

4.3.2. *E. coli* izofluran grubu bulguları

E. coli izoflurana 1 MAC ve 2 MAC'da bir, iki, üç ve dört saat süreyle, maruz bırakıldı. Bir MAC izofluran ile elde edilen sonuçlar (tablo III.4) ve 2 MAC izofluran ile elde edilen sonuçlar (tablo III.5), *E. coli* kontrol grubu sonuçları (tablo III.1) ile karşılaştırıldı.

İzofluran 1 MAC'da üçüncü ve dördüncü saatte, 2 MAC'da birinci, ikinci, üçüncü ve dördüncü saatlerde *E. coli*'nin üreme hızını kontrole göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde inhibe etti ($p<0,05$). Bir MAC'da birinci ve ikinci saatlerdeki *E. coli*'nin üreme hızını inhibe etmesi istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$).

Tablo: III.4. *E. coli* 1 MAC izofluran grubu bulguları

Zaman	Örnek No	Giriş	Çıkış	%Değişim	Ort.%Değ.
1.SAAT	1	0,195	0,216	11	10,33±3,06
	2	0,196	0,209	7	
	3	0,201	0,227	13	
2.SAAT	1	0,178	0,199	12	11,33±2,08
	2	0,176	0,192	9	
	3	0,206	0,233	13	
3.SAAT	1	0,153	0,161	5	10,67±5,13*
	2	0,164	0,184	12	
	3	0,302	0,347	15	
4.SAAT	1	0,217	0,245	13	16,33±3,51*
	2	0,206	0,247	20	
	3	0,193	0,224	16	

Ort. % Değ.: Ortalama % değişim ($\pm$ SD) *: $p<0,05$ (kontrol grubuna göre)

Tablo: III.5. *E. coli* 2 MAC izofluran grubu bulguları

Zaman	Örnek No	Giriş	Çıkış	%Değişim	Ort.%Değ.
1.SAAT	1	0,214	0,216	1	1,33±0,58*
	2	0,263	0,268	2	
	3	0,261	0,264	1	
2.SAAT	1	0,216	0,231	7	7,33±0,58*
	2	0,211	0,226	7	
	3	0,233	0,252	8	
3.SAAT	1	0,237	0,263	11	13,67±3,79*
	2	0,246	0,291	18	
	3	0,195	0,218	12	
4.SAAT	1	0,246	0,327	33	29,33±3,21*
	2	0,222	0,284	28	
	3	0,202	0,257	27	

Ort. % Değ.: Ortalama % değişim ($\pm$ SD) *: $p<0,05$ (kontrol grubuna göre)

4.3.3. *E. coli* sevofluran grubu bulguları

E. coli sevoflurana 1 MAC ve 2 MAC'da bir, iki, üç ve dört saat süreyle, maruz bırakıldı. Bir MAC sevofluran ile elde edilen sonuçlar (tablo III.6) ve 2 MAC sevofluran ile elde edilen sonuçlar (tablo III.7), *E. coli* kontrol grubu verileri (tablo III.1) ile karşılaştırıldı.

Sevofluran 1 ve 2 MAC'da birinci, ikinci, üçüncü ve dördüncü saatlerde *E. coli*'nin üreme hızını kontrole göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde inhibe etti ($p<0,05$).

Tablo: III.6. *E. coli* 1 MAC sevofluran grubu bulguları

Zaman	Örnek No	Giriş	Çıkış	%Değişim	Ort.%Değ.
1.SAAT	1	0,458	0,508	11	7,33±3,51*
	2	0,229	0,238	4	
	3	0,185	0,198	7	
2.SAAT	1	0,347	0,396	14	8,67±5,03*
	2	0,232	0,241	4	
	3	0,172	0,186	8	
3.SAAT	1	0,383	0,417	9	8,00±4,58*
	2	0,272	0,281	3	
	3	0,172	0,193	12	
4.SAAT	1	0,305	0,378	24	24,00±11,00*
	2	0,236	0,319	35	
	3	0,218	0,246	13	

Ort. % Değ.: Ortalama % değişim ($\pm$ SD) *: $p<0,05$ (kontrol grubuna göre)

Tablo: III.7. *E. coli* 2 MAC sevofluran grubu bulguları

Zaman	Örnek No	Giriş	Çıkış	%Değişim	Ort.%Değ.
1.SAAT	1	0,162	0,161	-1	0,33±2,31*
	2	0,187	0,185	-1	
	3	0,311	0,321	3	
2.SAAT	1	0,184	0,199	8	6,67±3,21*
	2	0,181	0,197	9	
	3	0,226	0,233	3	
3.SAAT	1	0,233	0,271	16	11,00±4,58*
	2	0,206	0,221	7	
	3	0,331	0,364	10	
4.SAAT	1	0,185	0,189	2	2,00±2,00*
	2	0,181	0,181	0	
	3	0,219	0,228	4	

Ort. % Değ.: Ortalama % değişim ($\pm$ SD) *: $p<0,05$ (kontrol grubuna göre)

