

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

ANABİLİM DALI BAŞKANI
Prof.Dr. Şeref OTELCİOĞLU

**PROPOFOL (TİVA), DESFLURAN ve SEVOFLURAN ANESTEZİLERİNİN
BRONKOALVEOLAR LAVAJ HÜCRELERİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ
Dr. Faruk ÇİÇEKÇİ

TEZ DANIŞMANI
Yrd.Doç.Dr. Ruhiye REİSLİ

KONYA-2004

İÇİNDEKİLER

Sayfa Numaraları

1. GİRİŞ ve AMAÇLAR.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. AKCİĞERLERİN SAVUNMA MEKANİZMALARI ve İMMÜNOLOJİSİ.....	2
2.1.1. Mukosilyer Klirensi Etkileyen Faktörler.....	2
2.1.1.1. Fiziksel Hasar.....	2
2.1.1.2. Kimyasal Hasar.....	2
2.1.1.3. İnflamatuvar Mediatörler.....	2
2.1.1.4. Bazı Hava Yolu Hastalıkları.....	3
2.1.1.5. Yaş.....	3
2.1.1.6. İlaçlar.....	3
2.2. İMMÜNOLOJİK SAVUNMA MEKANİZMALARI.....	3
2.2.1. Lenfositler.....	3
2.2.2. Lokal Humoral İmmünite.....	4
2.2.3. Lokal Hücresele İmmünite.....	4
2.2.4. Makrofajlar.....	5
2.3. ALVEOLAR MAKROFAJLAR.....	5
2.3.1. Mikrobiyal Aktiviteleri.....	6
2.3.2. Alveolar Makrofajların Akibeti.....	6
2.3.3. Alveolar Makrofajların Aktivasyonu.....	6
2.4. BRONKOALVEOLAR HÜCRELER.....	7
2.5. BRONKOALVEOLAR LENFOSİTLER.....	7
2.6. ANESTEZİNİN İNSAN İMMÜN SİSTEMİ ÜZERİNE ETKİLERİ.....	9
2.7. ANESTEZİNİN ALVEOLAR MAKROFAJLAR ÜZERİNE ETKİLERİ.....	12
2.8. DESFLURAN.....	13
2.8.1. Sistemlere Etkileri.....	14
2.8.1.1. Kardiyovasküler Sistem Etkileri.....	14
2.8.1.2. Solunum Sistemine Etkileri.....	15
2.8.1.3. Santral Sinir Sistemine Etkileri.....	15
2.8.1.4. Nöromusküler Sisteme Etkileri.....	16

2.8.1.5. Böbreklere Etkileri.....	16
2.8.1.6. Karaciğer Üzerine Etkileri.....	16
2.8.2. Biyotransformasyon ve Toksikite.....	17
2.8.3. Kontrendikasyonları.....	17
2.8.4. İlaç Etkileşimleri.....	17
2.9. SEVOFLURAN.....	17
2.9.1. Sistemlere Etkileri.....	18
2.9.1.1. Kardiyovasküler Sistem Etkileri.....	18
2.9.1.2. Solunum Sistemine Etkileri.....	19
2.9.1.3. Santral Sinir Sistemine Etkileri.....	19
2.9.1.4. Nöromusküler Sisteme Etkileri.....	20
2.9.1.5. Böbreklere Etkileri.....	20
2.9.1.6. Karaciğer Üzerine Etkileri	21
2.9.2. Biyotransformasyon ve Toksikite	21
2.9.3. Kontrendikasyonları.....	22
2.9.4. İlaç Etkileşimleri.....	22
2.10. PROPOFOL.....	22
2.10.1. Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri	22
2.10.2. Metabolizması	22
2.10.3. Farmakokinetiği	23
2.10.4. Farmakodinamik Etkileri	24
2.10.4.1. Solunum Sistemine Etkileri	24
2.10.4.2. Kardiyovasküler Sisteme Etkileri	24
2.10.4.3. Santral Sinir Sistemine Etkileri	24
2.10.4.4. Diğer Etkileri	25
2.10.5. Yan Etki ve Kontrendikasyonları	25
3. MATERYAL ve METOD.....	26
4. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME	27
5. BULGULAR.....	28
6. TARTIŞMA.....	38
7. ÖZET	43

8. SUMMARY.....	44
9. KAYNAKLAR.....	45



KISALTMALAR

- TİVA : Total İntra Venöz Anestezi
KOAİ : Kronik Obstriktif Akciğer Hastalığı
BAL : Bronkoalveolar Lavaj
BALİ : Bronkus Associated Lymphoid Tissue
İL : İnterlökin
Th : T helper
İFN α : İnterferon-alfa
GM-CSF : Granülosit Makrofaj-Koloni Stimülasyon Faktörü
MHC : Majör Histokompatibilite Kompleks
PHA : Fitohemoglutinin
DTH : Gecikmiş Tip Hipersensivite
NK : Naturel Killer
N₂O : Azotprotoksit
PMNL : Polimorfnüvelilökosit
MAC : Minimum Alveolar Konsantrasyon
ATP : Adenozintrifosfat
EEG : Elektroensefalografi
TOF : Train of Four= Dörtlü uyarı
HFİP : Heksofluroisopropanol
İKB : İntrakraniyal Basınç
SAB : Sistolik Arter Basıncı
DAB : Diastolik Arter Basıncı
ETCO₂ : Endtidal Karbondioksit
SpO₂ : Periferik Oksijen Satürasyonu
FVC : Zorlu Vital Kapasite
PAP : Paponicolaou
ASA : American Society of Anaesthesiology
KTA : Kalp Tepe Atımı

1. GİRİŞ ve AMAÇLAR

Anestezinin tıp alanına girmesinden bu yana, anestezi ajanlarının vücutta enfeksiyona karşı savunma mekanizmasını uyardığı bilinmektedir. 1911'de eterin nötrofil fagositozunu baskıladığı belirtilmiştir. Bu araştırma diğer farmakolojik ajanlar için ilgi odağı olmasına rağmen, özellikle cerrahi operasyon geçiren hastalarda ciddi enfeksiyonlara neden olduğu bilinen bir grup ajan daha çok önem kazanmıştır. Enfeksiyon olmasa bile , cerrahi gibi enflamatuvar bir uyarana maruz kalan hastalarda, immün yanıtın tam anlaşılmayan bir nedenle baskılanması zararlıdır. Bu temele dayalı olarak anestezi ajanlarının immün sisteme olan etkilerine yönelik pek çok araştırma yapılmıştır. Özellikle, anestezi ajanlara bağlı olarak ortaya çıkan belirli etkilerin çözümüne yönelik yeterli kanıtlar henüz mevcut değildir.

Postoperatif dönemde yüksek enfeksiyon oranları, AIDS gibi immün yetmezliği olan hastalarda anestezinin olumsuz etkileri ve kanserli hastalarda kanser hücrelerinin yayılımının artma olasılığı 1970'li yıllarda anestezi ve cerrahinin immün sistem üzerine olan etkilerini araştıran çalışmaların önem kazanmasına neden olmuştur. 1990'lı yıllara kadar yapılan çalışmalar anestezi ajan ve yöntemlerin yol açtığı düşünülen immün depresyonun olumsuz etkileri ve mekanizmalarının araştırılmasına yönelmiştir.

Endotrakeal entübasyon ve mekanik ventilasyonla, pulmoner enfeksiyon gelişimindeki birinci fizyolojik bariyer olan burun ve farenksi by-pass edilmektedir. Böylece pulmoner defanstaki ikinci önemli bariyer olan alveolar hücreler önemi ön plana çıkmaktadır. Alveolar hücrelerin %85'ini içeren alveolar makrofajlar inhale edilen yabancı maddeleri fagosit ederek ve değişik sitokinler salgılayarak postoperatif enfeksiyonları önlemekte önemli rol oynamaktadır.

Diğer pulmoner komplikasyonları etkileyen faktörler arasında anestezi tipi ve kullanılan ajanda bulunmaktadır. Volatil anesteziklerin alveolar makrofajların immün fonksiyonlarını farklı olarak etkilediği, sitotoksik ve fagositik cevapları suprese ettiği bildiren çalışmalar mevcuttur. Anestezi sırasında zaman bağımlı pulmoner değişiklikleri gösteren çalışma sayısı ise azdır.

Bu çalışmada amacımız, desfluran, sevofluran ve TİVA (Total İntra Venöz Anestezi) (Propofol) anestezi uygulanan orta süreli ekstremitte cerrahisi vakalarında, bronkoalveolar lavaj ile alınan materyelde alveolar hücrelerin sayısına ve morfolojik yapısına bakarak, desfluran, sevofluran ve Propofol (TİVA) anestezinin zamana bağlı olarak alveolar immüniteye etkilerini araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. AKCİĞERLERİN SAVUNMA MEKANİZMALARI ve İMMÜNOLOJİSİ

Dış ortam ile sıkı bir temas halinde olan solunum sistemi, gaz değişimi ve metabolik işlevlerin yanı sıra havadaki yabancı maddeler ve mikroorganizmalara karşı da vücudu korumak zorundadır. Havayı ilk filtre eden burun kıllarından sonra çeşitli anatomik yapılar, bronş ağacının dallanması, bronşların daralma ve genişleme özelliği, öksürük-aksırık refleksleri mekanik birer bariyer oluşturmaktadır. Solunum yollarının silyalı epitelinin özelliği, silyaların hareketi ve salgılanan mukusla birlikte mukosilyer aktivite, yabancı partiküllerin vücut dışına atılmasını sağlar. Ayrıca çeşitli fagositik hücrelerin yanı sıra bronş salgıları içinde bulunan lizozim, laktoferrin, transferrin, fibronektin, komplemanlar ve immünglobinler mikroorganizmalara karşı nonspesifik immün yanıtta görev alırlar.

Solunum sisteminde immünolojik sisteme ait hücrelerin bir kısmı antijenik uyarımla karşılaştıklarında aktive olurken, alveolar makrofajlar, nonspesifik fagositoz yaparlar ve immünolojik reaksiyonların başlaması ile sürdürülmesini sağlarlar (1).

2.1.1. Mukosilyer Klirensi Etkileyen Faktörler

Mukosilyer klirensin etkinliği mukus tabakasının kalınlığı ve biokimyasal özelliklerine bağlıdır. Çeşitli durum ve hastalıklarda mukosilyer klirens bozulur. Bunlar:

2.1.1.1. Fiziksel Hasar

Trakeal tüp, aspirasyon sondaları, bronkoskopi, hava yollarına uygulanan cerrahi insizyon , öksürük gibi nedenler mukozada mekanik hasarlanma ve iskemiye yol açarak mukosilyer klirensi bozar. Radyasyon kısa süren bir stimulus sonrasında uzun süren bir inhibisyona neden olur.

2.1.1.2. Kimyasal Hasar

İnhale edilen gazlar ve aerosoller ile hasar oluşur. Sigara, hava kirliliğini oluşturan SO₂ (>5ppm), NO₂ (>2ppm), Ozon (O₃>1ppm) ve yüksek konsantrasyonda oksijen mukosilyer klirensi azaltmaktadır. Sigara dumanı silyaların vurma hızını azaltır ve koordinasyonunu bozar. Arka arkaya sigara içmek ile hava yollarındaki temizleme normale göre dört kat azalır. %7.5 konsantrasyonda karbondioksit gazı mukosilyer transportu yavaşlatır. %100 oksijen soluması ile mukosilyer transport azalır.

2.1.1.3. İnflamatuar Mediatörler

İnflamatuar mediatörler ve bakteriyel ürünler mukosilyer klirensi yavaşlatırlar. Kolinerjik stimulus mukosilyer transportu hızlandırmaktadır. Virus ve mikoplazma enfeksiyonları akciğerin mukosilyer transportunu aylarca bozabilir ve bu durum virus enfeksiyonlarından sonra sekonder bakteriyel pnömonilerin sık görülmesine neden olur.

2.1.1.4. Bazı Hava Yolu Hastalıkları

Kronik bronşitte mukus üretimi ve viskozitesinin artması, kistik fibroziste anormal mukus yapısı, astmada viskozitenin artması, bronşektazide mukus miktarı ve viskozitesinin artması nedeni ile mukosilyer klirens azalır.

2.1.1.5. Yaş

Mukosilyer klirens yaş ile azalır, uykuda hem sağlıklı kişilerde hem de kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) olanlarda ise durur. Mukosilyer klirens egzersiz ile artar.

2.1.1.6. İlaçlar

Ayrıca, ipratropium bromid, N-asetil sistein, S-korboksimetil sistein, potasyum iyodürün mukosilyer klirens üzerine etkisi yoktur (2).

Mukosilyer klirens üzerine etkili ilaçlar şunlardır:

I- Mukosilyer klirensi arttıranlar

β adrenerjik agonistler
Metilksantinler
Glukokortikosteroidler
Amilorine
Guaifenesin

II- Mukosilyer klirensi azaltanlar

Benzodiazepinler
Genel anestezipler (volatil ajanlar, barbitüratlar)
Atropin
Alkol
Opioidler (morfin vb) (2)

2.2. İMMÜNOLOJİK SAVUNMA MEKANİZMALARI

2.2.1. Lenfositler

T ve B lenfositler solunum sisteminin savunmasında önemli rol oynarlar. Lokal mukozal hücreler ve humoral immünitede önemlidirler. Bronş çeperindeki lenfoid doku, BALT (Bronkus Associated Lymphoid Tissue) solunum sistemindeki lenfositlerin önemli kaynağıdır. Bronkoalveolar lavaj (BAL) sıvısında T ve B lenfositler % 50'şer oranda bulunmaktadır. Ayrıca yardımcı T lenfositlerin (CD4=T4), baskılayıcı T lenfositlerine (CD8=T4) oranı yaklaşık 1'dir (3).

2.2.2. Lokal Humoral İmmünite

B lenfositler humoral immüniteden sorumludurlar. B lenfositler, antijenik uyarı sonucu immünglobulinleri sentezleyerek humoral immün yanıtı oluşturur. İmmünglobulinler İg A, İg M, İg G, İg E ve İg D olmak üzere 5 gruptur. Hava yollarında bulunan asıl immünglobulinler, İg A ve İg G'dir. Üst solunum yollarındaki sekresyonlarda İg A yoğun olarak bulunurken aşağı solunum yollarına doğru İg G artmaya başlar. BAL sıvısında İg A ve İg G eşit düzeydedir. İg A'nın serumda ve sekresyonlarda bulunan 2 ayrı alt grubu vardır. Lokal immünitede salgısal İg A özellikle önemlidir. Atopik (allerjik) bünyeli kişilerde, ekstresek astmalılarda bronş sekresyonlarında ve BAL da İg E düzeyi yüksek bulunmaktadır (3).

2.2.3. Lokal Hücresel İmmünite

T lenfositlerin antijenle etkileşimi sonucunda oluşur. Bu etkileşimde lenfokinler de aracılık eder. Yardımcı T lenfositlerin Th-1 ve Th-2 alt grupları vardır. Th-1 lenfositler interlökin-2 (İL-2), interlökin-3 (İL-3) ve interferon gamma (İFN- γ) salgılayarak antijenlere karşı İg G yapısında antikor oluşturacak şekilde B lenfositleri uyarırken Th-2 lenfositler; İL-4, İL-5 ve İL-10 salgılayarak özellikle İg E yapacak şekilde B lenfosit uyarımı yaparlar. Atopik bireylerde, allerjik nezle; allerjik astma gibi allerjik hastalığı olanlarda Th-2 lenfosit alt grubu hakimdir (3).

2.2.4. Makrofajlar

Kemik iliğinde yapılan ve kana geçen monositler akciğer dokusuna göç ederek alveolar makrofajlara dönüşürler. Lokalizasyon, fonksiyon ve morfolojilerine göre makrofajlar akciğerlerde; alveolar makrofajlar, interstisyel makrofajlar, dentrik hücreler, langerhans hücreleri ve plevral makrofajlar olarak sınıflandırılabilirler. Makrofajlar akciğerlerde en çok bulunan nonparenkimal hücrelerdir. Örneğin; respiratör epitelyal yüzeyde, makrofajlar yaklaşık 5-10/1 oranında lenfositlere baskın gelirler. Daha da önemlisi makrofajlar hareketlidirler ve sonuçta nerede ihtiyaç duyulursa o bölgelere hareket edebilirler.

Makrofajların; akciğer yapısını korumak, partikülleri temizlemek, mikroorganizmaları öldürmek, makromoleküler debrisini ortadan kaldırmak, immün cevaplarda yardımcı hücreler gibi görev yapmak, diğer inflamatuvar hücreleri aktive etmek ve desteklemek, akciğer parenkimasını korumak ve onarmak, neoplazmalara karşı gözetim sağlamak ve normal akciğer fizyolojisini devam ettirmek şeklinde önemli görevleri vardır. Makrofajlar bu görevleri çeşitli mekanizmalar yoluyla yaparlar. Bu mekanizmalar; mediatörler sentez edip salgılamak, spesifik hücre yüzey reseptörlerini uyarmak ve fagositoz yapabilmektir. Salgıladıkları mediyatörlerden dolayı alveolar makrofajlar akciğerlere karşı tehlikeli olabilirler, çünkü normal yapıyı travmatize edebilme kapasiteleri vardır. Bu sebepten

alveolar makrofajlar savunma hizmetleri yanında kendileri de zarar veribileceğinden dolayı “iki ucu keskin kılıç” olarak da tabir edilebilirler (4) (Şekil 1).

2.3. ALVEOLAR MAKROFAJLAR

Solunum sistemi doku makrofajları ile zengin bir şekilde kaplanmıştır. Alveolar makrofajlar; intraalveoller ve peribronşiyoller bölgelerde, perivasküler interstisyumda , hava yolları yüzeylerinde ya da çevresinde bulunur ve bronkoalveolar lavaj ile elde edilebilirler. Alveolar makrofajlar solunum sistemine giren partiküllerle karşılaşmak için eşsiz bir şekilde yerleşmişlerdir. İnterstisyel kompartman, kandan alveollere geçen makrofajları içerir. Bu hücreler interstisyumda haftalar hatta aylar boyunca kalabilirler (5).

Alveolar makrofajların temel kaynağı kemik iliğide yapılan monositlerdir (6). Bunlar kanda dolaşır ve pulmoner vasküler yataktan akciğerlere girerler. Akciğer dokusuna girdikten sonra monositler lokal çevreye adapte olurlar ve doku makrofajlarına dönüşürler. Bu olgunlaşma süreci hücre büyümesi ve sitoplazmik organellerde artış, fagositik kapasitede, yüzeyel membranların üzerindeki Fc reseptörlerinde lenfokinlere cevap vermede artış ile karakterize bir süreçtir. Polimorfonükleer lenfositlerin (PMNL) aksine alveolar makrofajlar uzun süre yaşarlar ve sınırlı replikasyon potansiyeline sahiptirler (7).

