

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

Prof. Dr. Şeref OTELCİOĞLU
ANABİLİM DALI BAŞKANI

**BRONKOALVEOLAR LAVAJ SIVISINDAKİ
NÖTROFİLLERİN KEMOTAKTİK FONKSİYONLARI
ÜZERİNE SEVOFLURAN, DESFLURAN ve PROPOFOLÜN
ETKİLERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Cevdet ACAT

TEZ DANIŞMANI

Yrd. Doç. Dr. Atilla EROL

KONYA-2007

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	i
KISALTMALAR.....	ii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1.AKCIĞERLERİN SAVUNMA MEKANİZMALARI ve İMMÜNOLOJİSİ..	2
2.1.1. Mukosiliyer Klirensi Etkileyen Faktörler.....	2
2.1.1.1. Fiziksel Hasar.....	2
2.1.1.2. Kimyasal Hasar.....	2
2.1.1.3. İnflamatuar Mediatorler.....	2
2.1.1.4. Bazı Havayolu 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.....	3
2.2.3. Lokal Hücresel İmmünite.....	4
2.2.4. Makrofajlar.....	4
2.3. ALVEOLAR MAKROFAJLAR.....	5
2.3.1. Mikrobiyal Aktiviteleri.....	5
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.....	7
2.7. ANESTEZİNİN ALVEOLAR MAKROFAJLAR ÜZERİNE ETKİLERİ.....	11
2.8. DESFLURAN.....	12
2.8.1. Sistemlere Etkisi.....	13
2.8.1.1. Kardiyovasküler Sistem Etkileri.....	13
2.8.1.2. Solunum Sistemi Etkileri.....	14
2.8.1.3. Santral Sinir Sistemi Etkileri.....	14
2.8.1.4. Nöromusküler Sistem Etkileri.....	14
2.8.1.5. Böbreklere Etkileri.....	15
2.8.1.6. Karaciğer Üzerindeki Etkileri.....	15
2.8.2. Biotransformasyon ve Toksisite.....	15

2.8.3. Kontrendikasyonları.....	15
2.8.4. İlaç Etkileşimleri	15
2.9. SEVOFLURAN.....	15
2.9.1. Sistemlere Etkisi.....	17
2.9.1.1. Kardiyovasküler Sistem Etkileri.....	17
2.9.1.2. Solunum Sistemi Etkileri.....	17
2.9.1.3. Santral Sinir Sistemine Etkileri.....	18
2.9.1.4. Nöromusküler Sistem Etkileri.....	18
2.9.1.5. Böbreklere Etkileri.....	18
2.9.1.6. Karaciğer Üzerindeki Etkileri.....	19
2.9.2. Biotransformasyonu ve Toksisitesi.....	19
2.9.3. Kontrendikasyonları.....	20
2.9.4. İlaç Etkileşimleri.....	20
2.10. PROPOFOL.....	20
2.10.1. Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri.....	20
2.10.2. Metabolizması.....	21
2.10.3. Farmakokinetiği.....	21
2.10.4. Farmakodinamik Etkileri	22
2.10.4.1. Solunum Sistemine Etkisi.....	22
2.10.4.2. Kardiyovasküler Sisteme Etkisi.....	22
2.10.4.3. Santral Sinir Sistemine Etkisi.....	22
2.10.5. Diğer Etkileri.....	23
2.10.6. Yan Etki ve Kontrendikasyonları.....	23
2.11. AKIMSİTOMETRİ.....	23
3. MATERYAL ve METOD.....	30
İSTATİSTİKSEL ANALİZ	37
4. BULGULAR.....	38
5. TARTIŞMA.....	43
6. SONUÇ.....	47
7. ÖZET.....	48
8. SUMMARY.....	49
9. KAYNAKLAR.....	50
TEŞEKKÜR.....	55

KISALTMALAR

TİVA	:	Total İntra Venöz Anestezi
KOAH	:	Kronik Obstriktif Akciğer Hastalığı
BAL	:	Bronkoalveolar Lavaj
BALT	:	Bronkus Associated Lymphoid Tissue
IL	:	İnterlökin
Th	:	T helper
IFNγ	:	İnterferon-gamma
Ig	:	İmmunoglobulin
GM-CSF	:	Granülosit Makrofaj-Koloni Stimüle Edici Faktör
MHC	:	Majör Histokompalibilite Kompleks
PHA	:	Fitohemaglutinin
DTH	:	Gecikmiş Tip Hipersensitive
NK	:	Natural Killer
N₂O	:	Azotprotoksit
PMNL	:	Polimorfonükleer lökosit
MAC	:	Minimum Alveolar Konsantrasyon
ATP	:	Adenozintrifosfat
EEG	:	Elektroensefalografi
TOF	:	Train of Four
HFİP	:	Heksofluroisopropanol
İKB	:	İntrakranial Basınç
SAB	:	Sistolik Arter Basıncı
DAB	:	Diastolik Arter Basıncı
ETCO₂	:	Endtidal Karbondioksit
SpO₂	:	Periferik Oksijen Satürasyonu
PEEP	:	Ekspiryum Sonu Pozitif Basınç
FVC	:	Zorlu Vital Kapasite
ASA	:	American Society of Anaesthesiology
KTA	:	Kalp Tepe Atımı
ACE	:	Anjiyotensin Konverting Enzim
fMLP	:	N-formil-met-leu-Phe
BAOH	:	Bazal Aktive Hücre Oranları
UAHO	:	fMLP ile uyarılmış aktive hücre oranları.

1. GİRİŞ

Anestezinin tıp alanına girmesinden bu yana, anestezi ajanlarının vücutta enfeksiyona karşı savunma mekanizmasını etkilediği bilinmektedir. 1911'de eterin nötrofil fagositozunu baskıladığı belirtilmiştir. Bu araştırma diğer farmakolojik ajanlar için ilgi odağı olmasına rağmen, özellikle cerrahi müdahale geçiren hastalarda ciddi enfeksiyonlara neden olduğu bilinen ajanlar 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 pekçok 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 immünderpresyonun olumsuz etkileri ve bunu oluşturan mekanizmalarının araştırılması yönünde olmuştur.

Endotrakeal entübasyon ve mekanik ventilasyonla, pulmoner enfeksiyon gelişimindeki birinci fizyolojik bariyer olan burun ve farenks by-pass edilmektedir. Böylece pulmoner defansta ikinci önemli bariyer olan alveolar hücrelerin 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.

Pulmoner fonksiyonları etkileyen faktörler arasında anestezi tipi ve kullanılan ajan da bulunmaktadır. Bazı intravenöz ve inhalasyon anesteziplerinin alveolar hücrelerin immün fonksiyonlarını farklı olarak etkilediğini, bu hücrelerin sitotoksik ve fagositik cevaplarını suprese ettiğini bildiren çalışmalar mevcuttur. Anestezi sırasında zaman bağımlı pulmoner değişiklikleri gösteren çalışma sayısı ise azdır.

Bu çalışmada amacımız desfluran, sevofluran ve TİVA (Total İntravenöz Anestezi) (propofol) kullanılarak yapılan orta süreli plastik cerrahisi vakalarından fiberoptik bronkoskopi ile alınan bronkoalveolar lavaj materyalindeki fagositoz fonksiyonu olan hücrelerin, mikroorganizmaya doğru hareketini (kemotaksi) migratest yöntemi ile akımsitometri cihazında değerlendirmektir.

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 yanısıra 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 yollarındaki silyalı epitellerin hareketi ve salgılanan mukusla birlikte oluşan mukosiliyer aktivite, yabancı partiküllerin solunum sisteminden dışarı atılmasını sağlar. Ayrıca çeşitli fagositik hücrelerin yanısıra bronş salgıları içinde bulunan lizozim, laktoferrin, transferrin, fibronektin ve kompleman komponentleri non-spesifik immün yanıtta rol oynar.

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

2.1.1. Mukosiliyer Klirensi Etkileyen Faktörler

Mukosiliyer klirensin etkinliği mukus tabakasının kalınlığı ve biokimyasal özelliklerine bağlıdır. Çeşitli durum ve hastalıklarda mukosiliyer klirens bozulur.

2.1.1.1. Fiziksel Hasar

Trakeal tüp, aspirasyon sondaları, bronkoskopi, havayollarına uygulanan cerrahi insizyon, öksürük gibi nedenler mukozada mekanik hasarlanma ve iskemiye yol açarak mukosiliyer 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 (3>ppm) ve yüksek konsantrasyonda oksijen mukosiliyer klirensi azaltmaktadır. Sigara dumanı siliyaların vurma hızını azaltır ve koordinasyonunu bozar. Ardarda sigara içmek ile hava yollarındaki temizleme normale göre dört kat azalır. % 7.5 konsantrasyonda karbondioksit gazı mukosiliyer transportu yavaşlatır. % 100 oksijen solunması ile de mukosiliyer transport azalır.

2.1.1.3. İnflamatuar Mediatörler

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

2.1.1.4. Bazı Havayolu 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 (KOAH) olanlarda durur. Mukosilyer klirens egzersiz ile artar.

2.1.1.6. İlaçlar

İpratropium 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 adrenerejik agonistler

Metilksantinler

Glukokortikosteroidler

Amilorine

Guaifenesin

II- Mukosilyer klirensi azaltanlar

Benzodiazepinler

Genel anestezikler (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, hücrel ve humoral immünitede önemlidirler. Bronş çeperindeki lenfoid doku (BALT= Broncus Associated Lymphoid Tissue) solunum sistemindeki lenfositlerin önemli kaynağıdır. Bronkoalveolar lavaj (BAL) sıvısında T ve B lenfositler % 50' şer oranda bulunmaktadır. Ayrıca yardımcı T lenfositlerin ($CD_4=T_4$), baskılayıcı T lenfositlerine ($CD_8=T_8$) 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 Ig A, Ig

M, Ig G, Ig E ve Ig D olmak üzere 5 gruptur. Havayollarında bulunan asıl immünglobulinler, Ig A ve Ig G'dir. Üst solunum yollarındaki sekresyonlarda Ig A yoğun olarak bulunurken, aşağı solunum yollarına doğru Ig G artmaya başlar. BAL sıvısında Ig A ve Ig G eşit düzeydedir. Ig A'nın serumda ve sekresyonlarda bulunan iki ayrı alt grubu vardır. Lokal immünitede salgısal Ig A özellikle önemlidir. Atopik (allerjik) bünyeli kişilerde, ekstresek astmalılarda bronş sekresyonlarında ve BAL da Ig 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 (IL-2), interlökin-3 (IL-3) ve interferon gamma (İFN- γ) salgılayarak antijenlere karşı Ig G yapısında antikör oluşturacak şekilde B lenfositleri uyarırken; Th-2 lenfositler, IL-4, IL-5 ve IL-10 salgılayarak özellikle Ig 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, dentritik hücreler, langerhans hücreleri ve plevral makrofajlar olarak sınıflandırılabilirler. Makrofajlar, akciğerlerde en çok bulunan nonparankimal 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 debrisı ortadan kaldırmak, immün cevaplarda yardımcı hücreler gibi görev yapmak, diğer inflamatuvar hücreleri aktive etmek ve desteklemek, akciğer parankimasını 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 yapmaktır. 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 verebileceğinden dolayı "iki ucu keskin kılıç" olarak da tabir edilebilirler (4).

2.3. ALVEOLAR MAKROFAJLAR

Solunum sistemi doku makrofajları ile zengin bir şekilde kaplanmıştır. Alveolar makrofajlar, intraalveoler ve peribronşiyoler 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 iliğinde 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 lökositlerin (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 antikor) ve nonspesifik (kompleman C_{3b}) opsoninler farklı yüzey membran reseptörleri yoluyla makrofaj fagositozunu artırır. İmmün yanıt sırasında spesifik Ig G antikorları fagositozu kolaylaştırırken, aktive olmuş T lenfositlerinden salgılanan lenfokinler de makrofaj yüzeyindeki Fc reseptörlerinin yoğunluğunu artırarak fagositoza katkıda bulunurlar. Sonuçta immün yanıtta spesifik humoral ve hücrel immüniteyi alveolar makrofajların optimal fonksiyonu yönlendirir. Makrofajların fagositik fonksiyonları ile akut enflamatuvar cevaplar sırasında meydana gelen hücrel artıklar ortamdan uzaklaştırılır (9).

2.3.1. Mikrobiyal Aktiviteleri

Alveolar makrofajların antimikrobiyal fonksiyonları, hem oksijen radikallerine hem de hidrolitik enzim aktivitesine bağlıdır. 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 yan etkisi ise akciğer dokusuna yaptığı akut zarardır. Alveolar makrofaj içindeki lizozomlar çeşitli hidrolitik enzimleri (asit fosfataz, katepsin, lizozim, β glukuronidaz,

arilsülfataz) kapsarlar. Bu enzimler fagolizozomal füzyon sırasında fagozomlara girerler, hassas mikrobiyal organizmaları öldürürler (10). İntrasellüler mikroorganizmaların akibeti ise intrasellüler olarak yaşayabilme yeteneğine bağlıdır. Bazı mikroorganizmalar alveolar makrofajlar tarafından öldürülmeye ve sindirilmeye yatkındırlar. Ancak Mycobacterium tuberculosis gibi diğer mikroorganizmalar, fagolizozomal füzyonu önleyebilir, mikrobiyal 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. Etkin alveolar makrofajların kesin akibeti net değildir. Genellikle kabul edilen, çoğunluğunun mukosiliyer döşeli 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 ölebilirler ya da diğer interstisyel veya intraalveolar fagositler yoluyla temizlenebilirler (7).