V. TARTIŞMA VE SONUÇ

Günümüzde ameliyathanelerdeki hızlı sirkülasyon nedeniyle anestezi cihazı ve solunum devrelerinin sterilizasyonu tartışma konusu olmaktadır. Özellikle anestezi cihazının sterilizasyonundaki güçlüğün yanı sıra solunum devrelerinde tek kullanımlık malzeme kullanılması maliyetleri olağanüstü artırmaktadır. Daha önce yapılan invitro çalışmalarda bugün kullanmakta olduğumuz halotan ve izofluranın bakteri üremesine etkileri çalışılmıştır (2, 3, 67-74). Sevofluranla ilgili bu konuda çalışma mevcut değildir.

Gary ve arkadaşları (72), anestezi cihazı ve sistemlerinin bakteriyel kontaminasyon için önemli bir kaynak olup olmadığını, eğer kaynak ise bu durumun en iyi nasıl engelleneceğini araştırmışlardır. Hastaların anestezi cihazları ile nadiren kontamine olduğunu bulmuşlardır. Bunda anestezi gazlarının mikroorganizmaları harap etmesinin de katkısı olabileceğini savunmuşlardır. Bunun sonucunda, kauçuk tüpler, balonlar, y parçaları ve endotrakeal tüplerin rutin gaz sterilizasyonunun güvenlik için yeterli olduğunu savunmuşlardır. Bakteriyel filtre, tek kullanımlık devrelerin kullanımına gerek olmadığını öne sürmüşlerdir. Gary ve arkadaşları şu konulara da değinmişlerdir; anestezi cihazındaki sıcaklık ve nem oranı hasta sekresyonlarının evaporasyonuna engel olur. Hasta hava yolundan gelen damlacıklar yer çekimi etkisinden dolayı ekspiriyum kolunun alt kısmına çöker. Burada gerçekleşen evaporasyon bakterileri soğutarak metabolik fonksiyonlarını deprese eder. Anestezi devresindeki sıcaklık ve nem oranındaki değişikliklere bakteriler, özellikle de gram negatif bakteriler, çok duyarlıdır. Yüksek konsantrasyonda kullanılan oksijen, özellikle aneorop bakterilere olmak üzere, genelde tüm bakterilerin üremesi üzerine inhibitör etkiye sahiptir. Aynı zamanda alveolar makrofajlar üzerine de inhibitör etkileri vardır. Anestezi cihazındaki metalik iyonlardan krom, çinko ve bakır mikroorganizmalara toksiktir. Bu nedenle biz çalışmamızda kontrol gurubu oluşturarak, volatil anestezi ile aldığımız sonuçları, volatil anestezi kullanılmayan ancak yukarıda sayılan faktörlerle karşı karşıya bırakılan aynı suştaki bakterilerle karşılaştırdık.

DeneySEL koşullarda üzerinde en sık çalışılan mikroorganizmalar, nosokomiyal enfeksiyonlarda en fazla izole edilen suşlardır. Bu şekilde in vitro çalışmaların sonucunda, klinik uygulamalara yakın veriler elde etmek ve elde edilen sonuçları kullanarak klinikle ilgili yorum yapabilmek olasıdır. Biz bu çalışmada, postoperatif pnömoni vakalarından en sık izole edilen bakterilerden olan *P. aeruginosa*, *S. aureus* ve *E. coli* suşlarını kullandık (4).

Solid kültür ortamda yapılan çalışmalarda volatil anestezikler mikroorganizmaların üremeleri üzerine etkisiz bulunurken (68, 69), sıvı kültür ortamda yapılan çalışmalarda etkili bulunmuştur (2, 70). Bakterilerin üreme dönemleri en iyi şekilde sıvı besiyerinde izlenebilir. Sıvı ortamın içindeki hücreler yer değiştirebildiklerinden, besiyerinin tüm kaynaklarından faydalanabilirler (7). Ayrıca anestezik gazlar sıvı besiyerine iyi diffüze olurlar. Solunum yolları mukozası sıvı besiyeri ortamına daha çok benzerlik göstermektedir (2). Bu çalışmada da bakteriler sıvı besiyerine (buyyon) ekilerek çalışıldı.

Klinik kullanım sırasında volatil anesteziklerin dozu olgunun anestezi ihtiyacına göre ayarlanır ve bu da genellikle 0.5 ila 2 MAC'a karşılık gelir. Anestezi cihazı ve devrelerindeki volatil anestezik konsantrasyonu da buna paraleldir. Buradan yola çıkılarak bu çalışmada volatil anestezikler 1 MAC ve 2 MAC'da kullanılmıştır (2). Klinik uygulamada günümüzde en sık kullanılan volatil anesteziklerden halotan, izofluran ve sevofluranı çalışmaya alarak, her üç anesteziğin etkilerini kıyaslamayı amaçladık.