Alveolar makrofajların fagositoz fonksiyonu PMNL’lerin fagositoz fonksiyonuna benzer. Bununla birlikte normal fizyolojik şartlarda alveolar makrofajlar, PMNL’lerden daha az oranda fagositiktirler (8). Alveolar makrofajlar Ig G₁ ve Ig G₃’ün Fc kısımları ve C₃ için yüzey membran reseptörlerini taşırlar. Spesifik (Ig G antikoru) ve nonspesifik (kompleman C_{3b}) opsoninler farklı yüzey membran reseptörleri yoluyla makrofaj fagositozunu artırır. İmmün yanıt sırasında spesifik İg G antikoları fagositozu kolaylaştırırken, aktive olmuş T lenfositlerinden salgılanan lenfokinler de makrofaj yüzeyindeki Fc reseptörlerinin yoğunluğunu artırarak fagositoza katkıda bulunurlar. Sonuçta immün yanıtta spesifik humoral ve hücre sel immüniteyi alveolar makrofajların optimal fonksiyonu yönlendirir. Makrofajların fagositik fonksiyonları ile akut enflamatuar cevaplar sırasında meydana gelen hücre sel artıklar ortamdan uzaklaştırılır (9).

2.3.1. Mikrobiyal Aktiviteleri

Alveolar makrofajların mikrobiyal fonksiyonları, hem oksijen radikallerine hem de hidrolitik enzim aktivitesine bağlıdır (24). Fagositoz, hücre içi oksijen metabolizmasının artışı ile (solunumsal patlama) serbest oksijen radikallerinin meydana gelmesini sağlar. Bunlar; süper oksit anyon, hidroksil radikalleri ve hidrojen peroksittir. PMNL’lerin aksine, matür makrofajlarda myeloperoksidaz azalmıştır. Makrofajların yaptığı O₂-bağımlı öldürme,

temelde myeloperoksidaz yardımı olmadan oksijen radikalleri ile olur. Oksidatif öldürmenin potansiyel ters yan etkisi ise akciğer dokusuna yaptığı akut zarardır. Alveolar makrofaj içindeki lizozomlar çeşitli hidrolitik enzimleri kapsarlar (asit fosfataz, katepsin, lizozim, β glukuronidaz, arilsülfataz) ki bunlar fagolizozomal füzyon sırasında fagozomlara girerler (10). Bu enzimler hassas mikrobial organizmaları öldürürler. İntrasellüler mikroorganizmaların akibeti ise intrasellüler olarak yaşayabilme yeteneğine bağlıdır. Bazı organizmalar alveolar makrofajlar tarafından öldürülmeye ve sindirilmeye yatkındırlar. Ancak Mycobacterium tuberculosis gibi diğer mikroorganizmalar fagolizozomal füzyonu önleyebilir, mikrobial mekanizmalara karşı direnç gösterebilir ve fagozomlar içerisinde yaşayabilirler.

2.3.2. Alveolar Makrofajların Akibeti

Alveolar makrofajlar ölü hücreleri, eksuda içeriğini ve gaz değişim ünitelerinde partiküllere karşı meydana gelen inflamatuvar cevapların artıklarını temizlerler. Etkif alveolar makrofajların kesin akibeti net değildir. Genellikle kabul edilen, çoğunluğunun mukosilyer dşeli yol ile akciğerlerden uzaklaştırılmasıdır. Bazıları interstisyuma tekrar girebilmekte, lenfatikler ve kan damarları yoluyla akciğerlerden ayrılmaktadırlar. Bunlar immün cevapların başlaması için sistemik veya rejyonel lenfositlere bilgi taşırlar. Diğerleri ise in situ da ölebilirler ve diğer interstisyel ya da intraalveolar fagositler yoluyla temizlenebilirler (7).

2.3.3. Alveolar Makrofajların Aktivasyonu

Geleneksel olarak aktivasyon, hücrelerin intrasellüler yaşayan mikroorganizmaları ya da tümör hücrelerini öldürme kapasitesinin artmasını göstermektedir (11). Alveolar makrofajlar nonspesifik olarak aktive edilebilirler. Aktivasyon genellikle reseptör bağlanması sonucu olur. Bunu transdüksiyon takip eder ve intrasellüler metabolik aktivite artar. İmmünglobülin G ve C_{3b} reseptör aracılı fagositer aktivasyona örnektir. IFN- γ , GM-CSF ve İL-2, bu aktivasyonu arttıran önemli faktörlerdir (12). Lipopolisakkarid, muramil dipeptid ve formül peptidler bakteriyel kaynaklı aktivasyon ajanlarına örnektir.

Makrofajlar doğuştan çok yönlü fonksiyonel kapasiteye sahiptir, bunların bazıları aktive olmamış hücrelerde düşük düzeyde bulunmaktadır. Makrofajların aktivasyonu ise morfolojik olarak hücre sayısında artma, pinositik vezikül ile sonuçlanır. Fonksiyonel olarak hareket, fagositoz ve öldürme aktivitelerinin artışını destekleyen oksijen metabolizması ve biriken glikozda da artış vardır. Aktivasyon, uyarılara karşı hücrelerin reaktivitesini arttıran Class-II majör histokompatibilite kompleks (MHC) antijenleri, Fc ve C reseptörleri gibi çeşitli yüzey membran moleküllerinin düzenlenmesini ifade eder. Aktive olan alveolar makrofajlarda,

toksik oksijen metabolitlerinin, lizozomal enzimlerin, biyoaktif lipitlerin, polipeptid büyüme faktörlerinin ve proinflamatuvar sitokinlerin (İL-1, İL-6 ve TNF- α) salınması artar (11).

Makrofaj aktivasyonunun akciğer savunması açısından önemli sonucu, fagositoz yoluyla intrasellüler organizmalar ve tümör hücrelerinin öldürülmesidir. Oponize partiküllerin fizyolojik olarak önemli aktivasyon sinyalleri olmasına rağmen, T hücre-aracılıklı immün cevaplar sitokinlerin sinyalleri ile gerçekleşir. T hücrelerinden salınan proinflamatuvar sitokinler alveolar makrofajların güçlü aktivatörleridir. Stimülasyon ile makrofajların fagositik, mikrosidal ve tümörosidal aktiviteleri büyük oranda artar (13).

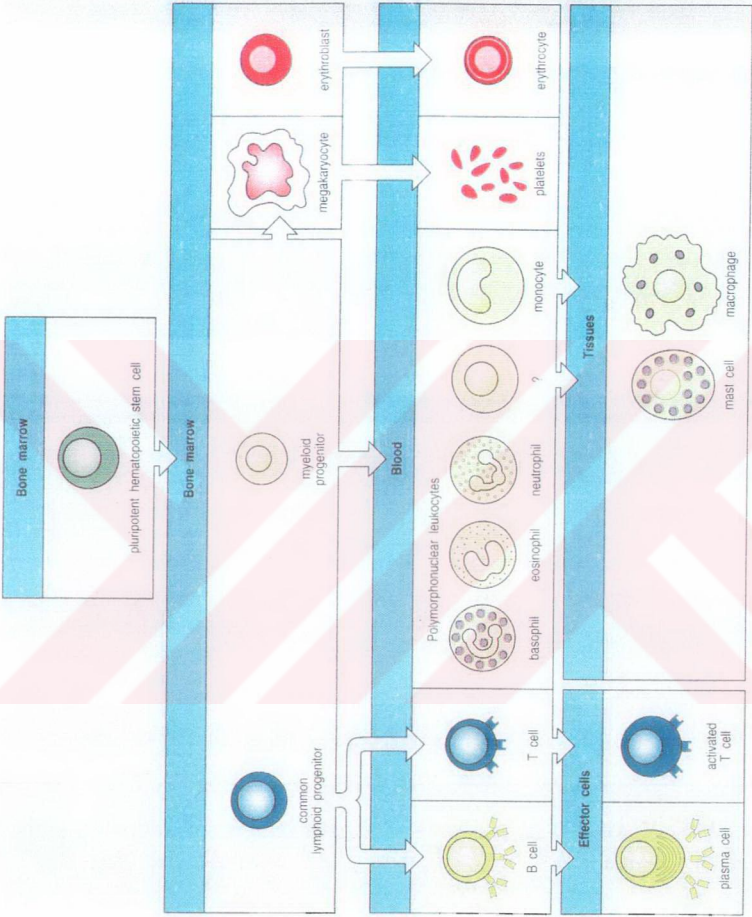
2.4. BRONKOALVEOLAR HÜCRELER

Bronkoalveolar lavaj (BAL) ile distal akciğer dokusundan alınan hücreler alveoller ve periferel bronşiollelerin hava boşluklarında bulunan hücrelerin temsilcileri olarak kabul edilmektedirler. Pulmoner parenkimde inflamatuvar süreç esnasında bronkoalveolar hücrelerin total miktarı belirgin derecede artar ve hücre oranları değişir. İnterstisyel akciğer hastalıklarında bronkoalveolar hücrelerin özellikleri; interstisyumdaki inflamasyona, hastalığın kronikliğine ve interstisyumdan alveolar boşluklara çeşitli inflamatuvar hücrelerin göçündeki seçiciliğe bağlı olarak değişmektedir. Normal deneklerden alınan bronkoalveolar örnekler %80-85 makrofajlardan, %10-15 lenfositlerden, %5 veya daha az oranda nötrofil ve eozinofillerden oluşmaktadır. Lenfositlerin çoğu da T lenfositlerdir (14).

Akciğer parenkimasının inflamatuvar süreci esnasında, tüm hücrelerin total miktarı ve lenfositlerin ve/veya PMNL'in yüzdeleri genellikle artar, ancak makrofajların yüzdeleri oransal olarak azalır (15).

2.5. BRONKOALVEOLAR LENFOSİTLER

Normal akciğerlerden alınan bronkoalveolar lavajdaki lenfositlerin ne oranda anlamlı olduğu belirgin değildir. Bunlar, daha önce inhale edilen antijenlerle uyarılan immünefektör hücreleri temsil ediyor olabilir ya da akciğerlerin bu bölgesindeki lenfositlerin normal trafiğini yansıtır olabilirler. Lenfositik infiltrasyon ile karakterize akciğer hastalıklarında bronkoalveolar lenfositlerdeki artış interstisyel infiltratif süreci yansıtır. Hem T hem de B lenfositlerden oluşan bronkoalveolar lenfositler çeşitli aktivasyon evrelerini fonksiyonel aktiviteyi ve interstisyel lenfositleri çok açık bir şekilde gösterir (16).



Şekil 1: Beyaz seri kan hücreleri gelişimi

2.6. ANESTEZİNİN İNSAN İMMÜN SİSTEMİ ÜZERİNE ETKİLERİ

Anestezi indüksiyonu ve idamesini sağlamak için kullanılan ilaçlar vücutta temel organlar üzerinde önemli etkilere sahiptirler. Bunun sonucunda da anestezi ajanlarının insan immün sistemi üzerindeki etkileriyle ilgilenmek sürpriz değildir.

Cerrahi travmanın derecesi, sadece anestezi ile karşılaştırıldığında immün sistemde daha önemli etkiler yaratır diye düşünülürken, yapılan çalışmalar anestezi ajanlarının anlamlı düzeyde immünomodulator etkiye sahip olduğunu göstermiştir. Anestezinin immün sistemi etkileme potansiyeli bilinmektedir ve anestezinin neden olduğu immünomodülasyon, tümör metastazının yayılımı ve enfeksiyon etkileri ile karıştırılabilir. İmmün sistem üzerinde anestezinin etkilerini araştıran çalışmalardan pek çoğu karmaşık sonuçlar vermektedir. Bu nedenle postoperatif immün fonksiyon bozukluğunda anestezinin rolünü saptamakta zorluklar vardır (17).

Cerrahi travmanın immün cevabın genel olarak kaybına neden olduğu bilinmektedir ve anestezi ajanlarının postop immünosupresyonuna katkılarını ayırt etmek zordur. Anestezi aynı zamanda cerrahiye cevaben endokrin sistemi de modifiye eder ve sonuç olarak nöroendokrin ve immün sistem arasında kompleks etkiler meydana getirir (18).

Anestezi ve büyük cerrahinin kombinasyonu lenfopeniye neden olur. İn vivo koşullarda yapılan çalışmaların çoğu cerrahi travma ile derecesinin arttığını, cerrahi ve anestezi sonrası mitojenlere cevaben lenfosit proliferasyonunda azalma olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte Duncan ve arkadaşlarının (19) yaptığı bir çalışmada, herhangi bir cerrahi girişim olmadan gönüllü kişiler uzun süre halotan ve enfluran anestezisine maruz bırakılmışlar, sonuçta preanestezi değerler ya da anestezi almayan grupla karşılaştırıldığında deneklerin fitohemagglutinin'e (PHA), lenfosit fonksiyonunu gösteren transformasyon yanıtlarında önemli bir değişiklik olmamıştır.

Devlin ve arkadaşları (20) sağlıklı gönüllülerde gecikmiş tür hipersensitivite (DTH) reaksiyonları ve T lenfosit proliferasyonu üstüne propofol ve tiyopentalin etkilerini incelemiş, DTH cevaplarının sadece immün sistemin yabancı antijenleri tanımakla kalmayıp, onlarla baş etmedeki yeteneğini de göstermişlerdir. Çalışma sonunda her iki ilaç da PHA'nın neden olduğu T hücreleri proliferasyonunda bozukluğa neden olmazken, derideki multi test antijenlerine karşı olan DTH reaksiyonlarında anlamlı düzeyde azalmaya neden olmuştur. Bu sonuç klinik olarak önemlidir, çünkü azalan DTH cevabı cerrahi hastalarda artan mortalite ile birleştirilmiştir.

İn vitro çalışmalarda mitojenlere karşı T lenfosit proliferatif cevapları üzerine inhalasyon ve İV anestezi ajanlarının etkilerini inceleyen çalışmalarda çelişkili sonuçlar bulunmaktadır.

Bu ajanlara maruz kaldıktan sonra T lenfosit cevaplarında herhangi bir azalma göstermeyen çalışmalar vardır (21).

Anestezi ve cerrahi aynı zamanda naturel killer (NK) sitotoksititeyi de etkileyebilir. Woods ve Griffiths (22), genel anestezide N₂O, halotan ve enflurana maruz kaldıktan sonra NK hücre aktivitesinin geçici olarak baskılandığını göstermişlerdir, fakat bu durum anestezi sonlandıktan bir saat sonra normale dönmüştür. Anestezi ve cerrahi kombine olduğunda intraoperatif olarak alınan kanda NK hücre aktivitesinde hızlı ve geçici yükselme olmuştur, bunu postop azalma takip etmiştir.

Beilin ve arkadaşları (23) anestezi esnasında yüksek doz (75-100 mcg.kg⁻¹) ve düşük doz (5 mcg.kg⁻¹) fentanil alan hastalardaki NK sitotoksitesini karşılaştırmışlardır. Her iki grupta NK hücre aktivitesi, benzer şekilde baskılanmış, ancak yüksek doz fentanil alanlarda 48 saat sonra bile halen NK hücrelerin sitotoksik aktivitelerinde anlamlı düzeyde bozulma saptanmıştır. Düşük doz fentanil alanlarda ise NK hücre sitotoksik aktivitesi aynı sürede normale dönmüştür .

Yeaper ve arkadaşları (24), sağlıklı gönüllülerde NK hücre sitotoksitesini üzerine morfinin etkilerini incelemiştir. İV morfin uygulandıktan 2 ve 24 saat sonra NK hücre sitotoksitesinde anlamlı bir baskılanma bulmuşlardır. Morfin sonlandırıldıktan sonraki 24 saat boyunca bu etki devam etmiştir. Opioidlerin NK hücre doğal sitotoksitesini baskılama mekanizması henüz açığa kavuşmamasına rağmen multifaktöriyel olduğu düşünülmektedir.

Stevenson ve arkadaşları (18) B lenfositlerin halotana maruz kaldıklarında mitojen stimülasyonuna proliferatif lenfosit kapasitesini ölçmüşler, kontrol grubuna göre proliferasyonda anlamlı bir fark bulmamışlardır.

Kompleman faktörlerinin aktiviteleri üzerinde anestezinin etkileriyle ilgili in vitro veri yoktur. Bununla birlikte kompleman sistemi İV anestezi ajanlara cevaben nadiren olan çok sayıda ters reaksiyonları kapsar. İlacın ilk kez uygulanmasıyla kompleman sistemin direkt alternatif yol aktivasyonu meydana gelebilir (17).

Anestezi ve cerrahinin kombinasyonunun monositlerin sitolitik ve fagositik yeteneklerini azalttığı bilinmektedir. Monosit kemotaksis inhibisyonu, çeşitli lokal, İV ve volatil anestezi ajanların klinik konsantrasyonlarına maruz bırakılan monositlerde görülür. PMNL'ler saldırgan bakterilere cevapta esas rol oynarlar. Bu da nötrofil fonksiyonları üzerine anestezinin etkilerini inceleyen pek çok çalışmada gözlenmiştir (19).

Yaygın olarak kullanılan inhalasyon ajanlardan halotan, enfluran ve izofluranın geri dönüşümlü olarak in vitro nötrofillerde süperoksit iyonlarının oluşumunu inhibe ettiğini gösterilmiştir. Bunun nedeni volatil anestezi alan nötrofillerde kalsiyum iyonlarının

hareketlerinin bozulması olabileceği, çünkü volatil anestezi ajanlarının nötrofil membranları boyunca kalsiyum iyon transportunda bulunan proteinleri inaktif hale getirdiği bilinmektedir (25)

Başka bir çalışmada nötrofil kemotaksisinin izoflurandan etkilenmediğini ama halotan, enfluran ve metoksifluranla belirgin olarak baskılandığını tam olarak göstermişlerdir. Bu etkinin büyüklüğü test edilen ajanların yağda eğirlikleri ile ilgilidir (26).

İnsan endotel kültür modeli çalışmalarında, insan PMNL'lerinin aynı konsantrasyonlardaki halotan, izofluran veya sevoflurana maruziyeti ile CD_{11b} adezyon moleküllerinin uyarılmasının, göbek kordonu venindeki endotel hücrelerinde de tutunmasının azaldığını göstermişlerdir (27).

Azot protoksit kompleman 5a (C_{5a}) ile uyarılan nötrofillerin oksidatif yanıtını, yanıt veren nötrofillerin yüzdesini ve hidrojen peroksit yapımını azaltmakta, 1 MAC halotan, izofluran ve sevofluran insan endotel hücrelerine nötrofil adezyonunu, nötrofillerin antijen ile aktivasyonunu inhibe ederek önlediği bilinmektedir (28).