2.3.3. Alveolar Makrofajların Aktivasyonu

Geleneksel olarak aktivasyon, hücrelerin intrasellüler yaşayan mikroorganizmaları ya da tümör hücrelerini öldürme kapasitesinin artmasıdır (11). Alveolar makrofajlar nonspesifik olarak aktive edilebilirler. Aktivasyon genellikle makrofajların reseptöre bağlanması sonucu oluşur. Bunu transdüksiyon takip eder ve intrasellüler metabolik aktivite artar. İmmünglobülin G ve C_{3b} reseptör aracılı aktivasyon fagositler aktivasyona örnektir. İnterferon-gamma (IFN- γ), Granülosit Makrofaj-Koloni Stimüle edici faktör (GM-CSF) ve İnterlökin-2 (IL-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. Makrofajların aktivasyonu ise morfolojik olarak hücre sayısında artma ve pinositik vezikül ile sonuçlanır. Fonksiyonel olarak hareket, fagositoz ve öldürme aktivitelerinin artışı destekleyen oksijen metabolizması ve biriken glikozda da artış vardır. Aktivasyon, uyarılara karşı hücrelerin reaktivitesini arttıran Class-II majör histokompatibilite kompleks (MHC) antijenlerinin, Fc ve C reseptörleri gibi çeşitli yüzey membran moleküllerinin düzenlenmesini ifade eder. Aktive olan alveolar makrofajlarda, toksik oksijen metabolitlerinin, lizozomal enzimlerin, biyoaktif lipidlerin, polipeptid büyüme faktörlerinin ve proinflamatuvar sitokinlerin (IL-1, IL-6 ve TNF- α) salınması artar (11).

Makrofaj aktivasyonunun akciğer savunması açısından önemli sonucu, fagositoz yoluyla

intrase   ler 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 proinflamatu  r sitokinler alveolar makrofajların güçlü aktivatörleridir. Stimülasyon ile makrofajların fagositik, mikrosidal ve t  m  rosidal aktiviteleri büyük oranda artar (13).

2.4. BRONKOALVEOLAR HÜCRELER

Bronkoalveolar lavaj (BAL) ile distal akciğer dokusundan alınan hücreler alveoller ve periferel bronşiollerin hava boşluklarında bulunan hücrelerin temsilcileri olarak kabul edilmektedirler. Pulmoner parankimde inflamatu  r süreç esnasında bronkoalveolar hücrelerin total miktarı belirgin derecede artar ve hücre oranları değişir. İnterstisyel akciğer hastalıklarında bronkoalveolar hücrelerin özellikleri, interstisyumdaki inflamasyona, hastalığın kronikli  ine ve interstisyumdan alveolar boşluklara çeşitli inflamatu  r hücrelerin g    ndeki 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 parankimasının inflamatu  r süreci esnasında, tüm hücrelerin total miktarı ve lenfositlerin ve/veya PMNL'lerin 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 imm  nefekt  r hücreleri temsil ediyor olabilir ya da akciğerlerin bu bölgesindeki lenfositlerin normal trafiğini yansıtıyor 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 açık bir şekilde gösterir (16).

2.6. ANESTEZİNİN İNSAN İMMÜN SİSTEMİ ÜZERİNE ETKİLERİ

Anestezi indüksiyonu ve idamesini sağlamak için kullanılan ilaçlar, vücutta temel organlar üzerinde önemli etkilere sahiptirler. Bu sebeple anestezik ajanların, insan immün sistemi üzerindeki etkileriyle ilgilenilmesi sürpriz değildir.

Cerrahi travma, sadece anestezi ile karşılaştırıldığında immün sistemde daha önemli etkiler oluşturur diye d    n  l  rken, yapılan çalışmalar anestezik ajanların anlamlı düzeyde imm  nomodulat  r 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 pekçoğu karmaşık sonuçlar vermektedir. Bu nedenle postoperatif immün fonksiyon bozukluğunda anestezinin oluşturduğu mekanizmalar henüz kesinlik kazanmamıştır (17).

Cerrahi travmanın genel olarak immün cevabın kaybına neden olduğu bilinmektedir ve anestezi ajanların postoperatif 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 anesteziden sonra mitojenlere cevaben lenfosit proliferasyonunda azalma olduğunu göstermiştir. Buna karşılık Duncan ve arkadaşlarının (19) yaptığı bir çalışmada, herhangi bir cerrahi girişim olmadan gönüllü kişiler uzun süre halotan ve enfluran anestezisine maruz bırakılmışlar, sonuçta postanestezi değerler, 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 üzerine propofol ve tiyopentalin etkilerini incelemiş, DTH cevapların sadece immün sistemin yabancı antijenleri tanımakla kalmayıp, onlarla baş etmedeki yeteneğini de göstermişlerdir. Çalışma sonucuna göre her iki ilaç da PHA'nın neden olduğu T hücre 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 lenfositlerin proliferatif cevapları üzerine inhalasyon ve intravenöz anestezi ajanların etkilerinde 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 kalındıktan sonra NK hücre aktivitesinin geçici olarak baskılandığı, fakat bu durumun anestezi sonlandıktan bir saat sonra normale döndüğünü göstermişlerdir. Anestezi ve cerrahi kombine olduğunda intraoperatif olarak alınan kanda NK hücre aktivitesinde hızlı ve geçici yükselme olmuştur, bunu postop azalma takip etmiştir (22).

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 48 saat sonra normale dönmüştür.

Yeager ve arkadaşları (24), sağlıklı gönüllülerde NK hücre sitotoksitesini üzerine morfinin etkilerini incelemişlerdir. Morfin iv olarak 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 açıklığa kavuşmamış olup, 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 üzerine anestezinin etkileriyle ilgili in vitro veri yoktur. Bununla birlikte kompleman sistemi iv anestezik ajanlara cevaben nadiren olan çok sayıda ters reaksiyonları kapsar. İlacın ilk kez uygulanmasıyla kompleman sistemin direkt alternatif yol aktivasyonu meydana gelebilir (17).

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

İnhalasyon ajanlarından halotan, enfluran ve izofluranın geri dönüşümlü olarak in vitro nötrofillerde süperoksit iyonlarının oluşumunu inhibe ettiği gösterilmiştir. Bunun nedeninin volatil anestezik alan nötrofillerde kalsiyum iyonlarının hareketlerinin bozulması olabileceği, volatil anestezik ajanların nötrofil membranları boyunca kalsiyum iyon transportunda bulunan proteinleri inaktif hale getirdiği bilinmektedir (25).

Nötrofil kemotaksisinin izoflurandan etkilenmediği ama halotan, enfluran ve metoksifluranla belirgin olarak baskılandığı tam olarak gösterilmiştir. Bu etkinin büyüklüğü test edilen ajanların yağda erirlikleri 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

azaldığı gösterilmiştir (27).

Azot protoksit kompleman 5a (C_{5a}) ile uyarılan nötrofillerin oksidatif yanıtını, yanıt veren nötrofillerin yüzdesini ve hidrojen peroksit yapımını azaltmaktadır. 1 MAC halotan, izofluran ve sevofluranın 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). Sevofluranın nötrofil apoptozu, sitokin konsantrasyonu ve nötrofil sayısını etkilemediği gösterilmiştir (28).

Yapılan in vitro çalışmalarda kullanılan propofol, midozalom, ketamin ve metoheksitonun 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 etkilemezken, propofol ve tiyopental yaklaşık olarak %59 oranında inhibisyona neden olmuştur; ilaç dozunun daha yüksek olduğu durumlarda, tam inhibisyon gerçekleştiği gösterilmiştir (30).

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

Anestezinin sitotoksin üzerine olan etkilerini inceleyen çalışmaların sayısı azdır. İn vitro çalışmalarda, anestezi türünün sitokin salınımı etkileyebileceği gösterilmiştir.

Histerektomi yapılan iki grup hastada, bir gruba izofluran ve N₂O anestezisi, diğer gruba alfentanil ve propofol ile TİVA uygulanmıştır. Cerrahiden sonra IL-6 konsantrasyonu ölçülmüştür. TİVA uygulanan grubun düşük IL-6 cevabına sahip olduğu görülmüştür (33).

İn vivo çalışmalarda iv indüksiyon ajanlarının monositlerden sitokin üretimini arttırabileceği gösterilmiştir. Tiyopental, propofol ve ketamin gruplarında, monositlerden TNF- α üretiminin kontrol gruplarına göre 4-5 kat daha fazla olduğu görülmüştür. Propofol IL-1 üretiminde en büyük artışa neden olurken, ketamin ile de IL-6 salınımı belirgin şekilde yükselmektedir. Anestezi ajanlarla olan bu sitokin salınım değişikliklerinin altındaki mekanizmalar bilinmemektedir (34).

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

2.7. ANESTEZİNİN ALVEOLAR MAKROFAJLAR ÜZERİNE ETKİLERİ

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

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

Bir diğör 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 akciğör dokusu üzerine ve alveolar makrofaj popölasyonu üzerine olan etkilerine bakılmış ve 1 MAC ila 2 MAC halotan anestezisinde akciğör bakterisidal aktivitesinin baskılandığı, ama fiziksel temizlik mekanizmasının baskılanmadığı gösterilmiştir (41).

Gine domuzlarının alveolar makrofajları üzerine halojenli anestezinin in vitro etkileri araştırılmış, uzun süre (24 saat) halotan (% 5) ve enfluranın (% 5) yüksek konsantrasyonda verilmesinin makrofajlarda ATP (adenozintrifosfat) içeriğinde düşüşe yol açtığı ve halotanın toksitite indeksinin enflurana göre belirgin şekilde arttırdığı gözlenmiştir. % 60 oksijen ilavesi ile enfluranın toksisitesinde hafif, halotanda ise belirgin bir artış görölmüş, bu artışın oksijenin kendi toksitesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (42).

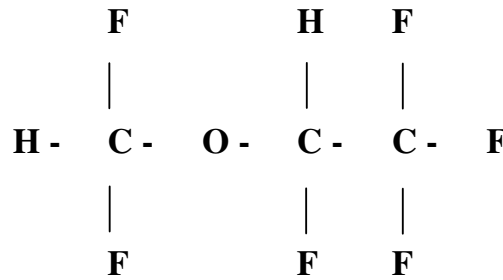
Klinik konsantrasyonlarda kullanılan halotan, izofluran ve enfluranın geri dönüşümlü olarak alveolar makrofajların mikrosidal oksidatif aktivitesini inhibe ettiği gösterilmiştir (43). Bu in vivo ve in vitro çalışmalar volatil anesteziklerin alveolar makrofajların sitotoksik veya fagositik cevabını suprese 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 1). Bu değişiklik molekülün kanda erirliliğini 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. 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 $\frac{1}{4}$ ' i ve N_2O 'un 17 katı kadardır (44).

Şekil 1. Desfluranın kimyasal yapısı.



Kan ve dokuda desfluranın aşırı derecede düşük çözünürlüğü, onu diğer volatil anesteziklerden ayıran ana fizikokimyasal özelliğidir. Deniz seviyesinden yüksek yerlerde oda ısısında kaynar. Bu nedenle desfluran için özel vaporizatörler yapılmıştır. Kan/gaz partiyon katsayısının düşüklüğü indüksiyon ve ayılmanın hızlı olmasını, yağda erirliğinin az olması da etkinliğinin azlığını ve MAC değerinin yüksekliğini açıklar (45).

Desfluran kimyasal olarak stabildir. Patlayıcı değildir. CO_2 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 CO_2 absorbanları ile reaksiyona girmez. Sevoflurana göre daha düşük (örn. $21t.dk^{-1}$) 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 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 yükselir. 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 anesteziklerdeki 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 anestezikleri gibi solunumu deprese eder. Doza bağımlı olarak tidal volümü ve CO₂ yükselmesi sonucu oluşan solunumsal cevabı azaltır. Solunuma depresan etkileri sevofluran ve izoflurandaki gibi halotana göre daha belirgindir (45).

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

Diğer volatil anesteziklerde olduğu gibi bronkokonstrüksiyonu doza bağımlı olarak azaltır. Fakat bunun mekanizması 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 anestezik de serebral metabolizma hızını düşürür. 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 uygulanan 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 induksiyonu ve hiperventilasyon ile kombine edilmelidir (45). Diğer volatil anestezikler 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 nöromusküler 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. 1.25 MAC konsantrasyonda 2, 4, 8 saat desfluran uygulanan hastalarda renal injuriye ait herhangi bir bulguya rastlanmamıştır (44). Desfluranın kısa veya uzun süreli kullanımında plazmada veya idrarda florür konsantrasyonu artmamıştır (44).

2.8.1.6. Karaciğer Üzerindeki Etkileri

Desfluran uygulananında, halotanda olduğu gibi antijene bağımlı hepatotoksisite bildirilmemiştir. Desfluran karaciğer fonksiyonlarını, total karaciğer kan akımını ve karaciğere oksijen sunumunu değiştirmez. 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 vücuttan atılımı da önemsiz miktardadır (44, 45).

2.8.3. Kontrendikasyonları

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

2.8.4. İlaç Etkileşimleri

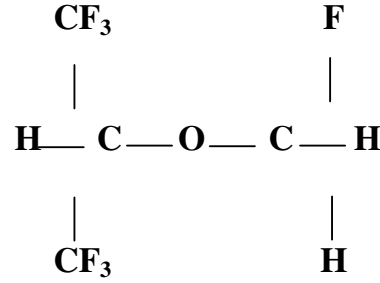
Nondepolarizan kas gevşeticilerin etkilerini güçlendirir. Adrenalin 4.5 µg.kg⁻¹'lık dozlara kadar emniyetle uygulanabilir (44).