Taze gaz akımı olarak 5litre/dakika, oksijen konsantrasyonu %50 olacak şekilde, hava ve oksijen karışımı kullanıldı. Bunda amaç günlük kullanımda olduğu gibi yüksek oksijen konsantrasyonlu bir ortam yaratmaktır. Azot protoksitten mikroorganizma üremesine etkileşim yapabileceği ve sonuçların yorumunu güçleştireceği gerekçesi ile kaçınıldı. Sodalime yapısında yer alan Ca(OH)_2 ve NaOH nedeniyle ileri derecede alkalendir. Bu nedenle sodalime, bakterisidal etkisi düşünülerek devreye takılmadı (3).

Mikroorganizmaların üremelerinin değerlendirilmesinde; koloni sayma metodu, koloni morfolojisi ve spektrofotometrik yöntemler kullanılabilir (66, 67). Bu çalışmada, Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesinin Mikrobiyoloji Anabilim Dalı laboratuvarında kullanılan tek yöntem olan spektrofotometri yöntemi kullanıldı. Bu yöntem daha öncede Wardley-Smith ve Nunn tarafından benzer bir çalışmada kullanılmıştır (70).

Anestezi cihazı ortamında, volatil anesteziklerin, mikroorganizmaların üremeleri üzerine olan etkileri araştırıldığı için, klinikteki uygulamalara benzer şekilde mikroorganizmalar volatil anesteziğe ayrı ayrı 1 MAC, 2MAC'da ve bir, iki, üç, dört saat süreyle üçer defa maruz bırakıldı. Bunda amaç hem farklı klinik uygulama sürelerinde ortaya çıkan inhibitör etkiyi araştırmak, hem de zaman ile etkinlik arasındaki ilişkiyi gözlemlemektir. Önceki çalışmalarda da benzer konsantrasyonlar, süreler ve bakteri uygulama sayıları kullanılmıştır (2, 3).

Örnek sayısının her volatil anestezik konsantrasyonu için üçte ($n=3$) tutulması maliyet ve zaman açısından zorunluluktur (2, 3). Örnek sayısının düşük tutulması sonucu, istatistiksel testlerde bu durumdan kaynaklanan tip II hatalar olabilir. Bu çalışmada, 1

MAC halotan etkili iken, 2 MAC halotanın *S. aureus*'un üremesi üzerine birinci ve ikinci saatteki inhibitör etkisinin istatistiksel olarak anlamsız olması, 1 MAC izofluranın *P. aereginosa*'nın ikinci saatteki üremesi üzerine inhibitör etkisinin istatistiksel olarak anlamsız olması, 2 MAC'da etkisiz görülmesi, 1 MAC izofluranın *S. aureus*'un üremesi üzerine sadece ikinci saatte istatistiksel olarak anlamlı şekilde etkili görülmesi, 1 MAC sevofluranın *S. aureus*'un üremesi üzerine sadece birinci saatte istatistiksel olarak anlamlı şekilde etkili görülmesini tip II istatistiksel hata olarak yorumladık. Ancak söz konusu tip II hatalar genel inhibitör etkiyi reddedebilecek kadar çok değildi. Diğer tüm zaman ve konsantrasyonlarda elde edilen sonuçlar birbirlerine benzer ve Molliex ile arkadaşlarının çalışması (2) ile uyumludur.

Çalışmanın sonuçları, her üç tür bakteride, her üç volatil anestezinin etkilerinin süre ve konsantrasyonları ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Örnek sayısının yalnızca üç olması güvenilir bir korelasyon testi uygulamamızı engellemiştir. Ancak sonuçların genel eğilimi, maruz kalma süresi ve konsantrasyon arttıkça inhibisyonun da arttığı yönündedir.

Barry ve arkadaşları (71), yaptıkları çalışmada *S. aureus*, *E. coli* ve *Bacillus pyocyancasin*'i klinik konsantrasyonlarda halotan ve metoksiflurana maruz bırakarak antibakteriyel etkilerini araştırmışlardır. Kanlı agarda, halotan ve metoksifluranın *S. aureus* ve *E. coli* üzerine antibakteriyel etkisinin olmadığını öne sürmüşlerdir. Bizim çalışmamızda halotan, *S. aureus* ve *E. coli*'nin üreme hızı üzerinde, klinikte kullanılan konsantrasyonlarda etkili bulundu. Barry'nin çalışmasında mikroorganizmalar gaz ile kanlı agar besiyerinde karşılaşmışlardır. Volatil anestezikler kanlı agara daha az diffüze ediyor olabilir. Halotanın etkisiz bulmaları buna bağlı olabilir.

Wardley ve arkadaşları (70), yaptıkları çalışmada halotanın mikroorganizmaların üremesi üzerine olan etkilerini araştırmışlardır. Halotan, *E. coli*'nin üremesi üzerine %5 konsantrasyonda etkisiz iken %10 konsantrasyonda çok az etkili bulunmuştur. Bizim bulduğumuz sonuçlarda ise halotan %0,76-1,52 konsantrasyonlarda *E. coli*'nin üreme hızı üzerine inhibitör etki göstermiştir. Wardley'in çalışmasında da katı besiyeri kullanılmıştır.