İmmün sistem üzerine en az olumsuz etkisi olduğu savunulan inhalasyon ajanı ise sevoflurandır (29). Sevofluran nötrofil apoptozu, sitokin konsantrasyonu ve nötrofil sayısını etkilemediği gösterilmiştir (28).

Yapılan in vitro çalışmalarda kullanılan; propofol, midazolam, ketamin ve metoksitonun sedasyon konsantrasyonlarında (%1-6) benzer şekilde solunumsal patlama inhibisyonu gösterilmiş, fakat normal konsantrasyon ile 10 kat anestezi konsantrasyonuna kadar propofol ile anlamlı düzeyde daha yüksek inhibitör etki görülmüştür (26).

Bir başka in vitro çalışmada, propofol, tiyopental ve midazolamın nötrofil polarizasyonu üzerindeki etkileri kaydedilmiştir. Polarizasyon kemotaktik stimulusa karşı ilk cevaptır ve nötrofilin şekil değiştirmesini kapsar. Klinik konsantrasyonlarda midazolam polarizasyonu etkilememiştir, fakat propofol ve tiyopental yaklaşık olarak %59 oranında inhibisyona neden olmuşlar ve ilaç dozunun daha yüksek olduğu durumlarda, tam inhibisyon gerçekleştiği gösterilmiştir (30).

Propofolün insan PMNL'lerin kemotaktik fonksiyonunu ters etkilediği bildirilmektedir. (31). Propofol klinik konsantrasyonlarda, protein kinazı inhibe ederek, nötrofillerin kemotaktik aktivasyonunu engeller. Sepsisli kovalarda klinik konsantrasyonlardaki propofol hidrojen peroksit yapımını önlerken, midazolam hidrojen peroksit yapımına daha az etki eder. Bu nedenle sepsisli hastalarda midazolamın tercih edilebileceği belirtilmiştir (32).

Anestezinin sitotoksin üzerine olan etkilerini inceleyen çalışmaların sayısı azdır. İn vitro çalışmalarda, anestezi türünün sitokin salımını etkileyebileceğini gösterilmiştir. Histerektomi

olan 2 grup hastada, cerrahiden sonra İL-6 konsantrasyonunu ölçülmüş; bir gruba izofluran ve N2O anestezisi, diğer gruba alfentanil ve propofol ile TİVA uygulamış. TİVA uygulanan grubun düşük İL-6 cevabına sahip olduğu görülmüştür (33).

İV indüksiyon ajanlarının in vivo çalışmalarda monositlerden sitokin üretimini arttırabileceği gösterilmiştir. Tiyopental, propofol ve ketamin gruplarında, monositlerden TNF- α üretiminin kontrol grublarına göre 4-5 kat daha fazla olduğunu görülmüştür. Propofol İL-1 üretiminde en büyük artışa neden olurken, ketamin ile de İL-6 salınımı belirgin şekilde yükselmektedir. Anestezik ajanlarla olan bu sitokin salınımları değişiklikleri altındaki mekanizmalar bilinmemektedir (34).

İmmun sistem üzerine en az etkisi olduğu düşünülen intravenöz anestezik ajanlar ise, ketamin ve midazolamdır (32).

2.7. ANESTEZİNİN ALVEOLAR MAKROFAJLAR ÜZERİNE ETKİLERİ

Alveolar makrofajlar üzerine anestezinin etkilerinin araştırılmış ve bu etkiler arasında endotrakeal entübasyon, pozitif basınçlı mekanik ventilasyon, volatil ajanların yaptığı etkiler ve artmış oksijen basıncı sayılmaktadır. Anesteziklere maruziyetin yanı sıra cerrahi travma (koter, doku ve organ manüplasyonu), endokrin yanıtlar (artmış ACTH, katekolaminler, kortikosteroidler), cerrahinin tipi, süresi, vücut ısısı, kan ve plazma infüzyonları, diğer hastalıklar, bazal immünolojik durumlar ve beslenme durumu da immün cevapta değişikliklere neden olabilmektedir (35, 36, 37, 38, 39).

İzofluran anestezisi alan 41 hastada yapılan bir çalışmada alveolar makrofajların viabilitesinde (canlılığında) azalma ve agregasyonunda artış gösterilmiştir. Bu çalışmada operasyon süresinde dikkate alınmış, ameliyat süresi uzadıkça makrofaj canlılığında azalma ve agregasyon artışı tespit edilmiştir. Bu etkiler süre bağımlı olarak meydana geldiği gösterilmiştir (37).

Başka bir izofluran çalışmasında ise, 22 hasta üzerinde izofluran – N2O anestezisinin etkileri çalışılmış, izofluran–N2O anestezisinin alveolar makrofajların fagositik fonksiyonları ve/veya viabilite üzerine inhibe edici etkisinin bulunmadığı gösterilmiştir (40).

Halotan anestezisinin fare akciğer dokusu üzerine ve alveolar makrofaj popülasyonu üzerine olan etkilerine bakılmış ve 1 MAC ila 2 MAC halotan anestezisinde akciğer bakterisidal aktivitesinin baskılandığı ama fiziksel temizlik mekanizmasını baskılanmadığı gösterilmiştir (41).

Gine domuzları alveolar makrofajları üzerinde halojenli anestezinin invitro toksitesi araştırılmış, uzun süre (24 saat) halotan (%5) ve enfluranın (%5) yüksek konsantrasyonda

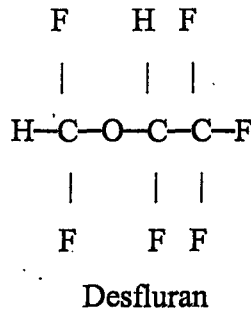
verilmesinin makrofajlarda ATP (adenozintrifosfat) içeriğinde düşüşe yol açtığı ve halotan toksite indeksini enflurana göre belirgin şekilde arttırdığı gözlenmiştir. %60 oksijen ilavesi ile enfluranda hafif, halotanın toksitesinde ise belirgin bir artışa yol açtığı görülmüş, bu artışın oksijenin kendi toksitesini ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (42).

Klinik konsantrasyonlarda kullanılan halotan, izofluran ve enfluranın geri dönüşümlü olarak alveolar makrofajların mikrosidal oksidatif aktivitesini inhibe ettiği gösterilmiştir (43). Bu in vivo ve in vitro çalışmalar volatil anesteziklerin alveolar makrofajların sitotoksik veya fagositik cevabını suprese ettiğini göstermektedir.

2.8. DESFLURAN

Desfluran ilk kez 1960 yılında Terrell ve arkadaşları tarafından sentezlenmiş, 1988 yılına kadar klinik testleri yapılmış ve 1993 yılında ABD’de klinik kullanım için onay almıştır

Desfluran bir metil etil eter olup, kimyasal olarak izoflurandan farkı, alfa-etil kökündeki klor atomu yerine bir flor atomu bulunmasıdır (Şekil 2). Bu değişiklik molekülün kanda eririliliğini azaltmaktadır. Kan ve vücut sıvılarında zor eridiği için indüksiyonu ve eliminasyonu hızlıdır. Alveoler konsantrasyonu ile inspire edilen konsantrasyonu çok kısa sürede eşit olur. Anestezi düzeyinin kontrolü kolaydır. Bununla birlikte çocuklarda indüksiyon için uygun değildir. Beyaz, renksiz ve keskin kokulu bir gazdır. Hava yollarına yüksek iritan etkileri gösterilmiştir. Öksürük ve laringospazma yol açabilir. Derlenme süresi izofluranın yarısı kadardır. Desfluranın etkinliği diğer volatil anesteziklerin ortalama ¼’i ve N2O’un 17 katı kadardır (44).



Şekil 2. Desfluranın kimyasal yapısı

Kan ve dokuda desfluranın aşırı derecede düşük çözünürlüğü, onu diğer volatil anesteziklerden ayıran ana fizikokimyasal özelliğidir. Deniz düzeyinden yüksek yerlerde oda ısısında kaynar. Bu nedenle desfluran için özel vaporizatörler yapılmıştır. Kan:gaz partiyon

katsayısının düşüklüğü induksiyon ve ayılmanın hızlı olmasını, yağda erirliğinin az olması da etkinliğinin azlığını ve MAC değerinin yüksekliğini açıklar (45).

Desfluran kimyasal olarak stabildir. Patlayıcı değildir. CO₂ absorbanları ile reaksiyonu sonucu karbon monoksit (CO) ortaya çıkar. CO ortaya çıkması için soda lime'nin kuru olması gerekir. Nem oranı %3-5 den yüksek olan yarı kapalı sistemlerde klinik sorun oluşturmaz. Soda lime ve diğer CO₂ absorbanları ile reaksiyona girmez. Sevoflurana göre daha düşük (örn.2lt.dk⁻¹) gaz akımı olan anestezi devrelerinde kullanılabilir (44).

Tablo 1. Desfluranın fizikokimyasal özellikleri

Kimyasal ismi	1,2,2,2-tetrafloroetil difloometil eter
Yapısı	CF ₃ -CHF-O-CHF
MAC (30-60 y, 37°C,%)	7
Molekül ağırlığı	168.04
Özgül ağırlığı (15°C)	1.467
Kaynama noktası	23.5°C
Buhar basıncı (20°C'de, mmHg)	664
Buhar/sıvı (ml, 20°C'de)	206
Partisyon katsayıları (37°C'de)	
* Beyin/kan	1.3
* Yağ/gaz	18.7
* Kan/gaz	0.42
* Su/gaz	0.22
Yanıcılık	Yok
Kimyasal stabilizatör	Yok

2.8.1. Sistemlere Etkisi

2.8.1.1. Kardiyovasküler Sistem Etkileri

Kardiyovasküler etkileri izoflurana benzer. Diğer inhalasyon anesteziikleri gibi doza bağımlı olarak sistemik kan basıncı, kalp hızı, kardiyak output, strok volüm, sağ atriyal basınç, sistemik vasküler rezistans, kalp ritmi ve koroner kan akımını azaltır. Ortalama arter basıncı desfluranda halotandan ayrı olarak diğer inhalasyon anesteziikleri gibi sistemik vasküler rezistans düşmesi ile azalır (44, 46).

Yapılan çalışmalarda kalp hızı sevoflurana göre daha yüksek olup izofluran ile benzerdir. Sevofluranda kalp hızı 1.5 MAC değerinde yükselmeye başlarken desfluran ve izofluranda daha düşük MAC değerlerinde yükseltir. Erişkinlerde yüksek MAC değerlerinde ve inhale edilen konsantrasyonların hızla arttığı durumlarda desfluran ve izofluranda, sevoflurandan farklı olarak taşikardi gözlenir. Desfluran ve izofluranın 0.55 ve 1.66 MAC arasındaki ani yükselmelerinde de sempatik sinir sistemi ve renin-anjiyotensin sistemi aktivitesi ile ortalama arter basıncı ve kalp hızı artar (44, 46, 47).

Desfluranda ortalama arter basıncı sevofluran ve izofluranda olduğu gibi özellikle sistemik vasküler rezistans düşmesine bağlı olarak düşer. Fakat bu etkiler izoflurana denk gelen MAC değerine göre daha azdır. Hepatik, renal, ve serebral kan akımına etkisi diğer volatil anesteziplerdeki gibi minimaldir. İzofluranda olduğu gibi daha çok koroner vazodilatasyon yapmakta ve koroner kan akımında redistribisyon (koroner çalma) yapmaktadır (44, 46, 47).

2.8.1.2 Solunum Sistemi Etkileri

Desfluran diğer inhalasyon anestezipleri gibi solunumu deprese eder. Doza bağımlı olarak tidal volüm ve CO₂'e solunumsal cevap azalır. Solunum sayısı artar. Fakat tidal volümdeki düşmeyi telaffi edecek kadar olmaz ve dakika ventilasyon azalır, PaCO₂ yükselir. Solunumu depresan etkileri sevofluran ve izoflurandaki gibi halotana göre daha belirgindir (45).

Solunum yollarına iritasyon etkisi izofluranda olduğu gibi, sevofluran ve halotandan farklı olarak çok belirgindir. Bir çalışmada %73 laringospazm, %50 öksürük, %46 soluk tutma meydana gelmiş ve indüksiyon için uygun olmadığı bildirilmiştir. %85 çocukta indüksiyon sırasında SpO₂ düşük bulunmuştur (44, 47).

Diğer volatil anesteziplerde olduğu gibi bronkokonstrüksiyonu doza bağımlı olarak azaltır. Fakat bunun mekanizması daha tam olarak aydınlatılamamıştır (45).

2.8.1.3. Santral Sinir Sistemi Etkileri

Desfluran anestezisi esnasında serebral oksijen tüketimi azalır. Bu nedenle desfluran nedenli hipotansiyon dönemleri sırasında, düşük serebral perfüzyon basıncına rağmen serebral kan akımı aerobik metabolizmayı sağlamaya yeterlidir. Desfluran ve izofluran nörofizyolojik açıdan insan ve hayvan modellerinde sevoflurandan daha fazla irdelenmiştir. Her üç volatil anestezipte serebral metabolizma hızını düşürürler. Yaklaşık %50 serebral metabolik hız düşüşü 2 MAC'a yaklaşan konsantrasyonlarda her üç ilaçla da başarılabılır (44, 45, 46).

Diğer inhalasyon ajanları gibi desfluran da doza bağlı serebrovasküler rezistansı düşürür. İntrakranial basıncı artırır. Yapılan çalışmalarda, serebral vazodilatasyonun derecesi desfluranla, aynı dozdaki izoflurandan daha fazladır. Bu görüş desfluran uygulana beyin cerrahisi hastalarındaki gözlemlerle de desteklenmiştir. Kontrollü hipokapniye rağmen hastaların intrakraniyal basınçlarında belirgin artışlar gözlenmiştir (45).

Kafa içinde yer işgal eden lezyonu olan hastalarda desfluran 0.8 MAC veya daha düşük kullanılmalıdır. Barbitürat indüksiyonu ve hiperventilasyon ile kombine edilmelidir (45). Diğer volatil anesteziklerde olduğu gibi desfluran da EEG aktivitesini belirgin olarak baskılar. Enfluranda olduğu gibi nöbet aktivitesi izlenmemiş ve doza bağlı olarak somatosensorial uyarılmış potansiyellerde supresyon oluşturmuştur (46).

2.8.1.4. Nöromusküler Sistem Etkileri

Desfluran kuvvetli bir nöromuskuler fonksiyon baskılayıcısıdır. Nöromusküler kavşak üzerine etkisi izoflurana benzer. Yüksek konsantrasyonlarda (1.5 MAC) uyarı genişliğinde ve TOF (train-of-four=dörtlü uyarılar)'da %20'lik azalma olur. Bu ilacın kavşak öncesi etkisine bağlı olabilir. Daha küçük konsantrasyonlarda (0.5-1.5 MAC) uyarı ya da TOF'da etkilenme olmaz, en azından %10'luk tetanik solmaya neden olur. Hem depolarizan hem de nondepolarizan kas gevşeticilerinin etkilerini potansiyelize eder. Süksinil kolinin ED95'ini %30, atrakuryum ve pankuronyumun ED95'ini %50 azaltır (44, 46).

Desfluran da diğer volatil anestezikler gibi malign hipertermi tetikleyicidir (44).

2.8.1.5. Böbreklere Etkileri

Nefrotoksik etkisi yoktur. Bir çalışmada 1.25 MAC konsantrasyonda 2, 4, 8, saat desfluran uygulanan hastalarda renal injuriye ait herhangi bir bulguya rastlanmamıştır. Desfluranın kısa veya uzun süreli kullanımında plazmada veya idrarda florür konsantrasyonu artmamıştır (44).

2.8.1.6. Karaciğer Üzerindeki Etkileri

Karaciğer fonksiyonları değişmez. Total karaciğer kan akımı ve oksijen sunumu değişmez. Desfluran uygulananında, halotanda olduğu gibi antijene bağımlı hepatotoksisite bildirilmemiş, karaciğer fonksiyonlarını, total karaciğer kan akımını ve oksijen sunumunu değiştirmemiştir. Minimal metabolize olduğu için de karaciğerde toksisite beklenmez (44).

2.8.2. Biotransformasyon ve Toksisite

Desfluran sitokrom P₄₅₀ enzim sisteminde %0.02 oranında oksidatif metabolizmaya uğrar. Florid, trifloroasetikasit, karbondioksit ve suya metabolize olur. Serum ve idrardaki florür düzeyleri değişmez. Yapılan hayvan deneylerinde fenobarbital veya etil alkol ile yapılan

enzim indüksiyonu desfluran metabolizmasını etkilememiştir. Deri yoluyla atılması da önemsizdir (44, 45).

2.8.3. Kontrendikasyonları

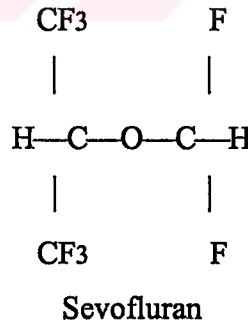
Ciddi hipovolemi, malign hipertermi eğilimi olanlarda ve intrakraniyal basınç artışı olanlarda kullanılmamalıdır (45, 47).

2.8.4. İlaç Etkileşimleri

Nondepolarizan kas gevşeticilerin etkilerini güçlendirir. Adrenalin $4.5\mu\text{g.kg}^{-1}$ 'lık dozlara kadar emniyetle uygulanabilir (44).

2.19. SEVOFLURAN

İlk olarak 1971'de Wallin ve Napoli tarafından izole edilmiş ve 1975'de kullanıma girmiştir. Konvansiyonel vaporizatörlerle kullanılabilmesi, desfluran dışındaki diğer tüm inhalasyon anesteziklerden daha hızlı indüksiyon ve uyanma sağlaması, maske ile indüksiyon sırasında minimal solunum yolu irritasyonu yapması, anestezi derinliğinin diğer gazlardan daha iyi kontrolü, kardiyovasküler sisteme olumsuz etkilerin çok az olması ve eksojen epinefrin varlığında stabil kalp ritmi sağlaması gibi özellikleriyle diğer inhalasyon ajanlarına iyi bir alternatif oluşturmuştur. Sevofluran florometil polifloroisopropil eter kimyasal yapısı olan bir inhalasyon anesteziğidir (Şekil 3). Kan-doku erirliği halotandan düşük, desflurandan yüksektir. Anestezik etkinliği isoflurandan % 50 az, desflurandan % 30 fazladır (48).