2.9. SEVOFLURAN

İlk olarak 1971'de Wallin ve Napoli tarafından izole edilmiş ve 1975'de kullanıma girmiştir. Konvansiyonel vaporizatörlerle kullanılabilmesi, desfluran dışındaki diğer tüm inhalasyon anesteziklerinden 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 etkilerinin çok az olması ve eksojen epinefrin varlığında stabil kalp ritmi sağlaması gibi özellikleriyle diğer inhalasyon

ajanlarına iyi bir alternatif oluşturmıştır. Sevofluran florometil polifloroisopropil eter kimyasal yapısında olan bir inhalasyon anesteziğidir (Şekil 2). Kan-doku eriyirliği halotandan düşük, desflurandan yüksektir. Anestezik etkinliği isoflurandan % 50 az, desflurandan % 30 fazladır (48, 49).

Şekil 2. Sevofluranın kimyasal yapısı.



Sevofluran kimyasal olarak stabildir. CO₂ absorbanları (soda-lyme, baralyme) ile direkt teması, bileşen-A (pentafloro isopropenil florometil eter) ve çok az miktarlarda da bileşen-B (pentaflorometoksi isopropil florometil eter) meydana getirebilir.

Tablo 2. Sevofluranın fizikokimyasal özellikleri.

Kimyasal ismi	1, 1, 1, 3, 3, 3-hekzafloro-2-propil florometil eter
Yapısı	(CF ₃) ₂ CH-O-CH ₂ F
MAC (30-60 y, 37°C, %)	2
Molekül ağırlığı	200.0
Özgül ağırlığı (20°C'de)	1.505
Kaynama noktası (°C)	58.5
Buhar basıncı (20°C'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

2.9.1. Sistemlere Etkisi

2.9.1.1. Kardiyovasküler Sistem Etkileri

Sevofluran, normal anestezik konsantrasyonlarda myokard kontraktilitesini 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 seyrederek. 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 anesteziklerde 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 izofluraninkine benzerdir. Hayvanlarda sevofluran isoflurana göre daha az koroner vasodilatasyon yapmakta ve koroner akımda redistribüsyon (koroner çalma) yapmamaktadır. Sevofluran diğer volatil anesteziklere benzer şekilde barorefleks fonksiyonunu baskılamaktadır (44, 50). Yapılan çok merkezli çalışmalarda koroner arter hastalığı olan ya da 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 bulunamamıştır (44, 50). Diğer inhalasyon anestezikleri ile karşılaştırıldığında ise istenmeyen kardiyovasküler yan etkilerin arttığı görülmemektedir (50) .

2.9.1.2. Solunum Sistemi Etkileri

Sevofluran hoş kokuludur ve iritan olmayışı nedeniyle indüksiyonu iyi tolere edilir. Ayrıca hızlı anestezi indüksiyonu ve uyanma ile birlikte anestezi derinliğinin kontrolünü kolay sağlayabilen potent bir inhalasyon anestezigidir. Sevofluran diğer inhalasyon ajanları gibi solunumu deprese eder. Anestezi derinliği arttıkça dakika ventilasyonu azalır ve PaCO₂'de artma gözlenir. Sevofluranın depresan etkileri halotandan daha belirgindir. Ancak izoflurana oldukça benzerdir. Sevofluranın apne eşiğine etkisi diğer inhalasyon anestezikleriyle karşılaştırılabilir düzeydedir. İzofluran, halotan, enfluran veya sevofluran vererek havayolu 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. Havayolunu irrite etmediği, öksürük refleksini uyarmadığı için çocuklarda inhalasyon ajanı seçiminde iyi bir alternatiftir (51).

Hayvan çalışmalarında yüksek dozlarda diyafragma kontraktilitesinde azalma ve santral medüller solunum merkezinde depresyon yaptığı görülmüştür (45, 46). Sevofluranın 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 gereksinimi 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 gaz 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 izoflurana benzerdir. Hayvan çalışmalarında, sevofluran 1 MAC'ta doza bağımlı olarak somatosensoryal uyarılmış potansiyellerde supresyon oluşturur. 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 gevşemesi 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 grupta da böbrek fonksiyonlarında daha fazla bir bozulma gözlenmemiştir (44, 55).

Klinik çalışmalarda 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 P 450 enzimleri ile olan metabolizması sonucu karaciğerde hepatotoksisite 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 anesteziklerin hepatosellüler hasar mekanizmasının, hepatik biyotransformasyonla oluşan reaktif metabolitlerin karaciğer makromoleküllerine bağlanarak immün cevap oluşturması olduğu düşünülmektedir. Halotanın neden olduğu hepatonekrozda trifluoroasetikasit (TFA) metabolitlerine karşı gelişen antikorlar 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 anestezikleri genelde doza bağımlı şekilde karaciğer perfüzyonunu azaltır ve bu da hepatosellüler fonksiyonu etkiliyor olabilir (44, 45, 56).

2.9.2. Biotransformasyonu ve Toksisitesi

Tüm florlanmış volatil anestezikler gibi sevofluran da organik ve inorganik florür metabolitlerine biotransforme olur. Sevofluranın metabolizması hemen hemen tümüyle florometoksi karbon üzerindedir (57). Burada oksidasyon inorganik florür ve heksafloroisopropanole (HFIP) ayrılan geçici bir ara bileşik oluşturur. HFIP bugüne kadar sevofluranın tanımlanmış tek organik metabolitidir (58). Sevofluranın metabolizması hızlıdır. Florür ve HFIP, sevofluranın uygulanmaya başlanmasından birkaç dakika sonra plazmada ortaya çıkar. Pik plazma florür konsantrasyonu hastanın sevoflurana maruz kalma süresinden

ve dozundan bağımsız olarak genellikle sevofluran kesildikten bir saat sonra oluşur. Pik plazma florür konsantrasyonu, MAC saat olarak dozla doğru orantılıdır (44, 45, 57).

İnorganik 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 oranında metabolize olur ve sitokrom P₄₅₀-2E1 tarafından metabolize edilir. İzoniazid verilmesi, açlık, kronik alkol kullanımı ve tedavi edilmemiş diabet sevofluran metabolizmasını artırır (44, 50, 57).

Metoksifluranın büyük miktarda deflorasyonuna karşın sevofluranın insan böbreğindeki enzimatik florizasyonu minimaldir (49, 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 duyarlılığını değiştirmez (44,58).

2.10. PROPOFOL

İlk kez 1977'de Kay ve Rolly tarafından kullanılmıştır. 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 renginde visköz bir sıvıdır (60).

Günümüzde kullanılan formülü %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 feçesle atılır. Metabolitlerinin aktif olmadığı düşünülmektedir. Propofolün klirensi karaciğer kan akımından fazla etkilenmediğinden 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 aşamada 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 için de 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 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 indüksiyon ve idamede kullanılacak doz azaltılmalı, infüzyon hızı daha az olmalıdır. Erişkinlerde 2-2.5 mg.kg⁻¹ olan indüksiyon 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 indüksiyon dozu 2.8 mg.kg⁻¹ iken premedikasyon sonrası indüksiyon 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 indüksiyon dozundan sonra % 25-30 oranında apne görülür. Apne 30 saniyeden uzun sürebilir. Apnenin insidansı ve süresi doza, enjeksiyon hızına ve yapılan premedikasyona bağlıdır. Ayrıca indüksiyon 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⁻¹lık 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. Vazodilatatör etkisi sempatik aktiviteyi azaltması ve intrasellüler düz kas kalsiyum mobilizasyonunu azaltması 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, ventriküler ektopi ve nodal ritm gözlendiği 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

anestezisi sırasında serebral damarların PCO₂ değışikliklerine yanıtı aktiftir (60, 61).

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

2.10.5. Diğer Etkileri

Nöromüsküler 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 in vitro olarak trombosit agregasyonunu azalttığı bulunmuştur (60, 61).

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

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

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

2.10.6. Yan Etki ve Kontrendikasyonları

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

Apne sık görölen yan etkiler arasındadır. Opioidlerin eklenmesi, apne gelişimini özellikle de uzamış apne insidansını artırır. İndüksiyonda arteriyel kan basıncında görölen 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).

2.11. AKIMSİTOMETRİ

Hücrelerin biyokimyasal ve fiziksel özelliklerinin daha önceleri primer mikroskop özellikleri kullanılarak saptanmasına karşılık, günümüzde akimsitometri hücrelerin büyüklüğü, vizkositesi ve granülaritesine bağı olarak tek hücre seviyesinde araştırma imkanı

sağlamaktadır. Akımsitometri sistemi süspansiyon halindeki hücrelerde yüzey antijenlerinin belirlenmesi, B hücreleri ile T hücre alt gruplarının tayini, lösemi ve lenfoma tiplmesi, DNA analizi, fagositoz, otoantikör tayini ve kromozom analizi gibi birçok konuda kullanılmaktadır.

Modern akımsitometri, bilgisayar teknolojisi, optik ve elektronik alandaki teknik gelişmeler, monoklonal antikör üretimi, sitokimyasal boyamalar ve florokrom kimyasındaki gelişmelerin birarada uygulanması sonucu ortaya çıkmıştır. Optik ve elektronik yeniliklerin mikroskoba uygulanmasına rağmen, mikroskopik görüntünün yorumu patolojik teşhisin temel prensibi olarak kalmıştır. Işık mikroskopundaki dezavantaj, sonuçların subjektif olmasıdır. Buna ek olarak, ışık mikroskobu yorucudur ve çok sayıdaki hücrenin hızlı tayini için uygun değildir. Işık ve elektron mikroskobunun aksine akımsitometri ile hücreler tek hücre seviyesinde incelenir ve hücrelerin fiziksel ve biyolojik özelliklerinin kantitatif ölçümleri doğru olarak yapılır. Hücrelerin çoklu - parametreleri arka arkaya ölçülebilir ve hücre popülasyonları bir veya birkaç parametrenin temelinde birbirinden ayırt edilebilir (66). Işık mikroskobu ve akımsitometrinin avantaj ve dezavantajları Tablo 3’de özetlenmiştir.

Tablo 3. Işık mikroskobu ve akımsitometri arasındaki farklar.

Parametreler	Işık Mikroskobu	Akımsitometri
Hücre Analizi	10^2 - 10^3 hücre/deney	10^4 - 10^5 hücre/deney
Deneyin Hızı	5 dakika/örnek	1 dakika/örnek
Deneyin Sonucu	Pozitif-negatif	Çok parametrelili
Üretkenlik	Yoğun çalışma	Yarı otomatik

Akımsitometri sistemindeki gelişmelerin sonucu olarak bugün için temel kullanım alanları Tablo 4’de özetlenmiştir.

Tablo 4. Akımsitometrinin kullanım alanları.

Heterojen hücre popülasyonlarının tanımlanması

Tek hücre seviyesinde analiz imkanı

Hücre içi ve yüzey antijenlerinin saptanması

Total DNA içeriği

Kromozomlardaki DNA içeriği

Total hücre proteini

Enzim aktivitesi ve lokalizasyonu

H₂O₂ üretimi

Hücre “sorting” işlemi (Hücre zıt gruplarının ayırımı ve heterojen hücre popülasyonlarının saflaştırılması)

Akımситometrinin klinikteki önemini şöyle özetleyebiliriz (67):

- a. Çok sayıda hücreyi hızla sayabilmesi özelliği akımситometriyi geleneksel patolojik ve sitopatolojik tekniklerden ayırır.
- b. Çok az sayıdaki neoplastik hücreyi geniş bir hücre popülasyonu içinden saptama imkanı sağlar.
- c. “Sorting” hücre alt gruplarının ayırımını ve heterojen hücre popülasyonlarının saflaştırılmasını sağlar.

Sistemin çalışma prensibi, hücrelerin analizi ve aletin ayarlama aşamalarına dayanır. Hücre analizi için vücut sıvıları ve parafine gömülmüş dokular kullanılır. Aletin kalibrasyonu ise polistren kaplı partiküller kullanılarak yapılır. Hücre analizinde hücrelerin süspansiyon haline getirilmesi ve monoklonal antikorlar ile işaretlenmesi ana kuraldır. Hücrelerin izolasyonundan ve saf eldesinden sonra bir veya daha fazla floresana bağlı monoklonal antikor veya diğer kromoforlar hücre ile konjuge edilir. Bu floresan bağlı monoklonal antikorlara veya kromoforlara “prob” denir. Proplar hücre yüzey antijenine veya hücre içi elemanlarına spesifiktirler. İki farklı immünfloresan işaretleme tekniği kullanılır. Bunlar direk ve indirekt metodlardır:

1. Direk metotta antikorla konjuge olmuş florokrom madde kullanılır. Bu florokrom maddeler fluorescein isothiocyanate (FITC), rhodamin ve phycoerythrin(PE) vb'dir. Bu sistemin avantajı, kullanılan antikorun monospesifik olması nedeniyle, nonspesifik bağlanmanın ihmal edilecek kadar az olmasıdır.
2. İndirek metotta süspansiyon halindeki hücrelere ilk olarak işaretsiz monoklonal antikorlar bağlanır. İşaretsiz monoklonal antikorla birleşmiş bu hücrelerin analizi için ikinci bir işaretli monoklonal antikorun birinci antikora bağlanması gerekir. Bu sistemin avantajı çok düşük dansiteye sahip yüzey antijenlerinin gösterilebilmesi, dezavantajı ise, nonspesifik bağlanmaların direk metoda göre daha sık görülmesidir (68).