Horton ve arkadaşları (68), mevcut mikroorganizma (*E. coli*) sayısı belirli olan yüze halotan, kloroform, trikloretilen ve metoksifluran uygulayarak yaptıkları çalışmada anestezik gazların klinikte kullanıldığı konsantrasyonlarda *E. coli*'nin canlılığını azalttığı saptamışlardır. *E. coli*'yi klinikte kullanılmayan %16 konsantrasyonda halotana maruz bıraktıklarında yaşayan mikroorganizma olmadığını saptamışlardır. Bu sonuçlar bizim çalışmamızda elde edilen bulgularla uyumludur. Biz de, halotan'ın 1 MAC ve 2 MAC'te *E. coli*'nin üreme hızını baskıladığını saptadık. Çalışmamızda *E. coli*'nin üreme hızı

anesteziklerle en fazla inhibisyon gösteren bakteri olduğunu da gözlemledik. Horton'un %16 konsantrasyondaki halotan uygulaması *E. Coli* ile yapıldığından sonuçlar, diğer daha virülen ve dirençli bakterileri temsil etmeyebilir.

Klinik konsantrasyonlarda volatil anestezikler bakterileri üzerinde antiseptik veya gaz sterilizatör işlevi göstermemektedirler. Bulduğumuz sonuçlar volatil anesteziklerin anestezi devresine bulaşan mikroorganizmaların üreme hızını yavaşlattığını göstermektedir. Bu ortamda varlığını sürdüren bakterilerin, daha sonra virülans kazanıp kazanmadıkları bu çalışmanın konusu değildir. Bu konu ile ilgili daha önce yapılmış araştırma da mevcut değildir. Eğer yeniden virülans kazanıyorlarsa bir sonraki hastaya kontaminasyon olasıdır.

Gary ve arkadaşlarının çalışmasında (73); halotan %1-3 konsantrasyonda, selüloz asetat solunum devresi filtrelerine ekilen *Streptococcus pneumoniae* (*s. pneumoniae*) ve *Hemophilus influenzae*'yi %25-60 oranında yok etmektedir. Yazarlar halotanın etkisinin anestezi sonlandırıldıktan sonra bile saatlerce devam ettiğini belirtmektedirler. Bu nedenlerden dolayı, postoperatif solunum yolu enfeksiyonu gelişme oranının beklenenden az olduğunu savunmuşlardır. Bizim çalışmamızda da halotan mikroorganizmaların üreme hızını yavaşlatmaktadır.

Giorgi ve arkadaşları yaptıkları çalışmada (74), halotan, metoksifluran ve izofluranın *candida albicans* ve *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) üremesi üzerine mükemmel inhibitör etkileri olduğunu bulmuşlardır. Buradan çıkan volatil anesteziklerin antibakteriyel etkileri konusundaki bulgular bizim bulgularımızla benzerlik taşımaktadır.

İzofluran halotanın aksine önceki çalışmalarda bakteri üremesi üzerine etkisiz gibi görünmektedir. Slade (69), izofluranın *S. aureus*, *S. pneumoniae* ve koliform basiller üzerine yüksek konsantrasyonlarda etkisiz olduğunu öne sürmektedir. Bu sonuç bizim sonuçlarımızla çelişmektedir. Bu çalışmada da kültür ortamı olarak katı besiyeri kullanılmış olmasının ve ortamın fiziksel şartlarının, sonucun bizim sonuçlarımızdan farklı çıkmasında etkisi olabilir.

Asehnoune ve arkadaşları (3), 1.5 MAC izofluranın *E. coli* ve *S. aureus*'un üremesi üzerine olan etkilerini araştırmışlar ve etkisiz bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda, izofluran 1 MAC'da, *S. aureus*'un üremesi üzerine etkisiz görülürdü. *E. coli*'nin üremesini birinci, ikinci saatlerde etkilemezken, üçüncü, dördüncü saatlerde inhibe etmiştir. İki MAC'da ise, *E. coli* ve *S. aureus*'un üremesi üzerine inhibitör etki göstermiştir. Önceki çalışmalarda etkisiz bulunan izofluran bizim çalışmamızda da ancak uzun sürelerde ve yüksek konsantrasyonlarda inhibitör etki göstermektedir.

Molliex ve arkadaşları (2), bizim çalışmamıza benzer şekilde, halotan, izofluran ve enfluran gibi volatil anestezikleri 1 MAC ve 2 MAC'da, bir, iki, üç ve dört saat süreyle kullanmışlardır. Mikroorganizma olarak *P. aureginosa*, *K. pneumoniae* ve *E. coli*, sıvı besiyerinde ekili olarak yukarıdaki volatil anesteziklere bahsedilen konsantrasyon ve sürelerde üçer kez maruz bırakılmışlardır. Çalışmada volatil anestezikler, bizim çalışmamıza benzer şekilde özellikle 3 ve 4. saatlerde ve 2 MAC'da, bakterilerin üremesi üzerine % 60'lara varan oranda inhibitör etki göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda farklı olarak enfluran yerine daha yeni bir anestezi olan ve günümüzde daha çok kullanılan sevofluranı tercih ettik. Mikroorganizma olarak da *P. aureginosa*, *S. aureus* ve *E. coli*'yi kullandık. Halotan ve izofluran sonuçlarımız Molliex ve arkadaşlarının çalışması ile benzerlik göstermektedir.