Şekil 3 : Sevofluranın kimyasal yapısı

Sevofluran kimyasal olarak stabildir. CO_2 absorbanlar (soda-lime, baralyne) ile direkt teması, bileşen-A olarakta bilinen (pentafloro isopropenil florometil eter) ve çok az miktarlarda da bileşen-B (pentaflorometoksi isopropil florometil eter) meydana getirebilir (49).

Tablo 2. Sevofluranın fizikokimyasal özellikleri (49)

Kimyasal ismi	1,1,1,3,3,3-hekzafloro-2-propil florometil eter
Yapısı	(CF ₃) ₂ CH-OH ₂ F
MAC (30-60y, 37°C, %)	2
Mokekül ağırlığı	200.0
Özgül ağırlığı (20°C'de)	1.505
Kaynama noktası (°C)	58.5
Buhar basıncı (20°'de, mmHg)	160
Buhar/sıvı (ml, 20°C'de)	181
Partisyon katsayıları (37°C'de)	
* Beyin/kan	1.7
* Yağ/gaz	53.4
* Kan/gaz	0.68
* Su/gaz	0.36
Yanıcılık	Yok

2.19.1. Sistemlere Etkisi

2.9.1.1. Kardiyovasküler Sistem Etkileri

Sevofluran, normal anestezi konsantrasyonlarda myokard kontraktilesini orta derecede deprese eder, epinefrinin yaptığı kardiyak aritmileri potansiyalize etmez. Sistemik vasküler rezistans ve arteriyel basınç isofluran ve desflurandan biraz daha az düşer. Sevofluranda koroner çalma sendromu ile ilgili bilgi yoktur (50).

Gönüllülere ve hastalara sevofluran verilmesi ile kalp hızı stabil ve genellikle izoflurana göre düşük seyredir. Erişkinlerde yüksek MAC değerlerinde ve inhale edilen konsantrasyonların hızla arttığı durumlarda, desfluran ve izofluranda gözlenen taşikardi sevofluranla gözlenmemiştir. Çocuklardaki ve infantlardaki veriler halotana göre sevofluranla daha az bradikardi olduğunu göstermektedir. Sevofluran diğer volatil anesteziiklerde olduğu gibi gittikçe artan konsantrasyonlarda kan basıncında progresif düşme yapar. Ancak bu düşüş yüksek MAC değerlerinde izofluranla olan düşüşten daha azdır. Sevofluranın hepatik, renal ve serebral kan akımına etkisi izofluranınkine benzerdir. Hayvanlarda sevofluran isoflurana göre daha az koroner vasodilatasyon yapmakta ve koroner akımda redistribüsyon (koroner çalma) yapmamaktadır. Sevofluran diğer volatil anesteziiklere benzer şekilde baroreflaks fonksiyonunu baskılamaktadır (44, 50). Yapılan çok merkezli çalışmalarda koroner arter

hastalığı olan yada herhangi bir yönden yüksek risk grubunda bulunan hastalara kardiyak veya nonkardiyak cerrahi için sevofluran ya da izofluran verilmiş ve gruplar arasında miyokardiyal iskemi, infarktüs ve kardiyak düzelme açısından fark bulunmamıştır (44, 50). Diğer inhalasyon anesteziikleri ile karşılaştırıldığında istenmeyen kardiyovasküler yan etkiler daha az görülmektedir (50) .

2.9.1.2. Solunum Sistemi Etkileri

Sevofluran hoş kokuludur ve iritan olmayışı nedeniyle induksiyonu iyi tolere edilir. Ayrıca hızlı anestezi induksiyonu ve uyanma ile birlikte anestezi derinliğinin kontrolünü kolay sağlayabilen potent bir inhalasyon anesteziğidir. Sevofluran diğer inhalasyon ajanları gibi solunumu deprese eder. Anestezi derinliği arttıkça dakika ventilasyonu ve PaCO₂'de düşme gözlenir. Sevofluranın depresan etkileri halotandan daha belirgindir. Ancak izoflurana oldukça benzerdir. Sevofluranın apne eşiğine etkisi diğer inhalasyon anesteziikleri ile karşılaştırılabilir düzeydedir. İzofluran, halotan, enfluran veya sevofluran verilerek yapılan hava yolu irritasyonunu araştıran çalışmalarda sevofluranla respiratuvar parametrelerde en az değişiklik olmuştur. Sevofluran tidal volüm üzerine en az etkiyi yapmış, solunum sayısını etkilememiş ve öksürük refleksini uyarmamıştır. Sevofluran bronkospazmın düzeltilmesinde etkin görülmektedir. Ancak histaminin neden olduğu bronkokonstriksiyonu azaltmaktaki etki mekanizması bilinmemektedir. Hava yolunu irrite etmediği, öksürük refleksini uyarmadığı için çocuklarda inhalasyon ajanı seçiminde iyi bir alternatiftir (51).

Hayvan çalışmalarında yüksek dozlarda diyafragma kontraktilesinde azalma ve santral medüller solunum merkezinde depresyon yaptığı görülmüştür (45, 46). İnhalasyon ajanlarının doza bağımlı olarak trakeal düz kaslarda kontraksiyonu inhibe ettiği ve bu etkininde halotanda en fazla olduğu görülmüştür (44).

2.9.1.3. Santral Sinir Sistemine Etkileri

Normokarbide intrakraniyal basınç ve serebral kan akımında çok hafif artmaya neden olur. Serebral metabolik O₂ gereksimini azalır. Diğer inhalasyon ajanları gibi sevofluran da doza bağımlı olarak serebrovasküler rezistansı düşürür (52). Sevofluranın intrakraniyal basınç üzerindeki etkisi ve hipokapniye yanıtı izoflurana benzerdir. İnsanlarda sempatik sinir sistemini aktive etmez. Sevofluranın daha düşük olan kan gazı çözünürlüğü, eğer intraoperatif uyanma gerekli olursa, onun izoflurana göre üstün olacağını düşündürmektedir. Buna ek olarak hızlı uyanma, nörolojik fonksiyonun daha hızlı bir şekilde postoperatif değerlendirilmesini mümkün kılacaktır (44, 50) .

EEG üzerine olan etkileri desfluran ve isoflurana benzerdir. Hayvan çalışmalarında, sevofluranın 1 MAC'ta doza bağımlı olarak somatosensoryal uyarılmış potansiyellerde

supresyon oluşturur. Sonuç olarak sevofluranın neden olduğu nörodinamik ve EEG etkileri izofluran ve diğer inhalasyon ajanlarına paraleldir (44, 45, 50).

2.9.1.4. Nöromusküler Sistem Etkileri

Sevofluran çocuklarda inhalasyon indüksiyonundan sonra yeterli kas gevşemesi sağlar. Nöromusküler bileşkedeki aktivitesi diğer inhalasyon ajanlarına benzerdir. Bu aktivite pek çok periferik cerrahi operasyonlar için yeterli kas gevşemesini sağladığı gibi iskelet kası üzerindeki nöromusküler ajanların etkisini de artırır. Nöromusküler bloğun etki artımı nöromusküler bileşke öncesinde, nöromusküler bileşke sonrasına göre daha fazladır (53). Sevofluran yetişkinlerde ve çocuklarda nöromusküler ajan olmaksızın trakeal entübasyona izin verir (44, 50,54). Laringeal mask kullanmak için trakeal entübasyonda gerekenden daha düşük konsantrasyonda (%2) sevofluran kullanmak yeterli olur (54) .

2.9.1.5. Böbreklere Etkileri

Diğer florlanmış anestezipler gibi sevofluran da potansiyel bir nefrotoksin olan ve florlanmış anestezi ajanların nefrotoksitesinin etyolojisinde suçlanan inorganik flor iyonuna metabolize olur (55). Alkali karbondioksit absorbanlarınca sevofluranın parçalanmasından oluşan bileşen-A'nın, hayvan çalışmalarında renal kortikomedüller bileşke hücrelerinde hasar meydana getirdiği gösterilmiştir. Hayvan çalışmalarında sevofluran verilmesi böbreklerin konsantrasyon yeteneğini veya üriner parametreleri belirgin etkilememiştir. Aynı şekilde insanlarda uzun süre sevofluranla anestezi sonrası, böbrek fonksiyon bozukluğu ve böbrek hasarı bulgularına rastlanmamıştır. Daha önceden renal fonksiyon bozukluğu olan 41 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, operasyon sırasında hastalara sevofluran veya enfluran uygulanmış, her iki tedavi grubunda da böbrek fonksiyonlarında daha fazla bir bozulma gözlenmemiştir (44, 55).

Klinik çalışmalarında sevofluranın kullanımı sonucunda, anestezi devrelerindeki bileşen-A konsantrasyonunun anestezi sonrasında hiçbir renal fonksiyon bozukluğuna yol açmadığı gösterilmiştir. Bunun yanısıra alkali karbondioksit absorbanı içeren devrelerle sevofluran kullanımının renal etkileri halen açıklığa kavuşmamıştır (55).

2.9.1.6. Karaciğer Üzerindeki Etkileri

Sevofluranın hepatik perfüzyon ve metabolik fonksiyonlar açısından izoflurana benzer etkiler yaptığı ve sevofluranın sitokrom P₄₅₀ enzimleri ile olan metabolizması sonucu karaciğerde hepatotoksite yapma potansiyelinin düşük olduğu gösterilmiştir. Sevofluran anestezisinde portal ven kan akımı azalır, hepatik kan akımı artar, total kan akımı ve oksijen sunumu artar (45, 56).

Günümüzde anesteziğin hepatoselüler hasar mekanizmasının, hepatik biyotransformasyonla oluşan reaktif metabolitlerin karaciğer makromoleküllerine bağlanarak immün cevap oluşturması olduğu düşünülmektedir. Halotanın neden olduğu hepatonekrozda trifluoroasetikasit (TFA) metabolitlerine karşı gelişen antikolar gösterilmiştir. Sevofluranın böyle bir hasarı başlatma potansiyeli düşüktür (44, 56). Halotana göre daha az biyotransforme olur. Sevofluranın TFA metaboliti yoktur. Sevofluran metaboliti heksafloroisopropanol (HFIP), hızla glukronize olur ve karaciğer makromoleküllerine bağlanma yeteneği düşüktür. Tüm inhalasyon anesteziği genelde doza bağımlı şekilde karaciğer perfüzyonunu azaltır ve bu da hepatoselüler fonksiyonu etkiliyor olabilir (44, 45, 56).

2.9.2. Biotransformasyonu ve Toksikitesi

Tüm florlanmış volatil anesteziği gibi sevofluranda organik ve inorganik florür metabolitlerine biyotransforme olur. Sevofluranın metabolizması hemen hemen tümüyle florometoksi karbon üzerindedir (57). Burada oksidasyon inorganik florür ve heksafloroisopropanole (HFIP) ayrışan geçici bir ara bileşik oluşturur. HFIP bu güne kadar sevofluranın tanımlanmış tek organik metabolitidir (58). Sevofluranın metabolizması hızlıdır, florür ve HFIP sevofluran uygulandıktan birkaç dakika içinde plazmada ortaya çıkar. Pik plazma florür konsantrasyonu hastanın sevoflurana maruz kalma süresine ve dozuna bakmaksızın sevofluran kesildikten sonra genellikle bir saat içinde oluşur. Pik plazma florür konsantrasyonu MAC/saat olarak dozla doğru orantılıdır (44, 45, 57).

Inorganik florür konsantrasyonları sevofluran uygulaması bittikten sonra hızla düşer ve postoperatif birinci günde pik düzeyin oldukça altına iner. Plazmada HFIP'nın %85'den fazlası glukronid olarak hızla konjuge edilir. Plazma HFIP konsantrasyonu, florür konsantrasyonundan daha geç pik yapar ancak her iki metabolit benzer hızlarda elimine olur. Sevofluranın metabolizması halotan gibi daha fazla metabolize olan ilaçların aksine ilacın klinik etkisinin sonlanmasına katkıda bulunmaz. Sevofluran %2-5 arasında metabolize olur ve sitokrom P₄₅₀-2E1 tarafından metabolize edilir. İzoniazid verilmesi, açlık, kronik alkol kullanımı ve tedavi edilmemiş diyabet sevofluran metabolizmasını artırır (44, 50, 57).

Metoksifluranın büyük miktarda deflorasyonuna karşın sevofluranın insan böbreğindeki enzimatik florizasyonu minimaldir (50, 57).

2.9.3. Kontrendikasyonları

Ciddi hipovolemide, malign hipertermi eğilimi olanlarda ve intrakraniyal basınç artışı olanlarda kullanılmamalıdır.

2.9.4. İlaç Etkileşimleri

Diğer volatil ajanlar gibi nondepolarizan kas gevşeticilerin etkisini artırır. Miyokardın katekolaminlere karşı duyarlılığı değişmez (44, 58).

2.10. PROPOFOL

İlk kez 1977'de Kay ve Rolly tarafından kullanılmışlardır. İlk kullanıma girdiğinde %6'lık Cremophor EL solüsyonu içinde %1 oranında formüle edilmiştir. Bu formülün kullanımı sırasında histamin salınımına bağlı olarak sık anafilaktoid reaksiyonların görülmesi nedeni ile terkedilmiş, 1984'te Glen ve Hunter tarafından günümüzde kullanılan emülsiyon formu hazırlanmıştır (59).

2.10.1. Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri

Kimyasal adı 2,6 diisopropilofenol olan propofol (IC135868) hipnotik etkili alkil fenoller grubundandır. Molekül ağırlığı 178 dalton ve pH'sı 7 olan süt beyazı renğinde visköz bir sıvıdır (60).

Günümüzde kullanılan formülünde %10 soya yağı, %2.25 gliserol ve %1.2 saflaştırılmış yumurta fosfatidi içerir. Oda ısısında stabil olan ve ışığa duyarlı olmayan emülsiyon antibakteriyel koruyucu içermez, kullanım sırasında steriliteye dikkat edilmelidir. Ampul açıldıktan sonra 6 saat içinde kullanılmalıdır. İnfüzyon için sadece %5 dextroz ile karıştırılabilir ve en fazla 1/5 oranında dilüe edilebilir (60).

2.10.2. Metabolizması

Propofol karaciğerde hızla glukronid ve sulfatlara metabolize olur. Metabolitleri idrarla atılır. %1'den az bir kısmı idrarla değişmeden ve %2'si feçeşle atılır. Metabolitlerinin aktif olmadığı düşünülmektedir. Propofolün klirensi karaciğer kan akımından fazla olduğundan ekstrahepatik metabolizması veya ekstrarenal eliminasyonu olduğu düşünülmektedir. Etkisi kısa sürede geçer ve dokularda birikmez (60).

2.10.3. Farmakokinetiği

Eliminasyon farmakokinetiği için hem iki hem de üç kompartmanlı modeller tanımlanmıştır. Propofolün kan konsantrasyonu tek bolus enjeksiyonu sonrası geniş dağılım volümü ve yüksek klirens olayı nedeniyle hızla düşer. İlk distrübisyon yarı ömrü 2-8 dakikadır. İki kompartmanlı modelde eliminasyon yarı ömrü 1-3 saat olarak hesaplanmıştır. Üç kompartmanlı modelde ise propofol birinci aşamada perfüzyonu yüksek dokulara, ikinci

aşamda yağ dokusu gibi daha az perfüze olan dokulara geçer. Bu modelde ilk distrübisyon yarı ömrü 2-8 dakika, yavaş distrübisyon yarı ömrü 30-70 dakika ve eliminasyon yarı ömrü 4-23.5 saat olarak bulunmuştur (61).

Propofolün farmakokinetiği yaş, cinsiyet, kilo, yandaş hastalıklar ve ek ilaçlarla değişebilir. Propofolün dağılım hacmi ve klirens hızı kadınlarda daha fazla iken, eliminasyon yarı ömrü her iki cins içinde benzerdir. Yaşlılarda klirens hızı azalmıştır ancak daha düşük santral kompartman volümleri vardır. Çocuklar ise daha geniş santral kompartman volümüne (%50) ve çok hızlı klirens (%25) sahiptir. Karaciğer hastalıklarında sabit dağılım volümü ve başlangıç dağılım volümü artar. Ancak karaciğer metabolizmasının azaldığı durumlarda dahi plazma klirensinin değişmediği gösterilmiştir (61).

Böbrek hastalıkları propofolün farmakokinetiğini değiştirmez. Tek doz uygulama sonrasında üremik hastalar ile renal fonksiyonları normal hastalar arasında önemli farmakokinetik fark bulunamamıştır (44, 60).

Farmakokinetik ve farmakodinamik değişikliklere bağlı olarak 60 yaş üzerinde propofol metabolizması yavaşlar. Bu nedenle yaşlılarda induksiyon ve idamede kullanılacak doz azaltılmalı, infüzyon hızı daha az olmalıdır. Erişkinlerde 2-2.5 mg.kg⁻¹ olan induksiyon dozu 60 yaş üzerindeki hastalarda 1.5-1.75 mg.kg⁻¹ olarak belirlenmiştir. Çocuklarda ise dağılım volümünün daha fazla olması ve propofol klirensinin erişkinlerden daha fazla olması nedeniyle premedikasyon yapılmamış çocuklarda induksiyon dozu 2.8 mg.kg⁻¹ iken premedikasyon sonrası induksiyon dozu 2 mg.kg⁻¹'dir (61).

Propofolün %0.3'ü değişmeden, suda eriyen metabolitlerinin ise %88'i idrar, %2'si feçesle atılır (44, 61).

Farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri dikkate alındığında propofolün sürekli infüzyonla kullanımı ideal bir uygulamadır. Bu şekilde kan ve beyin konsantrasyonlarındaki değişiklikler en aza indirilmiş olur (44, 62).

2.10.4. Farmakodinamik Etkileri

2.10.4.1. Solunum Sistemine Etkisi

Propofolün induksiyon dozundan sonra %25-30 oranında apne görülür. Apne 30 saniyeden uzun sürebilir. Apnenin insidansı ve süresi doza, enjeksiyon hızına ve yapılan premedikasyona bağlıdır. Ayrıca induksiyon öncesi %100 O₂ solutulması da apne insidansını ve süresini artırmaktadır (61, 63).

Propofol ile birlikte bir opioid kullanılması solunum depresyonunu artırır. Fonksiyonel rezidüel kapasite azalır. Propofol üst solunum yolları reflekslerini deprese eder ve kas

gevşemesi olmadan entübasyon ve laringeal maske yerleştirilmesine olanak verir (44, 61, 63).