Akımситometri birçok sistemin birleşmesinden oluşmuştur. Bunlar; örnek toplayıcı ve taşıyıcı sistem, akış sistemi (Sheath Fluid), ışık kaynağı (lazer kaynağı), sferik ve çapraz silindirik filtreler, odaklama aynaları, sinyal dedektörleri (optik sinyal ve elektrik sinyali), bilgisayar (data toplanması, saklanması, sunumu ve analizi) ve ayırma mekanizmasıdır (cell sorting). Süspansiyon halindeki hücreleri alete vermeden önce lazer, bilgisayar ve elektronik sistemler devreye sokulur. Polystren kaplı partiküllerle lazer ayarı yapılır. Aletin kalibrasyonu bu şekilde sağlanır. Daha sonra çalışılacak popülasyon monitörde işaretlenir, histogram ayarı yapılır ve örnek alete verilir. Süspansiyon halindeki işaretli hücreler ve partiküller hava basıncı ile sheath fluid içinden geçirilir ve flow chambera (akış kabini) gelirler. Bu kabinde

hücreler tek sıra halinde dizilir. Lazer ışığının içinden geçerek görünür hale gelirler. İşaretlemede kullanılan probalar lazer ışığı ile aktive olduklarından ışın yayarlar ve bu sayede dedekte edilebilirler. Akımsitometride 4 fotodedektör vardır: Forward Angle Light Scatter (FALS), Right Angle Light Scatter (RALS), yeşil floresan ve kırmızı floresan. FALS önden saçılımı sağlar ve hücre boyutunu gösterir. RALS ise yandan saçılımı sağlar ve iç yapıyı yani granülariteyi gösterir. FALS/RALS histogramı ile hücre süspansiyonundaki farklı popülasyonlar birbirinden ayrılabilir. Örneğin; periferik kanda lenfositler küçüktür ve az granülarite gösterir. Monositler orta büyüklükte ve orta granülarite gösterirken, granüositler ise daha büyük ve daha fazla granülariteye sahiptir (69).

Çeşitli fotodedektörler, ışığı yansıtıcı uygun aynalar kullanarak hücre süspansiyonlarının multiparametrik analizleri yapılabilir. Multiparametrik analizlerde iki veya daha fazla renkli immunfloresan kullanılır. Genellikle iki renkli, yeşil floresan veren FITC ve kırmızı floresan veren PE kullanılmaktadır. Farklı floresan işaretli antikorların kullanılması aynı anda iki farklı parametrenin tayinine olanak sağlar (70).

Bronkoalveolar lavaj (BAL), alveol ve bronş hava alanlarından hücre ve salgı örneklerinin fizyolojik solüsyonlarla yıkanması sonucu tanısal amaçla kullanılmak üzere elde edilmesidir. Vücut ısısına getirilmiş, steril %0,9'luk NaCl solüsyonunun bir fiberoptik bronkoskop vasıtası ile verilerek alveolar alanların yıkanması ve yıkama solüsyonunun toplanması temeline dayanır.

BAL sıvısı örneklerinde standart incelemeler milipor filtrelerle elde edilen hücrelerin Papanicolaou protokolu ile boyanması ve sitosantrifüjle elde edilen hücrelerin May Grünwald-Giemsa ile boyanması sonrası incelenmelerini içerir. BAL sıvısının rutin sitolojik incelemelerinde total ve diferansiyel hücre sayıları, yabancı partiküller, mikroorganizmalar ve hücresel atipinin tanımlanması ve sınıflandırılması yer alır.

Olguların çoğunda BAL sıvısı hücresel bulguları özgül değildir. Genellikle BAL işlemi yapılan hastalarda artmış total hücre sayısı (sigara içmeyenlerde $>150 \times 10^6/I$) ve sigara içenlerde $>360 \times 10^6/I$ sıklıkla ve birçok hastalıkta görülebilir. Sigara içimi total hücre sayısını 3-4 kat artırır. Başlıca artış makrofajlardadır. Total hücre sayısındaki yüksek değerler ($>800 \times 10^6/I$) akut bakteriyel enfeksiyonlar, eozinofilik pnömoniler ve lösemilerde görülebilir. Daha düşük artışlar ($>400 \times 10^6/I$) allerjik alveolit ve enfeksiyonlarda görülebilir.

Standart hücre sayımı ve tiplendirilmesinden başka BAL sıvısında protein analizleri, immünoglobulin ölçümleri, sitokinler, inflamasyonun diğer mediyatörleri, kollajen metabolizması ürünleri, fibronektin, anjiyotensin converting enzim (ACE) gibi yapılar da çalışılabilir.

BAL sıvısı konvansiyonel analiz yöntemlerine 1990'larda akımsitometri uygulamalarının eklenmesiyle pratik, kantitatif, birden fazla standart yöntemin işini yapabilme, fentotipleme dışında işlevsel parametreleri çalışabilme gibi ek kazanımlar elde edilmiştir.

Periferik kan, kemikiliği gibi akımsitometrinin genel kullanım alanlarına değişik vücut sıvıları ve özellikle BAL sıvısı analizlerinin eklenmesi teorik olarak oldukça anlaşılır gelmektedir. Yoğun mukus nedeniyle örnek hazırlanması ve klasik kapı alma (gating) uygulamalarının BAL sıvısı örneklerinde yarattığı sorunlar, BAL işleminin etkin bir biçimde yapılmasını engelleyen teknik ve deneyim standardizasyonunun olmayışı, yüksek miktarlardaki epitel hücre varlığı başlangıç çalışmalarında akımsitometri uygulayıcılarını ürkütmüştür.

Teknik sorunlar, BAL sıvısı içeriğinin normal şartlarda makrofajlardan zengin olması, hücre büyüklüklerinin ve granülaritesinin heterojenitesi, periferik kan örneklerinde olduğu gibi alışılagelmiş SSC/FSC görüntülerinin olmayışı da BAL sıvısı akımsitometri analizlerini zorlu işlemler arasına sokmuştur.

Kemikiliği örneklerinin periferik kan bulaşı ile ilgili sorunları kısmen daha kolay çözümlenebilirken, BAL sıvısı örneklerinde daha ciddi karmaşalara neden olmaktadır. BAL sıvısı akımsitometri incelemelerinde performansı artırmanın en temel noktası klinisyenin örnek alımındaki donanımı, titizliği ve deneyimiyle başlamaktadır. Etkin BAL fiberoptik bronkoskopi ile standart yıkama algoritmalarına uyarak alınabilir. Steril ve vücut ısısına getirilmiş serum fizyolojik temel yıkama sıvısıdır. Bu hem hastanın konfor ve toleransı hem de etkin BAL uygulamasının temellerindendir.

BAL sıvısında temel akımsitometri incelemeleri:

1. Standart fenotipik incelemeler (özellikle lenfositler için)
 - a) Lenfosit diferansiasyonu
 - b) Lenfosit aktivasyonu (T hücrelerinde HLA-DR, CD25 vb.)
2. Adezyon moleküllerinin saptanması (ICAM, Integrinler, NCAM vb)
3. Hücre içi sitokinlerin saptanması (TNF, IL-2, IFN vb.)
4. Fagositoz çalışmaları
5. Oxidative Burst çalışmaları
6. Primer bronş karsinomalarında NCAM ve benzeri yapıların gösterilmesi.

BAL total hücre sayısında ve diferansiasyonunda konvansiyonel hücre sayımının ve boyalı preparatların kullanılmasının ekonomikliği göz önüne alındığında, akımsitometri daha çok BAL lenfosit fenotiplendirmesinde, aktivasyonunda ve hücre içi sitokinler, adezyon molekülleri ifadenmesinin gösterilmesinde öne çıkmaktadır.

Normal ve birçok patolojik örnekte alveolar makrofajların gerisinde kalan lenfositleri uygun şekilde görüntülenmesi ve fenotiplendirilmesi BAL sıvısında akımsitometri'nin en önemli zorluklarından biridir. Bu nedenle uygun ve etkin BAL alımıyla başlayan süreç, BAL sıvısının mukustan arındırılması, kirliliğinin azaltılmasıyla laboratuvarında devam eder.

BAL hücre analizlerinde, 10 yılı aşkın süredir akımsitometri kullanımına rağmen hala uygun antikor kombinasyonları ve kapı alma stratejileri açık değildir. BAL sıvısı fenotipik incelemelerinde odak noktası olan lenfositlerin analizi için alınacak kapının SSC/FSC'de tüm alanları kapsamasını öneren çalışmalarda az sayıdaki lenfositin kadranlara dağılan kısmının sayılmasında sıkıntılar yaşanmaktadır. Bu durumda iki renk analiz yapıldığında (CD4-CD8 gibi) kadranlardan ayrı kapılar alıp sayısal değer elde etmek mümkündür. Aslında hangi kapı alma prosedürü uygulanırsa uygulansın tüm alanlardan kapı alarak kontrol prosedürü oluşturmak hala önemini korumaktadır.

Kapı alma stratejilerinde anahtar antikor olarak CD45 (panleukogating) kullanılarak lökosit dışı debriler ve epitel hücreleri dışlanabilir.

Hedef hücre popülasyonu lenfositler olunca, uygun lenfosit kapılarının alınması değerlendirmeyi kolaylaştırmaktadır. Tanısal amaçlı BAL sıvısı akımsitometrisinde en önemli hedef, T hücreler; olduğu için T hücre alt gruplarının değerlendirilmesinde CD3 kapısını öneren yazarlar da vardır.

CD45-CD14 çalışması yapıldığında periferik kandan farklı olarak CD14'ün BAL sıvısındaki makrofaj sayısından daha az olduğu saptanabilir. Bu alveolar makrofajların tümünün CD14 eksprese etmemesinde kaynaklanan bir durumdur ve mutlaka hatırd tutulmalıdır. 45/14 görüntülerinde CD45 yoğunluğu periferik kandaki gibi lenfosit lehine bir bulgudur. Bu özellik nedeniyle ikili boyamalarda parlak (bright) CD45, lenfosit popülasyonuna işaret etmektedir. Düşük SSC, parlak CD45 ile optimal lenfosit kapısı almak kolay bir uygulamadır. Alveolar makrofajların yüksek otofluoresans verebileceği hatırd tutulmalıdır.

Adezyon moleküllerinin gösterilmesi ve hücre içi sitokin çalışmaları periferik kandan ciddi farklar göstermemektedir. Yine fagositoz ve oksidatif burst çalışmaları benzer prosedürle yapılabilir.

Yeni antikorların da uygulamaya konulmasıyla eozinofil, bazofil fenotipleme ve işlev çalışmaları tanısal amaçlı kullanılabilir.

Günümüz tıp bilimlerinde laboratuvar tetkik çeşitliliği ve erişilebilirliğinin k r edici özelliği bu alanda da kendini gösterdiğinden, tercihen hastanın klinik bilgisine sahip olmak ve hematolojik ve immünolojik problemi olabileceği gerçeğini unutmamak önemlidir.

Tüm laboratuvar çalışmalarında olduğu gibi klinik bulguların ışığında sonuçların değeri ve önemi artmaktadır. Bu özelliği ile BAL sıvısı akımsitometri incelemeleri doğrudan tanı koydurucu değil, tanıyı destekler niteliktedir (71).

3. MATERYAL ve METOD

Bu çalışma, Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda, Fakülte etik kurulu izni ve hastaların yazılı onamları alındıktan sonra Aralık 2006-Şubat 2007 tarihleri arasında yapıldı.

Anestezi süresinin yaklaşık 120 dakika olacağı düşünülen, plastik ve rekonstruktif cerrahisi planlanan ASA-I grubunda, 18-40 yaşları arasındaki toplam 30 hasta çalışmaya alındı. Malign ya da kronik inflamatuvar hastalığı, anemisi, kardiovasküler, renal, hepatik, endokrin ya da immün sistem hastalığı olan, benzodiazepin ya da opioidlerin suistimali veya bunlar ile kronik tedavi öyküsü olan hastalar çalışmaya alınmadı.

Hastalar rastgele 10'ar kişiden oluşan 3 gruba ayrıldı: Grup D: Desfluran grubu, (n:10); Grup S: Sevofluran grubu, (n:10); Grup P: Propofol (TİVA) grubu, (n:10) olarak belirlendi.

Hastalar operasyondan 60 dakika önce 10 mg İM diazepam ve 0.5 mg İM atropin ile premedike edildi. Operasyon odasına alınan hastaların EKG'si, noninvaziv sistolik arter basıncı (SAB), diastolik arter basıncı (DAB) ve periferik oksijen saturasyonu (SpO_2) monitorize edildi. Periferik damar yolu 20 G intraket ile sağlandıktan sonra anestezi indüksiyonuna başlandı. Hastaların SAB, DAB, SpO_2 ve endtidal CO_2 (ETCO₂) değerleri ile desfluran ve sevofluranın minimum alveoler konsantrasyon (MAC) ve % değerleri; başlangıç, 10., 20., 30., 40., 50., 60., 70., 80., 90., 100., 110. ve 120. dakikalarda kaydedildi. Tüm gruplarda anestezi indüksiyonunda aynı ajanlar kullanıldı. Anestezi indüksiyonunda 2-3 mg. kg^{-1} propofol (Propofol 1% Fresenius Kabi ®), 1 $mcg.kg^{-1}$ fentanil (Fentanyl citrat USP Abbott®) ve kas gevşetici olarak 0,6 $mg.kg^{-1}$ rokuronyum bromür (Esmeron Organon®) uygulandı. Hastalar, yeterli anestezi derinliği ve kas gevşemesi sağlandıktan sonra uygun endotrakeal tüp ile entübe edilerek 8-10 $ml.kg^{-1}$ tidal volüm, 10-12 /dk frekans, 4 cm H_2O PEEP (Ekspiryum sonu pozitif basınç) ve 15-20 cmH_2O pik havayolu basıncı ile otomatik (Drager Primus, AG&Co.KGaA, Germany) olarak ventile edildiler.