Bu çalışmada volatil anesteziklere en dirençli mikroorganizma olarak *S. aureus* görülmektedir. *S. aureus* ancak yüksek konsantrasyonlarda ve uzun sürelerde inhibe olabilmektedir. Halotan 2 MAC'da birinci ve ikinci saatlerde, izofluran 1 MAC'da birinci, üçüncü ve dördüncü saatlerde, sevofluran ise 1 MAC'da ikinci, üçüncü ve dördüncü saatlerde üreme hızı üzerine inhibitör etki göstermedi.

Volatil anesteziklere en duyarlı mikroorganizmalar ise *P. aureginosa* ve *E. coli* idi. Her üç volatil anesteziye 1 MAC'da ve birinci saatlerde inhibisyon başlamaktadır. Süre ve konsantrasyon arttıkça inhibisyon da artmaktadır. Hücre bölünmesi üzerine volatil anesteziklerin etkisi konusunda bilinen noktalardan biri anesteziklerin mitotik bölünmede majör rol oynayan hareketli mikrotübüller üzerine etkili olduğudur. Mikrotübüllerdeki farklılık da bakteriler arasındaki duyarlılığı etkileyebilir (70)

Çalıştığımız volatil anesteziklerden, mikroorganizmaların üremesi üzerine inhibitör etki bakımından en potent olanı halotandır. Sevofluran, halotana yakın etkinlikte görünmektedir. izofluran ise antibakteriyel etkisi en zayıf olan ajan gibi görünmektedir. Volatil anestezikler arasındaki etki bakımından farklılığın, yapılarında bulunan farklı halojenlerden kaynaklanması olasıdır. Halotanda florun yanı sıra brom ve klor yer alırken, izofluranda flor ve klor, sevofluranda ise yalnızca flor bulunmaktadır. Bunun yanı sıra buhar basınçlarındaki farklılık, farklı MAC değerleri ve bakterilerin hücre yapılarında çözünme değerleri, üremeye engel olan potens farkından sorumlu olabilir.

Sonuç olarak; çalışmamızda, in vitro şartlarda, halotan, izofluran ve sevofluran, *P. aureginosa*, *S. aureus* ve *E. coli*'nin üreme hızlarını, kliniğe uygun konsantrasyon ve zaman sürelerinde, anestezi cihazı ortamında inhibe etmektedir. En etkin inhibisyon halotan ile görülmekte, sevofluran halotana yakın etki gösterirken, en zayıf etkiyi izofluran

göstermektedir. Çalıştığımız bakterilerin içinde, volatil anesteziklerin inhibitör etkilerine en dirençli bakteri *S. aureus*'dur. *P. aereginosa* ve *E. coli* ise, volatil anesteziklerin inhibitör etkilerine *S. aureus*'dan daha duyarlı görölmektedirler.



6. ÖZET

Anestezi cihazlarında kullanılan maske, konnektör, hortum ve nemli solunum devreleri, enfeksiyon ve kontaminasyon için iyi bir ortam sağlarlar. Ancak klinik uygulama sırasında kontaminasyon beklendiği kadar sık görülmemektedir. Volatil anesteziklerle anestetize edilen hastalarda postoperatif pulmoner enfeksiyon beklenenden daha az ortaya çıkmaktadır. Bu durum, “volatil anesteziklerin antibakteriyel etkileri olabilir mi?” sorusunu akla getirmektedir.

Bu çalışmada, volatil anesteziklerden halotan, izofluran ve sevofluranın, *P. aeruginosa*, *S. aureus* ve *E. coli*'nin üreme hızı üzerine, anestezi cihazı ortamında, in vitro şartlarda, etkilerini araştırmayı amaçladık.

Buyyon içindeki *P. aeruginosa*, *S. aureus* ve *E. coli*'nin, spektrofotometrede 450 nm dalga boyunda ışık kırıcılığı okunup giriş değeri olarak kayıt edildi. Mikroorganizmalar, anestezi cihazında, %50 oksijenli ortamda, halotan, izofluran ve sevoflurana, bir, iki, üç ve dört saat süreyle, 1 MAC ve 2 MAC'da üçer defa maruz bırakıldı. Sürelerin sonunda tekrar mikroorganizmaların ışık kırıcılığı okunup çıkış değeri olarak kayıt edildi.