2.10.4.2. Kardiyovasküler Sisteme Etkisi

Propofolün en belirgin etkisi, anestezi indüksiyonu sırasında arteriyel kan basıncını düşürmesidir. 2-2.5 mg.kg⁻¹'lık indüksiyon dozundan sonra sistolik kan basıncında %25-40 oranında düşme olur. Anestezi idamesinde kullanılan propofol infüzyonu sırasında sistolik arter basıncı indüksiyon öncesi değerlerin %20-30 altında seyreder. Ortalama ve diastolik kan basınçlarında da benzer değişiklikler olur. Sistemik kan basıncındaki düşüşün nedeni vazodilatasyon ve myokardiyal depresyondur. Bu etkileri doza ve plazma konsantrasyonuna bağlıdır. Vazodilatör etkisi sempatik aktiviteyi azaltması ve intrasellüler düz kas kalsiyum mobilizasyonu nedeniyledir (46, 61, 63).

Propofol kalp hızında belirgin değişikliğe neden olmamaktadır. Bunun nedeninin baroreseptörleri inhibe etmesi olduğu ve bu yüzden hipotansiyona taşikardi yanıtını azalttığı düşünülmektedir (46, 61). Propofol ile anestezi indüksiyonunda genellikle ritim değişiklikleri görülmemekle birlikte entübasyon sırasında geçici supraventriküller taşikardi, ventriküller ektopi ve nodal ritm gözlemlendiği belirtilmiştir (64).

2.10.4.3. Santral Sinir Sistemine Etkisi

Santral sinir sistemi fonksiyonlarında doza bağlı depresyon oluşturur. Düşük dozlarda sedasyon ve amneziye neden olurken 2-2.5 mg.kg⁻¹ dozda yaklaşık 10 dakika süren hipnoz gelişir (44, 61).

Propofol serebral metabolik hızda, serebral perfüzyon basıncında ve intrakraniyal basınçta (İKB) azalmaya neden olur. Propofol indüksiyonunu takiben normal intrakraniyal basınçlı hastalarda serebral perfüzyon basıncı %10, İKB %30 azalır. İKB'ı yüksek hastalarda ise %30-50 düşme gözlemlenebilir. Serebral oksijen metabolizma hızını %36 düşürür. Propofol anestezi sırasında serebral damarların PCO₂ değişikliklerine yanıtı aktiftir (60, 61).

Propofol, antikonvülzan etkiye sahip değildir. İntraoküler basıncı azaltır. İndüksiyonda ender olarak kaslarda çekilme, spontan hareketler ve hıçkırık gibi eksitatör hareketlerle karşılaşılabilir (44, 46).

2.10.5. Diğer Etkileri

Nöromusküler sistem üzerine etkisi yoktur. Nondepolarizan ve depolarizan kas gevşeticilerin etkilerini artırmaz. Malign hipertermi tetikleyici etkisi yoktur ve malign hipertermi gelişme şüphesi olan hastalarda güvenle kullanılabilir (61).

Propofol emülsiyon formunda klinik olarak hepatik ve fibrinolitik fonksiyonları etkilememektedir. Lipid emülsiyon formunun invitro olarak trombosit agregasyonunu azalttığı bulunmuştur (60, 61).

Propofol anestezi konsantrasyonlarında nötrofil polarizasyonunda %50 inhibisyona neden olur, yüksek dozlarda da tam inhibisyon gerçekleşebilir (61, 62).

Propofole karşı anaflaktoid reaksiyonlar geliştiği bildirilmiştir. Bu reaksiyonlar lipid emülsiyonu ile değil direkt olarak propofol ile ilgilidir. Genellikle allerji öyküsü olan kişilerde görülmüştür. Bu nedenle allerji öyküsü olanlarda dikkatli kullanılmalıdır (61).

Propofol suphipnotik dozlarda antiemetik etki göstermektedir. Postoperatif dönemde 10-15 mg'lık İV bolus dozları veya kemoterapi sonrası 1mg/kg/saatlik infüzyonları ile bulantı-kusmanın tedavisinde çok başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Bu uygulamalar sırasında ciddi yan etki görülmemesi ve etkinin çabuk başlaması ayrıca avantaj sağlamaktadır (62).

2.10.6. Yan Etki ve Kontrendikasyonları

Propofole bağlı enjeksiyon ağrısı %40 oranında görülmektedir, ancak tromboflebit insidansı çok düşüktür. Enjeksiyon ağrısı büyük venlerin kullanılması, kanülasyon yapılacak bölgeye EMLA krem sürülmesi ve enjeksiyondan önce lidokain verilmesi ile önlenabilir (65).

Apne sık görülen yan etkiler arasındadır. Opioidlerin eklenmesi, apne gelişimini özellikle de uzamış apne insidansını artırır. İndüksiyonda arteriyel kan basıncında görülen düşme en önemli yan etkisidir. Hastanın önceden hidrate edilmesi ve enjeksiyonun yavaş uygulanması kan basıncındaki düşmeyi azaltabilir. Nadiren eksitasyon, yüz ve deride kızarıklık, konfüzyon, yüzeysel veya gecikmiş anestezi, taşikardi, bradikardi ve laringeal spazm da görülebilir (60, 62).

3. MATERYAL ve METOD

Bu çalışma, Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D'da, Fakülte etik kurulu izni alındıktan sonra Kasım.2003-Mart.2004 tarihleri arasında yapıldı.

Anestezi süresinin yaklaşık 120 dakika olduğu düşünülen, ekstremitte cerrahisi planlanan ASA-I ve ASA-II grubunda, 18-60 yaşları arasındaki toplam 60 hasta çalışmaya alındı. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan, akciğer enfeksiyonu bulunan, PA akciğer grafisinde patolojik bulgusu bulunan, solunum fonksiyon testlerinde zorlu vital kapasitesi (FVC) %80'in ve 1. saniye zorlu ekspiratuvar volümü %70'in altında olan, steroid ve nonsteroid antiinflamatuvar ilaç kullanan hastalar çalışmaya alınmadı. Pron ve lateral pozisyonda operasyonu planlanan hastalar da çalışma dışı bırakıldı.

Hastalar rastgele 20'şer kişiden oluşan 3 gruba ayrıldı.

Grup D: Desfluran grubu, (n:20)

Grup S: Sevofluran grubu, (n:20)

Grup P: Propofol (TİVA) grubu (n:20).

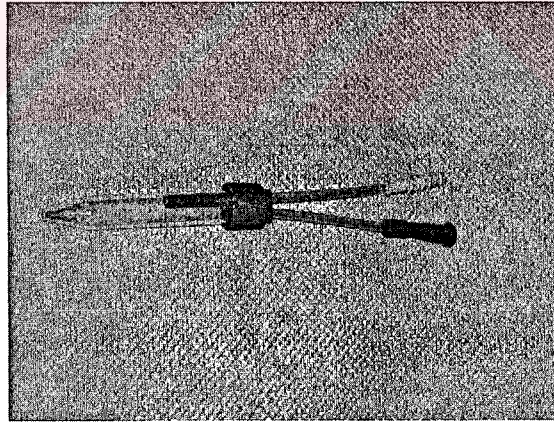
Operasyondan 60 dakika önce hastalar 10 mg İM diazepam + 0.5 mg İM atropin ile premedike edildi. Hastalar, operasyon odasına alındıktan sonra EKG, noninvasif sistolik arter basıncı (SAB) ve diastolik arter basıncı (DAB) monitörizasyonu, periferik oksijen saturasyon monitörizasyonu (SpO₂), endtidal CO₂ (ETCO₂) ve volatil ajanların MAC ve % değerleri; başlangıç, 10., 30., 60., 90. ve 120. dakikalarda ölçülerek monitörize edildi. En az iki tane geniş periferik damar yolu (G:20) açılarak anestezi indüksiyonuna başlandı. Tüm gruplarda anestezi indüksiyonunda aynı ajanlar kullanıldı. Anestezi indüksiyonunda 2-3 mg.kg⁻¹ propofol (Propofol 1% Fresenius Kabi®), 1mcg.kg⁻¹ fentanil (Fentanyl citrat USP Abbott®) ve kas gevşetici olarak 0,6 mg.kg⁻¹ rokuronyum bromür (Esmeron Organon®) uygulandı. Yeterli anestezi derinliği ve kas gevşemesi sağlandıktan sonra hastalar uygun endotrakeal tüp ile aynı anestezi tarafından hastalar entübe edildi. Hastalar anestezi cihazı (Datex-Ohmeda S/5- ADU) ile 8-10 ml.kg⁻¹ tidal volüm ve 10-12/dk frekans ile otomatik olarak ventile edildiler.

Anestezi idamesinde inhalasyon ajanları 1 MAC olacak şekilde Grup D'de desfluran yaklaşık %6 oranında, Grup S'de sevofluran yaklaşık %2 oranında verildi. Grup T'de ise propofol infüzyonu 12 mg.kg⁻¹ dozunda başlanarak 20 dakika sonra 9 mg.kg⁻¹'e, 40 dakika sonra da 6 mg.kg⁻¹ ve 60 dakikadan sonra 4 mg.kg⁻¹ dozuna düşürülerek uygulandı. Anestezi idamesinde tüm hastalara %50 O₂ gidecek şekilde O₂-kuru hava karışımı total flow 4L.dk⁻¹

şeklinde verildi. Gereğinde rokuronyum $0,2\text{mg.kg}^{-1}$ dozunda , fentanil ise 1 mcg.kg^{-1} dozunda eklendi.

BAL işlemleri için endotrakeal tüp içinden özel aspiratör sondası (Uno trakea suction set®) ve ona bağlı hazneli aspiratör tüpü (suction catheter-Romsons®) kullanıldı (Resim 1). Bu devre sağ ve sol bronş distallerine kadar ilerletildi. Aspiratör sondası ucundan her seferinde 10 ml ılık %0,9 izotonik verilerle toplam 20 ml ile irrigasyon yapıldı ve lavaj sıvısı hafif emilim ile hazneli aspiratör tüpüne alındı. Bu işlem anestezi indüksiyonundan hemen sonra ve operasyonun yaklaşık 120. dakikasında olmak üzere iki kere yapıldı. Laboratuvara gönderilene kadar aspirat sıvıları buzdolabında saklandı. Operasyon bittikten sonra bal işlemi ile elde edilen mayiler steril tüplere konularak vakit geçirilmeden patoloji laboratuvarına gönderildi. Gönderilen tüpler 7000 devirde 10 dk santrifüjü takiben diplerindeki tortudan 3'er adet lama yayma yapıldı. Lamalar .Papanicolaou (PAP) boyası ile boyandı. Hazırlanan preparatlar Olympus CH2 mikroskobu ile incelendi. Önce x4 sonra x10 büyütmede lam üzerindeki materyalin genel dağılım özellikleri değerlendirildi. Hüresel olarak homojen dağılım gösteren (matür ve immatür alveolar makrofaj, PMNL ve bronş epitel hüresİ) rastgele seçilmiş 5 farklı alanda x40 büyütmede 500 hücre sayılarak hücrelerin yüzdeleri hesaplandı.

Hastalar postoperatif devrede bulantı-kusma, ateş ve solunum problemleri açısından takip edildiler.



Resim 1

4. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

İstatistiksel değerlendirme için "SPSS 10.0" programı kullanıldı. Bu çalışmada bakmış olduğumuz değişkenlere ait değerler "ortalama \pm standart sapma" olarak verildi. P değerinin 0.05'den küçük olması anlamlı olarak kabul edildi. Gruplar arasındaki değişkenlerin karşılaştırılmasında, Kruskal Wallis Test kullanıldı. Grup içindeki değişkenlerin karşılaştırılmasında ise Wilcoxon Signed Ranks Test kullanıldı.

5. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen toplam 60 hastanın 20'si desfluran (Grup D), 20'si sevofluran (Grup S) ve 20'si de Propofol (TİVA) (Grup P) grubunu oluşturuyordu. Her üç grup arasında yaş, ağırlık ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p>0.05$) (Tablo 3).

Tablo 3. Hasta yaş, kilo ve cinsiyetleri karşılaştırılması (Ort±SD)

	Grup D	Grup S	Grup P	p değeri
YAŞ (yıl)	40.35 ± 14.74	41.05 ± 14.79	38.10 ± 14.19	0.753
AĞIRLIK (kg)	69.65 ± 10.16	69.35 ± 13.75	71.25 ± 13.49	0.916
CİNSİYET (E/K)	9/11	10/10	10/10	0.951

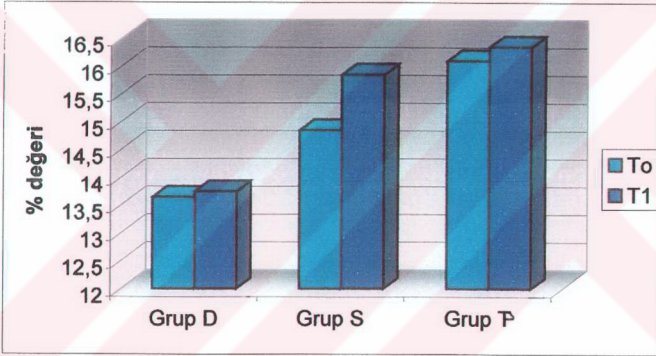
Çalışma sonuçlarını etkileyebilecek önemli parametreler olan; hastaların American Society of Anaesthesiology (ASA) sınıflaması, uygulanan anestezi süresi ve sigara içimi öyküleri açısından her üç grupta istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$) (Tablo 4).

Tablo 4. Hasta anestezi süresi, sigara içimi ve ASA sınıflaması karşılaştırılması (Ort±SD)

	Grup D	Grup S	Grup P	p değeri
ANESTEZİ SÜRESİ(Dakika)	121.00 ± 16.11	117.75 ± 5.73	118.50 ± 10.01	0.643
SİGARA (+/-)	7/13	3/17	8/12	0.194
ASA (I/II)	15/5	19/1	17/13	0.438

İmmatür alveolar makrofaj açısından değerlendirildiğinde % değerleri,

Desfluran uygulanan Grup D'de immatür alveolar makrofaj sayısı T_0 'da 13.65 ± 8.92 , T_1 'de ise 13.75 ± 7.63 bulundu. Wilcoxon Signed Ranks Testine göre T_0 ile T_1 arasındaki farkın ($p=0.424 > 0.05$) istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gözlemlendi. Grup S'de immatür alveolar makrofaj % değeri T_0 'da 14.85 ± 11.84 , T_1 'de ise 15.85 ± 8.65 bulundu. Wilcoxon Signed Ranks Testine göre T_0 ile T_1 arasında bir miktar artış olmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.373 > 0.05$). Grup P'de immatür alveolar makrofaj % değeri T_1 'de 16.10 ± 7.88 , T_1 'de ise 16.35 ± 9.19 bulundu. Wilcoxon Signed Ranks Testine göre bir artış olduğu ama bu artışın istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.679 > 0.05$). Gruplardaki immatür alveolar makrofajların % değerlerinin zamana göre (T_0-T_1) karşılaştırılması Grafik 1'de gösterilmiştir.



Grafik 1. Grup içi T_0 ve T_1 sürelerinde immatür alveolar makrofaj % değerleri

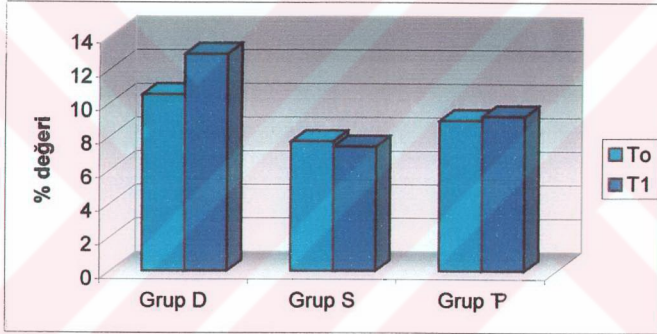
Her üç grup Kruskal Wallis Testi ile gruplar arası başlangıç (T_0) ve sonuç (T_1) immatür alveolar makrofajlar açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark bulunmadı ($p > 0.05$) (Tablo 5).

Tablo 5. Gruplar arası immatür alveolar makrofaj % değerleri karşılaştırılması (Ort±SD)

	Grup D	Grup S	Grup P	p değeri
T_0	13.65 ± 8.92	14.85 ± 11.84	16.10 ± 7.88	0.398
T_1	13.75 ± 7.63	15.85 ± 8.65	16.35 ± 9.19	0.496

Matür alveolar makrofaj açısından değerlendirildiğinde % değerleri,

Desfluran uygulanan Grup D'de matür alveolar makrofaj % değeri T_0 'da 10.50 ± 7.21 , T_1 'de ise 12.90 ± 8.60 bulundu. Wilcoxon Signed Ranks Testine göre T_0 ile T_1 arasındaki farkın ($p=0.220 > 0.05$) istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gözlemlendi. Grup S'de matür alveolar makrofaj % değeri T_0 'da 7.70 ± 5.45 , T_1 'de ise 7.40 ± 3.87 bulundu. Wilcoxon Signed Ranks Testine göre T_0 ile T_1 arasında bir miktar artış olduğu ama bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.953 > 0.05$). Grup P'de matür alveolar makrofaj % değeri T_0 'da 8.95 ± 5.41 , T_1 'de ise 9.20 ± 7.09 bulundu. Wilcoxon Signed Ranks Testine göre bir artış olduğu ama bu artışın istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.733 > 0.05$). Gruplardaki matür alveolar makrofajların % değerlerinin zamana göre (T_0-T_1) karşılaştırılması Grafik 2'de gösterilmiştir.



Grafik 2. Grup içi T_0 ve T_1 sürelerinde matür alveolar makrofaj % değerleri

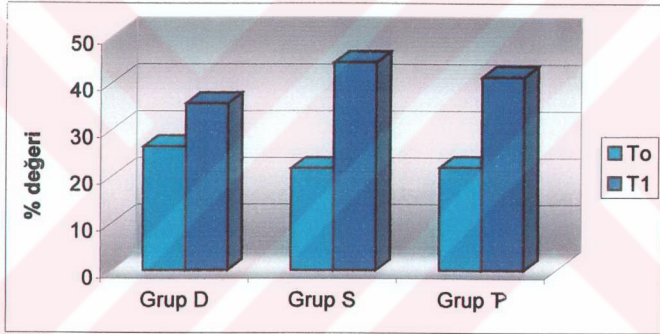
Her üç grup Kruskal Wallis Testi ile gruplar arası başlangıç (T_0) ve sonuç (T_1) matür alveolar makrofajlar açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark bulunmadı ($p > 0.05$) (Tablo 6).