Anestezi idamesinde inhalasyon ajanları 1-1,5 MAC olacak şekilde (Grup D'de desfluran yaklaşık %6-9 oranında, Grup S'de sevofluran yaklaşık %2-3 oranında) verildi. Grup P'de ise propofol infüzyonu 12 $mg.kg^{-1}$ dozunda başlanarak 20 dakika sonra 9 $mg.kg^{-1}$, 40 dakika sonra 6 $mg.kg^{-1}$ ve 60 dakika sonra 4 $mg.kg^{-1}$ dozuna düşürülerek uygulandı. Anestezi idamesinde tüm hastalara %50 O_2 - %50 kuru hava karışımı total flow 4L. dk^{-1} şeklinde verildi. Gereğinde rokuronyum, 0,2 $mg.kg^{-1}$ dozunda, fentanil ise 1 $mcg.kg^{-1}$ dozunda eklendi.

Bronkoalveolar lavaj (BAL) işlemi için Karl Storz (11302 BD1, Germany) fleksibl fiberoptik bronkoskop ve ona bağlı hazneli aspiratör tüpü (suction catheter-Romsons®) kullanıldı (Resim 1).



Resim 1. Karl Storz (11302 BD1, Germany) fleksibl fiberoptik bronkskop ve ona bağı hazneli aspiratör tüpü (suction catheter-Romsons®).

Her kullanım öncesinde dezenfekte edilen fiberoptik bronkoskop entübasyon tüpünün içinden asepti ve antisepsiye uygun şartlarda geçirilerek sağ ve/veya sol bronş distallerine kadar ilerletildi. Fiberoptik bronkopun ucundan %0,9 izotonik verilerek irrigasyon yapıldı ve lavaj sıvısı hafif emilim ile hazneli aspiratör tüpüne alındı. Bu işlem, anestezi indüksiyonundan hemen sonra ve operasyon bitiminde olmak üzere iki kez yapıldı (Resim 2).



Resim 2. BAL alma işlemi.

Verilen %0,9 izotonik miktarı hiçbir hastada total 100 ml'yi geçmedi. BAL işlemi ile elde edilen mayiler, steril tüplere konularak vakit geçirilmeden pediatrik immunoloji laboratuvarına gönderildi. Gönderilen tüpler 1100 devirde 10 dakika santrifüj edildi. Tüplerin diplerindeki çökeltiden fagositoz fonksiyonu olan hücreler ayrıştırıldıktan sonra 2 adet hücre kültür kutucuğu alındı. 1. kutucuğa 350 µl inkübasyon solüsyonu ve 100 µl BAL numunesi çökeltisi ilave edildi. Bu hücre kültür kutucuğundaki karışıma “negatif kontrol” adı verildi. 2. kutucuğa 350 µl fMLP (N-formyl-met-leu-Phe) ve 100 µl BAL numunesi çökeltisi ilave edildi. Bu karışıma da “pozitif kontrol” adı verildi. Sonra her iki kutucuk 30 dakika 37° C deki su banyosunda inkübe edildi. Daha sonra 3 adet tüp alındı (5 ml'lik polisteren kapaklı tüp) ve bunlar 1, 2, 3 diye numaralandırıldı. 3. tüpe negatif kontrol tüpünden 20 µl, 20 µl staining cointing reagent (Lecam -1) ve 350 µl inkübasyon solüsyonu ilave edildi. 1. tüpe geri kalan negatif kontrol tüpünün tamamı ve 20 µl Lecam-1 ilave edildi. 2. tüp ise pozitif kontrol kutucuğunun tamamı ve 20 µl Lecam-1 ilave edilip buz banyosu içinde ışıktan koruyarak 10 dakika inkübasyona bırakıldı.

İnkübasyondan sonra her 3 tüpe de 20 µl vital DNA staining solüsyonu ilave edildi ve tekrar 5 dakika inkübasyon ortamına (buz banyosu içinde ışıktan koruyarak) bırakıldı.

Bu şekilde hazırlanan numuneler 2 saat içinde akımsitometri cihazında (Becton Dickinson immunocytometry systems, Model FACS Calibur, U.S.A) değerlendirildi (Resim 3).

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



Resim 3. Becton Dickinson immunocytometry systems, Model FACS Calibur, U.S.A.

AKIMSİTOMETRİK ANALİZ

Hücreler akimsitometri ile mavi-yeşil hareket ışıkları (488nm argon-ion lazer, vs, FACSCalibur™, CellQuest™ Yazılım) kullanılarak analiz edilirler.

Ölçüm:

FL3 kanalı içinde, sayma taneleri üzerindeki lökositlerden bölge 1 oluşturulur, fluorescence (görünmeyen ışığı emip görünür ışık verme niteliği) kullanılarak sinyal toplanır ([nokta bölge diyagramı side signal scatter (SSC)/FL3] şekil 3A, 3B).

Bölge 1 üzerinde bir kapı oluşturduktan sonra, sayma taneleri (counting beads) etrafında ikinci bir bölge (bölge 2) oluşturulur (nokta bölge diyagramı SSC/FSC, şekil 4A, 4B); sinyal toplama işlemine başlanır, fMLP ile uyarımdan sonra, kontrol numune içindeki granülositlerin miktarının pozitif kontrol numune içindeki granülositler ile kıyaslanabilmesi için tam olarak 2,000 sinyal (hücre) sayılır. Granülositlerin popülasyonu etrafında üçüncü bir bölge (bölge 3) oluşturulur (nokta bölge diyagramı SSC/FSC, şekil 5A, 5B).

Veri Değerlendirme:

Bölge 1 ve 3'deki, granülositlerin üzerinde mantıklı bir kapı oluşturduktan sonra, aşağıdaki iki parametrenin her biri negatif kontrol ve pozitif kontrol (test) numuneleri için analiz edilir:

- 1) Hücre sayısı
- 2) Forward signal scatter (FSC) sinyal ortalama değeri (sadece test numunesi için, FSC kontrol sinyali LECAM-1 kontrol numunesinden elde edilir.)

LECAM-1 sinyalinin değerlendirilmesi ayrı bir FL1 histogramında yapılır. Bu amaç için, LECAM-1 kontrol numunesi fluorescence -1 (FL1) için bir belirleyici oluşturmak için kullanılır. Bu örnekte hücrelerin yaklaşık %15'inden azı pozitifdir. Daha sonra, test numunesi içinde LECAM-1'in azalması ile saptanan aktive granülositlerin yüzdesi belirlenir. Ayrıca, FSC kontrol sinyali LECAM-1 kontrol numunesi içinde analiz edilmelidir (nokta bölge diyagramı SSC/FSC). Veri değerlendirmesi tablo 5'de özetlenmektedir.

Tablo 5. Veri değerlendirme özeti.

	Tüp No 1	Tüp No 2	Tüp No 3
Parametre 1	Hücre sayısı	Hücre sayısı	-
Parametre 2	=	FSC sinyal değerinin ortalaması	FSC sinyal değerinin ortalaması
Parametre 3	=	Aktive edilen hücrelerin yüzdesi	Aktive edilen hücrelerin yüzdesi

NOTLAR:

1. BAL numuneleri 24 saati içinde işlenmelidir. BAL işlem öncesinde oda sıcaklığında kalmalıdır.
2. Eş belirleyiciler ölçüyü kurmada faydalıdır.
3. Test protokolü, 30 dakikalık inkübasyon süresinden sonra kemotaksis işlemini araştırmaya izin verir. İnkübasyon süresini uzatarak parametreler için daha yüksek değerler elde edilebilir(hücre kültürü girişi yoluyla aktarılan hücre sayısı) (Şekil 6).
4. Kemotaktik fonksiyonu artırma veya azaltma üzerine ilaçların etkileri test edildiğinde, test edilecek ilaçlar ile birinci hücre süspansiyonunda inkübasyon yapmak faydalıdır. Bu yüzden, hücreler kemoatraktan fMLP tarafından uyarılır.

METODUN DOĞRULUĞU/HASSASİYETİ:

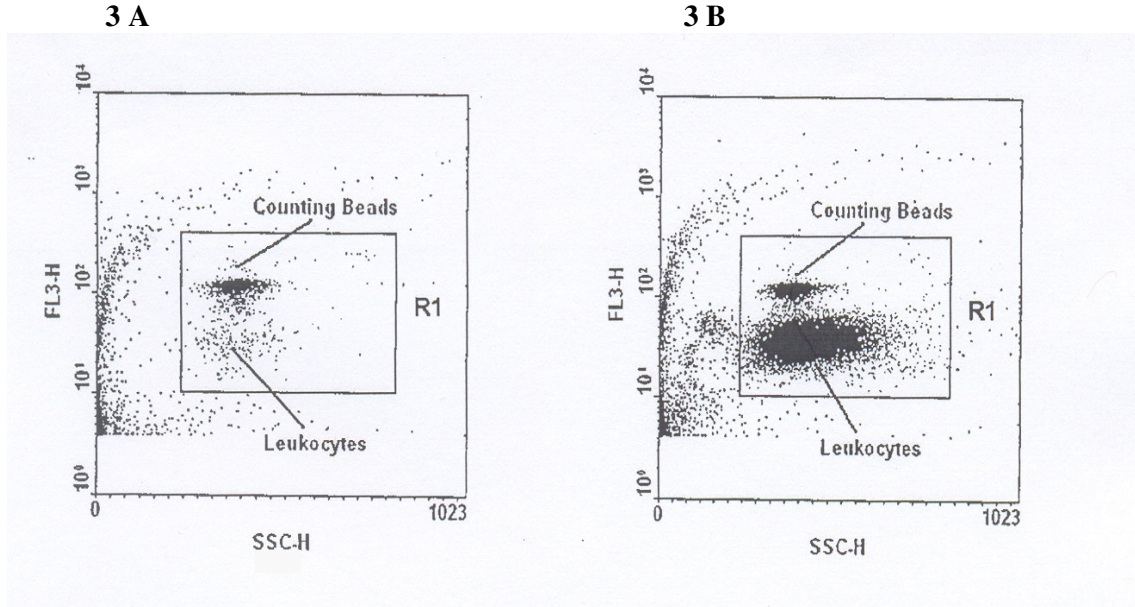
Bu incelemenin hassasiyeti/doğruluğu sağlıklı bireylerden alınan üçlü test numuneleri (fMLP ile uyarılan) üzerinde belirlenmiştir.

	Granülosit sayısı	FSC sinyalinin ortalama değeri	Aktive edilen Granülosit %'si
Değer dizesi	3,002 – 14,162	615-713	97.01 – 99.44
CV(%) ortalaması	9.1	1.9	0.2
N	15	10	10

BEKLENEN DEĞERLER:

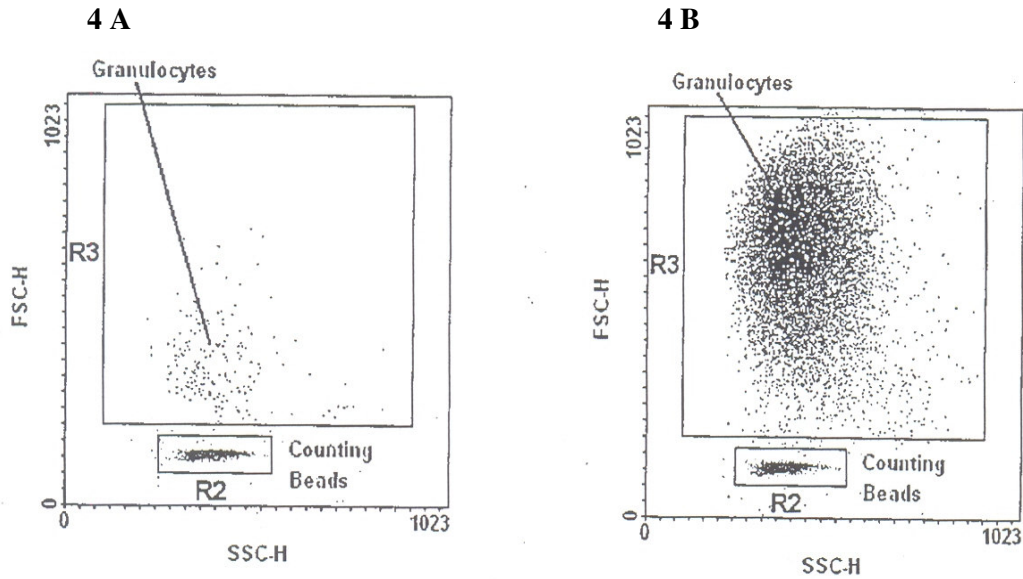
Granülositlerin kemotaktik aktivitesinin normal oranı sağlıklı deneklerden alınan taze kan numunesi üzerinden belirlenmiştir.

	Migrasyon Sonrası Granülosit sayısı	FSC sinyalin ortalama değeri	Aktive edilen Granülosit %'si
LECAM-1 Kontrol	-	250 - 450	<%10
Kontrol numunesi	100 – 1500	-	-
Test numunesi	2,500 – 15,000	500 - 750	>%90



Şekil 3. Veri toplama süresince önerilen kapı, FL3 kanalı içinde fluorescence ateşleme kullanılarak elde edilen veridir (kırmızı fluorescence > 630 nm). Bölge 1 (R 1) lökositlerin ve sayma tanelerinin üzerinde kurulmuştur.