Kontrol grubu için, *P. aeruginosa*, *S. aureus* ve *E. coli*, buyyon içinde, %50 oksijen konsantrasyonunda, bir, iki, üç ve dört saat süreyle, anestezi cihazı ortamında, üremesi için bekletildi. Bu deneyde üç kez tekrarlandı. Girişte ve süre sonlarında spektrofotometrede ışık kırıcılığı okundu ve giriş, çıkış değerleri olarak kayıt edildi.

Bulunan giriş ve çıkış değerlerinin yüzde değişimleri hesaplanarak kontrol grubu yüzde değişim değerleri ile istatistiksel olarak karşılaştırıldı. İstatistiksel yöntem olarak tek yönlü varyans analizi ve tukey HSD testi kullanıldı, $p < 0.05$ değerleri anlamlı kabul edildi.

Halotan, izofluran ve sevofluranın, 1 MAC ve 2 MAC'da, bir saat, iki saat, üç saat ve dört saat sürelerde, anestezi cihazı ortamında *P. aeruginosa*, *S. aureus* ve *E. coli* suşlarının üreme hızları üzerine inhibe edici etkileri gösterildi.

Bakteri üreme hızını baskılayıcı etki, halotan ve sevofluranda fazla iken, izofluranda bu etki halotan ve sevoflurana göre daha azdı.

Volatil anesteziklerin bakteri üreme hızını baskılayıcı etkilerine en duyarlı mikroorganizma, *P. aeruginosa* ve *E. coli* idi. *S. aureus* ise bu etkiye en dirençli mikroorganizma idi.

7. SUMMARY

Anesthesia equipment such as masks, connectors, tubes and humid breathing circuits provide a good environment for infection and contamination. But contamination is not as frequent as expected during clinical practice. Postoperative pulmonary infections appear less than expected. This raises the question: "do volatile anesthetics have antibacterial effects?"

In this study, we studied the in vitro effects of halothane, isoflurane and sevoflurane on the growth rate of *P. aeruginosa*, *S. aureus* and *E. coli* under anesthesia equipment conditions.

The light absorbancy of *P. aeruginosa*, *S. aureus* and *E. coli* was recorded at 450 nm with a spectrophotometer. Microorganisms inoculated in buyyon were subjected to halothane, isoflurane and sevoflurane for one, two, three and four hours in 50% oxygen within the anesthesia machine. The light absorbancy of the microorganisms were recorded at the end of the exposure to volatile anesthetics.

The difference between the two readings were calculated as the percent difference. One way analysis of variance and tukey's HSD test were used for analysis, $p < 0,05$ was considered significant.

Halothane, isoflurane and sevoflurane inhibited the growth rate of *P. aeruginosa*, *S. aureus* and *E. coli* at one, two, three and four hours.

The inhibitory effect was most with halothane and least with isoflurane, the growth rate was suppressed most in *P. aeruginosa* and *E. coli* and least in *S. aureus*.

8. KAYNAKLAR

1. Orkin FK. Anesthetic systems. In: Miller RD. editor. Anesthesia. second ed. New York, Churchill Livingstone, 1986; 147.
2. Molliex S, Montraves P, Dureuil B, et al. Halogenated anesthetics inhibit *Pseudomonas aeruginosa* growth in culture conditions reproducing the alveolar environment. Anesthesia Analgesia 1998; 86:1075-8.
3. Asehnoune K, Cruaud P, Paries J, et al. Effects of isoflurane on bacterial growth. Eur J Anaesthesiology 2000;17:289-94.
4. Edmiston CE. In: Atlee JL. editor. Complications in Anesthesia. Philadelphia: WB Saunders, 1999: 208-9.
5. Gilbertson AA. Infection in the intensive care unit. In: Nunn JF, Utting JE, Brown BR. Editors. General Anaesthesia. fifth ed. London: Butterworths, 1989;1203.
6. Kayhan Z. Klinik Anestezi. İkinci baskı, Türkiye: Logos yayıncılık, 1997:63-135.
7. Ustaçelebi Ş, Mutlu G, İmir T. Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. Öncü basımevi, Ankara 1999;35-557.
8. Bilgehan H. Klinik Mikrobiyoloji. 10. Baskı, Şafak matbaacılık, Ankara 2000;3-267.
9. Akan E. Tıbbi mikrobiyoloji. 1. Baskı, Ofset matbaası, Konya 1986;1-192.
10. Morgan GE. Klinik anesteziyoloji. Çeviri: Lüleci N. Tayt ofset, İstanbul 2002;109-128.
11. Gregory GA. Pediatric anesthesia. 3. ed, USA: Churchill Livingstone. 1994;13-26.
12. Özcan B. İnhalasyon anestezisi ve karaciğer. Anestezi dergisi 1998;6:12-16.
13. Firsén RH, Lichtor JL. Cardiovascular depression during halotan anesthesia in infants. A study of three induction techniques. Anesth Analg 1982;61:42-5.
14. Johnston RR, Eger EL, Wilson C. A comparative interaction of epinephrine with enflurane, isoflurane and halothane in man. Anesth Analg 1976;55:709-12.
15. Rozien MF, Stevens WC. Multifocal ventricular tachycardia due to the interaction of aminophylline and halothane. Anesth Analg 1978;55:738-31.
16. Wolf WJ, Neal MB, Peterson MD. The hemodynamic and cardiovascular effects of isoflurane and halothane anesthesia in children. Anesthesiology 1986;64:328-33.
17. Murat I, Delleur MM, MakGee K, Changes in ventilatory patterns during anaesthesia in children. Br J Anaesth 1985;57:569-72.
18. Esener ZK. Pediatrik Anestezi. 1. Baskı, Feryal Matbaacılık, Samsun 1995:1-195.
19. Eger EL II. New inhaled anesthetics. Anesthesiology 1994;80:906-22.
20. Brown B. Sevoflurane: introduction and overview. Anesth Analg 1995;81:1-3.