Tablo 6. Gruplar arası matür alveolar makrofaj % değerlerinin karşılaştırılması (Ort±SD)

	Grup D	Grup S	Grup P	p değeri
T_0	10.50 ± 7.21	7.70 ± 5.45	8.95 ± 5.41	0.337
T_1	12.90 ± 8.60	7.40 ± 3.87	9.20 ± 7.09	0.073

PMNL sayıları açısından değerlendirildiğinde %değerleri,

Desfluran uygulanan Grup D'de PMNL % değeri T_0 'da 26.45 ± 14.90 , T_1 'de ise 35.70 ± 19.13 bulundu. Wilcoxon Signed Ranks Testine göre T_0 ile T_1 arasındaki farkın ($p=0.020 < 0.05$) artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlemlendi. Grup S'de PMNL % değeri T_0 'da 21.85 ± 14.31 , T_1 'de ise 44.50 ± 15.07 bulundu. Wilcoxon Signed Ranks Testine göre T_0 ile T_1 arasında bariz bir artış olduğu ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.000 < 0.05$). Grup P'de PMNL % değeri T_0 'da 22.05 ± 13.05 , T_1 'de ise 41.40 ± 19.06 bulundu. Wilcoxon Signed Ranks Testine göre bariz bir artış olduğu ve bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.000 < 0.05$). Gruplardaki PMNL % değerlerinin zamana göre (T_0 - T_1) karşılaştırılması Grafik 3 'de gösterilmiştir.



Grafik 3. Grup içi T_0 ve T_1 sürelerinde PMNL % değerleri

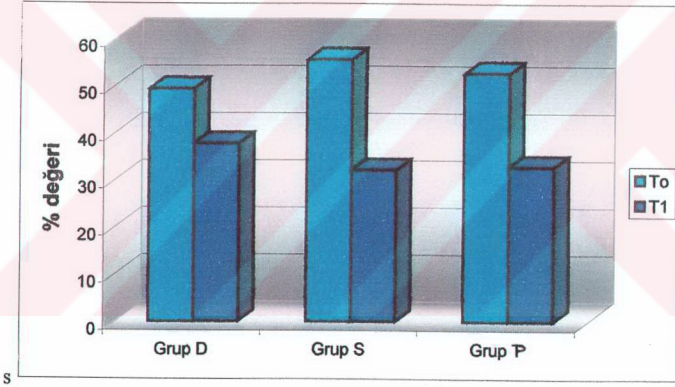
Her üç grup Kruskal Wallis Testi ile gruplar arası başlangıç (T_0) ve sonuç (T_1) PMNL açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 7)

Tablo 7. Gruplar arası PMNL % değerlerinin karşılaştırılması (Ort±SD)

	Grup D	Grup S	Grup P	p değeri
T_0	26.45 ± 14.90	21.85 ± 14.31	22.05 ± 13.05	0.416
T_1	35.70 ± 19.13	44.50 ± 15.07	41.40 ± 19.06	0.244

Bronş epitel hücre sayıları açısından değerlendirildiğinde % değerleri,

Desfluran uygulanan Grup D'de bronş epitel hücre % değeri T_0 'da 49.40 ± 18.82 , T_1 'de ise 37.80 ± 20.33 bulundu. Wilcoxon Signed Ranks Testine göre T_0 ile T_1 arasındaki azalışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlemlendi ($p=0.002 < 0.05$). Grup S'de bronş epitel hücre % değeri T_0 'da 55.60 ± 18.89 , T_1 'de ise 32.25 ± 15.87 bulundu. Wilcoxon Signed Ranks Testine göre T_0 ile T_1 arasında bariz bir azalışın olduğu ve bu azalışın istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.000 < 0.05$). Grup P'de bronş epitel hücre sayısı T_0 'da 52.75 ± 18.30 , T_1 'de ise 32.95 ± 17.61 bulundu. Wilcoxon Signed Ranks Testine göre bariz bir azalış olduğu ve bu azalışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu ($p=0.000 < 0.05$). Gruplardaki bronş epitel hücre % değerlerinin zamana göre (T_0-T_1) karşılaştırılması Grafik 4'de gösterilmiştir.



Grafik 4. Grup içi T_0 ve T_1 sürelerinde bronş epitel hücre % değerleri

Her üç grup Kruskal Wallis Testi ile gruplar arası başlangıç (T_0) ve sonuç (T_1) bronş epitel hücresi açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark yoktu ($p>0.05$) (Tablo 8).

Tablo 8. Gruplar arası bronş epitel hücreleri % değerlerinin karşılaştırılması (Ort \pm SD)

	Grup D	Grup S	Grup P	p değeri
T_0	49.40 ± 18.82	55.60 ± 18.89	52.75 ± 18.30	0.504
T_1	37.80 ± 20.33	32.25 ± 15.87	32.95 ± 17.61	0.674

Her üç grupta operasyon boyunca SAB, DAB, SpO₂, KTA, ETCO₂, MAC ve aneziklerin yüzde değerleri gibi hemodinamik parametreler kaydedildi. (Gruplar arası Kruskal Wallis Test ile bu değerler karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark bulunmadı. (p>0.05) (Tablo 9, 10 ve 11’de bu parametreler verildi).

Tablo 9. Desfluran grubunun hemodinamik parametreleri, ETCO₂ ve MAC değerleri

	SAB	DAB	SpO ₂	KTA	ETCO ₂	MAC
Başlangıç	129.85±17.32	81.20±9.59	97.65±0.93	84.40±11.91	–	–
10. dk	114.45±16.16	73.85±14.22	98.35±0.81	89.80±17.92	29.10±2.40	0.90±0.14
30. dk	119.35±18.65	77.45±13.00	98.35±0.81	83.30±18.76	27.90±2.20	0.95±0.12
60. dk	118.55±18.33	75.75±10.92	98.45±0.94	76.85±12.75	27.45±2.16	0.98±0.13
90. dk	121.75±20.34	77.60±12.47	98.55±0.89	81.05±12.66	26.75±1.90	0.95±0.11
120. dk	122.45±20.18	78.85±11.44	98.55±0.83	82.05±10.81	26.90±1.80	0.96±0.12

Tablo 10. Sevofluran grubundaki hemodinamik parametreleri, ETCO₂ ve MAC değerleri

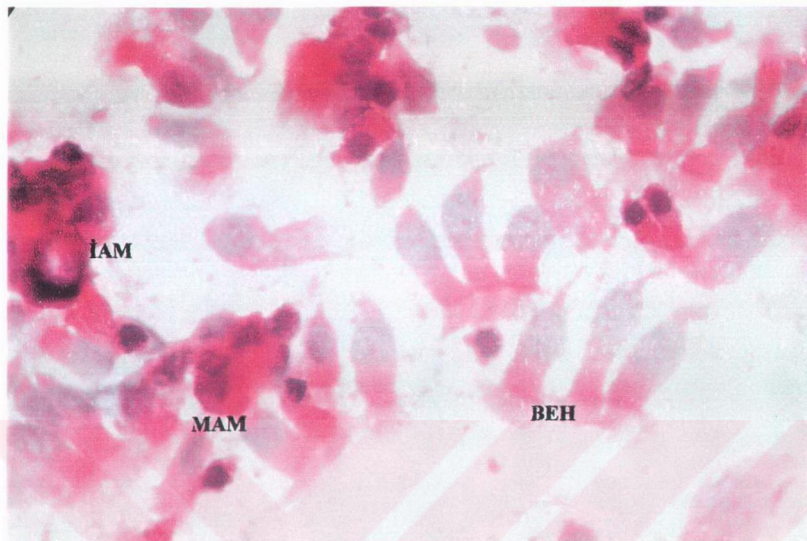
	SAB	DAB	SpO ₂	KTA	ETCO ₂	MAC
Başlangıç	132.35±17.39	83.05±11.44	97.75±0.85	84.30±15.29	–	–
10. dk	117.90±17.85	75.75±14.55	98.60±0.82	84.30±15.28	28.85±3.03	0.98±0.10
30. dk	125.40±14.92	79.25±9.84	98.80±0.52	75.15±13.40	28.50±2.54	0.98±0.10
60. dk	128.30±16.08	81.60±11.40	98.80±0.52	77.20±16.57	28.55±2.19	1.00±0.10
90. dk	129.90±14.67	81.65±11.39	98.90±0.64	76.05±13.38	28.80±2.35	0.99±0.10
120. dk	129.10±14.34	83.60±10.16	99.10±0.55	81.60±14.50	28.85±2.51	1.00±0.10

Tablo 11. Propofol (TİVA) grubundaki hemodinamik parametreleri ve ETCO₂ ve MAC değerleri

	SAB	DAB	SpO₂	KTA	ETCO₂
Başlangıç	130.25±14.04	82.40±8.02	97.60±0.68	87.80±17.15	–
10. dk	111.10±15.64	72.40±11.39	98.50±0.69	97.85±12.95	28.80±1.11
30. dk	124.75±17.09	78.40±10.44	98.80±0.62	83.80±10.87	28.30±1.26
60. dk	126.30±14.85	82.15±10.00	98.95±0.39	82.60±11.18	27.50±1.54
90. dk	125.85±12.57	78.75±9.28	99.15±0.49	79.85±12.22	27.20±1.39
120. dk	122.45±12.45	81.70±6.94	99.05±0.22	80.60±12.08	27.25±1.29

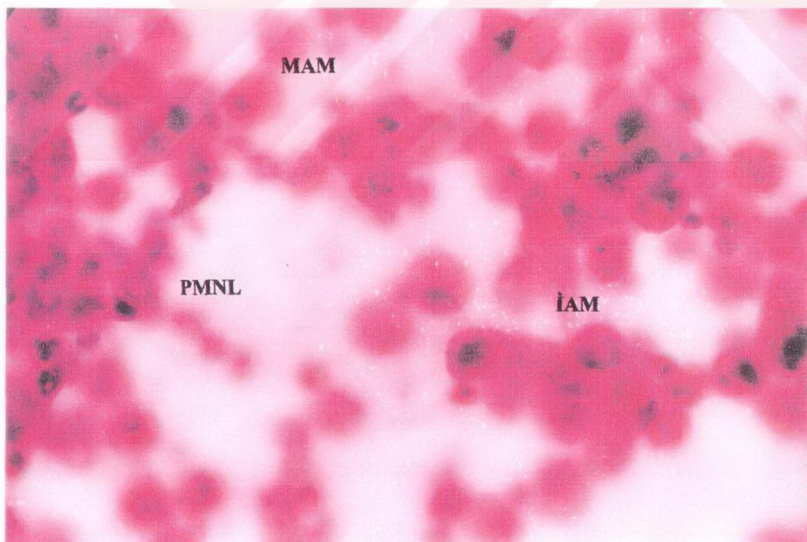
Postoperatif olarak ateş, tansiyon arteriyel nabız, bulantı-kusma ve solunum problemleri takibi yapılan hastalarda, bu postoperatif komplikasyonlara rastlanmadı.

Her üç grubun anestezi öncesi (Resim 2, Resim 4, Resim 6) ve anestezi sonrası (Resim 3, Resim 5, Resim 7) papanicolau boyası ile ışık mikroskopi görüntüleri verilmiştir.



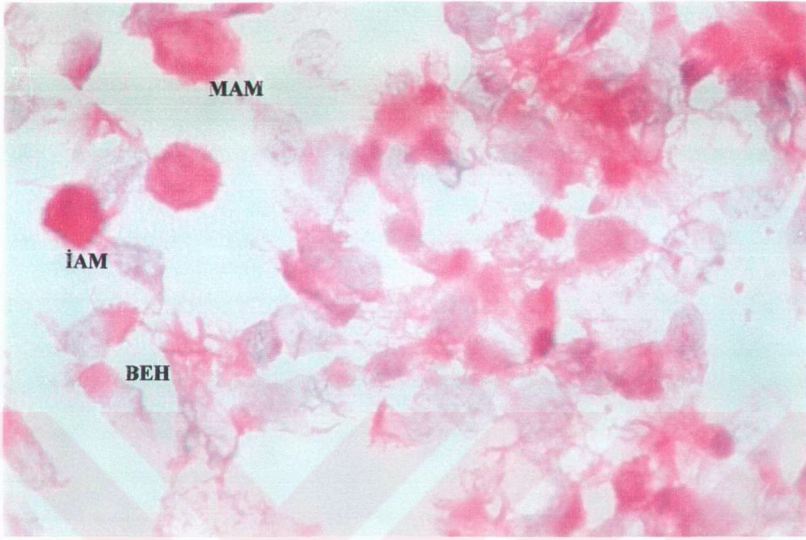
Resim 2: Propofol uygulamasından önce (T₀) BAL görüntüsü (x40, PAP)

İAM: İmmatür alveolar makrofaj, MAM: Matür alveolar makrofaj, PMNL: Polimorf nüvelilokosit BEH: Bronşit epitel hücresi



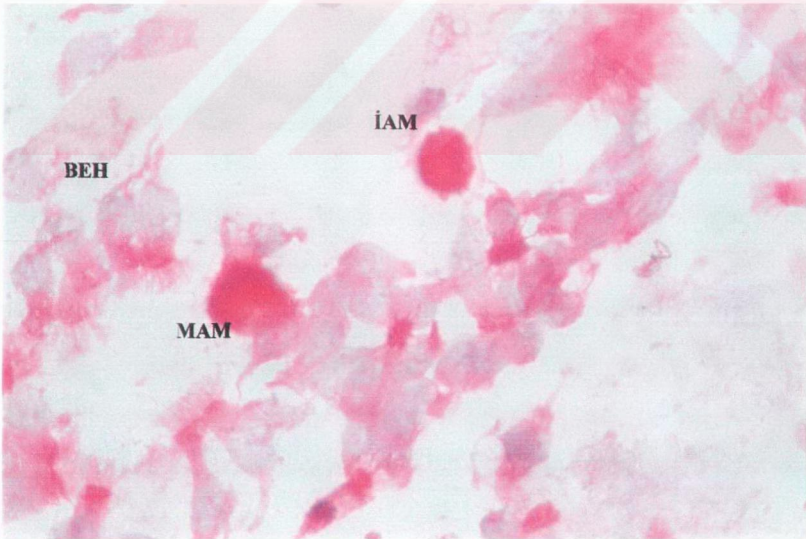
Resim 3: Propofol uyguladıktan sonra (T₁) BAL görüntüsü (x40, PAP)

İAM: İmmatür alveolar makrofaj, MAM: Matür alveolar makrofaj, PMNL: Polimorf nüvelilokosit BEH: Bronşit epitel hücresi



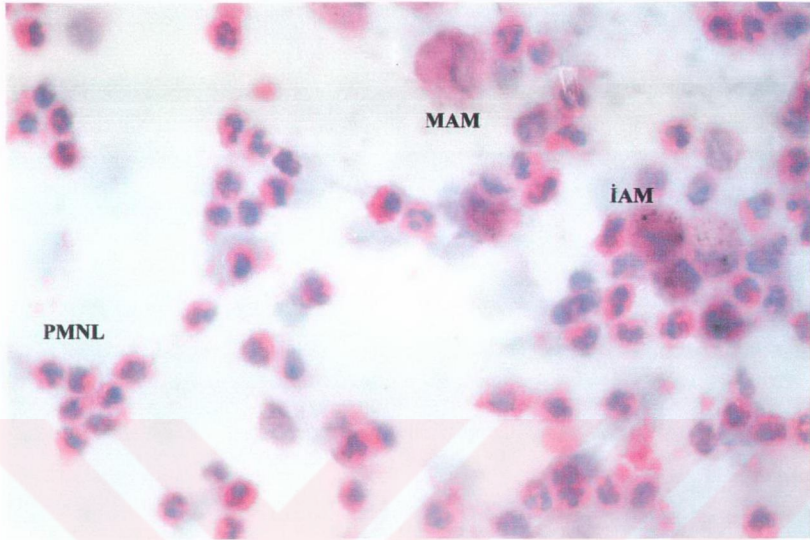
Resim 4: Sevofluran uygulamadan önce (T₀) BAL görüntüsü (x40, PAP)

İAM: İmmatür alveolar makrofaj, MAM: Matür alveolar makrofaj, PMNL: Polimorf nüvelilokosit BEH: Bronşit epitel hücresi



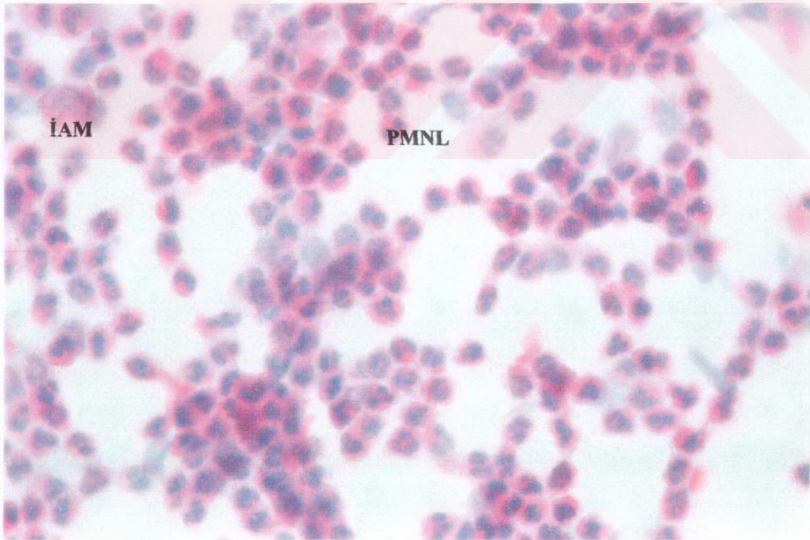
Resim 5: Sevofluran uygulandıktan sonra (T₁) BAL görüntüsü (x40, PAP)

İAM: İmmatür alveolar makrofaj, MAM: Matür alveolar makrofaj, PMNL: Polimorf nüvelilokosit BEH: Bronşit epitel hücresi



Resim 6: Desfluran uygulamadan önce (T₀) BAL görüntüsü (x10, PAP)

İAM: İmmatür alveolar makrofaj, MAM: Matür alveolar makrofaj, PMNL: Polimorf nüvelilokosit BEH: Bronşit epitel hücresi



Resim 7: Desfluran uyguladıktan sonra (T₁) BAL görüntüsü (x10, PAP)

İAM: İmmatür alveolar makrofaj, MAM: Matür alveolar makrofaj, PMNL: Polimorf nüvelilokosit BEH: Bronşit epitel hücresi

6. TARTIŞMA

Postoperatif mortalite ve morbiditenin önemli bir nedeni pulmoner enfeksiyonlardır. Anestezi ve cerrahi sırasında akciğerlerin savunma mekanizmalarını zayıflatan pek çok faktör vardır. Bu faktörler arasında inhalasyon ajanları önemli bir yer tutar. Anestezi sırasında zaman bağımlı pulmoner değişiklikleri gösteren çalışma sayısı azdır.