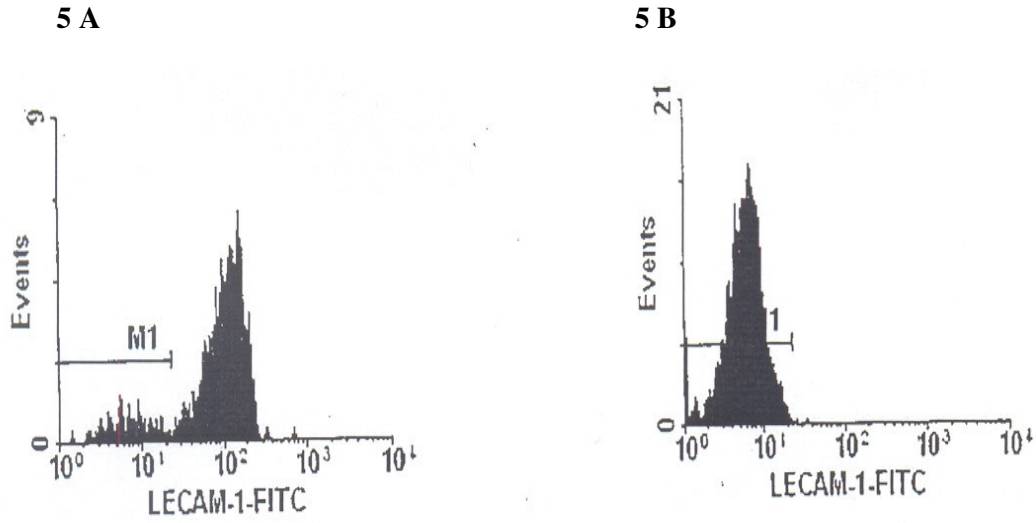
- A) Bölge 1 lökositler ve sayma taneleri üzerinde, negatif kontrol numunesi
- B) Bölge 1 lökositler ve sayma taneleri üzerinde, pozitif kontrol numunesi



Şekil 4. Veri toplama ve analizi boyunca tipik nokta bölge (SSC/FSC) görünümü, sayma taneleri (counting beads) üzerinde bölge 1 (R 1) ve bölge 2 (R 2) kapı, granüositlerin üzerinde bölge 3 (R 3)

- A) Sayma taneleri üzerinde oluşan bölge 2, granüositlerin üzerinde bölge 3, negatif kontrol numunesi
- B) Sayma taneleri üzerinde oluşan bölge 2, granüositlerin üzerinde bölge 3, pozitif kontrol numunesi

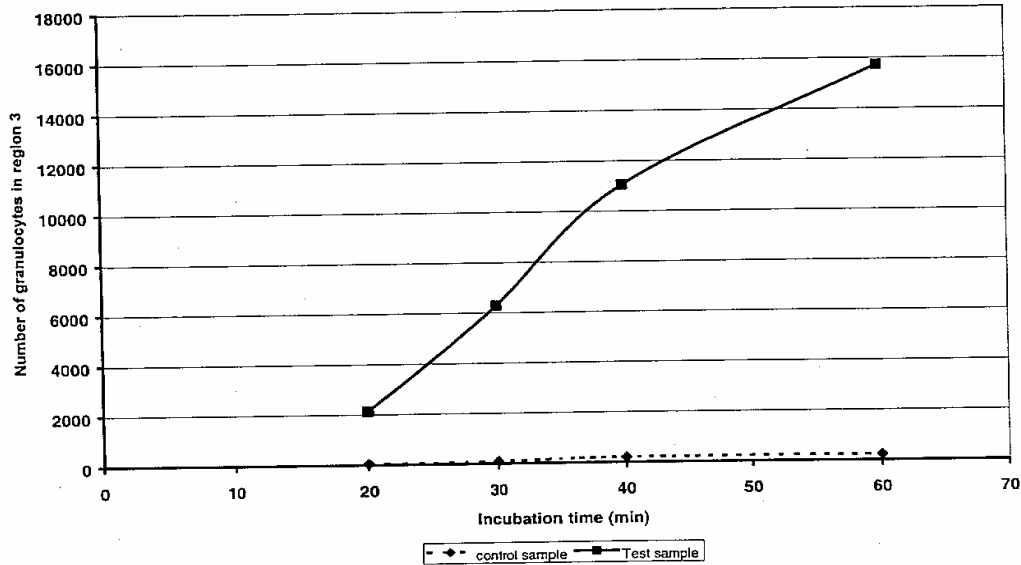
Not: Granüositlerin şekil değişikliği (FSC-H sinyal)



Şekil 5. Veri analizi süresince FL1 histogramları, bölge 1 ve 3 bileşiminde kurulan kapı.

- A) Bölge 3 (R 3) içinde granülosit popülasyonunun FL1 histogramı, LECAM-1 kontrol numunesi
- B) Bölge 3 (R 3) içinde granülosit popülasyonunun FL1 histogramı, test numunesi

Not: LECAM-1 ifadesinin azalmasını gösteren aktive edilen hücrelerin yüzdesinin artışı. FL1 yeşil floresanı karşılar (bandpass filtresi 530 +/- 15 nm)



Şekil 6. Nötrofil granülositler ile kemotaksisin hareketleri farklı zaman aralıklarında hücre kültür girişi yoluyla göç etmiş granülositlerin sayısı belirlenmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmamıza herhangi bir yandaş hastalığı olmayan ASA 1 hastalar dahil edilmiş olup, yapılan cerrahi müdahale tipleri bakımından gruplar arasında bir farklılık yok idi. Operasyon esnasında vakalarımızın hiçbirinde kan veya plazma transfüzyon ihtiyacı olmamıştır. Ortalama iki saat süren operasyonlar boyunca hastalarımızın tamamı mekanik ventilasyonun etkilerini ekarte edebilmek için akciğer koruyucu strateji (8-10 ml.kg⁻¹ tidal volüm, 10-12/dk frekans, 4 cmH₂O PEEP ve 15-20 cmH₂O pik havayolu basıncı) ile ventile edilmişlerdir.

Gruplar arasında yaş, ağırlık, cinsiyet, anestezi ve cerrahi süresi, kalp hızı, arteriyel basınç, oksijen saturasyonu (SpO₂) ve end-tidal karbondioksit bakımından anlamlı farklılık yoktu (Tablo 7). İntraoperatif olarak kullanılan fentanil dozları da gruplar arasında benzerdi.

Tablo 7. Hastaların demografik verileri ve anestezi sürelerinin karşılaştırılması.

	<i>Desfluran</i> (Grup D)	<i>Sevofluran</i> (Grup S)	<i>Propofol</i> (Grup P)
Yaş(yıl)	32.9± 9.01	30.10± 8.40	33.10 ±8.80
Ağırlık(kg)	66.6± 11.45	72.3 ±10.41	68.6± 11.47
Boy(cm)	168 ±7	170± 7	166± 7
Cinsiyet(E/K)	5/5	8/2	6/4
Anestezi süresi(dk)	129.5± 9.56	130.5± 10.66	129.5± 9.85

Grup P’de propofol verilmeden önceki bazal aktive hücre oranları (BAHO), iki saatlik propofol uygulaması sonrası bazal aktive hücre oranları ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek idi (P<0.05). Grup P’de propofol anestezisi sonrasında fMLP ile uyarılmış aktive hücre oranları (UAHO), bazal aktive hücre oranlarına göre anlamlı olarak daha yüksek idi (P<0.05).

Grup P’de propofol anestezisi verilmeden önceki fMLP ile uyarılmış ve bazal aktive hücre oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı. Aynı şekilde propofol anestezisi öncesi ile sonrası arasında fMLP ile uyarılmış aktive hücre oranları bakımından da istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu.

Grup P’de propofol anestezisi öncesi ve sonrası bazal ve uyarılmış hücre FSC sinyalleri benzerdi (Tablo 8, 9).

Tablo 8. Propofol anestezisi öncesi FSC sinyal ortalama değerleri ve aktive hücre oranları
(Ortalama $\pm$ standart sapma)

<i>FSC sinyal ortalama değerleri</i>	<i>BAHO(%)</i>	<i>FSC sinyal ortalama değerleri</i>	<i>UAHO(%)</i>
658	9	645	11
701	15	707	25
625	24	601	22
662	16	685	18
645	43	640	60
712	23	595	25
834	15	894	11
706	18	711	12
594	48	595	42
719	25	702	29
685,60$\pm$66,26	0,23$\pm$0,12^a	677,50$\pm$89,10	0,25$\pm$0,15

BAHO:Bazal aktive hücre oranları

UAHO: fMLP ile uyarılmış aktive hücre oranları

Tablo 9. Propofol anestezisinden sonra FSC sinyal ortalama değerleri ve aktive hücre oranları
(Ortalama $\pm$ standart sapma).

<i>FSC sinyal ortalama değerleri</i>	<i>BAHO(%)</i>	<i>FSC sinyal ortalama değerleri</i>	<i>UAHO(%)</i>
697	10	678	37
733	14	575	50
601	6	602	4
759	10	750	38
694	18	659	35
688	12	605	19
741	1	721	2
516	20	662	47
575	26	656	73
506	11	472	63
651,00$\pm$93,90	0,128$\pm$0,07^{a, b}	638$\pm$79,08	0,36$\pm$0,23^b

BAHO:Bazal aktive hücre oranları

UAHO: fMLP ile uyarılmış aktive hücre oranları

^{a, b} p < 0,05

Grup D’de desfluran anestezisi sonrasında fMLP ile uyarılmış aktive hücre oranları, bazal aktive hücre oranlarına göre anlamlı olarak daha yüksek idi ($P<0.05$). Grup D’de desfluran anestezisi verilmeden önceki fMLP ile uyarılmış ve bazal aktive hücre oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı. Desfluran öncesi bazal aktive hücre oranları ile desfluran uygulaması sonrası bazal aktive hücre oranları arasında anlamlı fark yoktu. Aynı şekilde desfluran anestezisi öncesi ile sonrası arasında fMLP ile uyarılmış aktive hücre oranları bakımından da istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (Tablo 10, 11).

Grup D’de anestezi öncesi ve sonrası bazal ve uyarılmış FSC sinyal değerleri benzerdi.

Tablo 10. Desfluran anestezisi öncesi FSC sinyal ortalama değerleri ve aktive hücre oranları (Ortalama $\pm$ standart sapma).

<i>FSC sinyal ortalama değerleri</i>	<i>BAHO(%)</i>	<i>FSC sinyal ortalama değerleri</i>	<i>UAHO(%)</i>
577	17	399	11
652	14	567	19
663	18	645	21
645	1	623	1
576	58	437	39
613	22	648	36
572	12	566	8
648	38	477	16
710	6	732	8
650	66	658	74
630,60$\pm$49,09	0,25$\pm$0,21	575,20$\pm$107,41	0,23$\pm$0,21

BAHO: Bazal aktive hücre oranları

UAHO: fMLP ile uyarılmış aktive hücre oranları

Tablo 11. Desfluran anestezisinden sonra FSC sinyal ortalama değerleri ve aktive hücre oranları (Ortalama $\pm$ standart sapma).

<i>FSC sinyal ortalama değerleri</i>	<i>BAHO(%)</i>	<i>FSC sinyal ortalama değerleri</i>	<i>UAHO(%)</i>
543	32	725	54
568	7	567	11
676	36	526	30
754	51	701	66
615	41	607	40
648	40	400	68
567	27	539	42
372	10	400	19
715	8	706	9
594	34	588	49
605,20$\pm$106,64	0,28$\pm$0,15*	575,90$\pm$116,30	0,38$\pm$0,21*

BAHO:Bazal aktive hücre oranları

UAHO: fMLP ile uyarılmış aktive hücre oranları

* $p < 0,05$

Grup S’de sevofluran anestezisi verilmeden önceki fMLP ile uyarılmış ve bazal aktive hücre oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı. Aynı grupta sevofluran anestezisi sonrasında da fMLP ile uyarılmış ve bazal aktive hücre oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı. Sevofluran öncesi bazal aktive hücre oranları ile sevofluran uygulaması sonrası bazal aktive hücre oranları arasında anlamlı fark yoktu. Aynı şekilde sevofluran anestezisi öncesi ile sonrası arasında fMLP ile uyarılmış aktive hücre oranları bakımından da istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (Tablo 12, 13).

Grup S’de anestezi öncesi ve sonrası bazal ve uyarılmış FSC sinyal değerleri benzerdi.

Tablo 12. Sevofluran anestezisi öncesi FSC sinyal ortalama değerleri ve aktive hücre oranları (Ortalama $\pm$ standart sapma).

<i>FSC sinyal ortalama değerleri</i>	<i>BAHO(%)</i>	<i>FSC sinyal ortalama değerleri</i>	<i>UAHO(%)</i>
692	9	699	21
679	25	700	22
668	50	721	77
676	10	673	16
640	16	560	46
512	70	477	63
657	64	691	70
509	15	513	14
607	71	625	77
514	4	544	5
615,40$\pm$75,32	0,33$\pm$0,27	620,30$\pm$89,44	0,41$\pm$0,28

BAHO:Bazal aktive hücre oranları

UAHO: fMLP ile uyarılmış aktive hücre oranları

Tablo 13. Sevofluran anestezisinden sonra FSC sinyal ortalama değerleri ve aktive hücre oranları (Ortalama $\pm$ standart sapma).

<i>FSC sinyal ortalama değerleri</i>	<i>BAHO(%)</i>	<i>FSC sinyal ortalama değerleri</i>	<i>UAHO(%)</i>
607	19	672	18
686	15	708	18
679	43	684	44
567	40	530	47
475	45	524	58
607	34	512	43
705	75	746	81
703	7	687	47
588	40	729	85
429	48	399	25
604,60$\pm$95,02	0,36$\pm$0,19	619,10$\pm$117,66	0,46$\pm$0,23

BAHO:Bazal aktive hücre oranları

UAHO: fMLP ile uyarılmış aktive hücre oranları

5. TARTIŞMA

Anestezi ve cerrahi, akut ve multifaktöriyel olarak immun sistem fonksiyonlarını değiştirmektedir (72). Anestezik ajanların ve cerrahinin, immun mekanizmalar üzerine direkt ve hormonlar tarafından yönlendirilmiş immunodepresan etkileri olabileceği pekçok çalışma ile gösterilmiştir. Bu immunodepresan etkiler, cerrahi sonrası dönemde enfeksiyon gelişiminde ve kanser cerrahisi sonrası malign hücre yayılımında rol oynayabilmektedir (73).