21. Scheller MS. New volatile anesthetics: desflurane and sevoflurane. *Anaesthesia* 1992;11;114-22.
22. Malviya S, Lerman J. The blood/gas solubility of sevoflurane, isoflurane, halothane and serum constituent concentrations in neonates and adults. *Anesthesiology* 1990;72:793-96.
23. Dale O. Drug interactions in anaesthesia: focus on desflurane and sevoflurane. *Clinical Anaesthesiology* 1995;9:105-17.
24. Ketoh T, Ikeda K. The minimum alveolar concentration of sevoflurane *Br J Anaesth* 1992; 68:139-41.
25. Kharasch ED. Biotransformation of sevoflurane. *Anesth Analg* 1995;81:27-38.
26. Kenna JG, Jones RM. The organ toxicity of inhaled anesthetics. *Anesth Analg* 1995;81:51-66.
27. Bto H, Ikeda K. Closed-circuit anesthesia with sevoflurane in humans: Effects on renal and hepatic function and concentrations of breakdown products with soda lime in the circuit. *Anesthesiology* 1994;80:71-6.
28. Bto H, Ikeda K. Long-duration low-flow sevoflurane anesthesia using two carbon dioxide absorbents. *Anesthesiology* 1994;81:340-5.
29. Malan TP. Sevoflurane and renal function. *Anesth Analg* 1995;81:39-45.
30. Yasuda N, Lockhart SH, Eger El II, et al. Comparison of kinetics sevoflurane and isoflurane in humans. *Anesth Analg* 1991;72:313-24.
31. Frink EJ, Ghantous H, Malan TP, et al. Plasma inorganic fluoride with sevoflurane anesthesia: Correlation with incidence of hepatic and renal function. *Anesth Analg* 1992;74:231-5.
32. Kobayashi Y, Ochiai R, Takeda J. Serum and urinary inorganic fluoride concentrations after prolonged inhalation of sevoflurane in humans. *Anesth Analg* 1992;74:753-7.
33. Frink EJ, Malan TP, Atlas M, et al. Clinical comparison of sevoflurane and isoflurane in healthy patients. *Anesth Analg* 1992;74:241-5.
34. Ebert TJ, Harkin CP, Muzi M. Cardiovascular responses to sevoflurane: a review. *Anesth Analg* 1995;81:11-22.
35. Imamura S, Ikeda K. Comparison of the epinephrine-induced arrhythmogenic effect of sevoflurane with isoflurane and halothane. *J Anesth* 1987;1:62-8.
36. Green WB. The ventilatory effects of sevoflurane. *Anesth Analg* 1995;81:23-6.
37. Doi M, Ikeda K. Respiratory effects of sevoflurane. *Anesth Analg* 1987;66:241-4.

38. Doi M, Ikeda K. Airway irritation produced by volatile anaesthetics during brief inhalation: comparison of halothane, enflurane, isoflurane and sevoflurane. *Can J Anaesth* 1993;40:122-6.
39. Doi M, Ikeda K. Sevoflurane irritates airway least among four anesthetics: Halothane enflurane, isoflurane and sevoflurane. *Anesthesiology* 1992;77:A335.
40. Kkitaguchi K, Ohsumi H, Kuro M, et al. Effect of sevoflurane on cerebral circulation and metabolism in patients with ischemic cerebrovascular disease. *Anesthesiology* 1993;79:704-9.
41. Ebert TJ, Muzi M, Lopatka CW. Neurocirculatory responses to sevoflurane in humans: a comparison to desflurane. *Anesthesiology* 1995;83:88-9.
42. Tatsumi K, Hiari K, Furuya H. Effects of sevoflurane on the middle latency auditory evoked response and the electroencephalographic power spectrum. *Anesth Analg* 1995;80:940-43.
43. Frink EJ. The hepatic effects of sevoflurane. *Anesth Analg* 1995;81:46-50.
44. Taivainen T, Meretoja A. The neuromuscular blocking effects of vecuronium during sevoflurane halothane and balanced anaesthesia in children. *Anaesthesia* 1995;50:1046-9.
45. Inomata S, Nishikawa T. Determination of end tidal sevoflurane concentrations for tracheal intubation in children with rapid method. *Can J Anaesth* 1996;43:806-11.
46. Taguchi M, Watanabe S, Asakura N. End-tidal sevoflurane concentrations for laryngeal mask airway insertion and for tracheal intubation in children. *Anesthesiology* 1994;81:628-31.
47. Hobbhan J and Funk. Sevoflurane in pediatric anesthesia. *Anaesthesist* 1996;45:22-7.
48. Koblin DD. Mechanisms of action. In: Miller RD. editor. *Anesthesia* 3. ed. New York, Churchill Livingstone, 1990;51-83.
49. Stevens WC, Dolan WM, Gibbons RT, et al. Minimum alveolar concentrations of isoflurane with and without nitrous oxide in patients of varying ages. *Anesthesiology* 1975;42:197-200.
50. Vitez TS, White PF, Eger EL. Effects of hypothermia on halothane and isoflurane MAC in the rat. *Anesthesiology* 1974;41:80-1.
51. Jhonstone RE, Kulp RA, Smith TC. Effects of acute and chronic ethanol administration of isoflurane requirement in mice. *Anesthesiology* 1975;54:277-81.
52. Komai H, Rusy BF. Negative inotropic effects of isoflurane and halothane in rabbit papillary muscles. *Anesth Analg*. 1987;66:29.