Alveolar makrofajlar üzerine anestezinin etkilerinin nedenleri arasında endotrakeal entübasyon, pozitif basınçlı mekanik ventilasyon, volatil ajanların yaptığı etkiler ve artmış oksijen basıncı sayılabilir. Pulmoner komplikasyonlar anestezi tipine, kullanılan ajana göre de değişiklikler göstermektedir. Anesteziklere maruziyetin yanı sıra cerrahi travma (koter, doku ve organ manüplasyonu), endokrin yanıtlar (artmış ACTH, katekolaminler, kortikosteroidler), cerrahinin tipi, süresi, vücut ısısı, kan ve plazma infüzyonları, diğer hastalıklar, bazal immünolojik durumlar ve beslenme durumu da immün cevapta değişikliklere neden olabilir (35, 36, 37, 38).

Bu çalışmada amacımız değişik anestezi metodlarının (inhalasyon-TİVA) bronko alveolar sıvısındaki hücreler üzerine olan etkilerini karşılaştırmaktır.

Alveolar makrofajların büyük çoğunluğu kemik iliğinden gelişen monositlerden köken alır ve buradan alveolar yüzey içine geçerler. Alveolar makrofajlarda; immatürite artışı ise fonksiyon görmeyen alveolar makrofajlar anlamına gelmektedir. Bu hücre oranındaki görülen değişiklikler, anestezi ve/veya cerrahinin alveolar makrofajlar üzerindeki toksik etkisine bağlı olarak geliştiği düşünülebilir. Halotan ve/veya sevofluranın toksik etkisinin de alveolar makrofajların olgunlaşma ve göçü aşamasında etki göstererek olgunlaşma ve göçü inhibe ettikleri gösterilmiştir (18).

Halotan anestezisinin fare akciğer dokusu üzerine ve alveolar makrofaj popülasyonu üzerine olan etkilerine bakılmış ve 1 MAC ila 2 MAC halotan anestezisinde akciğer bakterisidal aktivitesinin baskılandığı ama fiziksel temizlik mekanizmasının baskılanmadığı gösterilmiştir (41).

Voisin ve arkadaşları (42) Gine domuzları alveolar makrofajları üzerinde halojenli anestezinin in vitro toksititesi araştırılmışlar, uzun süre (24 saat) halotan (%5) ve enfluranın (%5) yüksek konsantrasyonda verilmesinin makrofajlarda ATP (adenozintrifosfat) içeriğinde düşüşe yol açtığı ve halotan toksite indeksini enflurana göre belirgin şekilde arttırdığı gözlenmiştir. % 60 oksijen ilavesi ile enfluranda hafif, halotanın toksitesinde ise belirgin bir artışa yol açtığı görülmüş, bu artışın oksijenin kendi toksititesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir .

Anestezi ve cerrahi sırasında % 100 oksijen inhalasyonu proinflatuar sitokinleri (İL-1 β , İL-8, TNF- α ve İFN- γ) arttırdığı için alveolar makrofajlarda fagositik ve mikrobisidal aktivitede azalmaya neden olurlar (66).

Azot protoksit kompleman 5a (C5a) ile uyarılan nötrofillerin oksidatif yanıtını, yanıt veren nötrofillerin yüzdesini ve hidrojen peroksit yapımını azaltır. 1 MAC halotan, izofluran ve sevofluran insan endotel hücrelerine nötrofil adezyonunu, nötrofillerin antijen ile aktivasyonunu inhibe ederek önler. %0.85-2.5 izofluran, %2-6 sevofluran doza ve zamana bağlı olarak periferik lenfositlerde apoptoza neden olmaktadır (28).

Bunun yanında başka bir çalışmada, 22 hasta üzerinde izofluran – N2O anestezisinin etkileri araştırılmış, izofluran – N2O anestezisinin alveolar makrofajların fagositik fonksiyonları ve/veya canlılığı üzerine inhibe edici etkisinin bulunmadığı gösterilmiştir (40).

Biz bu çalışmada azot protoksitin olası immün depresif etkisini ve % 100 O2'nin toksik etkisini ekarte etmek için % 50 O2 - % 50 kuru hava karışımını kullandık. Diğer predispozan faktörleri minimize etmek amacı ile cerrahi tipini ve süresini sabit tutmaya çalıştık. Bu amaçla çalışmamıza yaklaşık ameliyat süresi iki saat olan ve supin pozisyonda yatan ekstremitte cerrahisi geçirecek vakalar alındı.

Alveolar makrofaj fonksiyonları anestezi ve cerrahi sırasında anlamlı şekilde değişir. Örneğin alveolar makrofajların fagositik ve mikrobisidal etkiler gibi antimikrobial aktiviteler, anestezi ve cerrahi sırasında aşamalı olarak azalır. Makrofaj birikimi ve nötrofil enflamasyonunda anestezi ve cerrahi sırasında artar. Bu her iki durumda da anestezi indüksiyonundan iki saat sonra değişikliklerin belirgin hale geldiği ve altı saat sonra ise en yüksek seviyelere ulaştığı bildirilmektedir (35).

Alveolar makrofajların başlıca antimikrobiyal fonksiyonları kemotaksis, fagositozis ve mikrobisidal aktivitedir. Nötrofiller için kemotaktik olan, proinflatuar sitokinler üretim yoluyla immünmodülasyonu sağlar. Nötrofil göçü ve makrofaj agregasyonu anestezi ve cerrahinin en az iki saati içinde oluştuğu ve proinflatuar sitokinlerin gen ekspresyonu mekanik ventilasyon altında, volatil anesteziklerin inhalasyonundan sonra arttığı bildirilmektedir (38).

Volatil anesteziklerin, mekanik ventilasyona bağlı ratlarda proinflatuar sitokinlerin gen ekspresyonunu provoke ettikleri gösterilmiştir. Proinflatuar sitokinler (İL-1 β , İL-8, TNF- α ve İFN- γ) ise muhtemelen inflamasyona katkıda bulunan en önemli faktörlerdir. Sonuçta alveolar makrofajlar tarafından üretilen proinflatuar sitokinlerin nötrofil enflamasyonuna (influx) ve makrofaj birikimine (agregasyonuna) katkıda bulunma elastılığı yüksektir (38, 67).

Çalışmalarımızda 2. saatte istatistiksel olarak bariz alveolar makrofaj artışını görmemizi bu sebebe bağlayabiliriz.

Alveolar makrofaj birikimi ve nötrofil enflamasyonu zamanla anlamlı şekilde artmasına rağmen fagositik ve mikrobisidal aktivitenin azaldığı gösterilmiştir. Bu değişiklikler izofluran anestezisinde propofol anestezisine göre daha belirgin olduğu bildirilmektedir. Bu durum alveolar makrofajların immünolojik fonksiyonları, anestezinin türüne, anestezi ve cerrahinin süresine bağlı olarak değiştiğini göstermektedir (35).

Bu in vivo ve in vitro çalışmalar volatil anesteziklerin alveolar makrofajların sitotoksik veya fagositik cevabını suprese ettiğini göstermektedir.

Anestezi ve cerrahinin kombinasyonunun monositlerin sitolitik ve fagositik yeteneklerini azalttığı bilinmektedir. Monosit kemotaksis inhibisyonu, çeşitli lokal, İV ve volatil anestezik ajanların klinik konsantrasyonlarına maruz bırakılan monositlerde görülmektedir. PMNL'ler saldırgan bakterilere cevapta esas rol oynarlar. Bu da nötrofil fonksiyonları üzerine anestezinin etkilerini inceleyen pek çok çalışmada gözlenmiştir (19).

Kotani ve arkadaşlarının (35) ortopedik cerrahi vakalarında BAL sıvılarında zaman bağımlı olarak meydana gelen değişiklikleri gözlemek için yaptıkları çalışmada, alveolar makrofaj yüzdesi hem propofol hem de izofluran grubunda 4. saatten sonra düşme göstermiştir. PMNL ise 4. saatten itibaren yükselmiş, fakat fagositik ve mikrobisidal aktivitede azalma gözlenmiştir. Bu azalma izofluran grubunda %30-35 iken, propofol grubunda %10-15 civarında olmuştur. Yazarlar bu değişikliklerle bize anestezi tipinin ve cerrahi sürenin alveolar makrofajların immünolojik fonksiyonları üzerine etkisinin belirginleştiğini vurgulamaktadırlar. Bizim çalışmamızda da Kotani ve arkadaşlarının çalışmasından farklı olarak 2. saatte sonlandırıldı. İkinci saatin sonunda inhalasyon ajanlarından hem sevofluran hem de desfluran grubunda alveolar makrofaj yüzdeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Propofol grubunda da alveolar makrofajlarda diğer gruplara benzer şekilde düşme gözlenmemiştir. Çalışmamızdaki sonuçlar, Kotani ve arkadaşlarının 2. saatteki bulguları ile uyumludur. Bu sonuç kuru hava ile gönderilen %50 O₂ ve 1 MAC kullanılan inhalasyon ajanları ve uygulanan dozlardaki propofolde bize 2. saate alveolar makrofajların anestezi tipine göre değişmediğini göstermektedir.

Kotani ve arkadaşların (28) çalışmasından farklı olarak çalışmamızdaki her üç grupta da istatistiksel olarak anlamlı derecede nötrofil artışı saptandı. Bulgularımız 2. saatteki nötrofil artışı açısından Kotani ve arkadaşları ile çelişmektedir. Biz bu farklılığı Kotani ve

arkadaşlarının çalışmasında kullandıkları ve diğer bazı çalışmalarda nötrofil sayılarını azalttığı iddia edilen N₂O'e bağlı olduğunu düşünüyoruz.

Nakagawara ve arkadaşları (25) yaygın olarak kullanılan ajanlardan halotan, enfluran ve izofluranın geri dönüşümlü olarak in vitro nötrofillerde süperoksit iyonlarının oluşumunu inhibe ettiğini göstermiştir. Bunun nedeni olarak da volatil anestezi alan nötrofillerde kalsiyum iyonlarının hareketlerinin bozulduğunu, volatil anestezi ajanların nötrofil membranları boyunca kalsiyum iyon transportunda bulunan proteinleri inaktif hale getirdiği söylenmektedir.

Moudgil ve arkadaşları (68) nötrofil kemotaksisinin izoflurandan etkilenmediğini ama halotan, enfluran ve metoksifluranla belirgin olarak baskılandığını tam olarak göstermişlerdir. Bu etkinin büyüklüğü de test edilen ajanların yağda erirlikleri ile ilgili olduğunu belirtmektedirler.

Propofolün nötrofil fonksiyonlarını deprese ettiği bilinmektedir. Örneğin nötrofil polarizasyonu propofolün klinik konsantrasyonlarında yaklaşık olarak %50 azaldığı, hem propofol hem de onun metabolitleri nötrofil kemotaksisini azaltır. Yine propofol, klinik konsantrasyonunda nötrofil solumsal patlamayı (respiratory burst) inhibe eder. Bunun tersi olarak da izofluran nötrofil kemotaksisini stimüle ettiği söylenmektedir (35).

Propofol klinik konsantrasyonlarda, protein kinazı inhibe ederek, nötrofillerin kemotaktik aktivasyonunu engeller. Sepsisli kobaylarda klinik konsantrasyonlardaki propofol hidrojen peroksit yapımını önlediği, sepsisli hastalarda dikkatle kullanılması gerektiği belirtilmiştir (69).

O'Dennell ve arkadaşları (30) in vitro çalışmalarında, propofol, tiyopental ve midazolamın nötrofil polarizasyonu üzerindeki etkilerini kaydetmişlerdir. Polarizasyon kemotaktik stimulusa karşı ilk cevaptır ve nötrofilin şekil değiştirmesini kapsar. Klinik konsantrasyonlarda midazolam polarizasyonu etkilememiştir, fakat propofol ve tiyopental yaklaşık olarak %59 oranında inhibisyona neden olmuşlardır ki, ilacın dozunun daha yüksek olduğu durumlarda, tam inhibisyon gerçekleşebilir.

Propofol anestezi ile karşılaştırıldığında izofluran anestezi, nötrofil enflamasyonu ve makrofaj birikimini zaman bağımlı olarak daha fazla artırdığı gösterilmiştir (35).

İmmün sistem üzerine en az olumsuz etkisi olduğu savunulan inhalasyon ajanının sevofluran olduğu, sevofluranın nötrofil apoptozu, sitokin konsantrasyonu (İL-8, TNF α , İL-1 β) ve nötrofil sayısını etkilemediği gösterilmiştir (28,29). Bizim çalışmamızda ise 2 saat

sevofluran uygulaması ile nötrofil sayısında artış bulunmuştur. Bu artış geçirilen cerrahi ile ilgili olabilir.

Bazı araştırmacılar in vitro olarak anestezi ajanlarına maruziyet sonucu PMNL'in öldürme yeteneğinde, fagositoz ve kemotaksisinde azalma bulmuşlardır. Ancak PMNL'lerin bu fonksiyonel parametrelerindeki değişiklikleri teyid etmeyen bazı çalışmalarda mevcuttur. Bu çalışmalar arasındaki fikir birliğinin olmamasının açıklaması olarak farklı spesifik anestezi ajanların ya da laboratuvar tekniklerinin kullanımından kaynaklanabileceği üzerinde durulmaktadır (70). Biz çalışmamızda her üç grup da PMNL'lerin başlangıç ve operasyon sonundaki sayılarında istatistiksel olarak artış tespit ettik. Fakat teknik imkansızlıklar nedeni ile bu hücrelerin fonksiyonel durumlarını değerlendiremedik.

BAL sıvısında bulunan epitelyayı saptayan bir belirleyici yoktur ve sonuçta sıvıya uzanan epitelya volümünü tahmin etmede güvenilir bir metod da bulunmamıştır (1).

Biz araştırmamızda bronş epitel hücrelerini mikroskopide sayarak karşılaştırmamızı yaptık. Her üç grupta da başlangıçta ve operasyon sonunda bronş epitel hücre sayılarında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gösterdik. Bu bulguyu muhtemelen ilk BAL sıvısı sonrası yaklaşık 120 dakika içinde bronşlara hemen epitel dökülmemesine bağladık.

Sonuç olarak desfluran, sevofluran ve Propofol (TİVA) anestezisinin immatür ve matür alveolar makrofajların sayılarını 2 saatte değiştirmede, ancak PMNL'lerin sayılarında artış yaparak inflamatuvar bir cevaba yol açtığını söyleyebiliriz. Genel anestezi sonrası enfeksiyonlara karşı konakçı immünesinde alveolar makrofajların üstlendiği önemli rol göz önüne alındığında elde ettiğimiz bu sonuçlar kısa süren desfluram sevofluran ve Propofol anestezilerinin alveolar makrofaj aktivitelerini çok fazla etkilemediğini, ancak anestezi süresi uzadığı zaman immünesinin olumsuz etkileyebileceğini kanaatindeyiz.

Yapılacak daha ileri çalışmaların anestezi ajanların ve uzamış anestezi sürelerinin alveolar makrofajların yaşam ve fonksiyonlarına etkisini ve bunlarla postoperatif komplikasyonlar arasındaki ilişkiyi ortaya koyacağına inanıyoruz.

7. ÖZET

Bu çalışmanın amacı desfluran, sevofluran ve Propofol (TİVA) anestezisinin alveolar makrofaj, PMNL, bronş epitel hücre sayısı ve morfolojik yapısı üzerine etkilerini karşılaştırmaktır.

Bu amaçla; 18-60 yaş arasında, ekstremitte cerrahisi planlanan, 60 hasta çalışmaya alındı, Olgular 20'şer kişilik 3 gruba ayrıldı. Operasyondan 60 dakika önce bütün hastalar 10 mg İM diazepam + 0.5 mg İM atropin ile premedike edildi. Her hastaya aynı indüksiyon ajanları kullanılarak 2-3 mg.kg⁻¹ propofol, 1mcg.kg⁻¹ fentanil 0,6 mg.kg⁻¹ rokuronyum bromür uygulandı. Yeterli anestezî derinliği ve kas gevşemesi sağlandıktan sonra hastalar aynı anestezist tarafından entübe edildiler. Anestezî idamesinde inhalasyon ajanları 1 MAC olacak şekilde Grup D'de desfluran yaklaşık %6 oranında, Grup S'de sevofluran yaklaşık %2 oranında verildi. Grup P'de ise propofol infüzyonu 12 mg.kg⁻¹ dozunda başlanarak 20 dakika sonra 9 mg.kg⁻¹'e, 40 dakika sonra da 6 mg.kg⁻¹ ve 60 dakikadan sonra 4 mg.kg⁻¹ dozuna düşürülerek uygulandı. Anestezî idamesinde tüm hastalara %50 O₂ gidecek şekilde oksijen-kuru hava karışımı 4L.dk⁻¹ şeklinde verildi. Gereğinde rokuronyum 0,2 mg.kg⁻¹ dozunda, fentanil ise 1mcg.kg⁻¹ dozunda eklendi. Hastalardan indüksiyonu takiben (T₀) ve operasyon sonu yaklaşık 120. dakikada (T₁) bronkoalveolar lavaj sıvısı alındı. Bu sıvılar patoloji laboratuvarına, ışık mikroskopisinde incelenmek üzere gönderildi. T₀ ve T₁ preparatlarındaki immatür ve matür alveolar makrofajlar, PMNL ve bronş epitel hücreleri sayıldı.

Gruplar arasında hasta yaşları, cinsiyetleri, operasyon süreleri, sigara içimi ve ASA sınıflaması açısından istatistiksel olarak fark yoktu. Her üç grupta, grup içi karşılaştırılmasında zaman bağımlı olarak immatür ve matür alveolar makrofaj % değer artışları istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Gruplar arası zaman bağımlı immatür ve matür alveolar makrofaj % değer artışlarında da istatistiksel fark yoktu. Öte yandan her üç grupta grup içi karşılaştırmada zaman bağımlı olarak PMNL'lerdeki artış ve bronş epitel hücresinde istatistiksel olarak anlamlı derecede azalma gözlemlendi. Gruplar arası zaman bağımlı PMNL ve bronş epitel hücre % değerleri değerleride karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak fark yoktu.

Sonuç olarak, her üç grupta uygulanan anestezik ajanlarla alveolar makroflardaki değişikliklerin 2 saatlik anestezî ve cerrahi sırasında değişmediği ve böylece her üç grubun birbirine üstünlüğü olmadığı, PMNL artışı ile de alveolar enflamasyonun zaman içerisinde arttığı ve bu değişikliklerin değerlendirilmesi için daha ileri çalışmalara gereksinim olduğu kanaatine varıldı.

8. SUMMARY

The aim of this study was to compare the effects of desflurane, sevoflurane and Propofol (TIVA) anaesthesia on alveolar macrophage, PMNL, bronchial epithelia cells and morphological structure.