Nötrofiller, non-spesifik hücresel immunitenin bir komponenti olarak antibakteriyel savunma mekanizmasında çok önemli bir rol oynarlar. Mikrobiyal invazyona nötrofil cevabı, kemotaksi, adherence, fagositoz ve intraselüler öldürmeyi kapsar (74). Çalışmamızda bu cevaplardan enfeksiyona karşı vücudun non-spesifik savunmasında en erken cereyan eden olaylardan biri olan nötrofil kemotaksisi (migrasyon) üzerinde durulmuştur. Çünkü fagositik lokositlerin kemotaktik cevabı, enfeksiyona karşı savunmanın temel basamağıdır.

BAL ile elde edilen nötrofillerin kemotaktik fonksiyonları üzerine, propofol, desfluran ve sevofluranın etkileri ilk defa bu akımsitometrik çalışmada değerlendirilmiştir. Çalışmamızda propofol, iki saatin sonunda bazal aktive hücre oranlarında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalmaya neden olmuştur. Hücre oranlarındaki azalmaya karşılık, propofol anestezisi sonrasında nötrofillerin fMLP ile uyarılabilirlikleri anlamlı olarak artmıştır. Desfluran ve sevofluran gruplarında bu ajanların kullanımı, preoperatif bazal ya da fMLP ile uyarılmış aktive hücre oranları, postoperatif bazal ya da fMLP ile uyarılmış aktive hücre oranlarıyla kıyaslandığında anlamlı bir değişikliğe neden olmamıştır. Desfluran kullanımı sonrasında nötrofillerin fMLP ile uyarılabilirlikleri anlamlı olarak artarken, sevofluran ile değişiklik olmamıştır.

İnsan immun sistemine anestezik ajanların etkileri üzerine birçok çalışma vardır. Fakat çalışmaların çoğunda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Bu farklılıklar metodoloji ile ilgilidir (75).

Nötrofil aktivitesi üzerine propofolün inhibitör etkileri ile ilgili çeşitli raporlar vardır. Bu raporların çoğunda propofolün klinik olarak kullanılan konsantrasyonlarda nötrofil aktivitesini inhibe ettiği gösterilmiştir. Nötrofil fonksiyonları üzerine anestezik ilişkili immundepresif etkilerden farklı patofizyolojik mekanizmalar sorumlu tutulmaktadır. Nötrofillerde intraselüler kalsiyum konsantrasyonunun azalması propofole ait önemli bir fonksiyonel inhibisyon mekanizmasıdır (76).

Nagata ve ark.(77) sağlıklı gönüllülerin tam kanlarından izole ettikleri nötrofillerin kemotaktik fonksiyonlarına propofolün etkilerini araştırdıkları çalışmalarında, propofolün klinik dozlarda fMLP ile stimüle edilmiş nötrofil kemotaksisini inhibe ettiğini göstermişlerdir.

Skoutelis ve ark. (78) nın in vitro çalışmalarında polimorfonükleer lökositlerin kemotaktik fonksiyonları üzerine propofolün direk inhibitör etkileri olduğu rapor edilmiştir.

Propofolün, nötrofillerin hücre çatısında değişiklik ve kemotaksi için temel teşkil eden polarizasyonlarını da inhibe ettiği in vitro olarak gösterilmiştir (30).

Jensen ve ark. (31) gönüllülerin venöz kanlarından elde ettikleri nötrofillerin randomize ve kemotaktik hareketleri üzerine propofolün etkilerini in vitro olarak çalışmışlar ve propofolün klinik uyumlu dozlarda nötrofil migrasyonunu deprese ettiğini rapor etmişlerdir.

Katsuya ve ark. (74), heparinize venöz kandan elde ettikleri nötrofillerin fonksiyonları üzerine propofolün etkilerini in vitro bir sistem kullanarak araştırmışlardır. Nötrofil kemotaksisini belirlemede modifiye Boyden chamber kullandıkları çalışmalarında, propofolün klinik uyumlu dozlarda nötrofillerin kemotaksi, fagositoz ve reaktif oksijen türleri üretimini baskıladığını rapor etmişlerdir.

Chen ve ark. (79) enfeksiyon ya da doku hasarına karşı hücrel savunmada kritik bir rol oynayan makrofajların fonksiyonları üzerine propofolün etkilerini in vitro ortamda araştırmışlar ve propofolün, makrofajların kemotaktik ve fagositik aktivitelerini baskıladığını rapor etmişlerdir.

Davidson ve ark. (75) venöz kan numuneleri ile dört iv anestezi ajanına ait etkileri akımsitometrik yöntemle çalışmışlar ve propofol, thiopenton, midazolam ve ketaminin polimorfonükleer lökosit fagositozu ve oksijen serbest radikal üretimi üzerine minimal etkiye sahip olduğunu rapor etmişlerdir.

Çalışmamızda, literatür çalışmalarından farklı olarak nötrofiller BAL ile elde edilmiş olup, gerekli analizler de akımsitometrik olarak yapılmıştır. Propofol, 2 saatlik uygulama ile bazal aktive hücre oranlarında anlamlı düzeyde azalmaya neden olurken, nötrofillerin fMLP ile uyarılabilirlikleri anlamlı olarak artmıştır.

Çalışma sonuçlarımıza göre propofolün anestezi sonrasında aktif nötrofillerin yüzdesi üzerine olan baskılayıcı etkisi kemotaksi fonksiyonunu etkilememiştir. BAL içinde yer alan nötrofiller aktif olarak görünmeseler bile, fMLP gibi kemotaksiyi uyarıcı bir ajan ile karşılaşınca, kemotaksi fonksiyonu göstermişlerdir. Bu bulgu aslında aktif gibi görünmeyen nötrofillerin, fonksiyonel olarak en azından kemotaktik fonksiyon için, normal olduklarının ispatıdır. Bu bulgu bir hücrenin görünümünden çok, fonksiyonunun değerlendirilmesi gerektiğinin bir işaretidir. Yani bir ilacın etkisini değerlendirmek için morfolojik değerlendirmelerin yapıldığı araştırmalardan ziyade fonksiyonel araştırmaların yapılmasının önemini göstermektedir.

Volatil anesteziğin immun etkileri ile ilgili bilgiler, çoğunlukla yapılan in vitro çalışmalardan elde edilmiştir. Bilgilerin çoğu volatil anesteziğin, doza bağımlı olarak nötrofil fonksiyonlarını inhibe ettiği, periferik kan mononükleer hücrelerinde sitokin salınımını suprese ettiği, lenfosit proliferasyonunu azalttığı ve lenfosit apoptozisine neden olduğu yönündedir (72).

Nötrofil hareket fonksiyonu üzerine inhalasyon anestetiklerinin etkilerini çözmek için birkaç çalışma yapılmıştır. Moudgil ve ark. halotan, trikloretilen, dietil eter ve metoksifluranın insan nötrofillerinin, kemoatraktan ajana (kazein) doğru hareketini inhibe ettiklerini göstermişlerdir (80, 81). Bir başka in vitro çalışmada nitroz oksit, metoksifluran, halotan ve enfluran nötrofillerin kazeine doğru hareketini deprese ederlerken; izofluran nötrofil kemotaksisini etkilememiştir. Volatil anesteziğin ile gözlenen kemotaksi depresyon derecesi, bu ajanların lipit solubiliteleri ile paralellik göstermektedir (31, 82). Goto ve ark. (83) yetişkin Yeni Zelanda tavşanından elde ettikleri nötrofillerin kemotaktik fonksiyonları üzerine izofluran ve halotanın etkilerini çalışmışlar ve kemoatraktan kazeine doğru nötrofil hareketinin % 1.6 izofluran ile arttığını, % 1 halotane ile değişmediğini rapor etmişlerdir. Literatürde sevofluran veya desfluranın BAL ile elde edilen nötrofillerin kemotaktik fonksiyonları üzerine etkilerinin araştırıldığı akımsitometrik bir çalışmaya rastlanamamıştır.

İmmün sistem üzerine en az olumsuz etkisi olduğu savunulan inhalasyon ajanının sevofluran olduğu, sevofluranın katarakt cerrahisini takiben klinik uyumlu konsantrasyonlarda nötrofil apoptoz hızını, sitokin konsantrasyonu (IL-8, TNF α , IL-1 β) ya da nötrofil sayılarını etkilemediği gösterilmiştir (84). Bu çalışmada da sevofluran, preoperatif ve postoperatif aktive hücre oranlarında veya nötrofillerin uyarılabilirliklerinde herhangi bir değişime neden olmamıştır. Desfluran kullanımı ise nötrofillerin fMLP ile uyarılabilirliklerinde anlamlı olarak artışa yol açmıştır.

Çalışmamızın sonuçları, inhalasyon anestezisi açısından sevofluran ve desfluranın BAL hücrelerine etkilerini değerlendirme imkanı sağlamıştır. Literatür bilgileri ile uyumlu olarak bir inhalasyon anestezisi olan sevofluran, bu çalışmada BAL nötrofillerinin hem aktif hücre oranlarına hem de kemotaktik fonksiyonlarına en az etkili ajan olarak saptanmıştır. Özellikle riskli hastalarda tercih edilecek inhalasyon anestezik ajanının sevofluran olması gerektiği tezi desteklenmiştir.

Diğer bir inhalasyon anestezisi olan desfluranın, nötrofillerin kemotaktik fonksiyonu üzerine arttırıcı etkisi olması, bu ajanın akciğerlerde inflamatuvar süreçle sonuçlanabilecek, bir anestezisi uygulanmasına yol açacağının işareti olabilir. Bu nedenle desfluran, irritatif bir

inhalasyon anesteziğine neden olabilir. Desfluranın anestezi indüksiyonunda oluşturabildiği öksürük ve bronkospazmın bu bulgu ile açıklanabileceğini düşünüyoruz.

Yapılan in vivo çalışmalarda temel güçlük anesteziğe ajana özgün olan etkiler ile çok sayıdaki intraoperatif faktörün etkilerini birbirinden ayırmaktır. Bu faktörler arasında cerrahi tipi, cerrahi süresi, kan veya plazma infüzyonları, yandaş hastalıklar, mekanik ventilasyon, bazal immünolojik durum ve beslenme durumu vardır (72). Çalışmamıza herhangi bir yandaş hastalığı olmayan ASA 1 hastalar dahil edilmiş olup, yapılan cerrahi müdahale tipleri bakımından gruplar arasında bir farklılık yok idi. Operasyon esnasında vakalarımızın hiçbirinde kan veya plazma transfüzyon ihtiyacı olmamıştır. Ortalama iki saat süren operasyonlar boyunca hastalarımızın tamamı mekanik ventilasyonun etkilerini ekarte edebilmek için Takala, Kotani ve Guniz'in de kullandığı akciğer koruyucu strateji (8-10 ml.kg⁻¹ tidal volüm, 10-12/dk frekans, 4 cmH₂O PEEP ve 15-20 cmH₂O pik havayolu basıncı) ile ventile edilmişlerdir.

Azot protoksit kompleman 5a ile uyarılan nötrofillerin oksidatif yanıtını, yanıt veren nötrofillerin yüzdesini ve hidrojen peroksit yapımını azaltır (84). Bu nedenle çalışmamızda N₂O olası immünderpresif etkisini ve %100 O₂'nin toksik etkilerini ekarte edebilmek için %50-50 O₂-hava karışımı kullanılmıştır.

6. SONUÇ

Bu çalışmada, propofol'ün iki saatlik uygulanması, bazal aktive hücre oranlarında azalmaya neden olurken, nötrofillerin fMLP ile uyarılabilirliklerini arttırmıştır. Sevofluran, preoperatif ve postoperatif aktive hücre oranlarında veya nötrofillerin uyarılabilirliklerinde herhangi bir değişime neden olmazken, desfluran kullanımıyla nötrofillerin fMLP ile uyarılabilirlikleri artmıştır.

Bu çalışma, BAL nötrofilleri üzerine en az etkili ajanın sevofluran olduğunu göstermiştir. Özellikle riskli hastalarda, bu ajanın tercih edilmesi gerektiği kanaatindeyiz.

7. ÖZET

Desfluran, sevofluran veya propofol ile gerçekleştirilen anestezi uygulamasının, bronkoalveolar lavaj (BAL) materyalindeki nötrofillerin kemotaktik fonksiyonları üzerine olan etkilerini akımsitometri ile değerlendirmeyi amaçladık.

ASA I grubu, 18-40 yaş arasında, 30 hasta rastgele üç gruba (Grup D=Desfluran, Grup S=Sevofluran, Grup P=Propofol) ayrıldı. Hastalar diazepam ve atropin ile premedike edildi. Hastaların sistolik ve diastolik arter basıncı, oksijen saturasyonu ve end-tidal CO₂ değerleri ile desfluran ve sevofluranın minimum alveoler konsantrasyon ve % değerleri kaydedildi. Anestezi indüksiyonunda tüm hastalara 2-3 mg. Kg⁻¹ propofol 1 mcg.kg⁻¹ fentanil ve 0,6 mg.kg⁻¹ rokuronyum bromür uygulandı. Anestezi idamesinde inhalasyon ajanları 1-1,5 MAC olacak şekilde, propofol infüzyonu ise 12 mg.kg⁻¹ dozunda başlanıp 9, 6 ve sonunda 4 mg.kg⁻¹ dozuna düşürülerek uygulandı. Fiberoptik bronkoskopi ile indüksiyondan ve operasyon bitiminden hemen sonra bronkoalveolar lavaj yapıldı. Lavaj sıvısı hafif emilim ile hazneli aspiratör tüpüne alındı. Elde edilen mayiler steril tüplere konuldu ve akımsitometrik incelemeye alındılar.