53. Nunn JF. Isoflurane as a routine anaesthetic in general surgical practice. *Br J Anaesth* 1985;57:461-75.
54. Paulin EG, Su JY. Cardiopulmonary pharmacology. in: Miller RD. editor. *Anesthesia* 3 ed. New York, Churchill Livingstone, 1990;105-134.
55. Glanski JA, Friesen RH, Berglund NL. Comparison of the cardiovascular effects of sufentanyl, fentanyl, isoflurane and halothane during pediatric cardiac surgery. *Anesthesiology* 1986;65:A438.
56. Reiz S, Balfors E, Sorensen MB, et al. Isoflurane-A powerful coronary vasodilator in patients with coronary artery disease. *Anesthesiology* 1983;59:91-7.
57. Revell S, Greenhalgh D, Absolom SR, et al. Isoflurane in the treatment of asthma. *Anaesthesia* 1988;43:477-79.
58. Henneghan CP, Bergman NA, Jordan C. Effects of isoflurane on bronchomotor tone in man. *Br J Anaesth* 1986;58:24-8.
59. Philips AJ, Simpson DL. Anaesthetic induction with isoflurane or halothane. *Anaesthesia* 1988;43:927-9.
60. Drummond JC, Todd MM, Shapiro HM. Cerebral blood flow autoregulation in the cat during anaesthesia with halothane and isoflurane. *Anesthesiology* 1983;59:A 305.
61. Wren WS, Mcshane AJ, Mccorothy JG. Isoflurane in pediatric anaesthesia. *Anaesthesia* 1985;40:315-25.
62. Gelman S, Fowler KC, Smith LR. Regional blood flow during isoflurane and halothane anesthesia. *Anesth Analg* 1984;63:557-65.
63. Holiday DA, Latta IP. Resistance of isoflurane to biotransformation in man. *Anesthesiology* 1975;43:323-32.
64. Cascorbi HF, Blake DA, Helrich M. Differences in the biotransformation of halothane in man. *Anesthesiology* 1970;32:119-23.
65. Brandow BW, Cook DR. Atracurium infusion requirement in children during halothane isoflurane and narcotic anesthesia. *Anesth Analg* 1985;64:471-6.
66. Larsen B, Snyder L, Galask RP. Bacterial growth inhibition in human amniotic fluid. *Am J Gynecol* 1974;119:492-6.
67. Bridget WS, Nunn JF. The effect of halotan on bacterial growth rate. *Br J Anaesth*. 1971;43:919-25.
68. Horton JN, Sussman M, Mushin WW. The antibacterial action of anaesthetic vapours. *Br J Anaesth* 1970;42:483-7.
69. Slade JM. Bacterial growth in isoflurane vapour. *Anaesthesia* 1993;48:1053-4.

70. Wardley-Smith B, Nunn JF. The effect of halothane on bacterial growth rate. *Br J Anaesth* 1971;43:919-25.
71. Barry PP, Patement B, Dubeau M. Recherches sur l'activité antibactérienne de certains agents anesthésiques. *Canadian Anaesth Soc J* 1964;11:640-4.
72. Gary C, Moulin MS, Albert J, et al. The anesthesia machine and circle system are not likely to be sources of bacterial contamination. *Anesthesiology* 1977;47:353-8.
73. Gary C, Moulin MS, Hedley-Whyte J. Bacterial interactions between anesthesiologists their patients and equipment. *Anesthesiology* 1982;57:37-41.
74. Giorgi A, Parodi F, Piacenza G, et al. Antibacterial and antifungal activity of isoflurane and common anesthetic gases. *Minerva Med* 1986;10:42-3.