Sixty patients whose ages were between 18-60 and scheduled to undergo extremity operation were included in the study. Patients were randomly allocated into three groups according to the anesthetic agents (desflurane, sevoflurane, propofol) each group consists of 20 patients. Sixty minutes prior to induction of anaesthesia, all patients were premedicated with diazepam 10 mg IM + atropine 0.5 IM. In all groups, general anaesthesia were induced with propofol 2-3 mg.kg⁻¹, fentanyl 1 mcg.kg⁻¹, rocuronium bromur 0.6 mg.kg⁻¹. When anaesthesia level and muscle relaxation reached to sufficient level, patients were intubated by same anaesthesiologist. Anaesthesia were maintained with 6% desflurane and 2% sevoflurane (as 1 MAC). Group P infusion of propofol was started with dose of 12 mg.kg⁻¹ and it was reduced to 9-6-4 mg.kg⁻¹; twenty, forty, sixty minutes after first dose vice versa. At the same all patients were given 50% O₂-dry air mix with proportion of 4L.min⁻¹. As required, patients were given rocuronium 0.2 mg.kg⁻¹, fentanyl 1 mcg.kg⁻¹. Bronchoalveolar lavage fluid were received following induction (T₀) and through end of operation approximately 120 seconds of operation (T₁). These fluids were send to laboratory of pathology for examining by light microscope. Mature and immature alveolar macrophages, PMNL and bronchial epithelial cells in T₀ and T₁ preparation were counted.

There were no statistical difference between groups, in term of patients' ages, sexes, operation times, smoking cigarettes and ASA classification. In all groups, within group comparison showed that there were no statistical difference in terms of mature and immature alveolar macrophage's value of % time dependent augmentation. In between groups comparason, there were no statistical difference in terms of mature and immatur alveolar macrophage's value of % time dependent augmentation. On the other hand, in within groups comparison there were statistical difference time dependent increase in PMNL augmentation and decrease in bronchial epithelial cells. In terms of PMNL and bronch epithelial cells value of %, there were no statistical differences in between groups.

As a result, we concluded that variation in alveolar macrophages by anaesthetics agents were not seen in this study in the period of 2 hours anaesthesia and operation, so that there were no superiority of one group to another. We founded time dependent increase in PMNL and alveolar enflammation but for evaluating these results, we thought that further invastigations should be made.

9. KAYNAKLAR

1. Uzaslan EK. Solunum Sistemi Savunma Mekanizmaları, Editörü: Özyardımcı N.; Nonspesifik Akciğer Hastalıkları. Uludağ Üniversitesi Basımevi, Bursa, 1999
2. Toews GB. Host defense. İn: R.K.Albert, S.G.Spiro, J.R.Jett (eds) Comprehensive Respiratory Medicine. 1.st ed. Mosby London 1999: 51, 5.1-5.12
3. Sibille Y, Nicod LP, Holt PG. Pulmonary Immunology and Therapeutic Interventions on the Mucosal Defence Mechanisms. European Respiratory Review 1996; 6;36, 127-62.
4. Bezdideck P, Crystal RG. The Lung: Sec. Edition. Lippincott – Raven Publishers, Philadelphia 1997; 58:859-65.
5. Harada RN, Repine JE. Pulmonary Host Defense Mechanisms. Chest 1985; 87:247-52.
6. Bluse' van Oud Alblas A, van Furth R. The Origin of Pulmonary Macrophages. Immunobiology 1982; 161:186-92.
7. Musson RA, Henson PM. Phagocytic Cells. In Bienenstock J (ed): Immunology of the Lung and Upper Respiratory Tract. New York, Mc Graw-Hill, 1984, pp. 119-38
8. Horwitz MA. Phagocytosis of Microorganisms. Rev Infect Dis 1982; 4:104-123.
9. Newman SL, Henson J, Henson P.M. Phagocytosis of Senescent Neutrophils by Human Monocyte-Derived Macrophages and Rabbit Inflammatory Macrophages J Exp Med 1982; 156:430-42.
10. Root RK, Cohen MS. The Microbicidal Mechanisms of Human Neutrophils and Eosinophils Rev Infect Dis 1981; 3:565-98.
11. Kaltreider HB. Immune Defenses of the Lung. In Sande MA, Root RK, Hudson LD (eds): Respiratory Infections. Contemporary Issues in Infectious Diseases. Vol. 5. New York, Churchill Livingstone, 1986, pp. 47-70.
12. Hawes CS, Kemp AS, Jones WR. Detection of a Truly Chemotactic Lymphocyte for Human Monocytes Using Millipore Membranes. J Clin Lab Immunol 1980; 3:71-75.
13. Drutz DJ, Mills J. Immunity and Infection. In Stites DP, Stobo, JD, Fudenberg, HH, Wells JV (eds): Basic and Clinical Immunology, 5th ed. Los Atlos CA, Lange Medical Publications 1984, pp. 197-222.
14. Helmers RA, Pisani RJ. Bronchoscopy. Edited by U.B.S. Prakash Mayo Foundation New York, 1994.
15. Fulmer JD. Bronchoalveolar Lavage. Am Rev Respir Dis 1982; 126:961-63.
16. Lawrence EC, Marti RR, Blase RM, Teague RB, Awe RJ, Wilson RK, Deaton WJ, Bloom K, Greenberg SD, Stevens PM. Increased Bronchoalveolar Ig G-Secreting Cells in Interstitial Lung Diseases. N Engl J Med 1980; 302:1186-88.
17. Hunter JD. Effects of Anaesthesia on the Human Immune System. Rev. Hospital Medicine September, 1999; Vol 60, No:9

18. Stevenson GW, Hall SC, Rudnick S. The Effect of Anaesthetic Agents on the Human Immune Response. *Anaesthesiology* 1990; 72: 542-52.
19. Hole A. Depression of Monocytes and Lymphocytes by Stress Related Humoral Factors and Anaesthetic Related Drugs. *Acta Anaesthesiol Scand* 1984; 28:280-86.
20. Devlin ED, Clark RSJ, Mirakhur RK. The Effects of Thiopentone and Propofol on Delayed Hypersensitivity Reactions. *Anaesthesia* 1995; 50:496-98.
21. Devlin ED, Clark RSJ, Mirakhur RK. Effect of Four I.V. Induction Agents on T-Lymphocyte Proliferation to PHA In Vitro. *Br J Anaesth* 1994; 73:315-17.
22. Woods GM, Griffiths DM. Reversible Inhibition of Naturel Killer Cell Aktivity by Volatil Anaesthetic Agents In Vitro. *Br J Anaesth* 1986; 58:535-39.
23. Beilin B, Shavit Y, Hart J. Effects of Anaesthesia Based on Large vs Small Doses of Fentanyl on Naturel Killer Cell Cytotoxicity in the Perioperative Period. *Anaesth Analg* 1996; 82:492-97.
24. Yeager MP, Colechio T, Yu CT. Morphine Inhibits Spontananeus and Cytokine Enhanced Naturel Killer Cell Cytotoxicity in Volunteers. *Anesthesiology* 1995, 83:500-8.
25. Nakagawara M, Takeshigne K, Takamatsu J. Inhibition of Superoxide Production and Ca⁺² Mobilisation in Human Neutrophils by Halothane, Enflurane and Isoflurane. *Anaesthesiology* 1986; 64: 4-12.
26. Heine J, Leuwer M, Scheinichen D. Flow Cytometry Evolution of the In Vitro Influence of Four I.V. Anaesthetics on Respiratory Burst of Neutrofiles. *Br J Anaesth* 1996; 77:387-92.
27. Mobert J, Zahler S, Becker BF, Conzen PF.: Inhibition of Neutrophil Activation by Volatil Anaesthetics Decrease Adhesion to Cultured Human Endotelial Cells *Anaesthesiology* 1999; 90:1372-81.
28. Dagan D, Segal S. Effect of Anaesthesia on the Immune System Supression of the Immunogenic Capacity of Macrophages and Lymphocyte Transformation. *Immunol Invest* 1989; 18:975-9.
29. Tyher R, Halligan M, Wang J. Effects of Chronic Occupational Exposure to Anaesthetic Gases on the Rate of Neutrophil Apopitosis Among Anaestezist; *Eur J Anaesthesiol* 2002; 19:604-8.
30. O'Donell NG, McSharry CP, Wilkinson PC.: Comparison of the Inhibitory Effect of Propofol, Thiopentatone and Midazolam on Neutrophil Polarisation In Vitro in the Presence or Absence of Human Serum Albumin. *Br J Anaesth* 1992; 69: 70-4.
31. Jensen AG, Dahlgren C, Eintrei C. Propofol Decreases Random and Chemotactic Stimulated Locomotion of Human Neutrophils In Vitro. *Br J Anaesth* 1993; 70:717P-8.
32. Inada T, Taniuchi S, Shingu K. Propofol Depressed Neutrophil Hydrogen Peroxide Production more than Midazolam, whereas Adhesion Molecule Expression was

- Minimally Affected by both Anaesthetics in Rats with Abdominal Sepsis. *J Immunol* 2000; 12:145-9.
33. Crozier TA, Muller JE, Quittkat D. Effect of Anaesthesia on the Cytokine Responses to Abdominal Surgery. *Br J Anaesth* 1994; 72:280-5.
 34. Helmy SA, Wahby MAM, El-Nawaway M. The Effect of Anaesthesia and Surgery on Plasma Cytokine Production. *Anaesthesia* 1999; 54:733-8.
 35. Kotani N, Hashimoto H, Sessler DI, Yatsu Y, Muraoka M, Matsuki A. Intraoperative modulation of Alveolar Macrophage Function During Isoflurane and Propofol Anaesthesia. *Anesthesiology* 1998; 89:1125-32.
 36. Kotani N, Hashimoto H, Sessler DI, Yatsu Y, Muraoka M, Matsuki A. Expression of Genes for Proinflammatory Cytokines in Alveolar Macrophage Function During Propofol and Isoflurane Anaesthesia. *Anaesth Analg* 1999; 89:1250-6
 37. Kotani N, Hashimoto H, Sessler DI, Yatsu Y, Muraoka M, Matsuki A. Loss of Alveolar Macrophages During Anaesthesia and Operation in Humans. *Anaesth Analg* 1995; 81:1255-62.
 38. Kotani N, Hashimoto H, Sessler DI, Yatsu Y, Muraoka M, Matsuki A. Volatile Anaesthetics Augment Expression of Proinflammatory Cytokines in Rat Alveolar Macrophages During Mechanical Ventilation. *Anesthesiology* 1999; 91:187-97.
 39. Kotani N, Hashimoto H, Sessler DI, Yatsu Y, Muraoka M, Matsuki A. Smoking Decreases Alveolar Macrophage Function During and Surgery. *Anesthesiology* 2000; 92:1268-77
 40. Potgieter MB, Stolp BW, Lewis JG, Moon RE. The Effects of General Anaesthesia on Pulmonary Alveolar Macrophage Function in Humans. *Anesthesiology* 1995; 83:516-24.
 41. El-Sayed H, Matulionis DH. Pulmonary Macrophage Mobilization in Cigarette Smoke-Exposed Mice after Halothane Anaesthesia. *Anaesth Analg* 1986; 65:37-45.
 42. Voisin C, Scherpereel PA, Aent C, Lepot D. In Vitro Toxicity of Halogenated Anaesthetics on Guinea Pig Alveolar Macrophage, Surviving in Gasphase. *Br J Anaesth* 1984; 5:415-23.
 43. Welch WD. Enflurane and Isoflurane Inhibit the Oxidative and Activity of Pulmonary Alveolar Macrophages. *Respiration* 1985; 47:24-29.
 44. Stoelting RK. *Pharmacology and Physiology in Anaesthetic Practice: Third Edition*. Lippincott-Raven Publishers 1999; 47-123.
 45. Sheller MS. New Volatile Anaesthetics: Desflurane-Sevoflurane. *Semin Anaesth* 1992; 11:114-22.
 46. Jones RM. Symposium Articles – Inhalational Anaesthetic: An Update. *Acta Anaesthesiol Belg*. 1996; 47:3-6.

47. Taylor RH, Lerman J. induction, Maintenance and Recovery Characteristics of Desfluran in Infant and Children. *Can J Anaesth.* 1992; 39:6-13.
48. Brown B. Sevoflurane: Introduction and Overview. *Anaesth Analg* 1995; 81:1-3.
49. Aldrete JA. Compound a Concentration During Sevoflurane Anaesthesia in Children Depend on Fresh Gase Flow. *Anaesthesiology* 1996; 85:684-90.
50. Curman S, Lerman J, Yentis S, Sikick N. Induction and Emergence Characteristics of and Hemodynamic Responses to Sevoflurane in Children. *Can J Anaesth* 1992; 49:100-10.
51. Levine MF, Sarner L, Lerman J, Davis P, Sikick N, Maloney K, Matayama E, Cook DR. Plazma Inorganic Fluoride Concentrations After Sevoflurane Anaesthesia in Clildren. *Anaesthesiology* 1996; 81:348-53.
52. Kitaguchi K, Ohsumi H, Kuro M, Nakajima T, Haya Shi Y. Effect of Sevoflurane on Cerebral Circulation and Metabolism in Patients with Ischemic Cerebrovasculer Disease. *Anaesthesiology* 1993; 79:704-9.
53. Tanaka SM, Tsuchida M. The Effects of Sevoflurane, Isoflurane, Halothane and Enflurane on Heamodinamic Responses During and Inhaled Induction of Anaesthesi via a Mask in Humans. *Anaesth Analg* 1996; 82:821-26.
54. Kimura T, Vatanabe S. Determination of End-Tidal Sevoflurane Concentration of Traceal Intubation and Minimum Alveolar Anaesthetic Concentration in Adults. *Anaesth Analg* 1994; 79(2):378-81.
55. Yuhji S, Hidenori t. Recoveries of Post-Tetanic Twitch and TOF Responses After Administration of Vecuroium with Different Inhalation Anaesthetic and Neurolept Anaesthesia. *Br J Anaesth* 1993; 70(4):402-3.
56. Frink EJ. The Hepatic Effects of Sevoflurane. *Anaesth Analg* 1995, 81:46-50.
57. Kharasch ED. Biotransformation of Sevoflurane. *Anaesth Analg* 1995, 81:27-38.
58. Smith I, Nathanson MH. The Role of Sevoflurane in Outpatient Anaesthesia. *Anaesth Analg* 1995; 81:67-72.
59. Kayhan EZ. Klinik Anestezi. Anesteziyolojiye Giriş ve Tarihsel Gelişim. Logos Yayıncılık, 2. Baskı, Ankara; 1997.1-12.
60. Güzeldemir ME. İntravenöz Anestezikler. *Türk Anest ve Rean Cem Mecmuası* 1998;26:469-84.
61. Sebel PS, Lowdon JD. Propofol. A New Intravenous Anaesthetic. *Anaesthesiology* 1989; 71:260-77.
62. Morton NS. TIVA in Paediatrics.: Advantages and Disadvantages. *Paediatric Anaesthesia* 1998; 8:186-194.
63. Goodman NW, Black AMS. Some Ventilatory Effects of Propofol as Sole Anaesthetic Agent. *Br J Anaesth* 1987; 59:1497-1503.

64. Claeys MA, Gept E. Haemodynamics Changes During Anaesthesia Induced and Maintained with Propofol. *Br J Anaesth*; 60: 3-9.
65. Yokoto S, Komatsu T, Komuro Y, Nishiwaki K, Kimura T, Hosada R, Shimada Y. Pretreatment with Topical %60 Lidocaine Tape Reduce Pain on Injection of Propofol. *Anaesth Analg* 1997, 85:672-4.
66. Kotani N. Supplemental Intraoperative Oxygen Augments Antimicrobial and Proinflammatory Responses of Alveolar Macrophages. *Anesthesiology* 2000; 93:15-25.
67. Kotani N, Hashimoto H, Sessler DI, Yatsu Y, Muraoka M, Matsuki A. Exposure to Smoke Impairs Alveolar Macrophage Functions During Halothane and Isoflurane Anaesthesia in Rats. *Anesthesiology* 1999;91:1823-33.
68. Moudgil GC, Gordon J, Forrest JB. Comparative Effects of Volatile Agents and Nitrous Oxide on Human Leucocyte Chemotaxis In Vitro. *Can J Anaesth* 1984, 31: 631-7.
69. Çelebioğlu B, Özer E. Anestezik Ajanlar ve İmmün Sistem. *Anestezi Dergisi* 2003; 11(4):235-41.
70. Galley H, Dubbles AM, Webster NR. The Effect of Midazolam and Propofol on Interleukin-8 from Human Polymorphonuclear Leucocytes. *Br J Anaesth* 1998; 86:1289-93.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince değerli bilgi ve deneyimleriyle eğitimime olan katkılarından dolayı hocalarım Prof. Dr. Şeref OTELCİOĞLU ve Prof. Dr. Selmin ÖKESLİ'ye, Anabilim Dalımızın değerli öğretim üyeleri, Doç. Dr. Alper YOSUNKAYA, Doç. Dr. Sema TUNCER, Doç. Dr. Cemile ÖĞÜN, Yrd. Doç. Dr. Ateş DUMAN, Yrd. Doç. Dr. Aybars TAVLAN, , Yrd. Doç. Dr. Jale ÇELİK, Yrd. Doç. Dr. Atilla EROL, Yrd. Doç. Dr. Ahmet TOPAL, Uzm. Dr. Gamze Sarkılar'a, bu çalışmamın yürütülmesinde yol gösterici ve destekleyici tutumlarından dolayı çok değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Ruhiye REİSLİ'ye Patoloji A.B.D.'da preparatlarımızı inceleyen Uzm. Dr. Hatice TOY'a, istatistik değerlendirmeme yardım eden Uzm. Dr. Fatih KARA'ya, ihtisasım süresince birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarıma, Hemşire Zeliha CAN, Anestezi teknisyenleri Kürşat DİKİCİ, Adem AĞGÜL personel Muammer KÖSEN'e ve tüm servis çalışanlarına teşekkür eder saygılarımı sunarım.

Ayrıca istatistik değerlendirmelerimi yapan ve daha da önemlisi destek ve sabırlarından dolayı sevgili eşim Uzm. Psk. Arzu ÇİÇEKÇİ'ye, tez aşamasında yaramazlıklarına bir süre ara veren kızım Dilara ve oğlum Yiğit'e, bugünlere gelmemde büyük emeğe ve paya sahip olan anneme, babama ve tüm aileme sonsuz teşekkürler ederim.

Dr. Faruk ÇİÇEKÇİ

Konya-2004