Hastaların demografik özellikleri, anestezi/cerrahi süreleri ve hemodinamik bulgular gruplar arasında benzerdi. Grup P'de propofol verilmeden önceki bazal aktive hücre oranları (BAHO), propofol uygulaması sonrası BAHO ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek idi. Propofol anestezisi sonrasında fMLP ile uyarılmış aktive hücre oranları (UAHO), BAHO'na göre anlamlı olarak daha yüksek idi. Grup D'de desfluran anestezisi sonrasında fMLP ile uyarılmış aktive hücre oranları, bazal aktive hücre oranlarına göre anlamlı olarak daha yüksek idi.

BAL nötrofilleri üzerine en az etkili ajanın sevofluran olduğu ve özellikle riskli hastalarda, bu ajanın tercih edilmesi gerektiği kanaatindeyiz.

8. SUMMARY

We aimed to investigate the effects of anesthesia with desflurane, sevoflurane or propofol on chemotactic activity of neutrophils in bronchoalveolar lavage (BAL) material using with flowcytometry.

The study including thirty patients ages ranging from 18 to 40 with ASA class I. The patients were divided into three group (Group D=Desflurane, Group S=Sevoflurane, Group P=Propofol). All patients were premedicated with diazepam and atropin. Systolic and diastolic blood pressure, oxygen saturation, end-tidal CO₂ values and minimum alveolar concentration of desflurane and sevoflurane were recorded. Two-three mg. Kg⁻¹ propofol, 1 mcg.kg⁻¹ fentanyl and 0,6 mg.kg⁻¹ rocuronium bromur were administered to all patients in the induction of anesthesia. The anesthesia was maintained with inhalation agent (1-1,5 MAC) or propofol (the starting dose 12 mg.kg⁻¹ of propofol infusion was reduced to 9, 6 and a final 4 mg.kg⁻¹). Bronchoalveolar lavage was performed immediately after induction of anesthesia and surgical procedure by fiberoptic bronchoscope. Lavage fluid is taken into aspiration tube by soft suction. The fluids obtained were put into sterile tubes for flow cytometric evaluation.

Demographic properties, durations of anesthesia and surgery and hemodynamic parameters were similar between the groups. In group P, the base active cell ratios (BACR) before administration of propofol compared to the BACR after administration of propofol were statistically significant high. After propofol anesthesia, the fMLP-stimulated active cell ratios were significantly higher than the BACR. In group D, after desflurane anesthesia the fMLP-stimulated active cell ratios were significantly higher than the BACR.

We conclude that sevoflurane is the least effective agent on BAL neutrophils and it should be preferred especially in risky patients.

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 P0. Pulmonary Immunology and Therapeutic Interventions on the Mucosal Defence Mechanisms. European Respiratory Review 1996; 6;36, 127-62.
4. Bezdideek 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 Aiblas A, van Furth R. The Origin of Pulmonary Macrophages. Immunobiology 1982; 161:186-92.
7. Musson RA, Henson PM. Phagocytic Cells. İn 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. Rey 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 Rey Infect Dis 1981; 3:565-98.
11. Kaitreider HB. Immune Defenses of the Lung. İn 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. 3 Clin Lab Immunol 1980; 3:71-75.
13. Drutz DJ, Mills J. Immunity and Infection. İn Stites DP, Stobo, JD, Fudenberg, HH, Wells 3V (eds): Basic and Clinical Immunology, Sth 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 Rey Respir Dis 1982; 126:961-63.
16. Lawrence EC, Marti RR, Biase RM, Teague RB, Awe RJ, Wilson RK, Deaton WJ, Bloom K, Greenberg SD, Stevens PM. Increased Bronchoalveolar Ig G-Secreting Cells in Intertitial Lung Diseases. N Engl J Med 1980; 302:1186-88.
17. Hunter m. Effects of Anaesthesia on the Human Immune System. Rey. Hospital Medicine September, 1999; Vol 60, No:9.
18. Stevenson GW, Hall SC, Rudnick 5. The Effect of Anaesthetic Agents on the Numan 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. Anesthesia 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 İn 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 Ceil Cytotoxicity in the Perioperative Period. Anaesth Analg 1996; 82:492-97.
24. Yeager MP, Colcchio T, Yu CT. Morphine İnhibits Spontananeus and Cytokine Enhanced Naturel Killer Ceil Cytotoxicity in Volunteers. Anaesthesiology 1995, 83:500-8.
25. Nakagawara M, Takeshigne K, Takamatsu J. İnhibition of Superoxide Production and Ca Mobilisation in Human Neutrophils by Halothane, Enflurane and Isoflurane. Anaesthesiology 1986; 64: 4-12.
26. Heine J, Leuwer M, Scheinichen D. Flow Cytometry Evoluotion of the in Vitro İnfluence of Four I.V. Anaesthetics on Respiratory Burst of Neutrofils. Br J Anaesth 1996; 77:387-92.
27. Mobert J, Zahler S, Becker BF, Conzen PF.: İnhibition 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'Donnell NG, McSharry CP, Wilkinson PC.: Comparison of the İnhibitory Effect of Propofol, Thiopentatone and Midazolam on Neutrophit Polarisation in Vitro in the Presence or Absence of Human Serum Albumin. Br J Anaesth 1992; 69: 70-4.
31. Jensen AG, Dahigren C, Eintrei C. Propofol Decreases Random and Chemotactic Stimulated Locomotion of Numan Neutrophils İn 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 46 Minimaliy 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 Cytokin 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 Cytokin Production. Anaesthesia 1999; 54:733-8.
35. Kotani N, Hashimomto H, Sessler DI, Yatsu Y, Muraoka M Matsuki A. İntraoperative modulation of Alveolar Macrophage Function During Isofluran and Propofol Anaesthesia. Anaesthesiology 1998, 89:1125-32.
36. Kotani N, Hashimomto H, Sessler DI, Yatsu Y, Muraoka M, Matsuki A. Expression of Genes for Proinflammatory Cytokins in Alveolar Macrophage Function During Propofol and Isofluran Anaesthesia. Anaesth Analg 1999; 89:1250-6.
37. Kotani N,Hashimomto H, Sessler DI, Yatsu Y, Muraoka M, Matsuki A. Loss of Alveolar Macrophages During Anaesthesia and Operation in Humans. Anaesth Analg 1995; 8 1:1255-62.
38. Kotani N, Hashimomto H, Sessler DI, Yatsu Y, Muraoka M, Matsuki A. Volatile Anaesthetics Augment Expression of Proinflammtory Cytokines in Rat Alveolar Macrophages During Mechanical Ventilation. Anaesthesiology 1999; 91:187-97.
39. Kotani N, Hashimomto H, Sessler DI, Yatsu Y, Muraoka M, Matsuki A. Smoking Decreases Alveolar Macrophages Function During Anaesthhesia and Surgery. Anaesthesiology 2000,92:1268-77.
40. Potgiertter MB, Stolp BW, Lewis JG, Moon RE. The Effects of General Anaesthesia on Pulmonary Alveolar Macrophage Function in Humans. Anaesthesiology 1995; 83:5 16-24.

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 Desflurane 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 Gas Flow. *Anesthesiology* 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. Plasma Inorganic F Concentrations After Sevoflurane Anaesthesia in Children. *Anesthesiology* 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 Cerebrovascular Disease. *Anesthesiology* 1993; 79:704-9.
53. Tanaka SM, Tsuchida M. The Effects of Sevoflurane, Isoflurane, Halothane and Enflurane on Hemodynamic Responses During and Inhaled Induction of Anaesthesia via a Mask in Humans. *Anaesth Analg* 1996; 82:821-26.
54. Kimura T, Vatanabe S. Determination of End-Tidal Sevoflurane Concentration of Tracheal 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. Güzeldeir ME. İntravenöz Anestezikler. *Türk Anest ve Rean Cem Mecmuası* 1998;26:469-84.
61. Sebel PS, Lowdon JD. Propofol. A New Intravenous Anaesthetic. *Anesthesiology* 1989;71:260-7.
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; 59:1497-1503.48.
64. Claeys MA, Gept E. Haemodinamies 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. Pretreatmend with Topical %60 Lidocaine Tape Reduce Pain on Injection of Propofol. *Anaesth Analg* 1997, 85:672-4.
66. Norman A. Flow cytometry. *Med Phys* 7:609,1980.
67. Riley RS, Mahin EJ, Ross W. Clinical applications of flow cytometry. Chapter. 7, 325-414,1993.
68. Riley RS, Mahin EJ, Ross W. Clinical applications ASCP National Meeting Fall, Washington D.C. 3-15,1989.
69. Pilkel D, Stovel R. Flow chambers and sample handling. İn: Van Dilla MA, Dean PN, Laerum OD, Melamed MR. *Flow Cytometry: Instrumentation and Data Analysis*. London, Academic Press. 130-163,1983.
70. Gray JW, Dean PN. Display and analysis of flow cytometric data. *Annu Rev Biopys Bioeng*, 9: 509-539,1980.
71. Tekin İÖ, Broncoalveolar lavage (BAL) örneklerinde flow cytometry. Zonguldak Karaelmas Ün. Tıp Fakültesi, İmmünoloji Anabilim Dalı. 2004.
72. Jay A. Homburger, Steffen E. Meiler. Anesthesia drugs, immunity, and long-term outcome. *Curr Opin Anaesthesiol LippincottWilliams&Wilkins*. 2006;19:423-428.
73. Çelebioğlu B, Özer E. Anestezik ajanlar ve immün sistem. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı. *Anestezi Dergisi* 2003; 11(4):235-241.
74. Katsuya M, Hirohiko A, Kahoru N, Makoto S, Nobuhiro M, Hidefumi O and Yukie N. Propofol Inhibits Human Neutrophil Functions. *International Anesthesia Research Society* 1998;87:695-700.
75. Davidson AH, Boom SJ, Pearsall FJ, Zhang P and Ramsay G. Comparison of the effects of four i.v. anaesthetic agents on polymorphonuclear leucocyte function. *Br J Anaesth* 1995; 74: 315-318.
76. Kelbel I and Weiss M. Anaesthetics and immune function. *Lippincott Williams & Wilkins* 2001:685-691.
77. Nagata T, Kansha M, Irita K and Takahashi S: Propofol inhibits FMLP-stimulated phosphorylation of p42 mitogen-activated protein kinase and chemotaxis in human neutrophils. *Br J Anaesth* 2001; 86:853-8.
78. Skoutelis A, Lianou P, Papageorgiou E, Kokkinis K, Alexopoulos K, Bassaris H. Effects of propofol and thiopentone on polymorphonuclear leukocyte functions in vitro. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1994 Nov; 38(8):858-62.
79. Chen RM, Wu CH, Chang HC, Wu GJ, Lin YL, Sheu JR, Chen TL. Propofol suppresses macrophage functions and modulates mitochondrial membrane potential and cellular adenosine triphosphate synthesis. *Anesthesiology* 2003;98:1178-85.
80. Moudgil GC, Gordon J, Forrest JB. Comparative effects of volatile anaesthetic agents and nitrous oxide on human leucocyte chemotaxis in vitro. *Can Anaesth Soc J*. 1984 Nov; 31(6):631-7.
81. Moudgil GC, Allan RB, Russel RJ, Wilkinson PC. Inhibition, by anaesthetic agents, of human leucocytis locotion towards the chemical attractanst. *Br J Anaesth* 1977;49:97-104.
82. Moudgil GS, Gordon J, Forrest JB. Comparative effect of volatile anaesthetic agents and nitrous oxide on human leucocytic chemotaxic in vitro. *Can Anaesh Soc J*. 1984;31:631-637.

83. Goto Y, Ho SL, McAdoo J, et al. General versus regional anaesthesia for cataract surgery: effects on neutrophil apoptosis and the postoperative proinflammatory state. *Eur J Anaesthesiol* 2000; 17:474-480.
84. Dagan D, Segal S. Effect of anaesthesia on the immune system suppression of the immunogenic capacity of macrophages and lymphocyte transformation. *Immunol Invest* 1989;18:975-9.

TEŞEKKÜR

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon ABD’ daki eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım değerli öğretim üyelerim; Prof. Dr. Şeref OTELCİOĞLU, Prof. Dr. Selmin ÖKESLİ, Doç. Dr. Sema TUNCER, Doç. Dr. Alper YOSUNKAYA, Doç. Dr. Cemile ÖZTİN ÖĞÜN, Doç. Dr. Ruhiye REİSLİ, Doç. Dr. Jale Bengi ÇELİK, Doç. Dr. Ateş DUMAN, Yrd. Doç. Dr. Aybars TAVLAN, Yrd. Doç. Dr. Ahmet TOPAL, Yrd. Doç. Dr. Gamze SARKILAR, Yrd. Doç. Dr. Tuba Berra ERDEM ve Yrd. Doç. Dr. Hale ÇÖLLÜ BORAZAN’a, bu çalışmanın yürütülmesinde yol gösterici, yardımcı ve destekleyici tutumlarından dolayı tez danışmanım, değerli hocam Yrd.Doç.Dr.Atilla EROL’a, katkılarından dolayı Doç. Dr. İsmail REİSLİ’ye teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

İhtisasım süresince birlikte çalıştığım araştırma görevlisi arkadaşlarıma, anestezi teknisyeni, reanimasyon ünitesi ve ağrı bilim dalı hemşire-personellerine, İmmünoloji Laboratuvarı Teknisyeni Reyhan KARA ve personelimiz Kenan SAVAŞIR’a teşekkür ederim.

İhtisasım süresinde desteklerinden dolayı eşim Zeynep ACAT, oğlum Akın, kızım Elifsu’ya ve tüm aileme sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Cevdet ACAT